



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

***«ΠΕΡΙΠΡΩΚΤΙΚΗ ΚΙ ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN
ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ»***

ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

***«ΠΕΡΙΠΡΩΚΤΙΚΗ ΚΙ ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN
ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ»***

ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

2023

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

Ημερομηνία αίτησης του κ. Τριανταφυλλάκη Ιωάννη: 21-9-2018

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 876^α/18-12-2018

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Κατσάνος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

Μέλη:

Χριστοδούλου Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

Αλμπάνη Ελένη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Πατρών

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 26-2-2019

«Περιτρωκτική και επιπλεγμένη εντερική νόσος σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn στη Βορειοδυτική Ελλάδα»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1075^α/26-9-2023

1. Κατσάνος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Χριστοδούλου Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Αλμπάνη Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσηλευτικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών
4. Βλάχος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Κατσάνος Ανδρέας, Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας-Γλαυκώματος του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Σαρίδη Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Νοσηλευτικής, με έμφαση στη Φροντίδα Χρονίως Πασχόντων του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
7. Φραδέλος Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Κλινικής Νοσηλευτικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 28-11-2023

Ιωάννινα 18-04-2024

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

Αικατερίνη Λαγού

*Αφιερώνω την διατριβή μου στην
λατρεμένη μου κόρη Χρυσούλα,
στην σύζυγό μου Σοφία , στους
γονείς μου και τον αδερφό μου...
τους “βράχους” μου.*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αν θες να πας γρήγορα, πήγαινε μόνος σου. Αν θες να πας μακριά, πήγαινε με παρέα!

(Αφρικανική Παροιμία)

Ολοκληρώνοντας την διδακτορική διατριβή μου , νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά τους ανθρώπους που συνέβαλλαν σε αυτή τη προσπάθεια.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον επιβλέποντα Καθηγητή, κ. Κατσάνο Κωνσταντίνο, Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την εμπιστοσύνη ,την υποστήριξη ,την παρότρυνση και την καθοδήγησή του. Αποτελεί για μένα τον άνθρωπο που φέρει όλα τα χαρίσματα του Δασκάλου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου τον Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Χριστοδούλου Δημήτριο, για την επιστημονική και ηθική αρωγή του κατά την εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά και ξεχωριστά την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Πατρών και μέλος της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, κα Αλμπάνη Ελένη , που αποτέλεσε και αποτελεί σε όλη την διαδρομή μου πηγή έμπνευσης , δύναμης , υπομονής και επιμονής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επίκουρο Καθηγήτρια του τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κα. Σαρίδη Μαρία, για την συνδρομή της , την επιστημονική της υποστήριξη και καθοδήγηση . Η εμπειρία της ήταν κομβική σε όλη αυτή τη διαδρομή.

Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους , τους υποψήφιους διδάκτορες και το προσωπικό της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, αλλά και του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων “ΧΑΤΖΗΚΩΣΤΑ” για την ουσιαστική βοήθεια και υποστήριξη τους.

Τριανταφυλλάκης Λεων. Ιωάννης

Ιωάννινα 2023

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες	7
Θεωρητικό μέρος	10
Εισαγωγή.....	11
Κεφάλαιο 1ο Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΙΦΝΕ) – Επιδημιολογικά στοιχεία	13
1.1 Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΙΦΝΕ)	13
1.1.1 Ελκώδης κολίτιδα	14
1.1.2 Νόσος του Crohn.....	15
1.1.3 Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα.....	16
1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία	18
1.2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία σε διεθνές επίπεδο	18
1.2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία για τον Ελληνικό χώρο.....	20
Κεφάλαιο 2ο Παθοφυσιολογία, αιτιολογία, κλινικές εκδηλώσεις, επιπλοκές και θεραπεία της νόσου.....	22
2.1 Παθοφυσιολογία.....	22
2.2 Αιτιολογικοί παράγοντες και παράγοντες κινδύνου των ΙΦΝΕ.....	24
2.2.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου.....	24
2.2.1.1 Κάπνισμα.....	24
2.2.1.2 Σκωληκοειδεκτομή	26
2.2.1.3 Διατροφική επίδραση στην ΙΦΝΕ	27
2.2.1.4 Φαρμακολογικοί παράγοντες.....	28
2.2.1.5 Συνθήκες υγιεινής.....	29
2.2.2 Περιγεννητικοί παράγοντες.....	30
2.2.3 Οικογενειακό ιστορικό της νόσου	31
2.2.4 Γενετικοί παράγοντες.....	31
2.2.5 Άλλοι παράγοντες.....	32
2.3 Κλινικά χαρακτηριστικά των ΙΦΝΕ	33
2.4 Επιπλοκές των ΙΦΝΕ	36
2.5 Θεραπεία των ΙΦΝΕ.....	38
2.5.1 Συντηρητική αντιμετώπιση	38
2.5.2 Χειρουργική αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ.....	40
2.6 Εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ.....	46
Κεφάλαιο 3ο Περιπρωκτική νόσος στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου	48
3.1 Επιδημιολογία	49
3.1 Παράγοντες κινδύνου για περιπρωκτική νόσο σε ασθενείς με ΝΚ.... Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.	
3.2 Ταξινόμηση και διάγνωση.....	50

3.3	Εκδηλώσεις	52
3.3.1	Δερματικά ράκη και αιμορροΐδες	52
3.3.2	Πρωκτικές ραγάδες	53
3.3.3	Συρίγγια και αποστήματα.....	54
3.3.4	Περιπρωκτική στένωση και καρκίνος	55
3.4	Διαφορική διάγνωση.....	56
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		57
Κεφάλαιο 4 ^ο Μεθοδολογία της μελέτης.....		58
4.1	Σκοπός	58
4.2	Σχεδιασμός της έρευνας.....	59
4.3	Μεταβλητές καταγραφής	59
4.4	Στατιστική επεξεργασία των δεδομένων	59
4.5	Ηθική και δεοντολογία	59
Κεφάλαιο 5 ^ο Αποτελέσματα		60
5.1	Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών του δείγματος.....	60
5.2	Χαρακτηριστικά ασθενών με ΙΦΝΕ	87
Κεφάλαιο 6 ^ο Συζήτηση		109
Βιβλιογραφία		114
Παράρτημα Εικόνων.....		136
Παράρτημα Πινάκων		136
Έντυπο συγκατάθεσης Επιστημονικής Επιτροπής..... για τη διεξαγωγή της μελέτης.....		Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.

Θεωρητικό μέρος

Εισαγωγή

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ), που συμπεριλαμβάνει την ελκώδη κολίτιδα και την νόσο του Crohn, είναι μια χρόνια και υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος που σχετίζεται κυρίως με τον εντερικό σωλήνα (1). Η διάκριση μεταξύ νόσου του Crohn και ελκώδους κολίτιδας είναι σημαντική και θα μπορούσε να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην επιλογή, τον τύπο και το χρόνο χειρουργικής επέμβασης που σχετίζεται με τη νόσο, την πορεία της νόσου, την πρόγνωση και την ιατρική θεραπεία (2). Παρόλα αυτά, 10% έως 15% των ασθενών με κολίτιδα δεν μπορούν να ταξινομηθούν ως έχοντες ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn μετά την εφαρμογή αυστηρών κλινικών, ενδοσκοπικών, ακτινολογικών και ιστολογικών κριτηρίων, ορίζοντας μια ενδιάμεση κατάσταση γνωστή ως μη ταξινομημένη κολίτιδα ή αδιευκρίνιστη κολίτιδα (3).

Η ΙΦΝΕ επηρεάζει ένα ευρύ φάσμα του πληθυσμού, συμπεριλαμβανομένων παιδιών, ενηλίκων και ηλικιωμένων ατόμων, ανεξάρτητα από τη γεωγραφική περιοχή ή το εθνικό υπόβαθρο αυτών (4).

Η αιτιολογία της παραμένει άγνωστη, αν και πιστεύεται ότι οφείλεται σε διαταραχές στο ανοσοποιητικό σύστημα και στη μικροχλωρίδα που προκαλούνται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών παραγόντων κινδύνου και περιβαλλοντικών εκθέσεων (5).

Η νόσος επηρεάζει κυρίως τη γαστρεντερική οδό, με την ελκώδη κολίτιδα να επηρεάζει τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου και τη νόσο του Crohn να προκαλεί διατοιχωματική φλεγμονή σε οποιοδήποτε μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα, από το στόμα έως τον πρωκτό (6). Ωστόσο, οι εξωεντερικές εκδηλώσεις που αφορούν το δέρμα, το μυοσκελετικό σύστημα, τα μάτια και άλλα όργανα δεν είναι σπάνιες (6). Οι εξωεντερικές αυτές εκδηλώσεις υπολογίζεται ότι επηρεάζουν περίπου το 6% έως 47% των ενηλίκων ασθενών και περίπου το 25% έως 29% των παιδιατρικών ασθενών με ΙΦΝΕ. Ένας ασθενής είναι δυνατό να επηρεαστεί από πολλές εξωεντερικές εκδηλώσεις συγχρόνως, δεδομένου ότι η παρουσία μιας τέτοιας εκδήλωσης αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης άλλων τέτοιων εξωεντερικών εκδηλώσεων. Οι δε εξωεντερικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν πριν από τη διάγνωση της ΙΦΝΕ, κάτι το οποίο συμβαίνει στο 25,8% των περιπτώσεων. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ με ιστορικό καπνίσματος, περιπρωκτική νόσο του Crohn και προσβολή του παχέος εντέρου διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης τέτοιου είδους εκδηλώσεων (7).

Τα τυπικά σημεία και συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, τόσο της ελκώδους

κολίτιδας όσο και της νόσου του Crohn περιλαμβάνουν διάρροια, έπειξη για αφόδευση, κοιλιακό άλγος, γαστρεντερική αιμορραγία, απώλεια βάρους και υποσιτισμό (8). Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν τη στένωση και απόφραξη του εντέρου, τη διάτρηση, τη δημιουργία συρίγγιου και αποστημάτων στη νόσο του Crohn και τη διάτρηση του εντέρου και το τοξικό megacolon στην ελκώδη κολίτιδα (8). Ως αποτέλεσμα των επαναλαμβανόμενων κλινικών εκδηλώσεων της νόσου, οι ασθενείς συχνά αναφέρουν κακή ποιότητα της σχετιζόμενης με την υγεία ζωής (HRQoL) (8).

Η φυσική ιστορία τόσο της ελκώδους κολίτιδας όσο και της νόσου του Crohn μπορεί να ποικίλλει, από ήπια ασθένεια με παρουσία λίγων συμπτωμάτων έως επιλεγμένη ασθένεια με στενώσεις και συρίγγια. Για παράδειγμα, όπως αναφέρεται από τους Agrawal και συν. (2021), σε μια Γαλλική πληθυσμιακή μελέτη με περιστατικά νόσου του Crohn, η αθροιστική πιθανότητα περιπρωκτικής νόσου του Crohn κυμαινόταν μεταξύ 11% και 19%, 1-10 χρόνια μετά τη διάγνωση. Οι συγγραφείς αναφέρουν επίσης μια Ασιατική μελέτη που διεξήχθη με τη συμμετοχή 983 ασθενών με νόσο του Crohn, στην οποία στο 41% των ασθενών εμφανίστηκε στένωση του εντέρου ή διεισδυτική νόσος και στο 25% των ασθενών περιπρωκτική νόσος (9). Επιπρόσθετα, σύμφωνα με εκτιμήσεις σε ένα δεδομένο έτος, περίπου το 3%–5% των ασθενών με νόσο του Crohn θα χρειαστούν σχετιζόμενη με τη νόσο χειρουργική επέμβαση (10). Για να σταματήσει αυτή η φυσική εξέλιξη της νόσου και να αποτραπεί η ανάγκη για χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να εφαρμοστεί θεραπευτική αγωγή πριν από την εμφάνιση μόνιμης βλάβης του εντέρου και την επακόλουθη αναπηρία (10).

Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στη διερεύνηση και καταγραφή όλων των δεδομένων σχετικά με τους υπό παρακολούθηση πάσχοντες από περιπρωκτική ή επιλεγμένη εντερική νόσο ασθενείς με ΙΦΝΕ καθώς και η καταγραφή όλων των θεραπευτικών παρεμβάσεων και πιθανών επιπλοκών που δύνανται να επέλθουν μετά, οι οποίες έχουν άμεση επίδραση στη σωματική τους αρτιότητα, την ικανότητα για εργασία και έχουν συνολική επίδραση στην ποιότητα ζωής τους και πιθανά και στο προσδόκιμο επιβίωσής τους. Ο στόχος είναι να δημιουργηθεί μία από τις μεγαλύτερες σειρές ασθενών με ΙΦΝΕ που έχουν μελετηθεί για το σκοπό αυτό με τις κατάλληλες παραμέτρους.

Κεφάλαιο 1ο

Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΙΦΝΕ) – Επιδημιολογικά στοιχεία

1.1 Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΙΦΝΕ)

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) περιλαμβάνει μια ομάδα ετερογενών νόσων, με προοδευτική και απρόβλεπτη πορεία (11), που συνεπάγονται χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα (12).

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΙΦΝΕ στις δυτικές χώρες ακολουθεί ανοδική πορεία από τις αρχές του εικοστού αιώνα, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες, παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών, όταν υιοθετήθηκαν δυτικοποιημένες συνήθειες ζωής και διατροφής (13). Συγκεκριμένα, υπολογίζεται ότι περισσότερα από 1,2 εκατομμύρια άτομα στη Βόρεια Αμερική επηρεάζονται από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (14).

Παρόλο που η ακριβής αιτία της ΙΦΝΕ παραμένει ασαφής, είναι γενικά αποδεκτό ότι η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική, περιλαμβάνοντας τη γενετική προδιάθεση, τη δυσλειτουργία του βλεννογόνου φραγμού, διαταραχές στη μικροχλωρίδα του γαστρεντερικού συστήματος, διαταραχές στις ανοσολογικές αποκρίσεις, περιβαλλοντικούς παράγοντες και παράγοντες σχετιζόμενους με τον τρόπο ζωής (1).

Η ΙΦΝΕ επηρεάζει όλες τις ηλικίες, από την πρώιμη παιδική ηλικία έως την ώριμη ενήλικη ζωή, αν και περισσότερα από το 80% των νέων περιπτώσεων διαγιγνώσκονται στη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία της ζωής (15).

Παρά τις σημαντικές προόδους που έχουν συντελεστεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών στη θεραπεία της ΙΦΝΕ, περίπου το 30% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται κυρίως στους anti-TNF α παράγοντες, ενώ και ακόμη και μεταξύ εκείνων που ανταποκρίνονται, υπολογίζεται πως έως και 10% θα σταματήσουν να ανταποκρίνονται στο φάρμακο κάθε χρόνο (16). Επιπλέον, τα τρέχοντα φάρμακα για την ΙΦΝΕ σχετίζονται με σημαντικές μολυσματικές και νεοπλασματικές παρενέργειες. Από τα παραπάνω καθίσταται σαφές ότι η ανάπτυξη και η εφαρμογή πολύ αποτελεσματικών φαρμάκων ή συνδυασμών φαρμάκων με ευνοϊκά προφίλ παρενεργειών για τους ασθενείς είναι μια σημαντική, ανεκπλήρωτη ανάγκη (16).

1.1.1 Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) είναι ένας υποτύπος της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΙΦΝΕ) και η πορεία της χαρακτηρίζεται από περιόδους εξάρσεων και υφέσεων (17). Η νόσος ήταν γνωστή από τον 19ο αιώνα, ενώ η πρώτη περιγραφή αυτής αποδίδεται στον Samuel Wilks. Μάλιστα έως το 1909, είχαν ήδη περιγράψει εκατοντάδες περιπτώσεις στα νοσοκομεία του Λονδίνου (18).

Η παθογένεσή της δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά αναγνωρίζεται ως μια μη φυσιολογική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του γαστρεντερικού έναντι της μικροχλωρίδας του εντέρου που επηρεάζεται από τη γενετική προδιάθεση και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες (17).

Η ΕΚ επηρεάζει 1 στα 200 έως 1 στα 400 άτομα στις δυτικές χώρες και η παγκόσμια επίπτωση και ο επιπολασμός της αυξάνονται (19). Ο επιπολασμός της ΕΚ είναι πολύ μεγαλύτερος από αυτόν της νόσου του Crohn. Η Βόρεια Αμερική και η Βόρεια Ευρώπη έχουν τα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού και επίπτωσης της ΕΚ. Τα ποσοστά επίπτωσης της νόσου ποικίλλουν μεταξύ εννέα και είκοσι περιπτώσεων ανά 100.000 άτομα ετησίως, ενώ τα ποσοστά επιπολασμού αυτής κυμαίνονται μεταξύ 156 και 291 περιπτώσεων ανά 100.000 άτομα (20). Επίσης, η ελκώδης κολίτιδα επηρεάζει ίσο ποσοστό ανδρών και γυναικών (21).

Αν και η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζει ήπια έως μέτρια εξέλιξη, περίπου 10% έως 15% των ασθενών παρουσιάζουν σοβαρή εξέλιξη της νόσου με σημαντική νοσηρότητα, με συχνές εξάρσεις της νόσου και νοσηλείες (19). Τα συμπτώματα τόσο της νέας νόσου όσο και των επαναλαμβανόμενων εξάρσεων αυτής συνήθως συνίστανται σε κοιλιακό άλγος, αιματηρή και/ή βλενώδη διάρροια. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστούν απώλεια βάρους, ταχυκαρδία, πυρετός, αναιμία και διάταση του εντέρου (22). Επίσης, οι επιπλοκές της μη ελεγχόμενης ΕΚ περιλαμβάνουν τον υποσιτισμό, την αναιμία, εντερικές λοιμώξεις, τον καρκίνο του παχέος εντέρου, τη σήψη, το τοξικό megacolon, τη διάτρηση, τη μειωμένη ποιότητα ζωής και το θάνατο (23).

Η νόσος επηρεάζει κάθε τομέα της ζωής και την ψυχοκοινωνική λειτουργία των ασθενών (24) και μπορεί να επιμείνει για δεκαετίες, αν δεν ταλαιπωρεί τους ασθενείς δια βίου, με αποτέλεσμα υψηλό ιατρικό κόστος, μειωμένη παραγωγικότητα στο χώρο εργασίας και ουσιαστική υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των πασχόντων (25).

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΕΚ χρειάζονται μόνο φάρμακα για τον έλεγχο των συμπτωμάτων τους. Όταν εμφανίζεται σοβαρή αιμορραγία, απόφραξη ή ογκογένεση,

απαιτείται χειρουργική θεραπεία (26).

1.1.2 Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια χρόνια, κοκκιωματώδης, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (27), η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά ως «περιφερειακή ειλεΐτιδα» από τους Crohn, Ginzburg και Oppenheimer σε μια σειρά περιπτώσεων που παρουσιάστηκαν στην ετήσια συνάντηση της Αμερικανικής Ιατρικής Εταιρείας το 1932 (28).

Η νόσος μπορεί να επηρεάσει ολόκληρο το γαστρεντερικό σωλήνα και τα εξωεντερικά όργανα. Οι ασθενείς τυπικά παρουσιάζουν διατοιχωματική, διεισδυτική νόσο του τελικού ειλεού ή του παχέος εντέρου (27).

Η νόσος έχει αξιοσημείωτο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ασθενούς (29) και σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και δυνητικά αυξημένη θνησιμότητα, με υψηλή επιβάρυνση νοσηλειών και χειρουργικών επεμβάσεων, μειωμένη παραγωγικότητα εργασίας και αναπηρία (30). Τα πιο κοινά συμπτώματα αυτής περιλαμβάνουν το κοιλιακό άλγος, τη διάρροια, την αιμορραγία από το ορθό, την απώλεια βάρους, τον πυρετό και την κόπωση (29). Η εξωεντερική φλεγμονή εκδηλώνεται συχνά στα μάτια, το συκώτι, το δέρμα και τις αρθρώσεις, αντανακλώντας τη συστηματική φύση αυτής της εξουθενωτικής νόσου (29). Εκτός από τα παραπάνω, στο 50% των ασθενών εμφανίζονται επιπλοκές της νόσου του Crohn, συμπεριλαμβανομένων στενώσεων, συριγγίων και αποστημάτων, ενώ επίσης, το 50% των ασθενών χρειάζεται χειρουργική επέμβαση εντός 10 ετών από τη διάγνωση (31).

Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου παρατηρείται στη Βόρεια Αμερική, το Ηνωμένο Βασίλειο και τη Βόρεια Ευρώπη (32). Η νόσος έχει τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού στις δυτικές χώρες, με κορυφαία επίπτωση στην εφηβεία και τη νεαρή ενήλικη ζωή (27). Επίσης, η επίπτωση και ο επιπολασμός της νόσου του Crohn αυξάνονται παγκοσμίως, με την ετήσια αύξηση της επίπτωσης να κυμαίνεται από 4% έως 15% κατά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες (33).

Τα τελευταία χρόνια, έχουν συντελεστεί σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου του Crohn, ιδίως μέσω της αποκάλυψης της γενετικής αρχιτεκτονικής της προδιάθεσης στη νόσο, της ανώμαλης ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή, και των ανωμαλιών του μικροβιώματος και του μεταβολισμού του εντέρου.

Ωστόσο, παρά τις εξελίξεις αυτές, οι καθοριστικοί παράγοντες της πορείας της νόσου καθώς και οι προγνωστικοί παράγοντες για την ανταπόκριση στη θεραπεία παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι (34).

Η διάγνωση της νόσου του Crohn βασίζεται σε έναν συνδυασμό απεικονιστικών, ενδοσκοπικών και παθολογοανατομικών ευρημάτων που καταδεικνύουν εστιακά, ασύμμετρα, διατοιχωματικά ή κοκκιωματώδη χαρακτηριστικά. Η εντερογραφία αξονικής τομογραφίας κοιλίας (Abdominal Computed tomography enterography) είναι η προτιμώμενη ακτινολογική μελέτη πρώτης γραμμής που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της νόσου του Crohn του λεπτού εντέρου (35).

Τέλος, όσον αφορά τη διαχείριση της νόσου του Crohn, η βέλτιστη προσέγγιση ενσωματώνει τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών, την προτίμηση αυτών καθώς και κλινικούς παράγοντες στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Η θεραπεία πρώτης γραμμής αποτελείται γενικά από στεροειδή για την ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων κατά την έναρξη της θεραπείας με παράγοντες που στοχεύουν στον παράγοντα νέκρωσης όγκωνάλφα. Άλλες θεραπείες μπορεί να περιλαμβάνουν μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των IL-12/23 ή της ιντεγκρίνης α4β7, ανοσοτροποποιητές, συνδυαστικές θεραπείες ή χειρουργική επέμβαση. Ο αποτελεσματικός έλεγχος της φλεγμονής μειώνει τον κίνδυνο διεισδυτικών επιπλοκών (όπως ενδοκοιλιακά αποστήματα και συρίγγια), αν και περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς θα αναπτύξουν επιπλοκές που απαιτούν χειρουργική επέμβαση (36). Ειδικά για τους ασθενείς με νόσο του λεπτού εντέρου, περιπρωκτικά συρίγγια ή με διάγνωση μεταξύ 45 και 59 ετών ο κίνδυνος χειρουργικής επέμβασης φαίνεται να είναι αυξημένος (27).

1.1.3 Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα

Η αδιευκρίνιστη κολίτιδα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1978 από τον Price, με τον όρο να προορίζεται αρχικά για τους ασθενείς με κεραυνοβόλο κολίτιδα που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή, με το προκύπτον παθολογικό δείγμα να καταδεικνύει αλληλεπικαλυπτόμενα ιστολογικά χαρακτηριστικά τόσο της νόσου του Crohn όσο και της ελκώδους κολίτιδας (37).

Από τότε, οι παθολόγοι συνέχισαν να χρησιμοποιούν τον ορισμό αυτό για την περιγραφή μιας ποικιλίας διαφορετικών κλινικών και παθολογικών καταστάσεων έως ότου η τρέχουσα ταξινόμηση από την επιτροπή εργασίας του Μόντρεαλ επέκτεινε τον όρο για να συμπεριλάβει ασθενείς με IFNE χωρίς σαφή διάγνωση είτε ελκώδους κολίτιδας είτε νόσου

του Crohn βάσει δειγμάτων κολεκτομής. Ασθενείς με κλινικές και ενδοσκοπικές ενδείξεις για ΙΦΝΕ, συμπεριλαμβανομένων των ενδοσκοπικών βιοψιών, αλλά χωρίς διακριτικά χαρακτηριστικά είτε για ελκώδη κολίτιδα είτε για νόσο του Crohn περιγράφονται ως έχοντες αδιευκρίνιστη κολίτιδα (38).

Έχει καταδειχθεί ότι οι ασθενείς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα έχουν πιο σοβαρή κλινική πορεία, συμπεριλαμβανομένων της αυξημένης συχνότητας υποτροπής, της σοβαρότητας της υποτροπής και της μεγαλύτερης πιθανότητας κολεκτομής και αποτυχίας του ασκού. Τα επιδημιολογικά δεδομένα καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η αναλογία αρσενικών προς θήλεα στο IC είναι 1. Το οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ και καρκίνου του παχέος εντέρου είναι παρόμοιο στο IC όπως και στη νόσο του Crohn.

Η αδιευκρίνιστη κολίτιδα δεν είναι μια ξεχωριστή νοσολογική οντότητα και, επομένως, δεν έχει διαγνωστικά κριτήρια. Αντίθετα, θα πρέπει να θεωρείται ως ενδιάμεση διάγνωση μέχρις ότου περαιτέρω κλινικές, ακτινολογικές ή παθολογικές πληροφορίες ή δεδομένα παρακολούθησης, επιτρέψουν την οριστική ταξινόμηση του πραγματικού τύπου ΙΦΝΕ του ασθενούς (39).

Η προσωρινή αυτή διάγνωση δίνεται σε περίπου 10-20% των ασθενών με ΙΦΝΕ (40). Αν και πολλοί από τους ασθενείς αυτούς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα εξελίσσονται τελικά σε μοτίβα συμβατά με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, περίπου το 20-60% αυτών διατηρεί τη διάγνωση της αδιευκρίνιστης κολίτιδας, για 5-10 χρόνια ή και περισσότερο μετά τη διάγνωση (41).

Όσον αφορά τις θεραπευτικές επιλογές, οι περισσότεροι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με αδιευκρίνιστη κολίτιδα αντιμετωπίζονται παρόμοια με εκείνους με ελκώδη κολίτιδα και οι θεραπευτικές επιλογές βασίζονται στη σοβαρότητα της νόσου. Άλλοι αντιμετωπίζονται με παρόμοιο τρόπο με εκείνους που πάσχουν από νόσο του Crohn εάν υπάρχουν χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν νόσο του Crohn, συμπεριλαμβανομένων των ραγάδων και των δερματικών ρακών. Στο ιατρικά ανθεκτική αδιευκρίνιστη κολίτιδα, οι επιλογές χειρουργικής θεραπείας είναι περιορισμένες και περιλαμβάνουν την ολική πρωκτοκολεκτομή και την ειλεοπρωκτική αναστόμωση με κατασκευή θύλακου, με τους σχετικούς παράγοντες κινδύνου και τις επιπλοκές (2).

1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

1.2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία σε διεθνές επίπεδο

Κατά τον 20ο αιώνα, η ΙΦΝΕ θεωρήθηκε ως ασθένεια του δυτικού κόσμου, και σύμφωνα με την επικρατούσα θεωρία η ΙΦΝΕ θεωρούνταν ότι εμφανίστηκε λόγω αλληλεπίδρασης της κοινής γενετικής ευαισθησίας με τις περιβαλλοντικές εκθέσεις του δυτικού τρόπου ζωής. Στον δυτικό κόσμο, η επίπτωση της ΙΦΝΕ απογειώθηκε μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο. Η αυξανόμενη συχνότητα της ΙΦΝΕ τον 20ο αιώνα υπαινίσσεται περιβαλλοντικούς προσδιοριστικούς παράγοντες που είναι ριζωμένοι στη δυτική κοινωνία ως οι κυρίαρχοι μοχλούς ανάπτυξης της νόσου. Στην αλλαγή του 21ου αιώνα, επιδημιολογικές μελέτες από τον δυτικό κόσμο έδειξαν μια αλλαγή στο πρότυπο της συχνότητας εμφάνισης της ΙΦΝΕ (42).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η ΙΦΝΕ αντιπροσώπευε 3,32 εκατομμύρια περιπτώσεις το 1990 και 4,90 εκατομμύρια περιπτώσεις το 2019, που αντιστοιχεί σε αύξηση 47,45% μεταξύ 1990 και 2019. Το παγκόσμιο τυποποιημένο ως προς την ηλικία ποσοστό επικράτησης της ΙΦΝΕ μειώθηκε από 73,23 ανά 100.000 άτομα το 1990 σε 59,25 ανά 100.000 άτομα το 2019 (43). Ο υψηλότερος επιπολασμός της νόσου περιγράφεται στη Βόρεια Αμερική, με εύρη από 44 έως 201/100.000 για τη νόσο του Crohn και 37 έως 238/100.000 για την ελκώδη κωλίτιδα, και στην Ευρώπη, όπου τα αντίστοιχα εύρη είναι 8 έως 214/100.000 και 21 έως 294/100.000 (44).

Εκτός από τα παραπάνω, το 2019, σημειώθηκαν 40998 θάνατοι λόγω ΙΦΝΕ παγκοσμίως, αριθμός αυξημένος κατά 68,75% από το 1990, οπότε σημειώθηκαν 24295 θάνατοι. Το 2019, σε παγκόσμιο επίπεδο, ο αριθμός των θανάτων ήταν υψηλότερος μεταξύ των γυναικών παρά μεταξύ των ανδρών. Το 2019, ο υψηλότερος αριθμός θανάτων παρατηρήθηκε μεταξύ των ανδρών ηλικίας 80-84 ετών και των γυναικών ηλικίας 85-89 ετών και το υψηλότερο ποσοστό θανάτων ανάλογα με την ηλικία παρατηρήθηκε στην μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα (≥ 95 ετών) και για τα δύο φύλα. Μεταξύ 1990 και 2019, οι θάνατοι που σχετίζονται με ΙΦΝΕ συνέχισαν επίσης να αυξάνονται και για τα δύο φύλα και ήταν υψηλότεροι μεταξύ των γυναικών από ό,τι μεταξύ των ανδρών όλα τα χρόνια. Ωστόσο, το τυποποιημένο ως προς την ηλικία ποσοστό θνησιμότητας μειώθηκε και για τα δύο φύλα από το 1990 έως το 2019 (43).

Επιπρόσθετα, τα έτη ζωής με αναπηρία (YLDs) από ΙΦΝΕ αυξήθηκαν από 0,49 εκατομμύρια το 1990 σε 0,73 εκατομμύρια το 2019, σημειώνοντας αύξηση 48%. Τα έτη

ζωής με αναπηρία από ΙΦΝΕ κατατάσσονται στην τέταρτη θέση, μετά τις παθήσεις του ανώτερου πεπτικού συστήματος, της χοληδόχου κύστης και των χοληφόρων και της κήλης. Τα έτη ζωής που χάθηκαν λόγω ΙΦΝΕ (YLL) επίσης αυξήθηκαν από 0,75 εκατομμύρια το 1990 σε 0,90 εκατομμύρια το 2019, αύξηση κατά 18%. Αύξηση παρατηρήθηκε και στα προσαρμοσμένα στην αναπηρία έτη ζωής (DALY) λόγω ΙΦΝΕ, από 1,24 εκατομμύρια το 1990 σε 1,62 εκατομμύρια το 2019, αύξηση κατά 30%. Από τα συνολικά προσαρμοσμένα στην αναπηρία έτη ζωής που προκλήθηκαν από ΙΦΝΕ το 2019, το 55% οφειλόταν στα έτη ζωής με αναπηρία και το 45% οφειλόταν σε έτη ζωής που χάθηκαν λόγω ΙΦΝΕ (45).

Το κόστος φροντίδας των ασθενών με ΙΦΝΕ συνεχίζει και αυτό να αυξάνεται παγκοσμίως (46), με το μεγαλύτερο μέρος του κόστους υγειονομικής περίθαλψης να οφείλεται στη φαρμακευτική αγωγή (47). Βέβαια, το κόστος που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη ποικίλλει ανάλογα με την πορεία της νόσου των ασθενών. Έχει καταδειχθεί ότι το συνολικό κόστος είναι πολύ υψηλότερο τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση σε σχέση με τα επόμενα έτη. Οι νοσηλείες και οι διαγνωστικές εξετάσεις αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 50% του κόστους κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους. Τα επόμενα χρόνια υπάρχει μια σταθερή αύξηση των δαπανών για βιολογικούς παράγοντες, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν περίπου το 75% του κόστους στη νόσο του Crohn και το 50% στην ελκώδη κολίτιδα 5 χρόνια μετά τη διάγνωση (46). Ακόμα, το συνολικό αναφερόμενο μέσο ετήσιο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης για τη θεραπεία ασθενών με ΙΦΝΕ, κυμαίνεται μεταξύ 1051 και 3755 \$ στην Ασία, το οποίο είναι σημαντικά χαμηλότερο από ό,τι στην Ευρώπη (5938-10484\$) ή τη Βόρεια Αμερική (8053-13212\$). Η επιβάρυνση όμως του κόστους για τους ασθενείς σε χώρες με χαμηλούς πόρους παραμένει υψηλή, επειδή η πλειοψηφία του πληθυσμού δεν έχει ασφαλιστική κάλυψη (48).

Όσον αφορά την ηλικία εκδήλωσης, η ΙΦΝΕ είναι κυρίως ασθένεια των νεαρών ενηλίκων, καθώς παρόλο που μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, στο 25% περίπου των ασθενών με ΙΦΝΕ η νόσος θα εμφανιστεί πριν από την ηλικία των 20 ετών. Η μέγιστη επίπτωση της ΙΦΝΕ στην παιδική ηλικία είναι κατά την εφηβεία, ωστόσο στο 20% περίπου των παιδιών με ΙΦΝΕ η νόσος θα εμφανιστεί πριν από την ηλικία των 10 ετών και στο 5% περίπου θα εμφανιστεί πριν από την ηλικία των 5 ετών. Η συχνότητα της ΙΦΝΕ γενικά, και ειδικότερα η έναρξή της κατά την παιδική ηλικία, αυξάνεται σε μεγάλο μέρος του κόσμου, ενώ επίσης έχει καταδειχθεί μια ταχεία ανάπτυξη της ΙΦΝΕ πολύ πρόωμης έναρξης σε ορισμένες αλλά όχι σε όλες τις περιοχές εκείνες όπου υπήρχαν μακροχρόνιες υψηλά ποσοστά εμφάνισης της ΙΦΝΕ τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά (49).

1.2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία για τον Ελληνικό χώρο

Όσον αφορά τον επιπολασμό των ΙΦΝΕ στην Ελλάδα, μελέτη που διεξήχθη με την ανάλυση των αποτελεσμάτων 1494 διαδοχικών κολονοσκοπήσεων και επακόλουθων βιοψιών από 696 διαδοχικούς ασθενείς με ΙΦΝΕ στη Βορειοδυτική Ελλάδα, κατέδειξε ότι η πλειοψηφία των ασθενών διαγνώστηκε τελικά με ελκώδη κολίτιδα. Η διάρκεια της παρακολούθησης της ΙΦΝΕ ήταν 16 έτη και η ηλικία κατά τη διάγνωση της ΙΦΝΕ ήταν τα 28 [21–49] έτη. Η εντόπιση της νόσου για τις ενδοσκοπήσεις των ασθενών με ΕΚ κατέδειξαν πανκολίτιδα στο 59%, ειλειτίδα στο 35% και πρωκτίτιδα στο 6% των ασθενών. Αντίστοιχα, η εντόπιση της νόσου για τις ενδοσκοπήσεις των ασθενών με ΝΚ κατέδειξαν κολίτιδα στο 66%, ειλειτίδα στο 22% και ειλεοκολίτιδα στο 10% των περιπτώσεων. Η δραστηριότητα της νόσου κατά τη στιγμή των ενδοσκοπήσεων των ασθενών με ΕΚ και ΝΚ ήταν ύφεση στο 83% των ασθενών και υποτροπή στο 17% αυτών (50).

Άλλη μελέτη που διεξήχθη για τη διερεύνηση της επίπτωσης της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου στη βορειοδυτική Ελλάδα κατά την 10ετία 1982-1991, κατέδειξε ότι μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου του 1991, 61 ασθενείς πληρούσαν τα τυπικά διαγνωστικά κριτήρια για ΕΚ και μόνο πέντε ασθενείς πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια για ΝΚ στην περιοχή των 157.214 κατοίκων που εξετάστηκε. Η συχνότητα της ΕΚ ήταν ελαφρώς υψηλότερη στους άνδρες. Το ένα τρίτο όλων των περιπτώσεων ΕΚ είχε πανκολίτιδα, ενώ το ένα τέταρτο των ασθενών είχε μόνο πρωκτίτιδα. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως έχοντες μέτρια ή σοβαρή κολίτιδα. Τα τρία τέταρτα των ασθενών διέμεναν σε αστικές περιοχές. Η συχνότητα εμφάνισης ΝΚ αντιστοιχούσε στο ένα δωδέκατο της συχνότητας ΕΚ, κάτι που έρχεται σε σημαντική αντίθεση με τις περισσότερες δυτικές χώρες όπου η συχνότητα εμφάνισης ΝΚ δεν είναι συνήθως μικρότερη από το ένα τρίτο της συχνότητας ΕΚ. Η σπανιότητα της ΝΚ κατά τους συγγραφείς αντανακλά την απουσία αιτιολογικών περιβαλλοντικών παραγόντων ειδικών για τη ΝΚ (51).

Όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό, μελέτη που διεξήχθη με τη συμμετοχή 483 παιδιών με ΙΦΝΕ, διαπίστωσε ότι ΕΚ διαγνώστηκε στο 55,2% των συμμετεχόντων, ΝΚ στο 34,5% και αδιευκρίνιστη κολίτιδα στο 10,1%. Το 8,9% των παιδιών με ΙΦΝΕ είχαν οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ και μεταξύ αυτών το 6% είχε συγγενή 1ου βαθμού, ενώ το 2,9% είχε συγγενή 2ου βαθμού με ΙΦΝΕ. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική

διαφορά του οικογενειακού ιστορικού ΙΦΝΕ μεταξύ των ασθενών με ΕΚ, ΝΚ και αδιευκρίνιστης κολίτιδας. Στη μελέτη αυτή η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν $9,6 \pm 3,9$ (εύρος: 5,7-13,5) έτη για όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΦΝΕ, ενώ τα παιδιά που διαγνώστηκαν με ΕΚ και αδιευκρίνιστη κολίτιδα ήταν νεότερα από εκείνα με ΝΚ (52).

Τα δεδομένα σχετικά με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΝΚ στην Ελλάδα περιορίζονται σε μελέτες που διεξήχθησαν σε τοπικό επίπεδο, χωρίς να επιτρέπεται μια γενική εκτίμηση του προφίλ της νόσου των ασθενών σε όλη τη χώρα. Η ΝΚ θεωρείται ευρέως ως ηπιότερης βαρύτητας στους Έλληνες ασθενείς σε σύγκριση με τον γενικό ευρωπαϊκό πληθυσμό, με χαμηλότερα αναφερόμενα ποσοστά περιπρωκτικής προσβολής, ανάγκης για χειρουργική επέμβαση και ανάπτυξης καρκίνου, αν και αυτός ο ισχυρισμός δεν υποστηρίζεται σε όλες τις δημοσιευμένες μελέτες(53). Για παράδειγμα, σε μια αναδρομική μελέτη 172 ασθενών, 130 με ΕΚ και 42 με ΝΚ, κατά την περίοδο παρακολούθησης των ασθενών (1-360 μήνες για ΕΚ, και (1-240 μήνες για τη ΝΚ) το 48% των ασθενών με ΕΚ χρειάστηκαν νοσηλεία, το 23% κατά την πρώτη προσβολή. Το 55% είχαν αριστερόπλευρη κολίτιδα και το 18% πανκολίτιδα. Στο 5%, υπήρξε ένδειξη για χειρουργική επέμβαση κατά την έναρξη, και το 3% χειρουργήθηκαν. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, το 11,5% των ασθενών χειρουργήθηκαν, το 3% ως επείγοντα ιατρικά περιστατικά, το 2% λόγω καρκίνου του παχέος εντέρου και οι υπόλοιποι λόγω ανιάτης κολίτιδας ή μακροχρόνιας νόσου. 5 ασθενείς (4%) ανέπτυξαν τοξική διαστολή του παχέος εντέρου, 3 (2%) εμφάνισαν καρκίνο του παχέος εντέρου και 4 (4%) εξωεντερικές κακοήθειες. Επίσης, 5% των ασθενών απεβίωσαν, το 1,5% λόγω της νόσου και το υπόλοιπο από άλλα αίτια. Το 45% των ασθενών είχαν ειλεοκολίτιδα και το 33% κολίτιδα. Λίγο περισσότερο από το ήμισυ των ασθενών (52%) χρειάστηκαν νοσηλεία κατά την πρώτη επίθεση, στο 29% των ασθενών χρειάστηκε χειρουργική επέμβαση κατά την αρχική έναρξη ή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης Ένας ασθενής εμφάνισε καρκίνο του παχέος εντέρου (2%) και δύο απεβίωσαν (5%) από έμφραγμα του μυοκαρδίου(54). Άλλη πιο πρόσφατη μελέτη, με τη συμμετοχή 66 ασθενών με ΝΚ, των οποίων οι γιατροί έκριναν ότι η τρέχουσα θεραπεία τους ήταν ανεπαρκής για τον έλεγχο της κατάστασής τους και ως εκ τούτου αποφάσισαν να τους αλλάξουν θεραπεία, με διάμεση ηλικία τα 35,8 έτη και διάμεση διάρκεια διάγνωσης της τα 2,3 έτη κατέδειξε ότι κατά την αλλαγή της θεραπείας το 66,7% των ασθενών είχαν «ήπια» και το 30,3% «μέτρια έως σοβαρή» δραστηριότητα της νόσου. Εξωεντερικές εκδηλώσεις, προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις σχετιζόμενες με τη ΝΚ και προηγούμενη χρήση κορτικοστεροειδών

αναφέρθηκαν στο 51,5%, 24,2% και 78,8% των ασθενών, αντίστοιχα. Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, η αντιμετώπιση της νόσου για τους περισσότερους ασθενείς περιλάμβανε τη χορήγηση anti-TNF παραγόντων (53).

Μελέτη που διεξήχθη στη Βορειοδυτική Ελλάδα σχετικά με τις εξωεντερικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, κατέδειξε ότι σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα το 13,9% είχαν αναπτύξει δερματικές εκδηλώσεις, 6% είχαν πέτρες στα νεφρά, 1,39% είχε ιριδοκυκλίτιδα, 1,86% είχε πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, 4,18% είχε ιερολαγονίτιδα, 8,31% είχε περιφερικές αρθραλγίες, 2,3% είχε εντεροπαθητική αρθρίτιδα και 1,39% είχαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Αντίστοιχα, σε ασθενείς με ΝΚ καταδείχθηκε ότι 24,3% είχαν αναπτύξει δερματικές εκδηλώσεις, 5,4% είχαν πέτρες στα νεφρά, 2,7% είχαν ιριδοκυκλίτιδα, 16,2% είχαν ιερολαγονίτιδα, 8,1% είχαν περιφερικές αρθραλγίες, 5,4% είχαν εντεροπαθητική αρθρίτιδα και, τέλος, 8,1% είχαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (55).

Κεφάλαιο 2^ο

Παθοφυσιολογία, αιτιολογία, κλινικές εκδηλώσεις, επιπλοκές και θεραπεία της νόσου

2.1 Παθοφυσιολογία

Το εντερικό ανοσοποιητικό σύστημα είναι το κλειδί για την παθογένεση της ΙΦΝΕ. Το

εντερικό επιθήλιο εμποδίζει την είσοδο βακτηρίων ή αντιγόνων στην κυκλοφορία μέσω σφραγισμένων διακυτταρικών συνδέσεων. Στην ΙΦΝΕ, αυτές οι συνδέσεις είναι ελαττωματικές είτε από αποτυχία της πρωτογενούς λειτουργίας φραγμού είτε ως αποτέλεσμα σοβαρής φλεγμονής. Πρόσθετοι προστατευτικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την παραγωγή βλέννας από τα καλυκοειδή κύτταρα και την έκκριση από τα κύτταρα Paneth των α-defensins με εγγενή αντιμικροβιακή δράση. Οι υπερβολικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις οδηγούν σε συνεχή καταστροφή του επιθηλίου και περαιτέρω έκθεση σε εντερικά μικρόβια, επιδεινώνοντας έτσι περαιτέρω τη φλεγμονή(56).

Όσον αφορά τη NK η εξέλιξή της μεσολαβείται από μια πολύπλοκη αλλαγή της φλεγμονώδους απόκρισης που χαρακτηρίζεται από μεταβολές της έμφυτης ανοσίας του φραγμού του εντερικού βλεννογόνου μαζί με αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας μήτρας μέσω της έκφρασης μεταλλοπρωτεϊνών και αυξημένης έκφρασης μορίων προσκόλλησης, όπως το MAdCAM-1. Αυτό το ανασχηματισμένο μικροπεριβάλλον ενισχύει τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στις θέσεις της φλεγμονής, προάγοντας μια απόκριση TH1, μέσω της παραγωγής κυτοκινών όπως η IL-12 και ο TNF-α(28).

Στην ελκώδη κολίτιδα, υπάρχει πάντα φλεγμονή του βλεννογόνου που οδηγεί σε οίδημα, έλκη, αιμορραγία και απώλειες ηλεκτρολυτών. Η φλεγμονή στην ελκώδη κολίτιδα ξεκινά συνήθως από το ορθό και εξελίσσεται με αδιάκοπο τρόπο στο εγγύς κόλον(56). Οι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της περιλαμβάνουν μια ανώμαλη ανοσοαπόκριση, ελάττωμα στη λειτουργία του φραγμού του εντερικού επιθηλίου και στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Δεν είναι σαφές εάν συγκεκριμένα βακτηριακά στελέχη είναι υπεύθυνα για την πρόκληση εντερικής φλεγμονής, αλλά έχει περιγραφεί αυξημένη εισβολή βακτηριακού ιστού σε προσβεβλημένους ασθενείς με ΕΚ. Επιπρόσθετα, μια ποσοτική και ποιοτική μικροβιακή ανισορροπία στην ΕΚ, που ορίζεται ως δυσβίωση, έχει χαρακτηριστεί από αύξηση των *Rhodococcus* spp., *Shigella* spp., και *Escherichia* spp., αλλά μείωση σε ορισμένα *Bacteroides* spp.. Πιο συγκεκριμένα, το *Campylobacter* spp, τα εντεροβακτήρια και το εντεροπατικό ελικοβακτηρίδιο ήταν πιο διαδεδομένα σε δείγμα ιστού από ασθενείς με ΕΚ που υποβλήθηκαν σε μεθόδους μοριακής ανίχνευσης, αλλά όχι σε μάρτυρες. Επιπλέον, ο ορολογικός έλεγχος εντόπισε το *Fusobacterium* ως δυνητικό παράγοντα που συμβάλλει στην εντερική φλεγμονή στην ΕΚ (57).

2.2 Αιτιολογικοί παράγοντες και παράγοντες κινδύνου των ΙΦΝΕ

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ), η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα έχουν πολύπλοκη αιτιολογία (58), με το βασικό μηχανισμό που διέπει την παθογένεση των ασθενειών αυτών να είναι μια απορρυθμισμένη ανοσολογική απόκριση στη φυσιολογική χλωρίδα σε έναν γενετικά ευαίσθητο ξενιστή (59).

Η σημασία της γενετικής ευαισθησίας έχει τεκμηριωθεί μέσω μελετών συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος, οι οποίες έχουν ταυτοποιήσει γονίδια ευαισθησίας, όπως οι παραλλαγές του γονιδίου NOD2, που συνδέουν την παθογένεση της ΙΦΝΕ με τη διαταραχή του γαστρεντερικού ανοσοποιητικού συστήματος και του μικροβιώματος του ξενιστή. Ωστόσο, η γενετική προδιάθεση δεν μπορεί να ευθύνεται αποκλειστικά για την αιτιολογία της νόσου. Η έλλειψη πλήρους διεξόδου θα πρέπει να οφείλεται στη συμβολή πρόσθετων παραγόντων στην αιτιολογία της νόσου. Επιπλέον, η γενετική δεν μπορεί να εξηγήσει την ταχεία αύξηση της επίπτωσης της ΙΦΝΕ σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές (60).

2.2.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου

2.2.1.1 Κάπνισμα

Ένας από τους σημαντικότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη νόσο είναι το κάπνισμα, με τις πρώτες αναφορές για την επίδρασή του να χρονολογούνται από τη δεκαετία του 1980 (61). Πολυάριθμες μελέτες παρατήρησης από τα τέλη της δεκαετίας του 1970 και τις αρχές της δεκαετίας του 1980 καταδεικνύει ότι το κάπνισμα έχει διαφορετικούς ρόλους στη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα. Όπως αναφέρεται από τους Wangetal. (2018), το 1978, οι Mayberryetal. ανέφεραν ότι οι ασθενείς με νόσο του Crohn ήταν πιο πιθανό να καπνίσουν κατά τη διάγνωση ή μετά τη διάγνωση σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αντίθετα, οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα είχαν λιγότερες πιθανότητες να είναι ενεργοί καπνιστές και ήταν πιο πιθανό να είναι πρώην καπνιστές κατά ή μετά τη διάγνωση σε σύγκριση με τους μάρτυρες (62).

Γενικά, έχει καταδειχθεί ότι το ενεργό κάπνισμα σχετίζεται αντιστρόφως με τον κίνδυνο ελκώδους κολίτιδας, ενώ επίσης οι ενεργοί καπνιστές έχουν πιο ήπια πορεία της νόσου και καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με τους μη καπνιστές και έχουν χαμηλότερο κίνδυνο

κολεκτομής. Αντίθετα, η διακοπή του καπνίσματος σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα συνδέεται συχνά με υποτροπή της νόσου (63).

Σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα, τόσο οι ενεργοί όσο και οι πρώην καπνιστές έχουν αυξημένο κίνδυνο για νόσο του Crohn. Οι ενεργοί καπνιστές έχουν χειρότερη πρόγνωση, αυξημένη ανάγκη για κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά και χειρουργικές επεμβάσεις που σχετίζονται με την ΙΦΝΕ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του καπνίσματος έχει καταδειχθεί ότι είναι πιο εμφανείς στις γυναίκες παρά στους άνδρες καθώς και σε βαρείς καπνιστές (>15 τσιγάρα/ημέρα) (63). Οι Rozichetal. (2020) αναφέρονται σε μια μετα-ανάλυση που διεξήχθη με τη συμπερίληψη 33 υψηλής ποιότητας μελετών κοόρτης, με ~ 11.000 ασθενείς με νόσο του Crohn, που διεξήχθη από τον Το και τους συνεργάτες του, οι οποίοι παρατήρησαν ότι, σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, οι καπνιστές είχαν 56-85% αύξηση στις εξάρσεις της νόσου του Crohn, σχεδόν διπλάσια αύξηση στην κλινική υποτροπή μετά την επέμβαση, 54-68% αύξηση στην ανάγκη για πρώτη επέμβαση και διπλάσια αύξηση στα ποσοστά δεύτερης χειρουργικής επέμβασης (64).

Παρά τα παραπάνω, η επίδραση του καπνίσματος στον κίνδυνο νόσου του Crohn μπορεί να εμφανίζει εθνοτική ή γεωγραφική διαφοροποίηση. Στη Δύση, το κάπνισμα αναφέρεται σταθερά ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη νόσου του Crohn και έχει καταδειχθεί πως επηρεάζει δυσμενώς την πορεία της νόσου. Αντίθετα, οι πρώην καπνιστές και οι μη καπνιστές διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ελκώδη κολίτιδα σε σύγκριση με τους ενεργούς καπνιστές. Αντίθετα, μελέτες σε μη δυτικούς πληθυσμούς δεν μπόρεσαν να αναπαραγάγουν αυτή τη συσχέτιση μεταξύ νόσου του Crohn και καπνίσματος (65).

Από τα παραπάνω καταδεικνύεται ότι η σχέση μεταξύ καπνίσματος και ΙΦΝΕ είναι πολύπλοκη (61). Η αλληλεπίδραση μεταξύ του καπνίσματος και του γονιδίου NOD-2 και η επίδρασή τους στον κίνδυνο εκδήλωσης νόσου του Crohn έχει θεωρηθεί ότι είναι ειδική για τη μετάλλαξη 1007 fs και μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της μετάλλαξης NOD-2 και του καπνίσματος θα μπορούσε να εξηγηθεί από την αντίστροφη σχέση τους (65). Επίσης, το κάπνισμα επηρεάζει δυσμενώς τη σύνθεση του αυλού του εντέρου (βλέννα και μικροχλωρίδα), τη δομή του βλεννογόνου και την ανοσολογική απόκριση στο γαστρεντερικό σύστημα (61). Τέλος, είναι πιθανό ότι το κάπνισμα προάγει τη νόσο του Crohn καταστέλλοντας τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού ή/και μειώνοντας την εντερική κινητικότητα (66).

2.2.1.2 Σκωληκοειδεκτομή

Η σκωληκοειδής απόφυση στους ανθρώπους έχει θεωρηθεί ως υποτυπώδες τμήμα του εντέρου. Ωστόσο, έχει προταθεί η ανοσολογική σημασία αυτής για την ανάπτυξη και τη διατήρηση του εντερικού ανοσοποιητικού συστήματος. Για παράδειγμα, έχει καταδειχθεί ότι η σκωληκοειδής απόφυση έχει μια ευδιάκριτη αφθονία φυσικών φονικών T-λεμφοκυττάρων που απελευθερώνουν χημειοκίνες και κυτοκίνες κατά τη διάρκεια των ανοσολογικών αποκρίσεων στα αντιγόνα. Επιπλέον, σε περίπτωση ασθένειας, η σκωληκοειδής απόφυση μπορεί να αποθηκεύει κοινά βακτήρια προκειμένου να διευκολυνθεί η ανανέωση της διασποράς του εγγύς παχέος εντέρου και του τελικού ειλεού. Το σύνθετο ανοσοποιητικό σύστημα και ένα καταφύγιο για το μικροβίωμα στην σκωληκοειδή απόφυση μπορούν να εξισορροπήσουν την προφλεγμονή και την αντιφλεγμονή του εντέρου και να διατηρήσουν την ομοιόσταση (67). Η μοναδική αρχιτεκτονική της σκωληκοειδούς απόφυσης, η ποικιλομορφία της και το περιεχόμενο της εντερικής χλωρίδας υποδηλώνουν έναν ρόλο αυτής ως ασφαλές καταφύγιο για τη βιοποικιλότητα του εντέρου και όχι απλώς ως ένα υποτυπώδες τμήμα του εντέρου (68). Δεδομένων λοιπόν των πιθανών λειτουργιών της σκωληκοειδούς απόφυσης που σχετίζονται με την ανοσία και τη μικροβιακή οικολογία, είναι λογικό ότι η μικροχλωρίδα και το βιοφίλμ του πεπτικού σωλήνα μπορεί να αλλάξουν μετά τη χειρουργική αφαίρεση της σκωληκοειδούς απόφυσης (67).

Από μελέτες έχει καταδειχθεί ότι η σκωληκοειδεκτομή φαίνεται να σχετίζεται θετικά με την ανάπτυξη της νόσου του Crohn, ειδικά κατά τα πρώτα χρόνια της επέμβασης, ανεξάρτητα από το εάν υπάρχει ή όχι φλεγμονή της σκωληκοειδούς απόφυσης (69). Για παράδειγμα μια πανεθνική Ταιβανέζικη μελέτη κοόρτης, με τη συμμετοχή ατόμων που υποβλήθηκαν σε σκωληκοειδεκτομή κατέδειξε 2,23 και 3,48 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn, μεταξύ των ατόμων που υποβλήθηκαν σε σκωληκοειδεκτομή. Οι κίνδυνοι NK και EK αυξήθηκαν σημαντικά μεταξύ των ατόμων με σκωληκοειδεκτομή, ανεξάρτητα από το εάν υπήρχε ή όχι σκωληκοειδίτιδα (70). Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα άλλων μελετών από τα ευρήματα των οποίων καταδείχθηκε μεταξύ άλλων ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σκωληκοειδεκτομή μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα (71–73).

Από την άλλη πλευρά υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν συσχέτιση της

σκωληκοειδεκτομής με αυξημένο κίνδυνο ΝΚ αλλά και με προστατευτική επίδραση έναντι της ΕΚ (74,75). Οι διεξήγαγαν μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης, τα αποτελέσματα της οποίας απέτυχαν να υποστηρίξουν μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της σκωληκοειδεκτομής και του κινδύνου ελκώδους κολίτιδας κατά την πρώτη δεκαετία μετά την επέμβαση (76).

2.2.1.3 Διατροφική επίδραση στην ΙΦΝΕ

Ο ρόλος των διατροφικών παραγόντων ή των συστατικών της διαίτας στην παθοφυσιολογία έχει ληφθεί εδώ και καιρό υπόψη και έχουν επίσης υποτεθεί ανοσολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τα αντιγόνα των τροφίμων με την ανάπτυξη φλεγμονής. Παρόλα αυτά όμως, είναι δύσκολο να καθοριστεί μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της διατροφής και της ΙΦΝΕ, λόγω της πιθανότητας τα πρώιμα συμπτώματα της νόσου να οδηγήσουν σε τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών και λόγω της αδυναμίας των ασθενών να θυμηθούν με ακρίβεια τη διατροφή τους πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων (77).

Τα αποτελέσματά Ιταλικής μελέτης κατέδειξαν ότι η κατανάλωση υδατανθράκων ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ από ό,τι σε υγιείς μάρτυρες, ενώ επιπρόσθετα στη μελέτη αυτή καταδείχθηκε ότι η συνολική πρόσληψη πρωτεΐνης ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα συγκριτικά με αυτή των ομάδων ελέγχου. Παρά τα ευρήματα αυτά όμως, σύμφωνα με τους συγγραφείς η παθογενετική σημασία τους παραμένει ασαφής (15). Οι Tragnone et al. (1995) διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα έχουν υψηλή πρόσληψη συνολικών υδατανθράκων, αμύλου και ραφιναρισμένης ζάχαρης, ενώ δεν διαπίστωσαν διαφορές ως προς την κατανάλωση φυτικών ινών μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Επίσης, στη μελέτη αυτή η συνολική πρόσληψη πρωτεΐνης διαπιστώθηκε πως ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ελκώδη κολίτιδα, αλλά όχι στους ασθενείς με νόσο του Crohn, σε σχέση με τους μάρτυρες (78). Σύμφωνα με μια άλλη Ιαπωνική μελέτη η υψηλότερη κατανάλωση γλυκών συσχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο για ελκώδη κολίτιδα, ενώ η κατανάλωση σακχάρων και γλυκαντικών, γλυκών, λιπών και ελαίων καθώς και ψαριών και οστρακόδερμων συσχετίστηκαν θετικά με τον κίνδυνο νόσου του Crohn. Όσον αφορά τα θρεπτικά συστατικά, η πρόσληψη βιταμίνης C συσχετίστηκε αρνητικά με τον κίνδυνο ελκώδους κολίτιδας, ενώ η συνολική πρόσληψη λίπους, η πρόσληψη μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, βιταμίνης E και n-3 και n-6 λιπαρών οξέων συσχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο νόσου του Crohn (79).

Προοπτικές μελέτες σε ευρωπαϊκές κοόρτες, με τη συμμετοχή κυρίως ενηλίκων μέσης ηλικίας, υποδηλώνουν ότι μια δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνες προερχόμενες από κρέας και ψάρι σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Η πρόσληψη n-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μπορεί να προκαλέσει κίνδυνο ελκώδους κολίτιδας, ενώ τα n-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να είναι προστατευτικά. Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε η ύπαρξη καμίας επίδρασης της πρόσληψης διαιτητικών ινών, ζάχαρης, μακροθρεπτικών συστατικών, συνολικής ενέργειας, βιταμίνης C, D, E, καροτίνης ή ρετινόλης (βιταμίνη A) στον κίνδυνο ελκώδους κολίτιδας, ούτε και βρέθηκαν προοπτικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο που σχετίζεται με την πρόσληψη φρούτων, λαχανικών ή μικροσωματιδίων τροφίμων (διοξείδιο του τιτανίου και πυριτικό αργίλιο) (80).

2.2.1.4 Φαρμακολογικοί παράγοντες

Διάφορα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), των από του στόματος αντισυλληπτικών και των αντιβιοτικών έχουν συσχετιστεί με την ΙΦΝΕ. Η διαταραχή του εντερικού φραγμού από παράγοντες όπως τα ΜΣΑΦ ή η αλλαγή της κοινής χλωρίδας από παράγοντες όπως τα αντιβιοτικά έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΙΦΝΕ (81).

Η χρήση ΜΣΑΦ έχει επίσης συσχετιστεί με υποτροπή της ΙΦΝΕ (82).

Όσον αφορά τα από του στόματος αντισυλληπτικά, μια μετα-ανάλυση 20 μελετών, κατέδειξε πάνω από 30% αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΙΦΝΕ σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε από του στόματος αντισυλληπτικά, συγκριτικά με ασθενείς που δεν εκτέθηκαν σε αυτά. Πιο συγκεκριμένα, καταδείχθηκε 24% υψηλότερος κίνδυνος για ανάπτυξη νόσου του Crohn και 30% υψηλότερος κίνδυνος για ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας σε εκείνους που εκτέθηκαν στα φάρμακα αυτά σε σύγκριση με εκείνους που δεν εκτέθηκαν (83). Σύμφωνα με άλλη μελέτη ο σχετικός κίνδυνος για τη νόσο του Crohn αυξήθηκε με τη διάρκεια της έκθεσης στα από του στόματος αντισυλληπτικά (84). Επίσης, σε δύο μεγάλες μελέτες κοόρτης με τη συμμετοχή γυναικών στις ΗΠΑ, η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών συσχετίστηκε με κίνδυνο εμφάνισης νόσου του Crohn, με τη συσχέτιση όμως αυτή να περιορίζεται όμως μόνο μεταξύ των γυναικών με ιστορικό καπνίσματος (85). Αν και ο ακριβής μηχανισμός αυτών των συσχετίσεων είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστος, έχουν προταθεί ορισμένες υποθέσεις. Ειδικότερα, τα από του στόματος οιστρογόνα έχει αποδειχθεί ότι τροποποιούν την εντερική διαπερατότητα, ένα κρίσιμο

βήμα στην παθοφυσιολογία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Επίσης, η χρήση εξωγενών ορμονών μέσω της επίδρασής της στα ενδογενή επίπεδα ορμονών μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη φλεγμονωδών νόσων που προκαλούνται από τις κυτταροκίνες Th1 και Th2. Τέλος, η τροποποίηση στο μικροβίωμα του εντέρου έχει συνδεθεί με τα ενδογενή επίπεδα ανδρογόνων, τα οποία είναι επίσης γνωστό ότι μεταβάλλονται με τη χρήση εξωγενών ορμονών και επηρεάζουν την ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων. Αυτό υποστηρίζει την ενδιαφέρουσα υπόθεση ότι το μικροβίωμα του εντέρου βρίσκεται στο σταυροδρόμι των μονοπατιών που συνδέουν τη χρήση εξωγενών ορμονών με την έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία (86).

Όσον αφορά τα αντιβιοτικά, η έκθεση σε αυτά κατά την παιδική ηλικία έχει υποτεθεί ότι διαταράσσει την ανάπτυξη της φυσικής ανοχής του σώματος στα εντερικά βακτήρια, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ΙΦΝΕ (87). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αντιβιοτικών και της ανάπτυξης ΙΦΝΕ τόσο σε παιδιατρικούς πληθυσμούς (88) όσο και στους ενήλικες (89). Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη αυτός ο κίνδυνος αυξήθηκε με την αθροιστική έκθεση σε αντιβιοτικά, με τη λήψη αντιβιοτικών που στοχεύουν σε παθογόνα του γαστρεντερικού και εντός 1-2 ετών μετά την έκθεση στα αντιβιοτικά (89). Επίσης, μια συστηματική μελέτη κατέδειξε ότι η έκθεση στα αντιβιοτικά συσχετίστηκε κυρίως με τη νόσο του Crohn αλλά όχι με την ελκώδη κολίτιδα. Ειδικότερα, η πενικιλίνη, οι κεφαλοσπορίνες, η μετρονιδαζόλη και οι φθοριοκινολόνες συσχετίστηκαν συχνότερα με την εμφάνιση της νόσου του Crohn, ενώ ο αντίκτυπος των αντιβιοτικών της οικογένειας των τετρακυκλινών στην παθογένεση της ΙΦΝΕ δεν ήταν σαφής (90). Ωστόσο, παρά τα ευρήματα αυτά, τα αντιβιοτικά είναι δύσκολο να μελετηθούν επειδή σε ασθενείς με μη διαγνωσμένη ΙΦΝΕ μπορεί να συνταγογραφηθούν αντιβιοτικά για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της ΙΦΝΕ που πιστεύεται ότι οφείλονται σε γαστρεντερική λοίμωξη (87).

2.2.1.5 Συνθήκες υγιεινής

Όπως αναφέρεται από τους Abegunde et al. (2016), ο Strachan πρότεινε την υπόθεση της υγιεινής το 1989 προκειμένου να εξηγήσει τη δραματική αύξηση των ατοπικών ασθενειών (91). Η υπόθεση της υγιεινής υποδηλώνει ότι η αύξηση της υγιεινής μπορεί να αυξήσει τις αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις ασθένειες (58). Μια επέκταση της υπόθεσης είναι η υπόθεση της «μικροχλωρίδας» ή της αλλοιωμένης μικροχλωρίδας που προτείνεται από

τους Noverr και Huffnagle και η οποία προτείνει ότι οι αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου λόγω διαιτητικών αλλαγών και της χρήσης αντιβιοτικών στις δυτικές χώρες έχουν αλλάξει τους μικροβιακούς μηχανισμούς ανοσολογικής ανοχής. Συνολικά, οι υποθέσεις αυτές υποδηλώνουν ότι οι περιβαλλοντικές αλλαγές μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου και να οδηγήσουν σε ασθένεια. Ωστόσο, έχει καταδειχθεί ότι η υπόθεση της υγιεινής δεν ισχύει για όλους τους πληθυσμούς παγκοσμίως και μπορεί να είναι πιο σχετική σε χώρες που παρουσιάζουν αυξανόμενη ευημερία ή μετά από μετανάστευση από φτωχές σε πιο εύπορες χώρες (91).

Από τους σχετιζόμενους με την υγιεινή παράγοντες, έχει καταδειχθεί ότι η διαβίωση σε αστικό περιβάλλον, η υψηλή κοινωνική θέση, η υψηλή κοινωνική τάξη και το ασφαλές πόσιμο νερό σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΙΦΝΕ. Αντίθετα, έχει καταδειχθεί ότι η παιδική αναπνευστική και γαστρεντερική λοίμωξη, η παρασιτική μόλυνση με έλμινθες στην παιδική ηλικία, η έκθεση σε κατοικίδια και η κοινή στέγαση μειώνουν τον κίνδυνο νόσησης(92).

2.2.2 Περιγεννητικοί παράγοντες

Η περιγεννητική περίοδος αντιστοιχεί στην αρχική ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος και της εντερικής μικροχλωρίδας, η οποία μπορεί να αλληλεπιδράσει κατά την ανάπτυξη. Το έντερο του εμβρύου γενικά πιστεύεται ότι είναι στείρο, αλλά το μικροβίωμα του νεογνικού εντέρου επηρεάζεται από τα μητρικά βακτήρια από το δέρμα και τον κολπικό σωλήνα και από την πρώιμη έκθεση. Οι διαταραχές στην εντερική μικροχλωρίδα (δυσβίωση) σχετίζονται με διάφορες ιατρικές καταστάσεις. Δεδομένου ότι ο αρχικός αποικισμός του εντέρου και η μικροβιακή ισορροπία καθορίζονται κατά τη γέννηση και νωρίς στη ζωή, οι παθογόνες αλλαγές μπορεί να προέρχονται από τροποποιημένες εκθέσεις της πρώιμης ζωής (93).

Η έκφραση της νόσου έχει προταθεί ότι επηρεάζεται από γεγονότα της πρώιμης παιδικής ηλικίας, όπως ο τρόπος διατροφής, η οικιακή υγιεινή, οι περιγεννητικές λοιμώξεις ή οι ανοσοποιήσεις (94). Επιπρόσθετα, η προγεννητική έκθεση σε αντιβιοτικά και στον καπνό του τσιγάρου και η πρώιμη μέση ωτίτιδα έχουν επίσης συσχετιστεί με την ΙΦΝΕ (95). Σε άλλη πρόσφατη μελέτη η υψηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση συσχετίστηκε με τη ΝΚ αλλά όχι με την ΕΚ, το να είναι κανείς πρωτότοκος συσχετίστηκε με τη ΝΚ, ενώ η ύπαρξη μεγαλύτερων αδελφών συσχετίστηκε με μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ΝΚ κατά 7%

με κάθε επιπλέον αδερφό. Επίσης, το χαμηλό βάρος γέννησης (≤ 2500 g) εμφανίστηκε λιγότερο συχνά σε περιπτώσεις ΙΦΝΕ σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ειδικά σε ασθενείς με ΕΚ, παρουσιάζοντας προστατευτική δράση (96). Ο Πρόωρος τοκετός, η νόσηση της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Σύνδρομο HELLP, υπέρταση, διαταραχές στις εξετάσεις αίματος, υψηλά ηπατικά ένζυμα, άλλα) και η νόσος στο πρώτο έτος της ζωής (λοίμωξη, δυσπλασία, ατοπική νόσος, υποσιτισμός, ίκτερος, άλλα) συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη της ΙΦΝΕ στη μετέπειτα ζωή (97).

2.2.3 Οικογενειακό ιστορικό της νόσου

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για ανάπτυξη ΙΦΝΕ είναι το οικογενειακό ιστορικό της νόσου. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφανίζεται στα μονοζυγωτικά δίδυμα και εάν και οι δύο γονείς πάσχουν από ΙΦΝΕ (91). Ειδικότερα, το ποσοστό αντιστοιχίας ανέρχεται σε 19% και 50% σε μονοζυγωτικά δίδυμα για την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn, αντίστοιχα (98). Επιπρόσθετα, έχει καταδειχθεί ότι ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ασθένειας σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΙΦΝΕ μπορεί να είναι έως και 5 φορές υψηλότερος από αυτόν σε μη προσβεβλημένα άτομα (99). Σημαντική είναι επίσης η ύπαρξη δοσολογικής επίδρασης, δηλαδή όσο περισσότερους προσβεβλημένους από τη νόσο συγγενείς έχει κάποιος, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΙΦΝΕ. Βέβαια, παρόλο που οι παρατηρήσεις αυτές παρέχουν ισχυρές ενδείξεις για γενετικές πτυχές στην αιτιολογία της ΙΦΝΕ, οι συγγενείς πρώτου βαθμού και ιδιαίτερα τα αδέρφια, μπορεί να μοιράζονται παρόμοια περιβάλλοντα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για ΙΦΝΕ (58).

2.2.4 Γενετικοί παράγοντες

Υπάρχουν στοιχεία που συνηγορούν στη συμμετοχή γενετικών παραγόντων στην ΙΦΝΕ, συμπεριλαμβανομένων της ενδοοικογενειακής ομαδοποίησης (intrafamilial clustering), της υψηλότερης συχνότητας μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων από ό,τι μεταξύ διζυγωτικών διδύμων και των διακυμάνσεων στη συχνότητα εμφάνισης και στον επιπολασμό μεταξύ των εθνοτικών ομάδων (100).

Οι μονογονιδιακές καταστάσεις μπορεί να παρουσιαστούν ως φαινοτυπίες της ΝΚ και της ΕΚ, πιθανότερα σε ασθενείς με πολύ πρόωμη έναρξη ΙΦΝΕ, και ιδιαίτερα όταν η έναρξη της ΙΦΝΕ εμφανίζεται κατά τη βρεφική ηλικία και σχετίζεται με εγγενή σφάλματα της ανοσίας. Οι μονογονιδιακές διαταραχές προκαλούν ευαισθησία στην ΙΦΝΕ μέσω έμφυτων σφαλμάτων της ανοσίας, όπως ελαττώματα ανοσολογικής δυσρυθμίας του T-ρυθμιστικού κυττάρου, ελαττωματικές αντιμικροβιακές αποκρίσεις στα φαγοκύτταρα και επιθηλιακά

ελαττώματα (101).

Επιπρόσθετα, μια σπάνια μετάλλαξη που επηρεάζει τη ρυθμιστική λειτουργία του X-συνδεδεμένου αναστολέα της απόπτωσης (XIAP) βρέθηκε ότι οδηγεί σε πρόωμη έναρξη ΙΦΝΕ, ανθεκτικής στη θεραπεία, σε ένα αγόρι 15 μηνών. Το XIAP είναι ένας θετικός ρυθμιστής της λειτουργίας του NOD2, η οποία είναι διαταραγμένη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις στην περιοχή του γονιδίου του υποδοχέα ιντερλευκίνης (IL)10 (IL10RA), που μπορεί τελικά να εκδηλωθούν ως πρόωμης έναρξης ΙΦΝΕ, έχει επίσης βρεθεί ότι χαρακτηρίζονται από τον μενδελικό τύπο κληρονομικότητας με παραλλαγές υψηλής διείσδυσης. Ωστόσο, η ΙΦΝΕ με έναρξη της παιδικής ηλικίας αντιπροσωπεύει μόνο το 10% έως 25% όλων των περιπτώσεων ΙΦΝΕ και δεν έχουν συσχετιστεί όλες οι περιπτώσεις με αυτούς τους τύπους γενετικών ανωμαλιών, υποδηλώνοντας ότι η ΙΦΝΕ είναι πιθανώς μια πολύπλοκη πολυγονιδιακή ασθένεια (99).

Μια διεθνής ανάλυση των γενετικών παραγόντων κινδύνου για την ΙΦΝΕ, η οποία περιελάμβανε περισσότερους από 75.000 ασθενείς με ΙΦΝΕ και μάρτυρες, εντόπισε 71 νέες συσχετίσεις, για συνολικά 163 διακριτούς γενετικούς τόπους κινδύνου με την πλειονότητα των αλληλομόρφων κινδύνου να είναι συνυπεύθυνες και στις δύο ασθένειες (NK, EK) (59,102). Οι τόποι κινδύνου υπογραμμίζουν διάφορα βασικά μονοπάτια στην παθογένεση της ΙΦΝΕ, συμπεριλαμβανομένων της έμφυτης ανοσίας, των προσαρμοστικών ανοσολογικών αποκρίσεων, της διατήρησης της λειτουργίας του εντερικού φραγμού, της αναγνώρισης των παθογόνων, του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και της απόκρισης στο οξειδωτικό στρες (59,102).

2.2.5 Άλλοι παράγοντες

Οι φλεγμονώδεις ασθένειες του εντέρου έχουν συνδεθεί με τύπους προσωπικότητας, ιδιαίτερα με το νευρωτισμό, την εξάρτηση, το άγχος και την τελειομανία (59).

Επίσης, το ψυχολογικό στρες έχει προταθεί ότι παίζει ρόλο στην αιτιολογία και την παθογένεση της ΙΦΝΕ λόγω της χρόνιας, με εξάρσεις και υφέσεις φύσης της νόσου. Τόσο το χρόνιο όσο και το οξύ στρες μπορούν να αλλάξουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Στοιχεία από ζωικά μοντέλα δείχνουν ότι το χρόνιο ψυχολογικό στρες μπορεί να επιδεινώσει την ΙΦΝΕ προάγοντας τη βλάβη στον εντερικό βλεννογόνο, εμποδίζοντας έτσι τη λειτουργία του φραγμού (60).

Αρκετές μελέτες έχουν επίσης καταδείξει ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν κατάθλιψη και ότι η κατάθλιψη επιδεινώνει την πρόγνωση της ΙΦΝΕ (103). Επιπρόσθετα, σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε κατάθλιψη μέσω ενδοεγκεφαλοκοιλιακής ένεσης ρεζερπίνης διαπιστώθηκε μεγαλύτερη ευαισθησία στην επανενεργοποίηση της χρόνιας κολίτιδας, μια επίδραση που αμβλύνεται μέσω της χορήγησης αμιτριπτυλίνης(104). Μία άλλη μελέτη κατέδειξε ότι τα συμπτώματα κατάθλιψης αυξάνουν τον κίνδυνο για NK, αλλά όχι για εκ, στις γυναίκες (105).

Εκτός από τα παραπάνω, έντονα με την ΙΦΝΕ και άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες έχουν επίσης συσχετιστεί και οι διαταραχές του ύπνου. Οι διαταραχές του ύπνου σε αυτές τις ασθένειες οφείλονται σε κυτοκίνες που παράγονται από τη χρόνια φλεγμονή που είναι επίσης γνωστό ότι επηρεάζουν τον ύπνο. Η φλεγμονή παίζει ρόλο στη ρύθμιση του ύπνου και η αλληλεπίδραση των φλεγμονωδών κυτοκινών και του κύκλου ύπνου είναι πολύπλοκη. Σε μελέτες σε ζώα, αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-1 (IL-1) και TNF-α συσχετίστηκαν με αύξηση του NREM ύπνου. Η IL-1 σε χαμηλά επίπεδα προκαλεί ύπνο NREM και σε υψηλότερα επίπεδα μπορεί να προκαλέσει καταστολή του NREM και κατακερματισμό του ύπνου. Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) μεσολαβεί στην απόκριση οξείας φάση και έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει τον ύπνο REM και προάγει την εγρήγορση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η νυχτερινή διάρροια διαταράσσει επίσης τον ύπνο σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Συνεπώς, ο υψηλός επιπολασμός των διαταραχών του ύπνου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν προκαλεί έκπληξη (91).

2.3 Κλινικά χαρακτηριστικά των ΙΦΝΕ

Τα βασικά συμπτώματα της ελκώδους κολίτιδας, είναι η διάρροια που συνήθως συνοδεύεται από αποβολή αίματος και βλέννας ή βλενοπυώδους εξιδρώματος από το ορθό και το κοιλιακό άλγος. Η πορεία της νόσου μετά το αρχικό επεισόδιο είναι απρόβλεπτη. Η κλινική διαδρομή, η ένταση των συμπτωμάτων, η ανταπόκριση στη θεραπεία και η τελική έκβαση της ελκώδους κολίτιδας παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (60-80%) παρουσιάζει περιοδικές εξάρσεις της νόσου που ακολουθούνται από πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Περίπου 10-20% των ασθενών παρουσιάζει συνεχή, ήπια συμπτωματολογία. Ορισμένοι ασθενείς, τέλος, μετά από ένα αρχικό επεισόδιο της νόσου, παρουσιάζουν μόνιμη ύφεση. Στις περιπτώσεις αυτές ενδέχεται η αρχική διάγνωση

να μην ήταν ορθή (106).

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η κλινική διαδρομή της νόσου είναι απρόβλεπτη, προσπάθειες δε που έχουν γίνει για την ανεύρεση προβλεπτικών δεικτών για τις υποτροπές, δεν έχουν μέχρι στιγμής στεφθεί από επιτυχία.

Με βάση τις κλινικές εκδηλώσεις και τα εργαστηριακά ευρήματα η ελκώδης κολίτις διακρίνεται, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, σε τρεις μορφές.

- Ήπια κολίτιδα
- Μέσης βαρύτητας κολίτιδα
- Βαρεία κολίτιδα

Όσον αφορά τη Νόσο του Crohn, τα συμπτώματα ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή ανάλογα με την ένταση, την έκταση και την εντόπιση της φλεγμονώδους εξεργασίας. Οι αρχικές εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να είναι αμβλυχρές και άτυπες, να μοιάζουν με την κλινική συμπτωματολογία του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου και η διάγνωση της ΝΚ να διαλάχει για πολλά χρόνια. Συνηθέστερα η νόσος εμφανίζεται με διάρροια, κοιλιακό άλγος, πυρετό και/ή απώλεια βάρους. Οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να κυριαρχεί στην κλινική εμφάνιση, σε αντίθεση από την ΕΚ, όπου το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι η διάρροια. Στη ΝΚ η διάρροια και ο κοιλιακός πόνος εμφανίζονται στους περισσότερους ασθενείς (75%).

Διάρροια. Οι χαρακτήρες της διάρροιας εξαρτώνται από την εντόπιση της νόσου. Όταν αυτή εντοπίζεται στον τελικό ειλεό οι διαρροϊκές κενώσεις είναι ογκώδεις και φτάνουν τις 5-6 την ημέρα, ενώ όταν εντοπίζεται στο παχύ έντερο και ιδιαίτερα στο ορθό, η διάρροια είναι έντονη, συνοδεύεται από τεινεσμό, έχει τον χαρακτήρα του επείγοντος και μπορεί να φτάσει μέχρι την ακράτεια. Η παρουσία φλεγμονής στο ορθό οδηγεί σε απώλεια της ικανότητας διάτασής του, με αποτέλεσμα ακόμα και μικρή ποσότητα κοπράνων να προκαλεί το αίσθημα της επείγουσας κένωσης. Ακράτεια μπορεί να εμφανιστεί μετά από επανειλημμένες προσβολές και ίνωση του ορθού. Παρουσία αίματος στις κενώσεις δεν είναι συχνή εκδήλωση όπως στην ΕΚ. Εμφανίζεται στο 50% των ασθενών σε κάποια φάση της νόσου, ειδικά σε ασθενείς με ΝΚ κολίτιδα, ενώ μαζική αιμορραγία αναφέρεται στο 1-2% των περιπτώσεων, ενδεχομένως όμως με υποτροπιάζοντα χαρακτήρα. Η διάρροια μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη έκκριση υγρών και ελαττωμένη απορρόφηση λόγω της φλεγμονής στο λεπτό και παχύ έντερο. Στη νόσο του λεπτού εντέρου ή μετά από εκτομή

του τελικού ειλεού στο μηχανισμό της διάρροιας μπορεί να εμπλέκεται και η δισαπορρόφηση των χολικών αλάτων ή να υπάρχει αληθής στεατόρροια. Υπερανάπτυξη βακτηριδίων σε στενωτικές περιοχές του λεπτού εντέρου οδηγεί ενδεχομένως σε αποδόμηση των χολικών αλάτων και δις απορρόφηση λίπους. Επίσης για τη διάρροια στη νόσο μπορεί να ευθύνονται εντεροεντερικά συρίγγια. Τα εντεροκολικά συρίγγια μπορεί να οδηγήσουν σε αποικισμό του λεπτού εντέρου με μικροοργανισμούς ή σε παράκαμψη μεγάλων τμημάτων απορροφητικού επιθηλίου αντίστοιχα με τα εντεροεντερικά συρίγγια με απότοκο τη διάρροια. Η στεατόρροια και η διάρροια μπορεί να οδηγήσουν επίσης στη δημιουργία λίθων ουρικού οξέος και οξαλοξικού ασβεστίου, με απότοκο τη νεφρολιθίαση, ενώ η δισαπορρόφηση των χολικών αλάτων, λόγω εκτεταμένης νόσου του τελικού ειλεού ή χειρουργικής εκτομής του, προδιαθέτει στην δημιουργία χολολιθίασης, με αντίστοιχη συμπτωματολογία.

Κοιλιακό άλγος. Όπως και στη διάρροια, οι χαρακτήρες και η εντόπιση του κοιλιακού άλγους συσχετίζονται συχνά με την εντόπιση της νόσου. Συνηθέστερα είναι περι-ομφαλικός, κωλικοειδής, ήπιος ή μέτριος έντασης πόνος, εμφανίζεται μετά τη λήψη τροφής και ανακουφίζεται με την κένωση. Συσχετίζεται δε, με ατελή απόφραξη του προσβεβλημένου τμήματος του εντερικού αυλού. Όταν η φλεγμονή εντοπίζεται στην ειλεοκυτλική περιοχή, το κοιλιακό άλγος μπορεί να εντοπίζεται στο δεξιό λαγόνιο. Μπορεί να συνυπάρχει διάταση της κοιλιάς, ναυτία και εμετός. Επεισόδια ατελούς ή πλήρους απόφραξης του εντέρου εμφανίζονται συχνά σε προσβολή του τελικού ειλεού. Ωστόσο σε μερικούς ασθενείς με διατοιχωματική νόσο, ο πόνος μπορεί να είναι σπλαχνικός ως αποτέλεσμα ορογονίτιδας. Κοιλιακό άλγος μπορεί όμως και να εμφανιστεί και σε ασθενείς, που δεν εμφανίζουν απόφραξη ή βρίσκονται σε ύφεση, με ασαφή μέχρι σήμερα αιτιολογία.

Μέτριος ή χαμηλός πυρετός. Αυτός παρουσιάζεται στους μισούς ασθενείς, δεν έχει συγκεκριμένο ρυθμό και τύπο και οφείλεται στη φλεγμονώδη εξεργασία. Ο πυρετός μπορεί να είναι το μοναδικό σύμπτωμα της νόσου, ενώ σπάνια η νόσος αρχίζει με υψηλό πυρετό και εφιδρώσεις, που είναι αποτέλεσμα σχηματισμού κάποιου αποστήματος.

Απώλεια βάρους. Η απώλεια βάρους υπερβαίνει συνήθως το 5% του σωματικού βάρους και εμφανίζεται στο 25-40% των ασθενών, ανεξάρτητα από την εντόπιση της νόσου. Μεγαλύτερη απώλεια βάρους (>20%) εμφανίζει ένα μικρότερο ποσοστό των ασθενών (10-20%). Η συνηθέστερη αιτία απώλειας βάρους είναι η ανορεξία ή η ελαττωμένη πρόσληψη τροφής. Το κοιλιακό άλγος ή η εμφάνιση διάρροιας μετά το γεύμα οδηγούν συχνά τον ασθενή σε ελαττωμένη πρόσληψη τροφής. Εντούτοις, ορισμένες φορές η υποθρεψία είναι

αποτέλεσμα της παρουσίας δισαπορρόφησης.

Εξωεντερικές εκδηλώσεις. Σε ποσοστό 10% ως πρώτη εκδήλωση της νόσου εμφανίζονται εξωεντερικές εκδηλώσεις ή περιπρωκτικές βλάβες. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της νόσου το 50% τελικά των ασθενών θα εμφανίσει βλάβες από τον πρωκτό, που περιλαμβάνουν οίδηματώδη σαρκία από το πρωκτικό δέρμα, με ή χωρίς εξελκώσεις, ραγάδες και βαθιά έλκη του πρωκτικού σωλήνα, με ή χωρίς συρίγγια και αποστήματα. Επίσης η δια τοιχωματική φλεγμονή, που παρατηρείται στη ΝΚ μπορεί να οδηγήσει σε διάτρηση του εντέρου, που σπάνια εκδηλώνεται ως οξεία κοιλία. Συνήθως εμφανίζεται με ήπια συμπτώματα που σχετίζονται με τη δημιουργία συριγγίων και εξαρτώνται από την εντόπισή τους. Τα εντεροεντερικά συρίγγια μπορεί να είναι ασυμπτωματικά ή να εμφανίζονται ως ψηλαφητή μάζα. Τα εντεροκυστικά εκδηλώνονται με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος από περισσότερους του ενός μικροοργανισμούς, ενώ τα εντεροκολπικά εμφανίζουν απώλεια κοπράνων από τον κόλπο. Τέλος τα εντεροδερματικά συρίγγια οδηγούν σε έκκριση εντερικού περιεχομένου με ερεθισμό του δέρματος ή της περιπρωκτικής περιοχής, ανάλογα με την εντόπιση.

2.4 Επιπλοκές των ΙΦΝΕ

Κατά την κλινική διαδρομή της ελκώδους κολίτιδας είναι πιθανό να παρουσιασθούν διάφορες επιπλοκές που αφορούν τόσο το παχύ έντερο, όσο και άλλα όργανα ή συστήματα. Ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές και να απαιτούν άμεση χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ άλλες αποτελούν μερικές φορές την πρώτη εκδήλωση της νόσου.

Εντερικές επιπλοκές:

- Τοξικό megacolon
- Διάτρηση
- Μαζική αιμορραγία
- Καρκίνος
- Περιπρωκτικές βλάβες

Εξωεντερικές επιπλοκές

- Αρθρίτιδα
- Οφθαλμικές βλάβες
- Βλάβες ήπατος-χοληφόρων
- Δερματικές εκδηλώσεις
- Αιματολογικές παθήσεις

Οι επιπλοκές της ΝΚ είναι αρκετά συχνές και συνήθως η αιτία που οι ασθενείς υποβάλλονται σε κάποια εγχείρηση.

Ειλεός. Τα επεισόδια εντερικής απόφραξης είναι η συνηθέστερη τοπική επιπλοκή. Εάν ο ειλεός είναι ατελής, μπορεί να υποχωρήσει με συντηρητικά μέσα, η πλήρης όμως απόφραξη του εντέρου αντιμετωπίζεται μόνο χειρουργικά.

Διάτρηση. Σε ασθενείς με βαρείες αλλοιώσεις τοπική διάτρηση και σχηματισμός αποστήματος δεν είναι ασυνήθης, αλλά η ελεύθερη διάτρηση στην περιτοναϊκή κοιλότητα δεν είναι συχνή.

Αποστήματα και συρίγγια. Είναι από τις πιο συχνές επιπλοκές της ΝΚ και πολλές φορές ιδιαίτερα δύσκολα στην αντιμετώπισή τους. Τα συρίγγια συνήθως είναι εντεροδερματικά ή εντεροεντερικά. Σε περίπτωση επικοινωνίας με την ουροδόχο κύστη προκαλούν ουρολοιμώξεις. Αποστήματα δημιουργούνται συχνότερα κατά τη διάρκεια του εντόνου παροξυσμού της νόσου ή στη μετεγχειρητική περίοδο.

Τοξικό megacolon. Παρουσιάζεται σε συχνότητα μικρότερη από ό,τι στην ελκώδη κολίτιδα και κυρίως επί προσβολής του παχέος εντέρου.

Νεφρικές επιπλοκές. Ουρολοιμώξεις, υδρονέφρωση, πυελονεφρίτις αποτελούν συχνές επιπλοκές. Σημαντικό ποσοστό ασθενών (20-30%) παρουσιάζει νεφρολιθίαση, για την οποία έχουν ενοχοποιηθεί διάφορα αίτια.

Γαστρεντερικός καρκίνος. Είναι γνωστό ότι ασθενείς με ΝΚ κολίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου, σε μικρότερο όμως βαθμό από ασθενείς με ΕΚ. Είναι ενδιαφέρον ότι καρκίνος μπορεί να αναπτυχθεί και σε μη προσβεβλημένα τμήματα του παχέος εντέρου. Ανάπτυξη αδenoκαρκινώματος στο λεπτό έντερο είναι σπάνια και είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από μια απλή στένωση (Tsianos EV et al., 2003; Fraunfelder FT et al., 1983).

2.5 Θεραπεία των ΙΦΝΕ

Δεν υπάρχει γνωστή ιατρική ή χειρουργική θεραπεία για ΙΦΝΕ (107) και ο στόχος των θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι να προκαλέσουν και να διατηρήσουν την ύφεση της νόσου (108). Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου συνιστούν την προσαρμογή της θεραπείας για την επίτευξη συγκεκριμένων στόχων και την κλιμάκωση της θεραπείας όταν αυτοί οι στόχοι δεν επιτυγχάνονται. Οι στόχοι της θεραπείας έχουν γίνει πιο αυστηροί τις τελευταίες δύο δεκαετίες, προχωρώντας από τη βελτίωση των συμπτωμάτων στην κλινική ύφεση, στη βιοχημική και ενδοσκοπική ύφεση. Περαιτέρω προτάσεις για τους θεραπευτικούς στόχους έχουν επεκταθεί ώστε να περιλαμβάνουν και την ιστολογική ύφεση στην ελκώδη κολίτιδα και τη διατοχωματική επούλωση στη νόσο του Crohn. Ωστόσο, παρά την ολοένα και πιο διαφορετική θεραπευτική οπλοστάσιο, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν επιτυγχάνει ούτε διατηρεί την ύφεση της νόσου (109). Γενικά, η θεραπεία της ΙΦΝΕ περιλαμβάνει φαρμακευτικά προϊόντα, τη θεραπεία με αντισώματα, ακόμη και τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων (110).

2.5.1 Συντηρητική αντιμετώπιση

Η συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση της ΕΚ και της ΝΚ επιτυγχάνεται:

- με χορήγηση μιας ή συνδυασμού περισσότερων της μιας, φαρμακευτικών ουσιών,
- με συμπτωματική φαρμακευτική υποστήριξη,
- με ψυχιατρική υποστήριξη και τέλος,
- με κατάλληλη από του στόματος ή παρεντερικά, διατροφική υποστήριξη.

Στη διάρκεια των τελευταίων ετών τονίζεται όλο και ιδιαιτέρως ο ρόλος και η σημασία της ιατρικής ομάδας που αντιμετωπίζει τον ασθενή με ΙΦΝΕ, δηλαδή του γαστρεντερολόγου, του χειρουργού (κατά προτίμηση χειρουργού του πεπτικού) και του ψυχιάτρου. Οι αποφάσεις για τους θεραπευτικούς χειρισμούς και (ακόμη περισσότερο) για τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να λαμβάνονται και με την σύμφωνη γνώμη του χειρουργού της ομάδας και μετά από επαρκή και άρτια επιστημονική τεκμηρίωση. Είναι αυτονόητο ότι ο ασθενής θα πρέπει πάντα να είναι ενήμερος και να υπάρχει η συγκατάθεσή του για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΕΚ και ΝΚ επιτυγχάνεται με την χρήση των ίδιων φαρμακευτικών παραγόντων, αν και τα δύο

νοσήματα φαίνεται να αποτελούν διαφορετικές κλινικές οντότητες με πολλές ομοιότητες, αλλά και διαφορές μεταξύ τους. Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει τέσσερις μεγάλες κατηγορίες φαρμάκων: αντιφλεγμονώδη, ανοσοκατασταλτικά, αντιβιοτικά και φάρμακα της συμπτωματικής αντιμετώπισης. Τελευταία γίνεται μεγάλη προσπάθεια ανεύρεσης νέων φαρμακευτικών προϊόντων, πολλά από τα οποία έχουν δοθεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα(111) (Cronstein BN et al., 1993)

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΕΚ και της ΝΚ είναι:

- Αντιφλεγμονώδη:(Κορτικοστεροειδή, Σουλφασαλαζίνη, ανάλογα σουλφασαλαζίνης).
- Αντιβιοτικά: (Tobramycin, Ciprofloxacin, Μετρονιδαζόλη, Ορνιδαζόλη).
- Ανοσοκατασταλτικά–Ανοσοτροποποιητικά:(Αζαθειοπρίνη, 6/μερκαπτοπουρίνη, κυκλοσπορίνη, Infliximab /remicade, Adalimumab/ Humira).
- Φάρμακα συμπτωματικής αντιμετώπισης: (Αντιδιαρροϊκά, σπασμολυτικά, αναλγητικά, κατασταλτικά του ΚΝΣ, χολεστυραμίνη /χορηγούνται με προσοχή).

Με βάση διάφορες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους, η βαρύτητα της προσβολής χαρακτηρίζεται ως ήπια, μέτρια ή βαριά. Ο διαχωρισμός αυτός έχει μεγάλη σημασία αφού ο τρόπος θεραπείας και η δοσολογία των φαρμάκων καθορίζεται από την βαρύτητα της προσβολής. Οι άρρωστοι με ήπια μορφή της νόσου παρουσιάζουν διάρροια (κενώσεις λιγότερες από 5 το 24ωρο) με πρόσμιξη αίματος και βλέννας. Τα κόπρανα είναι φυσιολογικά ή ημισχηματισμένα(111,112). Υπάρχει τεινεσμός και κοιλιακά άλγη. Οι άρρωστοι με μέτριας βαρύτητας νόσο έχουν συχνές διαρροϊκές κενώσεις που είναι σχεδόν πάντα αιματηρές. Ο πόνος στην κοιλιά και η ευαισθησία υπάρχουν αλλά δεν είναι πολύ έντονοι. Η βαριά προσβολή χαρακτηρίζεται από πολλές αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις, αναιμία, πτώση της πίεσεως, απώλεια βάρους, διατροφικά ελλείμματα και κοιλιακό πόνο. Στους περισσότερους ασθενείς ΕΚ η νόσος αντιμετωπίζεται με την χορήγηση φαρμάκων από του στόματος ή παρεντερικά για διάστημα μερικών εβδομάδων. Μετά την επίτευξη ύφεσης των συμπτωμάτων της νόσου ενδείκνυται η επ' αόριστον (συνήθως εφ' όρου ζωής) χορήγηση μεσαλαζίνης (Salofalk, Asacol) από του στόματος για την αποφυγή της υποτροπής της νόσου (111,112).

Τα φάρμακα που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι τα ακόλουθα:

- Κορτιζόνη δηλαδή Πρεδνιζολόνη και μεθυλπρεδνιζολόνη. Τα φάρμακα αυτά

χρησιμοποιούνται στην οξεία φάση για τον έλεγχο της φλεγμονής. Χρησιμοποιούνται υπό μορφή δισκίων, υποκλυσμών ή ενδοφλέβιων ενέσεων. Οι βαριές προσβολές χρειάζονται νοσηλεία στο νοσοκομείο. Η κυκλοσπορίνη είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται σε βαριές περιπτώσεις στις οποίες απέτυχε η χορήγηση κορτιζόνης. Υπάρχει ένα είδος κορτιζόνης (butezonide, budecol, budenofalk) το οποίο αδρανοποιείται ταχύτατα και επομένως έχει πολύ λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με τα άλλα είδη κορτιζόνης.

- Μεσαλαζίνη, η οποία χορηγείται τόσο στην οξεία προσβολή, όσο και ως θεραπεία συντηρήσεως. Χορηγείται από του στόματος καθώς και υπό μορφή υποκλυσμών και υποθέτων.
- Αζαθειοπρίνη. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με χρόνια ενεργό νόσο, που απαιτεί για την αντιμετώπισή της συνεχή χορήγηση κορτιζόνης για μακρό διάστημα.

Η θεραπεία της ΝΚ παρουσιάζει σημαντικές δυσχέρειες στον καθορισμό μιας συγκεκριμένης θεραπευτικής στρατηγικής, λόγω του πολύπλοκου των κλινικών του εκδηλώσεων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση της ίδιας περιπτώσεως από διαφορετικούς ιατρούς, πράγμα που επαληθεύεται στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι θεραπευτικές προσπάθειες αποβλέπουν κατά πρώτο λόγο στην συμπτωματική ανακούφιση του αρρώστου και κατά δεύτερο λόγο στην αποκατάσταση των διαταραγμένων εργαστηριακών εξετάσεων και την διατήρηση της ύφεσης(111).

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη ΝΚ είναι:

- Κορτιζόνη
- Αζαθειοπρίνη
- Μεσαλαζίνη
- Αντιβιοτικά (Flagyl, ciproxin, Betiral) για τον έλεγχο των λοιμώξεων
- Infliximab (Remicade)
- Adalimumab/ Humira
- Ειδικές (εντερικές) δίαιτες.

2.5.2 Χειρουργική αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ

Τις τελευταίες δεκαετίες, πέρα από την ιατρική περίθαλψη, η χειρουργική διαχείριση, οι

χειρουργικοί τρόποι, η προεγχειρητική και μετεγχειρητική φροντίδα έχουν υποστεί πολλές αλλαγές (113).

Η κοινή λήψη αποφάσεων είναι μια διαδικασία κατά την οποία οι κλινικοί γιατροί μοιράζονται τις πιο ενημερωμένες κλινικές πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη μιας διαδικασίας για να επιτρέψουν στον ασθενή να λάβει μια απόφαση με βάση τις προτιμήσεις του (114). Οι χειρουργικές επιλογές για την ελκώδη κολίτιδα, ιδιαίτερα οι επεμβάσεις αποκατάστασης, παραμένουν επεμβάσεις χαμηλής συχνότητας και στη βιβλιογραφία αναφέρονται ποικίλες τέτοιες επιπλοκές (115).

Λόγω της προδιάθεσης για υποτροπές και της αναγκαιότητας της διαδοχικής χειρουργικής θεραπείας, οι ειδικοί προτείνουν οι εκτεταμένες χειρουργικές εκτομές στις ΙΦΝΕ να αποφεύγονται (113).

Μελέτες που συνέκριναν τη συνεχιζόμενη φαρμακευτική θεραπεία με την εκλεκτική χειρουργική δείχνουν αντιφατικά αποτελέσματα ως προς την ποιότητα ζωής παρά τη χρήση του ίδιου ερωτηματολογίου. Αυτή η μεταβλητότητα των εκβάσεων σε σχέση με την ποιότητα ζωής τονίζει ότι οι αποφάσεις για τη θεραπευτική διαχείριση της νόσου πρέπει να βασίζεται στις προτιμήσεις των ασθενών (116,117).

Περίπου το 20%-30% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου (118). Οι ασθενείς μπορεί να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση (electivesurgery) λόγω χρόνιας ανθεκτικής νόσου (119). Γενικά πάντως έχουν αναφερθεί διάφοροι κίνδυνοι για την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση (120). Παρομοίως, η πλειονότητα των ασθενών με νόσο του Crohn εξακολουθούν να χρειάζονται μία ή περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις κατά τη διάρκεια της νόσου τους (121).

Η ελκώδης κολίτιδα μπορεί να θεραπευτεί με χειρουργική θεραπεία. Ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση είναι η σοβαρή νόσος που δεν ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή, το τοξικό megacolon, σοβαρού βαθμού αιμορραγία λόγω της νόσου και η ανάπτυξη κακοήθειας. Επέμβαση εκλογής είναι η πρωκτοκολεκτομή και η ειλεοπρωκτική αναστόμωση με δημιουργία νεοληκύθου(122). Εναλλακτικές λύσεις είναι η κολεκτομή και η ειλεο-ορθική αναστόμωση εάν το ορθό είναι απαλλαγμένο από νόσο και η πρωκτοκολεκτομή με ειλεοστομία εάν εμπλέκεται το ορθό. Ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση στη νόσο του Crohn είναι οι αποφρακτικές ή διατρητικές επιπλοκές της νόσου

. Βάση της χειρουργικής θεραπείας είναι η εκτομή, η οποία θα πρέπει να περιορίζεται στο σοβαρά πάσχον τμήμα του εντέρου. Η στενοπλαστική μπορεί να διορθώσει την εντερική στένωση χωρίς διενέργεια εκτομής. Η χειρουργική επέμβαση για την περιπρωκτική νόσο του Crohn θα πρέπει να περιορίζεται στην παροχέτευση των σηπτικών επιπλοκών (122).

Χειρουργικές επεμβάσεις όπως εκτομή εντέρου, στενοπλαστική ή παροχέτευση αποστήματος απαιτούνταιμέως και τα δύο τρίτα των ασθενών με νόσο Crohn κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Οι πιο συχνές ενδείξεις για χειρουργική εκτομή είναι η φαρμακευτικά ανθεκτική νόσος, η διάτρηση, η επίμονη ή υποτροπιάζουσα απόφραξη, το απόστημα που δεν επιδέχεται διαδερμική παροχέτευση, η σοβαρή αιμορραγία, η δυσπλασία ή ο καρκίνος. Η ενδοσκοπική υποτροπή σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με νόσο του Crohn εμφανίζεται στο 30-90% των ασθενών στον νεοτελικό ειλεό εντός 12 μηνών από την επέμβαση. Η θεραπεία της νόσου του Crohn απαιτεί μια ολοκληρωμένη ομάδα φροντίδας που περιλαμβάνει τον ασθενή, τον πάροχο πρωτοβάθμιας περίθαλψης και τον γαστρεντερολόγο. Συνοπτικά, η νόσος του Crohn είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση με πορεία εξάρσεων και υφέσεων και με υποτροπές που επηρεάζει κυρίως το νεότερο πληθυσμό με σημαντικές κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις (35). Η απόφαση για το ποια επέμβαση θα πραγματοποιηθεί στη νόσο του Crohn εξαρτάται από την έκταση και την εντόπιση της νόσου, την παρουσία περιπρωκτικής νόσου, την ηλικία και τις επιθυμίες των ασθενών και την προθυμία τους να αποδεχτούν μια στομία. (123).

Επιπλέον, η χειρουργική θεραπεία της υποτροπιάζουσας νόσου του Crohn απαιτεί ιδιαίτερες προφυλάξεις λόγω ποσοστού υποτροπής 60% μετά από 15 χρόνια. Η βασική αρχή της θεραπείας είναι μια χειρουργική επέμβαση ελάχιστης εκτομής. Αυτό αφορά κυρίως στενώσεις και μονήρης στένωση. Οι στενώσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με στενοπλαστική, εάν είναι εφικτό και οι εκτομές όσο το δυνατόν να είναι περιορισμένες. Τα υποτροπιάζοντα συρίγγια πρέπει να αντιμετωπίζονται συντηρητικά. Μόνο σε περίπτωση μεσοεντερικού και εντεροδερματικού συριγγίου με συνοδό σύνδρομο βραχέος εντέρου, σε συρίγγια τυφλής απόληξης με απόστημα ή σε εντεροκυστικά συρίγγια προτείνεται άμεση επέμβαση. Η θεραπεία της υποτροπιάζουσας περιπρωκτικής νόσου του Crohn διέπει τους ίδιους κανόνες με την κύρια θεραπεία. Εάν είναι απαραίτητο, η πρωκτεκτομή παραμένει μια σημαντική επιλογή. Επίσης η επείγουσα χειρουργική επέμβαση σε υποτροπιάζουσα νόσο του Crohn ακολουθεί τους ίδιους κανόνες όπως και στην εκλεκτική χειρουργική επέμβαση (Buhretal., 1995). Στην αναδρομική μελέτη των Kühnetal. (2018), καταγράφηκαν 284 επεμβάσεις σε 120 ασθενείς, εκ των οποίων οι 207

πραγματοποιήθηκαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Ρόστοκ. Η μέση ηλικία κατά την πρώτη επέμβαση ήταν 38 έτη (εύρος: 17 – 66 έτη). Η αρχική διάγνωση της νόσου Crohn ήταν κατά μέσο όρο στην ηλικία των 30 ετών (εύρος: 9 – 62 έτη). Κάθε ασθενής χειρουργήθηκε 2 - 3 φορές κατά τη διάρκεια της νόσου του (εύρος 1 – 9 φορές). Οι ασθενείς άνω των 30 ετών είχαν σημαντικά μικρότερο χρονικό διάστημα από την πρώτη επέμβαση. Ο αριθμός των επεμβάσεων ανά ασθενή επηρεάστηκε σημαντικά από τον εντοπισμό και τα χαρακτηριστικά της νόσου. Η διεισδυτική νόσος συσχετίστηκε με πιο συχνές επεμβάσεις και η εντόπιση στο τελικό ειλέο (L1) με λιγότερο συχνές επεμβάσεις. Οι παράγοντες κινδύνου για επιπλοκές βαθμού τουλάχιστον III σύμφωνα με τον Clavien-Dindo περιελάμβαναν τη μεγαλύτερη ηλικία κατά την επέμβαση και κατά την πρώτη διάγνωση, τα μειωμένα επίπεδα λευκωματίνης και την αυξημένη CRP. Οι αναστομωτικές διαφυγές συσχετίστηκαν επίσης με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, καθώς και με προεγχειρητική πρόσληψη > 20 mg ισοδύναμου πρεδνιζολόνης την ημέρα ή αθροιστική δόση 280 mg τις τελευταίες 14 ημέρες πριν από το χειρουργείο. Η διαμόρφωση της αναστόμωσης και η μικροσκοπική συμμετοχή των ορίων της εκτομής δεν είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη αναστομωτικής διαφυγής. Η διάγνωση μετά την ηλικία των 30 ετών συσχετίστηκε με μια σημαντικά πρόωμη ανάγκη για χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς με προσβολή του τελικού ειλεού (L1- terminal ileum involvement) είχαν σημαντικά χαμηλότερη χειρουργική συχνότητα από τους ασθενείς με κολίτιδα ή συνδυασμένη νόσο του Crohn. Η ηλικία, η λευκωματίνη, η CRP και η χορήγηση στεροειδών > 20 mg την ημέρα ήταν αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες για περιεγχειρητικές επιπλοκές (Kühn et al., 2018). Στην έρευνα των Rungoe et al. (2014), αξιολογήθηκαν οι αλλαγές στην φαρμακευτική αγωγή και στις χειρουργικές παρεμβάσεις με την πάροδο του χρόνου και η επίδραση των φαρμάκων στον κίνδυνο χειρουργικής επέμβασης σε μια κοόρτη από το γενικό πληθυσμό. Αξιολογήθηκαν 48.967 άτομα που είχαν διαγνωστεί με ΙΦΝΕ (13.185 με νόσο του Crohn και 35.782 με ελκώδη κολίτιδα) κατά την περίοδο 1979- 2011. Υπολογίστηκε η αθροιστική πιθανότητα λήψης 5-αμινοσαλικυλικών οξέων (5-ASA), τοπικών και από του στόματος κορτικοστεροειδών, θειοπουρινών και αναστολέων του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και της πρώτης περιορισμένης ή εκτεταμένης χειρουργικής επέμβασης ανάλογα με την περίοδο διάγνωσης. Η πενταετής αθροιστική πιθανότητα πρώτης εκτεταμένης χειρουργικής επέμβασης μειώθηκε από 44,7% στην κοόρτη 1979-1986 σε 19,6% στην κοόρτη 2003-2011 ($p < 0,001$) για την ελκώδη κολίτιδα από 11,7% στην κοόρτη 1979-1979 σε 7,5% στην κοόρτη 2003-2011 ($p < 0,001$). Ο κίνδυνος περιορισμένης χειρουργικής επέμβασης

μειώθηκε σημαντικά στη νόσο του Crohn. Από την κοόρτη 1995-2002 στην ομάδα 2003-2011 παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στη χρήση θειοπουρινών και αναστολέων του TNF-α, παράλληλα με σημαντική μείωση στη χρήση του 5-ASA και των κορτικοστεροειδών. Συγκρίνοντας τη χρήση της αζαθειοπρίνης (ή των από του στόματος κορτικοστεροειδών) με τη μη χρήση, δεν βρέθηκε κανένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα που να συντηρεί τη χειρουργική επέμβαση. Συγκρίνοντας τη χρήση σε 3+ μήνες ενός δεδομένου φαρμάκου με χρήση <3 μηνών, μόνο 3+ μήνες χρήσης κορτικοστεροειδών από το στόμα μείωσε τον κίνδυνο χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με διάρκεια νόσου >1 έτους. Παράλληλα με την αυξανόμενη χρήση θειοπουρινών και αναστολέων του TNF-α στην ΙΦΝΕ με την πάροδο του χρόνου, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση στα ποσοστά χειρουργικής επέμβασης μαζί με μια σημαντική μείωση στη χρήση του 5-ASA και των κορτικοστεροειδών. Ωστόσο, δεν βρέθηκε κάποια ένδειξη ότι τα νεότερα φάρμακα μειώνουν την πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης. Στη συστηματική ανασκόπηση των Tan&Tjandra (2007) εξετάστηκε η ασφάλεια και η σκοπιμότητα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στη νόσο του Crohn. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση δημοσιευμένων μελετών στα αγγλικά μεταξύ Ιανουαρίου 1990 και Φεβρουαρίου 2006 στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, PubMed και CochraneDatabase. Το ποσοστό μετατροπής από λαπαροσκοπική σε ανοιχτή χειρουργική επέμβαση ήταν 11,2%. Οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις χρειάστηκαν περισσότερο χρόνο για να πραγματοποιηθούν σε σύγκριση με τις ανοιχτές επεμβάσεις, με σταθμισμένη μέση διαφορά 25,54 λεπτών ($p = 0,03$). Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική χειρουργική είχαν ταχύτερη ανάκτηση της εντερικής λειτουργίας, με σταθμισμένη μέση διαφορά 0,75 ημερών ($p = 0,02$) και ήταν σε θέση να ανεχθούν την από του στόματος λήψη νωρίτερα, με σταθμισμένη μέση διαφορά 1,43 ημερών ($p = 0,0008$). Η διάρκεια νοσηλείας ήταν μικρότερη, με σταθμισμένη μέση διαφορά 1,82 ημερών ($p = 0,02$). Η νοσηρότητα ήταν χαμηλότερη για τις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις σε σύγκριση με τις ανοιχτές επεμβάσεις (λόγος πιθανοτήτων=0,57 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης=0,37-0,87, $p = 0,01$). Το ποσοστό υποτροπής της νόσου ήταν παρόμοιο τόσο για τη λαπαροσκοπική όσο και για την ανοιχτή χειρουργική επέμβαση. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λαπαροσκοπική χειρουργική για τη νόσο του Crohn χρειάζεται περισσότερο χρόνο για να πραγματοποιηθεί, αλλά υπάρχουν σημαντικά βραχυπρόθεσμα οφέλη για τον ασθενή. Η νοσηρότητα είναι επίσης χαμηλότερη και το ποσοστό υποτροπής της νόσου είναι ίδιο με τις υπόλοιπες τεχνικές. Επομένως, η λαπαροσκοπική χειρουργική για τη νόσο του Crohn είναι ασφαλής και εφικτή (124). Η εντερική εκτομή για τη νόσο του Crohn δεν

παρέχει πλήρη ίαση και τα ποσοστά μετεγχειρητικής υποτροπής παραμένουν υψηλά. Η έγκαιρη ανίχνευση των δεικτών που σχετίζονται με την υποτροπή και η διαστρωμάτωση των παραγόντων κινδύνου είναι θεμελιώδης για τη μετεγχειρητική διαχείριση των ασθενών. Η πρόωπη ενδοσκόπηση στους 6-12 μήνες αποτελεί «το χρυσό κανόνα»», ενώ άλλες μέθοδοι όπως η καλπροτεκτίνη κοπράνων και οι απεικονιστικές τεχνικές μπορούν να συμβάλουν στη διάγνωση της υποτροπής. Το κάπνισμα είναι ένας καθιερωμένος, τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου (125).

Υπάρχουν επαρκή δεδομένα που συσχετίζουν τη διεισδυτική νόσο, την περιπρωκτική προσβολή, τις εκτεταμένες εκτομές, την προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά και την ακατάλληλη διαχείριση μετά την εκτομή με υψηλά ποσοστά υποτροπής. Η βιβλιογραφία παρέχει αντιφατικά δεδομένα για άλλους πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες, όπως ηλικία, φύλο, οικογενειακό ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, εντόπιση της νόσου, στενοπλαστικές, μεταγγίσεις αίματος και μετεγχειρητικές επιπλοκές. Από την άλλη πλευρά, χειρουργικοί παράγοντες όπως η δημιουργία αναστομόσεων, η ανοιχτή ή λαπαροσκοπική προσέγγιση κλπ δε φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής. Η περαιτέρω αναγνώριση των ιστολογικών χαρακτηριστικών καθώς και των παραγόντων που σχετίζονται με τα γονίδια αποτελούν ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο για έρευνα (125). Η απόφαση μεταξύ των επεμβάσεων αποκατάστασης και της διατήρησης μόνιμης στομίας εξαρτάται και από τις προτιμήσεις των ασθενών. Η πιο συνηθισμένη επανορθωτική επέμβαση η ειλεϊκόπρωκτική αναστόμωση με δημιουργία νεοληκύθου (IlealPouch–AnalAnastomosis-IPAA) αποφεύγει τη μόνιμη στομία. Ωστόσο, σχετίζεται με επιπλοκές όπως η αυξημένη συχνότητα κενώσεων και η ακράτεια κοπράνων (115). Μια μόνιμη στομία προσφέρει περισσότερο έλεγχο στις απεκκριτικές λειτουργίες αλλά έχει σημαντικές ψυχοκοινωνικές συνέπειες αλλά και επιπλοκές όπως η παραστομική κήλη (126). Η χειρουργική επέμβαση απαιτείται στο 80% περίπου των ασθενών κατά τη διάρκεια της ζωής τους και, ακόμη και στην εποχή της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες, ενώ η ανάγκη για εντερική εκτομή παραμένει υψηλή (127). Ωστόσο, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών βασισμένων στον πληθυσμό έδειξε ότι, τις τελευταίες 6 δεκαετίες, υπήρξε μείωση στον αριθμό των ασθενών με νόσο του Crohn που χρειάζονται χειρουργική επέμβαση στο έντερο ένα, πέντε και δέκα χρόνια μετά τη διάγνωση (128). Παράγοντες όπως η έγκαιρη διάγνωση, η εφαρμογή πρακτικών κατευθυντήριων οδηγιών, η συνεχής ιατρική εκπαίδευση για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) και η πρόωπη χρήση θεραπειών όπως ανοσοτροποποιητών/βιολογικών

παραγόντων έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF) φαίνεται ότι συνέβαλαν σε αυτή τη μείωση (128,129).

Δεδομένης της φύσης της νόσου, η χειρουργική θεραπεία δεν προσφέρει πλήρη ύφεση και τα ποσοστά μετεγχειρητικής υποτροπής είναι υψηλά: ενδοσκοπική υποτροπή κατά το πρώτο μετεγχειρητικό έτος αναφέρεται στο 35-85% των περιπτώσεων, με το 10-38% των ασθενών να είναι συμπτωματικοί. Μέχρι το τρίτο έτος, τα ποσοστά είναι 85-100% και 34-86% αντίστοιχα (130). Οι Frokliset al, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών βασισμένων στον πληθυσμό διαπίστωσαν ότι ο συνολικός κίνδυνος για μια δεύτερη χειρουργική επέμβαση φτάνει συνολικά το 28,7%: ο κίνδυνος στο 5ο και 10ο έτος ήταν 24,2% και 35%, αντίστοιχα. Η ίδια μελέτη έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των μελετών που διεξήχθησαν πριν από το 1980 σε σύγκριση με εκείνες που πραγματοποιήθηκαν μετά το 1980, η οποία θα μπορούσε να αποδοθεί σε καλύτερες μετεγχειρητικές επιλογές φροντίδας και θεραπείας για τους ασθενείς με νόσο του Crohn(131).

2.6 Εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου είναι ποικίλες, αφορούν διάφορα όργανα και είναι παρόμοιες στις δύο παθήσεις. Συνήθως έπονται της κλινικής εκδήλωσης της νόσου, αν και σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προηγούνται της εκδήλωσης της νόσου, ενώ σε ορισμένους ασθενείς μπορούν να αποτελέσουν το κυριότερο αίτιο «αναπηρίας». Στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων συνυπάρχουν περισσότερες από μία επιπλοκές. Ειδικά στη νόσο του Crohn οι εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι συχνότερες στις περιπτώσεις ασθενών με περιεδρική εντόπιση της νόσου (132).

Οι περισσότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις αφορούν το ερειστικό σύστημα, με την μορφή αρθρίτιδων, το ήπαρ, το δέρμα, τους νεφρούς και τα μάτια. Σοβαρή και δυνατόν θανατηφόρο επιπλοκή μπορεί να αποτελέσει η θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή. Τέλος

ειδικό πρόβλημα αποτελούν οι ψυχικές διαταραχές των ασθενών με χρόνια φλεγμονώδη νόσο, αφενός ως προδιαθεσικών παραγόντων και εκλυτικών αιτίων υποτροπών της νόσου και αφετέρου ως απόρροια της δυσκολίας αποδοχής της νόσου από τον ασθενή λόγω της χρονιότητας, της σοβαρότητας και των επιπλοκών της. Οι περισσότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις παρουσιάζουν ύφεση με τη βελτίωση της νόσου, εκτός από τη σκληρυντική χολαγγειίτιδα, την κίρρωση και την ιερολαγονίτιδα- σπονδυλίτιδα (133).

Η προσβολή των αρθρώσεων είναι συνηθέστερη εξωεντερική επιπλοκή των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως περιφερική μη παραμορφωτική αρθρίτιδα που αφορά τις μεγάλες αρθρώσεις, είτε ως αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ασυμπτωματική ιερολαγονίτιδα. Η πρώτη μορφή συνήθως συμβαδίζει με την πορεία της νόσου, ενώ η δεύτερη επιμένει και όταν η νόσος υφίεται.

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις από το ήπαρ και τα χολαγγεία είναι ποικίλες και διαφέρουν ως προς τη βαρύτητα και την εξέλιξη. Υπάρχουν ήπιες εκδηλώσεις όπως λιπώδης διήθηση του ήπατος, χολολιθίαση, περιχολαγγειίτιδα που εκδηλώνεται μόνο με διαταραχή των βιοχημικών εξετάσεων, αλλά και σοβαρές περιπτώσεις σκληρυντικής χολαγγειίτιδας με εξέλιξη ανεξάρτητη από την πορεία της νόσου και τελική κατάληξη την κίρρωση. Σπανίως μπορεί να αναπτυχθεί χολαγγειακό καρκίνωμα (132,133).

Η θρόμβωση είναι σπάνια αλλά αρκετά σοβαρή επιπλοκή και μπορεί να είναι μοιραία, περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών, όταν ακολουθείται από πνευμονική εμβολή. Η διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού, με την μορφή υπερπηκτικότητας, που παρατηρείται σε ασθενείς με φλεγμονώδες νόσημα, αποτελεί βασική προγνωστική παράμετρο ιδιαίτερα των ασθενών με σοβαρή μορφή νόσου. Η θεραπευτική παρέμβαση με αντιπηκτικά μπορεί να βοηθήσει ουσιαστικά στην πρόληψη και αντιμετώπιση των θρομβώσεων. Η πρώτη αντίδραση των ασθενών στη διαγνωστική κατάληξη του ιατρού συνήθως είναι αρνητική. Η σοβαρότητα και η χρονιότητα της νόσου πανικοβάλλουν τόσο τον ασθενή όσο και το οικογενειακό περιβάλλον. Η ανατροπή της οικογενειακής ισορροπίας που επέρχεται με τη διάγνωση της νόσου έχει σοβαρή επίπτωση στην ποιότητα ζωής τόσο του ασθενούς όσο και της οικογένειας. Επίσης η μακροχρόνια θεραπεία, οι παρενέργειες των φαρμάκων και οι επιπλοκές της νόσου, δημιουργούν ιδιαίτερα ψυχολογικά προβλήματα που χρειάζονται ψυχολογική υποστήριξη. Η αποδοχή της νόσου από τον ασθενή και ο συμβιβασμός με την ιδέα ότι θα ασχολείται με την νόσο για «όλη» τη ζωή του, είναι πρωταρχική μέριμνα του θεράποντος ιατρού, για να μπορέσει να πετύχει το καλύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα (132,133).

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου παρουσιάζουν συχνά εκδηλώσεις από το ήπαρ και τα χοληφόρα. Οι πιο σημαντικές από αυτές είναι η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ), η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η λιπώδης διήθηση του ήπατος και η χολολιθίαση. Η ΠΣΧ είναι η πιο συχνή από τις διαταραχές αυτές σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) (134).

Κεφάλαιο 3ο

Περιπρωκτική νόσος στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου

Η περιπρωκτική νόσος του Crohn αποτελεί ένα σοβαρό φαινότυπο της νόσου. Μπορεί να εμφανιστεί πριν ή μετά την έναρξη των συμπτωμάτων του αυλού ή ανεξάρτητα από τη νόσο του αυλού (135). Ο επιπολασμός της περιπρωκτικής προσβολής σε ασθενείς με νόσο του Crohn φτάνει το 20%, με μόνιμη ή υποτροπιάζουσα νόσο σε περίπου 30% των περιπτώσεων. Οι περιπρωκτικές βλάβες περιλαμβάνουν πρωτογενείς βλάβες (ραγάδες του πρωκτού, εν τω βάθει έλκη πρωκτικού σωλήνα και δερματικά ράκη), δευτερογενείς βλάβες (συρίγγια, ορθοκολπικά συρίγγια και αποστήματα) και τριτογενείς βλάβες που προκύπτουν από μακροχρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων στενώσεων του πρωκτού και καρκινώματος (136). Η παρουσία περιπρωκτικής νόσου αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη για τους ασθενείς με ΝΚ. Εκτός από την πρόκληση πόνου,

παραμόρφωσης του περινέου και περιστασιακά ακράτειας κοπράνων, η πολύ σοβαρή περιπρωκτική ΝΚ με συριγγία μπορεί συχνά να απαιτεί πρωκτεκτομή και μόνιμη στομία. Αυτές οι επιπλοκές μπορεί να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς παρά τη σημαντική πρόοδο στην κατανόηση της παθοβιολογίας της υποκείμενης νόσου και την παράλληλη αύξηση της διαθεσιμότητας των στοχευμένων βιολογικών θεραπειών, τα ποσοστά μακροχρόνιας επούλωσης των περιπρωκτικών συριγγίων παραμένουν απογοητευτικά (137).

3.1 Επιδημιολογία

Υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα στην αναφερόμενη συχνότητα της περιπρωκτικής προσβολής του Crohn, η οποία κυμαίνεται από 3,8% έως 80%, κυρίως λόγω των διαφορετικών συστημάτων ταξινόμησης. Στο 30% των ασθενών, οι περιπρωκτικές εκδηλώσεις του Crohn προηγούνται των εντερικών εκδηλώσεων και αποτελούν τον πρώτο δείκτη της υποκείμενης νόσου του Crohn. Ωστόσο, η μεμονωμένη περιπρωκτική νόσος είναι σπάνια (5%) και θα πρέπει να απαιτήσει περαιτέρω διερεύνηση (138). Η περιπρωκτική παθολογία είναι πιο συχνή καθώς η εντερική νόσος εξελίσσεται περιφερικά (138). Μόνο το 12% των ασθενών με μεμονωμένη νόσο του ειλεού αναπτύσσουν περιπρωκτικό συρίγγιο σε σύγκριση με το 92% των ασθενών με προσβολή του ορθού (139). Επιπλέον, η χρονική καθυστέρηση μεταξύ της διάγνωσης της εντερικής νόσου και της παρουσίας των περιπρωκτικών συμπτωμάτων είναι η συντομότερη επί προσβολής του παχέος εντέρου παρά επί προσβολής του ειλεού. Η περιπρωκτική νόσος του Crohn συνδέεται συχνά με μια πορεία της νόσου με αναπηρία, με έως και 17,5% των περιπτώσεων να απαιτούν τελικά πρωκτεκτομή(138).

3.2 Παράγοντες κινδύνου για περιπρωκτική νόσο σε ασθενείς με ΝΚ

Η αναγνώριση ασθενών με νόσο του Crohn που θα αναπτύξουν ή δεν θα αναπτύξουν περιπρωκτική νόσο θα μπορούσε να διευρύνει τις χειρουργικές επιλογές σε αυτούς τους ασθενείς. Η γνώση ότι ένας ασθενής δεν θα αναπτύξει περιπρωκτική νόσο θα μπορούσε, για παράδειγμα, να επιτρέψει την υποβολή αυτού σε χειρουργική επέμβαση για τη διατήρηση του σφιγκτήρα, ενώ αντίστοιχα η γνώση ότι ένας ασθενής διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη περιπρωκτικής νόσου θα μπορούε ίσως να οδηγήσει στην χορήγηση κάποιου είδους χημειοπροφύλαξης για την πρόληψη της περιπρωκτικής νόσου και της

καταστροφής του ιστού και του σφιγκτήρα (140).

Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη περιπρωκτικής νόσου σε ασθενείς με NK περιλαμβάνονται το αρσενικό φύλο και η θεραπεία με κορτικοστεροειδή(141) ή ανοσοτροποποιητές(142), η εντόπιση της NK στο κόλον και στις ειλεοκολικές περιοχές (140) και η μικρότερη ηλικία κατά τη διάγνωση (143).

3.3 Ταξινόμηση και διάγνωση

Τα περιπρωκτικά συρίγγια μπορούν να ταξινομηθούν με διαφορετικούς τρόπους, αλλά κυρίως με βάση τη θέση τους. Η απλούστερη διάκριση γίνεται χρησιμοποιώντας την οδοντωτή γραμμή ως αναφορά και τα συρίγγια ταξινομούνται ως εκ τούτου ως ψηλά (πάνω από την οδοντωτή γραμμή) ή χαμηλά (κάτω από την οδοντωτή γραμμή) (144).

Ένα άλλο σύστημα ταξινόμησης, είναι το σύστημα Parks, το οποίο αποτελεί μια χειρουργική ταξινόμηση που βασίζεται στο στεφανιαίο επίπεδο και περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1976. Το σύστημα αυτό επικεντρώνεται στη σχέση μεταξύ του πρωτογενούς περιπρωκτικού συριγγίου και του πρωκτικού σφιγκτήρα, συγκεκριμένα του έξω σφιγκτήρα, καθώς ο τραυματισμός αυτής της μυϊκής ομάδας θα οδηγούσε σε ακράτεια. Αρχικά είχε 4 βαθμούς (μεσοσφιγκτηριακό, διασφιγκτηριακό, υπερσφιγκτηριακό και εξωσφιγκτηριακό συρίγγιο). Αυτό το σύστημα ταξινόμησης δεν αφορά δευτερεύοντες κλάδους ή αποστήματα (145). Τα μεσοσφιγκτηριακά συρίγγια δεν διασχίζουν τον εξωτερικό σφιγκτήρα και περιορίζονται εντός του μεσοσφιγκτηριακού επιπέδου λίπους. Τα διασφιγκτηριακά συρίγγια διασχίζουν τον έξω σφιγκτήρα για να εισέλθουν στον ισchioρθικό/ισchioπρωκτικό βόθρο, ενώ τα υπερσφιγκτηριακά εκτείνονται πιο πάνω στο μεσοσφιγκτηριακό χώρο για να γυρίσουν στη συνέχεια κατά 180° στην ουραία κατεύθυνση και να τρυπήσουν τον ανελκτήρα. Τέλος, τα εξωσφιγκτηριακά συρίγγια, τα οποία είναι ο μόνος τύπος που δεν προέρχεται από την οδοντωτή γραμμή του πρωκτικού σωλήνα, διασχίζουν τον ανελκτήρα μέσω του ισchioρθικού βόθρου που συνδέει απευθείας το περιπρωκτικό δέρμα με το ορθό (146).

Συχνά, δεν είναι δυνατή η ακριβής αξιολόγηση μέσω του συστήματος Parks πριν ή χωρίς τη διεξαγωγή χειρουργικής επέμβασης. Έτσι, νέες τεχνικές έχουν εισαχθεί για την οπτικοποίηση της ανατομικής σχέσης μεταξύ σφιγκτήρων και τροχιάς συριγγίου. Το διαπρωκτικό υπερηχογράφημα απεικονίζει καθαρά τον ιστό του σφιγκτήρα και τα προκαλούμενα από το συρίγγιο ή από χειρουργική επέμβαση ελαττώματα και η συνδυασμένη χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου (HPUS) ως σκιαγραφικού παράγοντα

καθιστά τον διαπρωκτικό υπερηχογράφημα εξαιρετικά ακριβή (95%) μέθοδο για την επίδειξη της τροχιάς του συριγγίου. Ακόμα και το διαπρωκτικό υπερηχογράφημα χωρίς τη χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου είναι ανώτερο από τη χειρουργική επέμβαση και από την ψηφιακή εξέταση. Το HPUS έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερο από τη φυσική εξέταση, τη συριγγογραφία, την αξονική τομογραφία και το συμβατικό υπερηχογράφημα στην επίδειξη της οδού του συριγγίου (147).

Ένα ακόμα χρησιμοποιούμενο σύστημα ταξινόμησης είναι εκείνο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου StJames είναι μια τροποποιημένη κατηγοριοποίηση των περιπρωκτικών συριγγίων με βάση την ακτινολογική ανατομία της μαγνητικής τομογραφίας της πυέλου. Αυτό το σύστημα ταξινόμησης αποτελείται από πέντε βαθμούς και περιγράφει τόσο την πρωτογενή συριγγώδη οδό όσο και τις δευτερεύουσες επεκτάσεις και τα σχετικά αποστήματα. Συσχετίζεται με τη μακροπρόθεσμη έκβαση και χρησιμοποιεί αναπαραγώγιμα ανατομικά ορόσημα (148). Αποτελείται από πέντε βαθμούς και συγκεκριμένα από το βαθμό 1 που περιλαμβάνει απλό γραμμικό μεσοσφιγκτηριακό συρίγγιο, το βαθμό 2, που περιλαμβάνει μεσοσφιγκτηριακό συρίγγιο με απόστημα ή δευτερογενή οδό, το βαθμό 3, που περιλαμβάνει διασφιγκτηριακά συρίγγια, το βαθμό 4 που περιλαμβάνει διασφιγκτηριακό συρίγγιο με απόστημα ή δευτερεύουσα συριγγώδη οδό εντός του ισchioρθικού ή ισchioπρωκτικού βόθρου και το βαθμό 5, με υπερανελκτήρια πορεία του συριγγώδους πόρου (suprlevator) και δια-ανελκτήρια (translevator) (149).

Υπάρχει ακόμα το "επιφανειακό (υποβλεννογόνιο) συρίγγιο", με τον όρο να αναφέρεται σε ένα συρίγγιο που εμφανίζεται στον κάτω πρωκτικό σωλήνα και εκτείνεται στην επιφάνεια του δέρματος χωρίς να εμπλέκει τους εσωτερικούς ή εξωτερικούς σφιγκτήρες του πρωκτού. Παρόλο που οι αρχικές ταξινομήσεις του Parks και του St. James δεν περιλαμβάνουν τα επιφανειακά συρίγγια, σήμερα συναντώνται συνήθως στην κλινική πράξη (149).

Το 2017 δημοσιεύθηκε μια νέα ταξινόμηση η οποία ταξινομούσε τα συρίγγια ανάλογα με τη σοβαρότητά τους και καθοδηγούσε επίσης τη διαχείρισή τους. Σύμφωνα με την ταξινόμηση οι βαθμοί I-II περιλάμβαναν απλά συρίγγια και μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με ασφάλεια μέσω συριγγοτομής χωρίς κίνδυνο για την εγκράτεια. Από την άλλη πλευρά, οι βαθμοί III-V περιλάμβαναν σύνθετα συρίγγια και σε αυτά δεν θα έπρεπε να επιχειρηθεί συριγγοτομή, καθώς αυτό θα αύξανε τον κίνδυνο ακράτειας. Προτάθηκε η αντιμετώπιση των συριγγίων βαθμού III-V μόνο με μία από τις διαδικασίες διάσωσης του σφιγκτήρα (150).

Όσον αφορά τη διάγνωση, η μαγνητική τομογραφία, λόγω της ικανότητάς της να παρέχει μη επεμβατικά και χωρίς ιονίζουσα ακτινοβολία, υψηλής ποιότητας ανατομική απεικόνιση του συμπλέγματος του σφιγκτήρα του πρωκτού, είναι ιδιαίτερα ελκυστική για την απεικόνιση της περιπρωκτικής παθολογίας ακόμα και στα παιδιά. Η μαγνητική τομογραφία είναι χρήσιμη για την ανίχνευση περιπρωκτικών συριγγίων και της σχέσης τους με το πρωκτικό σφιγκτηριακό σύμπλεγμα, καθώς και για τον εντοπισμό τυχόν συσχετιζόμενων αποστημάτων ή συριγγιακής επικοινωνίας με παρακείμενα πυελικά όργανα όπως ο κόλπος και η ουροδόχος κύστη (151). Επίσης, η ενδοσκοπική αξιολόγηση του ορθού είναι απαραίτητη για τον καθορισμό της καταλληλότερης στρατηγικής διαχείρισης. Η ενδοσκόπηση επιτρέπει την εκτίμηση της έκτασης και της σοβαρότητας της φλεγμονής του αυλού και της παρουσίας εσωτερικών ανοιγμάτων και άλλων επιπλοκών όπως τα στενώματα και ο καρκίνος (152).

3.4 Εκδηλώσεις

Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα περιπρωκτικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΝΚ, που περιλαμβάνουν δερματικά ράκη και αιμορροΐδες, ραγάδες, έλκη, αποστήματα, συρίγγια, στένωση ή καρκίνο. Οι πρωτογενείς βλάβες περιλαμβάνουν τις ραγάδες του Crohn και τα περιπρωκτικά έλκη που προκαλούν σπηλαιοποίηση. Οι δευτερογενείς βλάβες περιλαμβάνουν βαθιά αποστήματα, συρίγγια και στενώσεις (144).

3.4.1 Δερματικά ράκη και αιμορροΐδες

Περιπρωκτικά δερματικά ράκη υπάρχουν σε έως και 70% των ασθενών με περιπρωκτική νόσο του Crohn. Η εμφάνισή τους μπορεί να προηγείται της εντερικής νόσου για μήνες ή χρόνια. Τα δερματικά ράκη ταξινομούνται σε δύο τύπους. Ο πρώτος αντιπροσωπεύει το τυπικό δερματικό ράκος της ΝΚ και είναι συνήθως μεγάλο, οιδηματώδες, σκληρό και κυανωτικό. Αυτά τα ράκη αποδίδονται σε λεμφοίδημα, οφείλονται σε λεμφική απόφραξη και συχνά συνυπάρχουν με φλεγμονή του εντέρου. Η χειρουργική εκτομή τους αντενδείκνυται έντονα, καθώς μπορεί να ακολουθήσει κακή επούλωση τραύματος ή/και υποτροπή. Έτσι, η αντιμετώπισή τους συνίσταται κυρίως στη θεραπεία της υποκείμενης νόσου του γαστρεντερικού συστήματος. Ο δεύτερος τύπος ρακών είναι συνήθως επίπεδα, φαρυδιά ή στενά, μαλακά και ανώδυνα και συχνά περιγράφονται ως «αντιά ελέφαντα». Αυτά μπορεί να αφαιρεθούν αμέσως μόλις αποκλειστεί η ενεργός φλεγμονή του ορθού. Σε ασθενείς των οποίων η διάγνωση της ΝΚ δεν έχει επιβεβαιωθεί, ένα τέτοιο δερματικό ράκος, θα πρέπει να υποβληθεί σε εκτομή και βιοψία, καθώς έχει αποδειχθεί ότι περιέχει

κοκκιώματα, διαγνωστικά για NK σε έως και 30% των ασθενών (153).

Καθώς πολλοί ασθενείς με νόσο του Crohn έχουν υδαρείς κενώσεις, μπορεί περιστασιακά να παρατηρηθούν διογκωμένες αιμορροΐδες και να απαιτηθεί χειρουργική επέμβαση (154). Οι αιμορροΐδες αντιπροσωπεύουν μόνο το 1%–2% όλων των περιπρωκτικών νόσων στη NK (155). Οι αιμορροΐδες σε ασθενείς με νόσο του Crohn θα πρέπει κατά προτίμηση να αντιμετωπίζονται με συντηρητικές μεθόδους και η αιμορροΐδεκτομή θα πρέπει να προορίζεται μόνο για τους ασθενείς εκείνους που δεν ανταποκρίνονται στη συντηρητική θεραπεία. Το ποσοστό των μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι σημαντικά υψηλό σε αυτούς τους ασθενείς και μερικές φορές μπορεί να δικαιολογήσει την πρωκτεκτομή. Εάν ενδείκνυται, η αιμορροΐδεκτομή σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα θα πρέπει να γίνεται όταν η νόσος βρίσκεται σε ύφεση (156). Οι Lightneretal. (2020) αναφέρονται στα αποτελέσματα πρόσφατης ανασκόπησης σύμφωνα με τα οποία η συχνότητα των επιπλοκών μετά από αιμορροΐδεκτομή σε ασθενείς με NK κυμαινόταν από 0%–100%, με τη συχνότητα των επιπλοκών να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με NK (17,1%) σε σύγκριση με εκείνους με ελκώδη κολίτιδα (5,5 %). Για το λόγο οι συγγραφείς πρότειναν ότι οι ελάχιστα επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές, όπως η διαπρωκτική αιμορροϊδική αρτηριακή απαγγείωση (THD) και η χρήση βιολογικών παραγόντων, μπορεί να ευθύνονται για τα χαμηλότερα ποσοστά επιπλοκών που παρατηρήθηκαν τα τελευταία χρόνια (155).

3.4.2 Πρωκτικές ραγάδες

Οι πρωκτικές ραγάδες αντιπροσωπεύουν 20% έως 30% των βλαβών του πρωκτού (157) και αφορούν σε ένα κόψιμο, σχίσιμο ή βλάβη στην πρωκτική περιοχή του δέρματος (158).

Στο πλαίσιο της NK, οι ραγάδες του πρωκτού μπορεί να είναι ιδιοπαθείς, παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς χωρίς NK, ή «άτυπες», σχετιζόμενες με τη NK. Μια ιδιοπαθής πρωκτική σχισμή εντοπίζεται στην πρόσθια ή οπίσθια μέση γραμμή του πρωκτού στο πρωκτικό χείλος. Περίπου το 90% των ιδιοπαθών ραγάδων εμφανίζονται στην οπίσθια μέση γραμμή και το 10% εμφανίζονται στην πρόσθια μέση γραμμή, περιοχές με χαρακτηριστικά κακή παροχή αίματος. Αυτές οι ραγάδες βρίσκονται πιο μακριά από την οδοντωτή γραμμή και σπάνια εκτείνονται πέρα από το πρωκτικό χείλος. Ο τόνος του σφιγκτήρα του πρωκτού σε ηρεμία είναι γενικά αυξημένος. Η υπέρταση του πρωκτού πιστεύεται ότι μειώνει την αιματική ροή αίματος στην πρωκτική περιοχή του δέρματος που οδηγεί σε μη επούλωση των χρόνιων ραγάδων. Οι άτυπες ραγάδες και τα έλκη είναι πιο συχνά σε ασθενείς με NK και εντοπίζονται συχνά έξω από την πρόσθια και την οπίσθια

μέση γραμμή. Σε πολλές περιπτώσεις υπάρχουν πολλαπλές ραγάδες ή έλκη, με κοκκώδεις βάσεις και προεξέχουσες άκρες. Μπορούν να επεκταθούν πέρα από το πρωκτικό χείλος στο περιπρωκτικό δέρμα. Παρατηρούνται επίσης μεγάλα σπηλαιώδη έλκη με σημαντική καταστροφή ιστού (158).

Ενώ σε άτομα που δεν πάσχουν από ΙΦΝΕ οι ραγάδες του πρωκτού είναι συνήθως συμπτωματικές, σε ασθενείς με ΝΚ ο πόνος, η αιμορραγία και η πρωκτική δυσφορία έχουν αναφερθεί μόνο στο 44-70% των περιπτώσεων, και ως εκ τούτου μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικές(159). Η βιοψία αυτών των βλαβών θα δείξει μη νεκρωτικά επιθηλιοειδή κοκκιώματα, χαρακτηριστικά της ΝΚ, σε έως και 77 % των περιπτώσεων. Ασθενείς μετροειδοποιημένα κοκκιώματα, σε βιοψίες του περινέου, έχουν πιο σοβαρή νόσο (158).

Όσον αφορά τη θεραπεία τους, το 50% των περιπτώσεων θα μπορούσαν να επουλωθούν αυθόρμητα με τη θεραπεία της υποκείμενης ΝΚ (160). Επίσης, οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί υποστηρίζουν την κλινική αντιμετώπιση των ραγάδων σε ασθενείς με νόσο του Crohn με την υιοθέτηση μέτρων για τη μείωση της διάρροιας και του όγκου των κοπράνων και τη χρήση τοπικών φαρμάκων, τα οποία συνήθως οδηγούν σε επούλωση το 50 έως 61% των ασθενών (161). Ειδικότερα, η ιατρική αντιμετώπιση με πάστα νιτρογλυκερίνης, αναστολείς διαύλων ασβεστίου ή ενέσεις αλλαντοτοξίνης αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για τον ασθενή που παρουσιάζει ραγάδες του πρωκτού (162). Οι χειρουργικές επιλογές, τέλος, που περιγράφονται για τις ιατρικά ανθεκτικές ραγάδες περιλαμβάνουν την έσω πλάγια σφιγκτηροτομή, τη ραγαδεκτομή και σύγκλειση με αντιμετάθεση flap(160). Σημαντικό όμως ποσοστό των ασθενών που υποβάλλονται σεσφιγκτηροτομή εμφανίζουν ακράτεια των κοπράνων (163).

3.4.3 Συρίγγια και αποστήματα

Τα περιπρωκτικά συρίγγια και τα αποστήματα αποτελούν συχνές εκδηλώσεις της νόσου του Crohn, με συχνότητα που κυμαίνεται από 18 έως 43%. Συμβάλλουν σε σημαντική νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένων των ουλών, της επίμονης παροχέτευσης, του σχηματισμού αποστήματος, της ακράτειας κοπράνων και του πόνου (164).

Τα περιπρωκτικά συρίγγια είναι η πιο κοινή εκδήλωση συριγγώδους ΝΚ, που αναπτύσσεται στο 20% των ασθενών με ΝΚ και υποτροπιάζει περίπου στο 30% των περιπτώσεων. Η αθροιστική συχνότητα των περιπρωκτικών συριγγίων στη ΝΚ είναι 12% μετά από 1 έτος και αυτή διπλασιάζεται 20 χρόνια μετά τη διάγνωση. Ο κίνδυνος ανάπτυξης συριγγίου εξαρτάται από την εντόπιση της νόσου, και είναι πιο συχνό σε νόσο

του παχέος εντέρου με προσβολή του ορθού (152).

Τα συρίγγια διακρίνονται σε απλά και σύνθετα, με τα απλά συρίγγια να εντοπίζονται χαμηλά, κάτω από την οδοντωτή γραμμή και να διαθέτουν ένα μόνο εξωτερικό άνοιγμα χωρίς άλλες επιπλοκές. Αντίθετα, τα σύνθετα συρίγγια αναδύονται πάνω από την οδοντωτή γραμμή και μπορεί να έχουν πολλαπλά εξωτερικά ανοίγματα. Μπορεί να σχετίζονται με περιπρωκτικά αποστήματα, στένωση του ορθού, πρωκτίτιδα ή συνδέσεις με την ουροδόχο κύστη ή τον κόλπο (165).

Οι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου του Crohn με περιπρωκτικήσυριγγία περιλαμβάνουν την αυξημένη παραγωγή μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα β (TGF- β), TNF και IL-13 στο φλεγμονώδες διήθημα που επάγει την επιθηλιακή μεσεγχυματική μετάβαση και την υπερέκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας, οδηγώντας σε αναδιαμόρφωση του ιστού και σε σχηματισμό συριγγίου (166).

Η θεραπεία των περιπρωκτικών συριγγίων στη NK αντιπροσωπεύει μια πρόκληση και γενικά απαιτεί μια συνδυασμένη χειρουργική και κλινική προσέγγιση (167). Οι τρέχουσες θεραπευτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν τη χρήση αντιβιοτικών, ανοσοτροποποιητών και βιολογικών φαρμάκων, επιπλέον των χειρουργικών επιλογών, συμπεριλαμβανομένων τεχνικών που στοχεύουν στην οριστική αποκατάσταση (168). Παρά όμως την κλινική και χειρουργική παρέμβαση, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών εμφανίζει ανθεκτική νόσο και έως και το 20% μπορεί να χρειαστεί πρωκτεκτομή με μόνιμη στομία(167).

3.4.4 Περιπρωκτική στένωση και καρκίνος

Σύμφωνα με εκτιμήσεις, περίπου το 70% των ασθενών με NK υποφέρουν από συρίγγιο ή στένωση και επακόλουθη εντερική απόφραξη κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου (169). Οι στενώσεις του ορθού και του πρωκτού μπορεί να προκαλέσουν αποφρακτικά συμπτώματα. Οι ασθενείς θα έχουν γενικά υποκείμενη πρωκτίτιδα και σοβαρή περιπρωκτική νόσο (170).

Η αξιολόγηση της στένωσης του πρωκτού στη NK είναι ουσιαστικής σημασίας καθώς η θεραπεία εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της στένωσης, την ύπαρξη ή όχι σχετιζόμενης περινεϊκής νόσου και την ύπαρξη εμπλοκής του αυλού στη NK (δραστηριότητα, δυσπλασία). Η αξιολόγηση αυτή απαιτεί την κλινική εξέταση, μερικές φορές υπό αναισθησία, την ενδοσκοπική εξέταση και τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας,

προκειμένου να περιγραφεί η ίδια η στένωση και να εντοπιστούν οι σχετικές βλάβες είτε φλεγμονώδεις, μολυσματικές ή δυσπλαστικές. Συνιστάται η ακριβής περιγραφή της στένωσης (η θέση της σε σχέση με το χείλος του πρωκτού, το μήκος και το μέγεθός της), η αξιολόγηση της κλινικής της επίδρασης και η αναζήτηση άλλων βλαβών (έλκος, συρίγγιο, απόστημα) (171).

Επιπρόσθετα, η ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου αποτελεί σημαντική κλινική ανησυχία μεταξύ των ασθενών με μακροχρόνια ΝΚ, καθώς έχει καταδειχθεί ότι ο κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ΝΚ είναι 2,5 φορές μεγαλύτερος συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό και πως η μέση διάρκεια της ΝΚ μέχρι τη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου ανέρχεται σε 18,3 χρόνια (172). Συγκεκριμένα, στις δυτικές χώρες, ο καρκίνος του παχέος εντέρου που σχετίζεται με τη ΝΚ εμφανίζεται συχνά στο δεξιό κόλον, ενώ ο καρκίνος του πρωκτού είναι η δεύτερη πιο συχνή εστία της νόσου (173). Ο εντοπισμένος καρκίνος του πρωκτού συνήθως αντιμετωπίζεται με χημειοθεραπεία και ακτινοβολία. Μπορεί να επίσης απαιτηθεί χειρουργική επέμβαση διάσωσης σε περίπτωση τοπικής υποτροπής της νόσου ή υπολειπόμενη νόσο μετά από ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία (174).

3.5 Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της περιπρωκτικής νόσου του Crohn περιλαμβάνει διαταραχές που σχετίζονται με περιπρωκτικά/ορθικά έλκη, όπως το αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα, η σύφιλη, ο απλός έρπης και η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet μεταξύ άλλων. Οι ασθένειες με συριγγία όπως η πυώδης ιδραδενίτιδα και η φυματίωση εισάγονται επίσης στη διαφορική διάγνωση (175).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4^ο

Μεθοδολογία της μελέτης

4.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η διερεύνηση όλων των δεδομένων σχετικά με τους υπό παρακολούθηση ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι πάσχουν από περιπρωκτική ή επιπλεγμένη εντερική νόσο και η καταγραφή όλων των θεραπευτικών παρεμβάσεων και πιθανών επιπλοκών που δύνανται να επέλθουν μετά, οι οποίες έχουν άμεση επίδραση στη σωματική τους αρτιότητα, την ικανότητα για εργασία και έχουν συνολική επίδραση στην ποιότητα ζωής τους και πιθανά και στο προσδόκιμο επιβίωσής τους. Πιο συγκεκριμένα θα διαπιστωθεί η συχνότητα χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ αλλά και ειδικότερα τα είδη των χειρουργείων σε ασθενείς με τελική ειλείτιδα. Ο στόχος είναι να δημιουργηθεί μία από τις μεγαλύτερες σειρές ασθενών με ΙΦΝΕ που έχουν μελετηθεί για το σκοπό αυτό με τις κατάλληλες παραμέτρους. Τούτο είναι εφικτός στόχος καθώς το κέντρο μας αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα κέντρα μελέτης και καταγραφής της ΙΦΝΕ σε πανελλήνια κλίμακα και αποτελεί κέντρο αναφοράς για την Ελλάδα σε ευρωπαϊκές μελέτες. Τα δεδομένα των ασθενών έχουν συγκεντρωθεί και συγκεντρώνονται καθημερινά εδώ και πλέον τριάντα έτη με αποτέλεσμα να υπάρχει διαθεσιμότητα κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων των ασθενών.

4.2 Σχεδιασμός της έρευνας

Πραγματοποιήθηκε έρευνα αρχείου στα περιστατικά που είχαν καταγραφεί στην Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα». Καταγράφηκαν όλα τα περιστατικά για το χρονικό διάστημα από το 1980 έως το 2018. Άρα η μελέτη καλύπτει ένα πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα 38 ετών. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη καταγράφηκαν αναλυτικά τα στοιχεία των ασθενών που προσήλθαν με διάγνωση ΙΦΝΕ και με διάγνωση περιπρωκτικής ή εντερικής επιπλεγμένης νόσου.

4.3 Μεταβλητές καταγραφής

Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (φύλο, ηλικία), η διάγνωση, οι μέθοδοι συντηρητικής και τα είδη χειρουργικής αντιμετώπισης καθώς και άλλα σημαντικά δεδομένα (ενδοσκοπικά/ακτινολογικά). Ακόμη, καταγράφηκε η κλινική έκβαση των ασθενών.

4.4 Στατιστική επεξεργασία των δεδομένων

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων θα γίνει με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS v. 26 (Statistical Package for Social Sciences). Για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών υπολογίστηκαν η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση, η μέγιστη και η ελάχιστη τιμή και το εύρος. Για την περιγραφή των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι απόλυτες (n) και οι σχετικές (%) συχνότητες. Επίσης, τόσο οι ποσοτικές όσο και οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν με τα κατάλληλα για κάθε περίπτωση διαγράμματα (πχ ιστόγραμμα, ραβδόγραμμα, κυκλικό διάγραμμα, πληθυσμιακή πυραμίδα κλπ). Σε όσες περιπτώσεις κρίθηκε αναγκαίο χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 για τη διερεύνηση της πιθανής διαφοράς στις υποκατηγορίες δύο κατηγορικών μεταβλητών καθώς και ο λόγος των σχετικών πιθανοτήτων (oddsratio).

4.5 Ηθική και δεοντολογία

Σε κάθε περίπτωση ελήφθη μέριμνα για τη διασφάλιση της ανωνυμίας και των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων των ασθενών και τηρήθηκε ο Γενικός Κανονισμός για την Προστασία Δεδομένων.

Κεφάλαιο 5^ο

Αποτελέσματα

5.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών του δείγματος

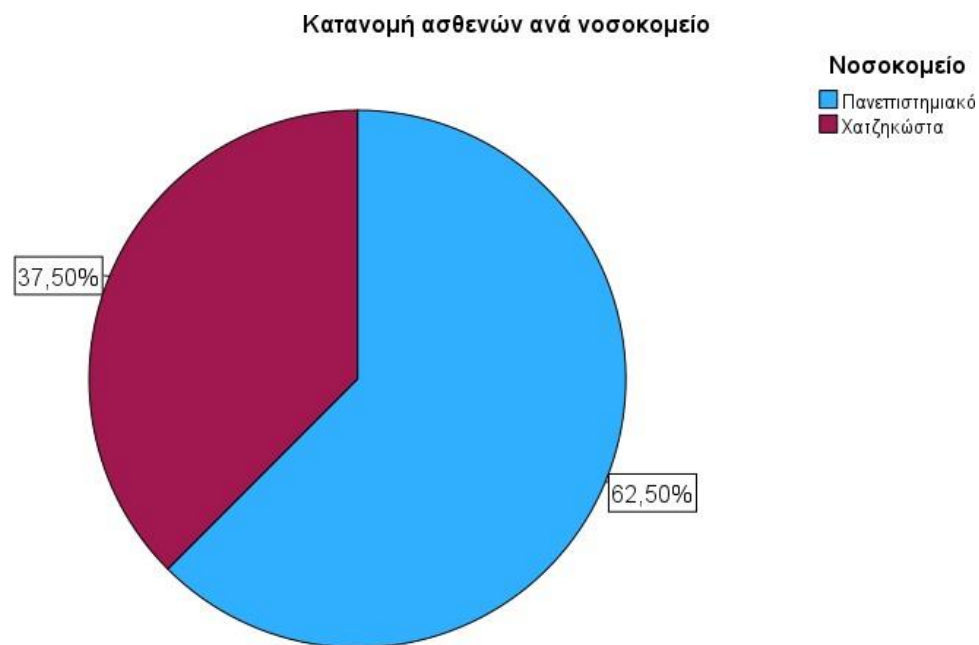
Το δείγμα αποτελείται από 1464 ασθενείς που είχαν χειρουργηθεί σε δύο νοσοκομεία του νομού Ιωαννίνων από το 1980 έως το 2018.

Πίνακας 1 1. Κατανομή ασθενών ανά νοσοκομείο

	Συχνότητα	Ποσοστό %
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων	915	62,5 %
ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»	549	37,5%
Σύνολο	1464	100%

Η πλειοψηφία των ασθενών (62,5%) προερχόταν από το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, ενώ από το νοσοκομείο ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα» προέρχονταν το υπόλοιπο 37,5%.

Εικόνα 1 Κατανομή ασθενών ανά νοσοκομείο

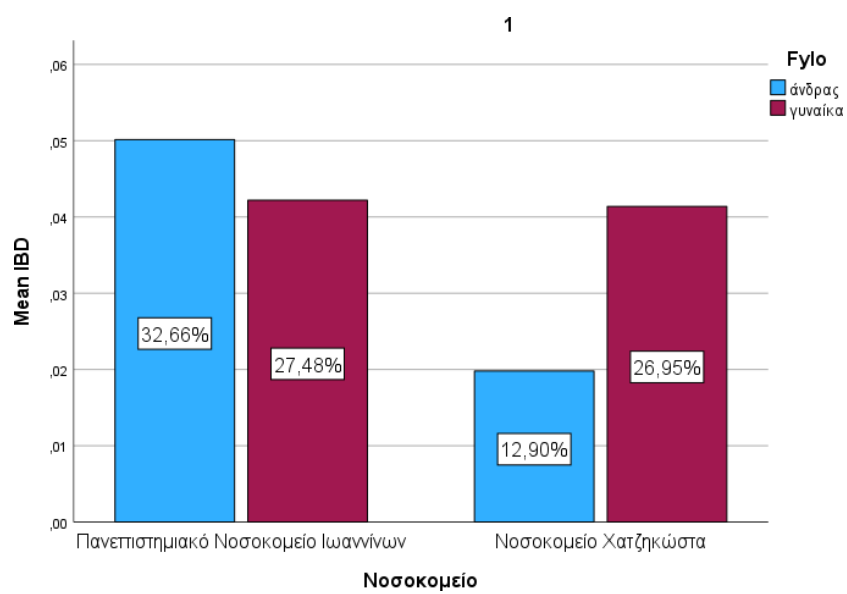


Πίνακας 2 Κατανομή ασθενών ανά φύλο και νοσοκομείο

		Φύλο		Σύνολο
		Άνδρας	Γυναίκα	
Νοσοκομείο	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων	678	237	915
	ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»	404	145	549
Σύνολο		1082	382	1464

Σχετικά με το φύλο των ασθενών παρατηρούμε ότι και στα δύο νοσοκομεία η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες. Συγκεκριμένα στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων από το σύνολο το 915 ασθενών οι 678 ήταν άντρες, ενώ στο νοσοκομείο ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα» από τους 549 ασθενείς του δείγματος οι 404 ήταν άντρες.

Εικόνα 2 Κατανομή ασθενών ανά φύλο και ανά νοσοκομείο

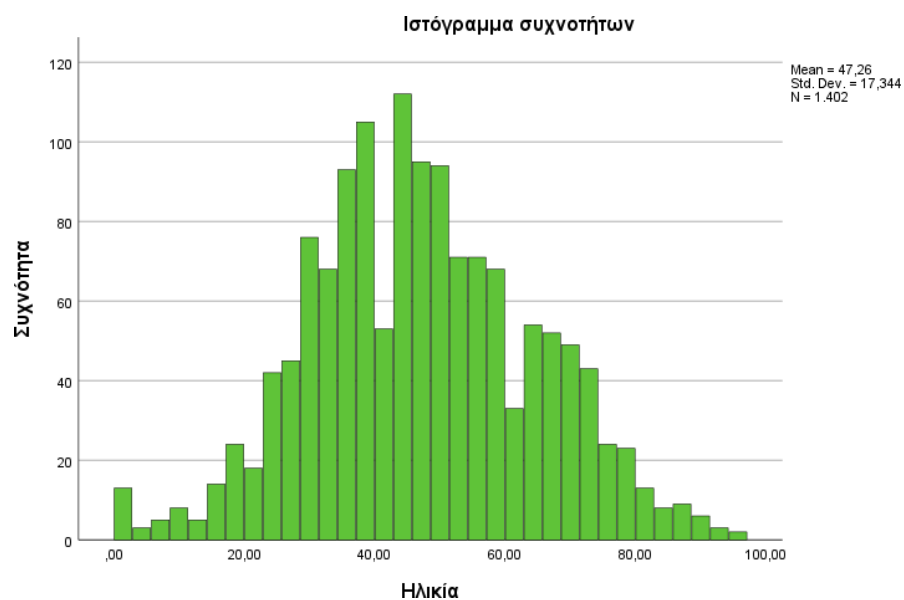


Πίνακας 3 Ηλικία των ασθενών

N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέγιστη τιμή	Ελάχιστη τιμή	Εύρος
1402	47,26 έτη	17,34 έτη	95 έτη	<1 μηνών	94,90 έτη

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν περίπου 47 έτη (Mean=47,26, SD=17,34). Η μικρότερη ηλικία ήταν νεογνό (<1 μήνα) και η μεγαλύτερη τα 95 έτη. Άρα καταγράφηκε ηλικιακό εύρος 95 ετών.

Εικόνα 3 Ιστόγραμμα συχνότητων-Ηλικία ασθενών



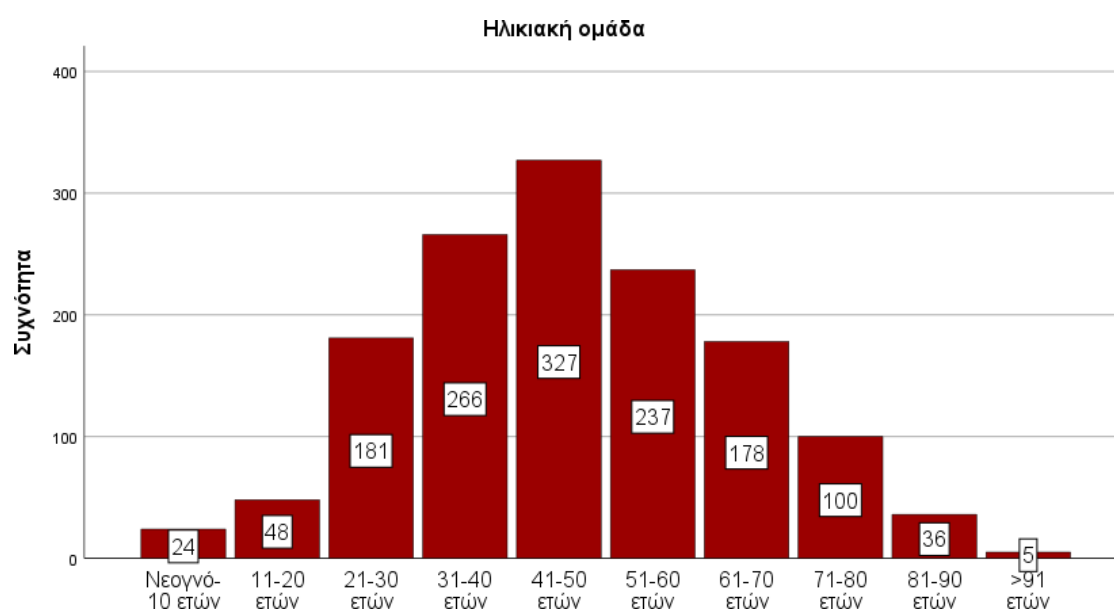
Σχετικά με την ηλικία των ασθενών παρατηρούμε ότι ως δέκα ετών ήταν το 1,7% του δείγματος, 11-20 ετών ήταν το 3,4%, 21-30 ετών το 12,9%, 31-40 ετών το 19%, 41-50 ετών το 23,3% όπου είναι η ηλικιακή ομάδα με τη μεγαλύτερη συχνότητα, 51-60 ετών το 16,9%, 61-70 ετών το 12,7, 71-80 ετών το 7,1%, 81-90 ετών το 2,6% και 91-100 ετών το

0,4%, αποτελώντας την ηλικιακή ομάδα με τις λιγότερες παρατηρήσεις.

Πίνακας 4 Κατανομή ασθενών ανά ηλικιακή ομάδα

	Συχνότητα	Ποσοστό %
Νεογνό-10 ετών	24	1,7 %
11-20 ετών	48	3,4 %
21-30 ετών	181	12,9 %
31-40 ετών	266	19 %
41-50 ετών	327	23,3 %
51-60 ετών	237	16,9 %
61-70 ετών	178	12,7 %
71-80 ετών	100	7,1 %
81-90 ετών	36	2,6 %
91-100 ετών	5	0,4 %
Σύνολο	1402	100 %

Εικόνα 4 Ηλικιακή ομάδα ασθενών

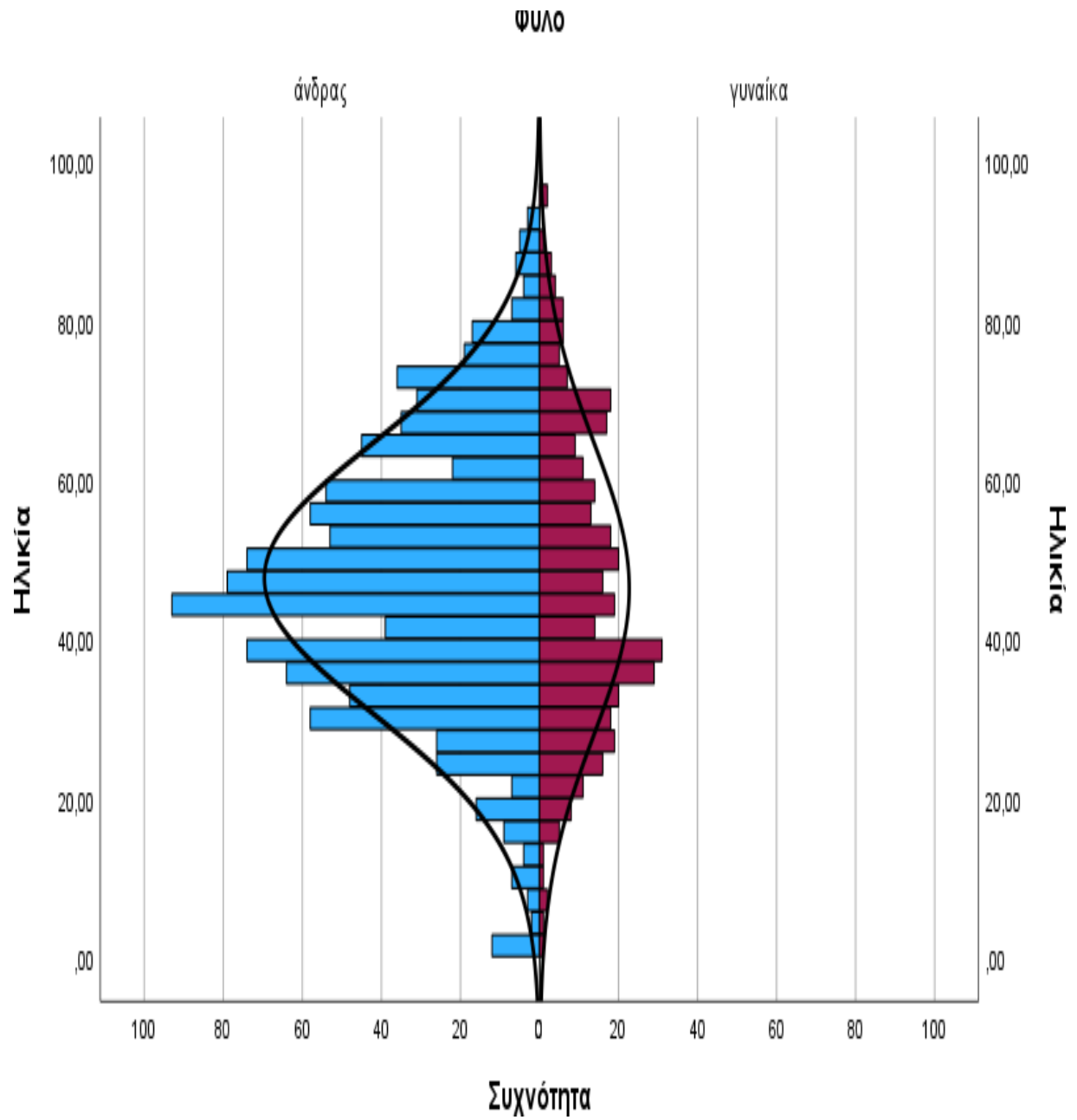


Πίνακας 5 Μέση ηλικία ασθενών ανά φύλο και ανά νοσοκομείο

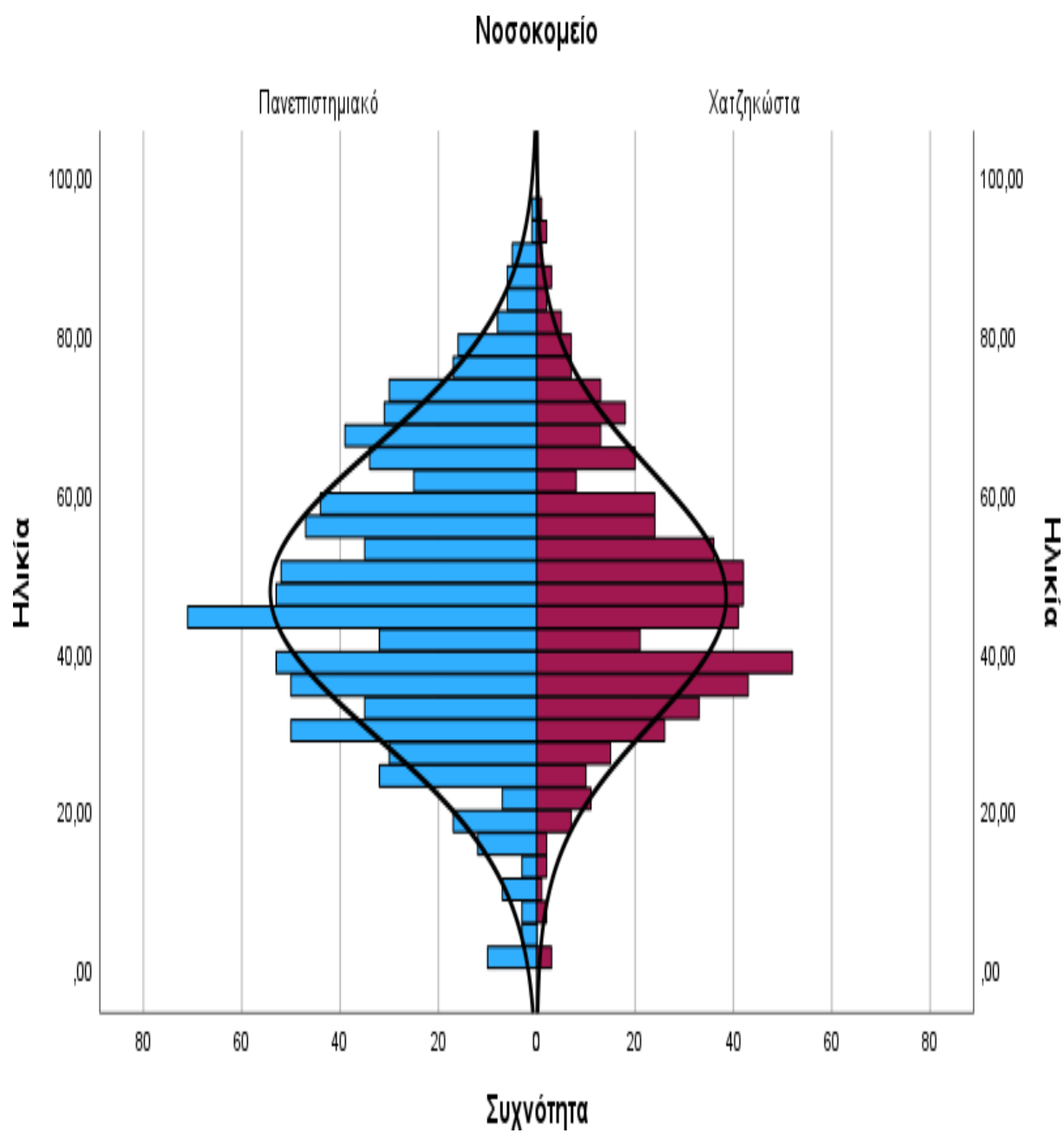
Φύλο	Νοσοκομείο	Ηλικία
Ανδρας	Πανεπιστημιακό ΓενικόΝοσοκομείοΙωαννίνων	47,71
	ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»	47,43
	Σύνολο	47,60
Γυναίκα	Πανεπιστημιακό ΓενικόΝοσοκομείοΙωαννίνων	47,09
	ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»	44,99
	Σύνολο	46,29
Σύνολο	Πανεπιστημιακό ΓενικόΝοσοκομείοΙωαννίνων	47,55
	ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»	46,79
	Σύνολο	47,26

Στο συνολικό δείγμα η μέση ηλικία των ανδρών ήταν 47,60 έτη και των γυναικών λίγο μικρότερη (46,90 έτη). Στο υποσύνολο των γυναικών καταγράφηκε μικρότερη ηλικία σε όσες νοσηλεύθηκαν στο ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα».

Εικόνα 5 Μέση ηλικία ασθενών ανά φύλο



Εικόνα 6 Μέση ηλικία ασθενών ανά νοσοκομείο

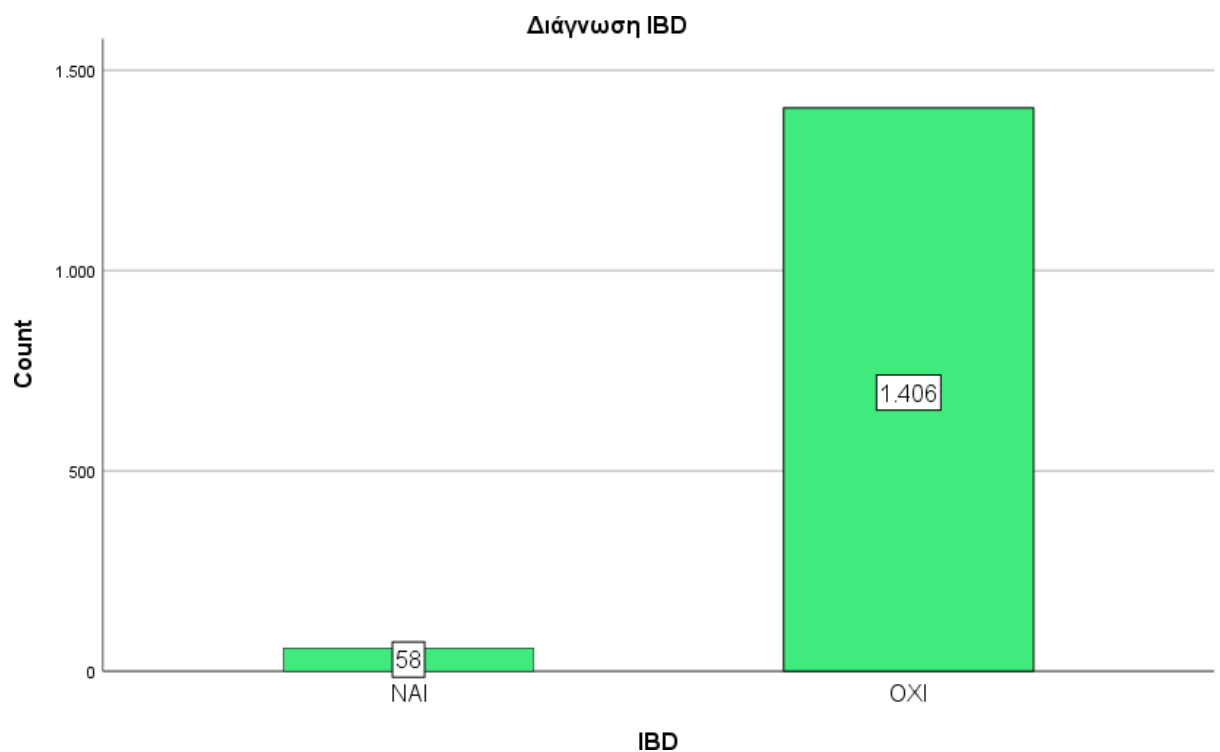


Πίνακας 6 Διάγνωση ΙΦΝΕ στο συνολικό δείγμα

		Συχνότητα	Ποσοστό %
ΝΑΙ		58	4 %
ΟΧΙ		1406	96 %
	Σύνολο	1464	100 %

Από τον πίνακα 6 παρατηρούμε ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό από το σύνολο των ασθενών (4%) είχε διαγνωστεί με ΙΦΝΕ.

Εικόνα 7 Διάγνωση ΙΦΝΕ στο συνολικό δείγμα

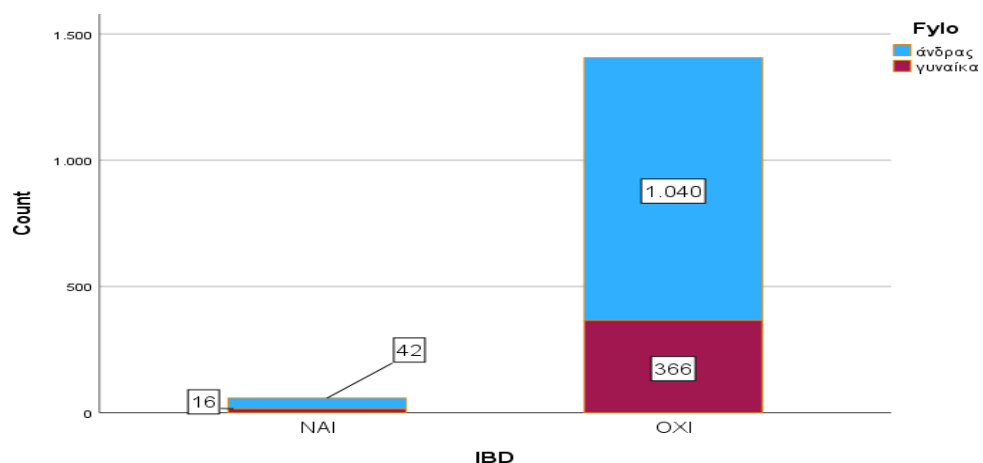


Πίνακας 7 Κατανομή ΙΦΝΕ ανά φύλο και ανά νοσοκομείο

Νοσοκομείο	Φύλο	N	Ποσοστό % (επί του συνόλου των ασθενών)
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων	Ανδρας	678	46,3%
	Γυναίκα	237	16,2%
ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»	Ανδρας	404	27,6%
	Γυναίκα	145	9,9%
	Σύνολο	1464	100,0%

Τα περισσότερα περιστατικά ΙΦΝΕ αφορούσαν άνδρες στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (46,3%) και δευτερευόντως στο ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα» (27,6%). Από την άλλη πλευρά οι γυναίκες αντιπροσώπευαν το 16,2% και το 9,9% στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων και στο ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα» αντίστοιχα.

Εικόνα 8 Κατανομή ΙΦΝΕ ανά φύλο και ανά νοσοκομείο

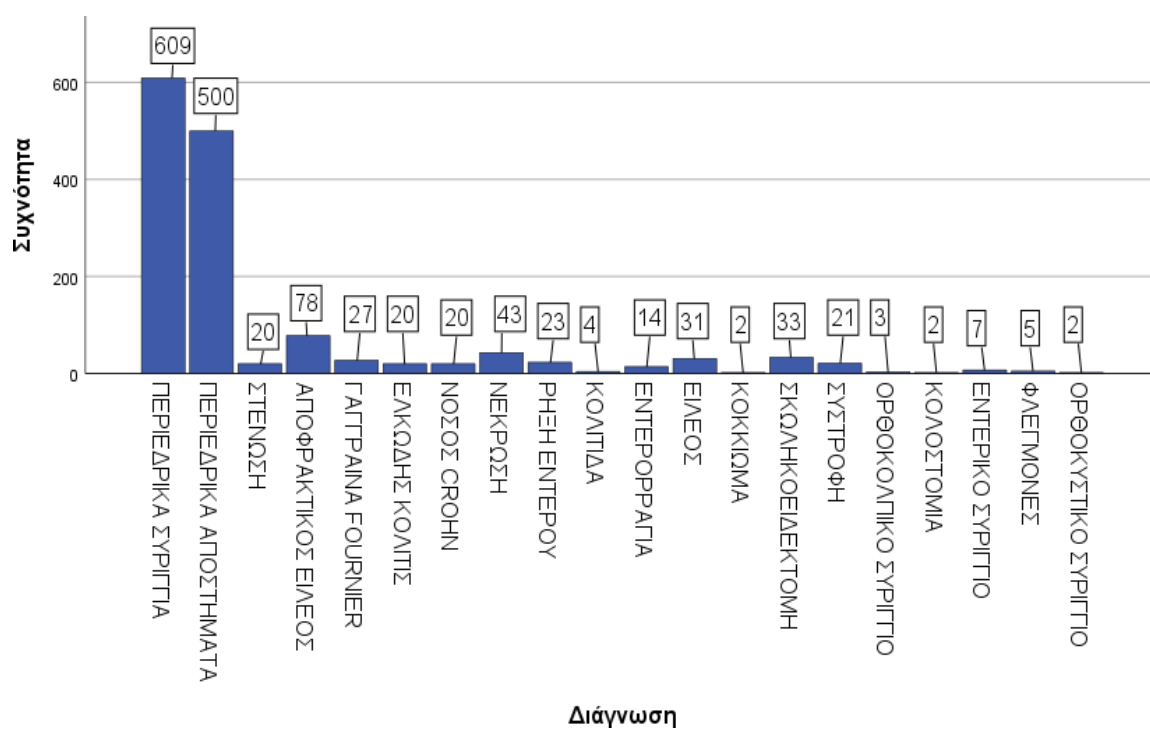


Πίνακας 8

	Συχνότητα	Ποσοστό %
Περιεδρικάσυρίγγια	609	41,6 %
Περιεδρικά αποστήματα	500	34,2 %
Στένωση	20	1,4 %
Αποφρακτικός ειλεός	78	5,3 %
Γάγγραινα Fournier	27	1,8 %
Ελκώδηςκολίτιδα	20	1,4 %
Νόσος Crohn	20	1,4 %
Νέκρωση	43	2,9 %
Ρήξηεντέρου	23	1,6 %
Κολίτιδα	4	0,3 %
Εντερορραγία	14	1 %
Ειλεός	31	2,1 %
Κοκκίωμα	2	0,1 %
Σκωληκοειδεκτομή	33	2,3 %
Συστροφή	21	1,4 %
Ορθοκολπικό συρίγγιο	3	0,2 %
Κολοστομία	2	0,1 %
Εντερικόσυρίγγιο	7	0,5 %
Φλεγμονές	5	0,3 %
Ορθοκυστικόσυρίγγιο	2	0,1 %
Σύνολο	1464	100 %

Η συχνότερη διάγνωση ήταν τα περιεδρικά συρίγγια (41,6%) και τα περιεδρικά αποστήματα (34,2%), ενώ πολύ μικρότερα ποσοστά καταγράφηκαν στις υπόλοιπες κατηγορίες. Οι κατηγορίες με τις λιγότερες παρατηρήσεις ήταν οι εξής: κοκκίωμα, κολοστομία και ορθοκυστικό συρίγγιο που παρατηρούνται σε ποσοστό 0,1% έκαστος στο συνολικό δείγμα.

Εικόνα 9 Διάγνωση



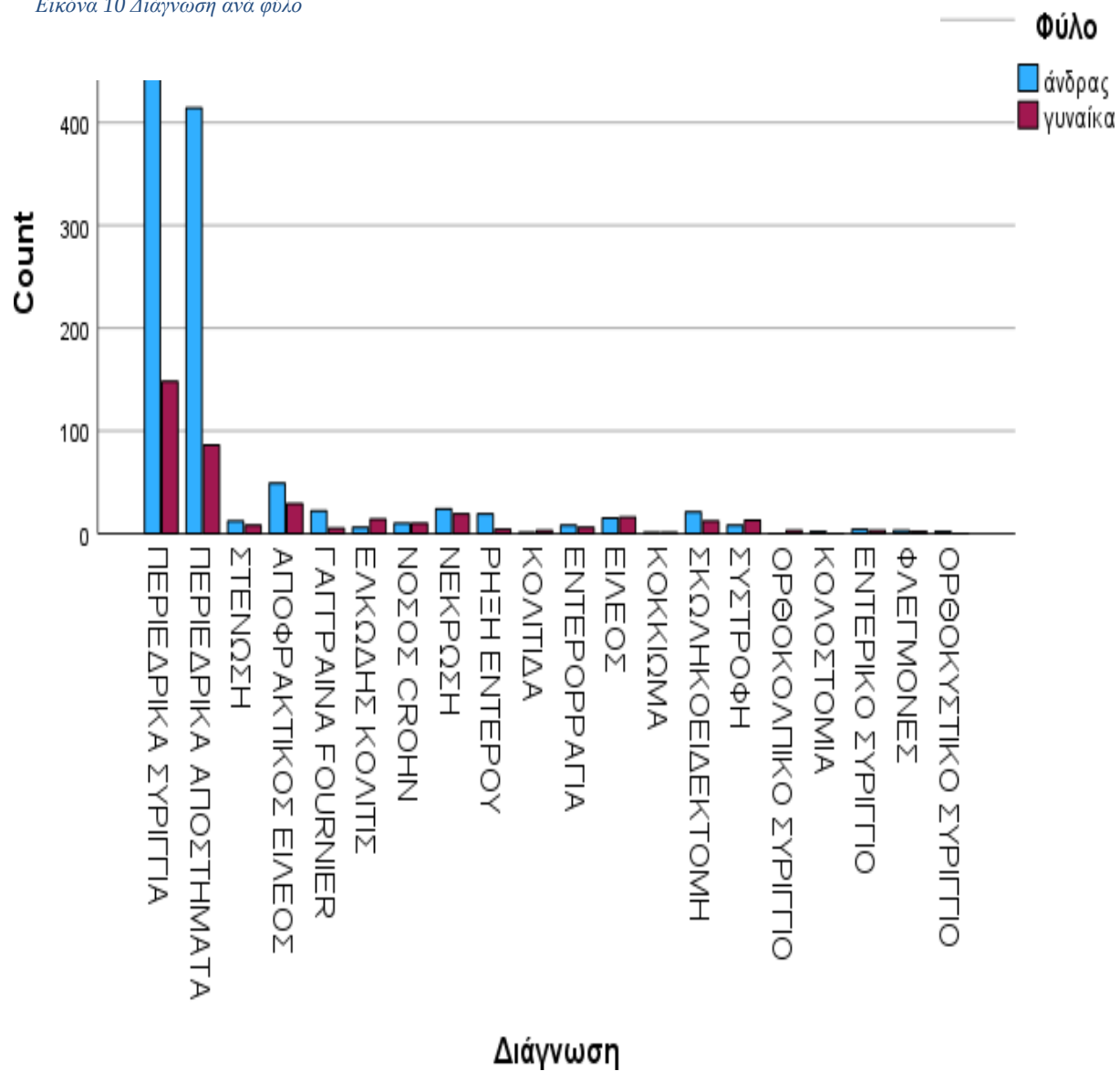
Πίνακας 9 Διάγνωση ανά φύλο

	Άνδρας	Γυναίκα	Σύνολο
Περιεδρικάσυρίγγια	46 1	14 8	609
Περιεδρικά αποστήματα	41 4	86	500
Στένωση	12	8	20
Αποφρακτικός ειλεός	49	29	78
Γάγγραινα Fournier	22	5	27
Ελκώδηςκολίτιδα	6	14	20
Νόσος Crohn	10	10	20
Νέκρωση	24	19	43
Ρήξηεντέρου	19	4	23
Κολίτιδα	1	3	4
Εντερορραγία	8	6	14
Ειλεός	15	16	31
Κοκκίωμα	1	1	2
Σκωληκοειδεκτομή	21	12	33
Συστροφή	8	13	21
Ορθοκολπικό συρίγγιο	0	3	3
Κολοστομία	2	0	2
Εντερικόσυρίγγιο	4	3	7
Φλεγμονές	3	2	5
Ορθοκυστικόσυρίγγιο	2	0	2
Σύνολο	1082	38 2	146 4

Τα περιεδρικά συρίγγια και τα περιεδρικά αποστήματα ήταν η συχνότερη διάγνωσή τους

στους άνδρες όσο και στις γυναίκες με 461 και 148 παρατηρήσεις αντίστοιχα.

Εικόνα 10 Διάγνωση ανά φύλο



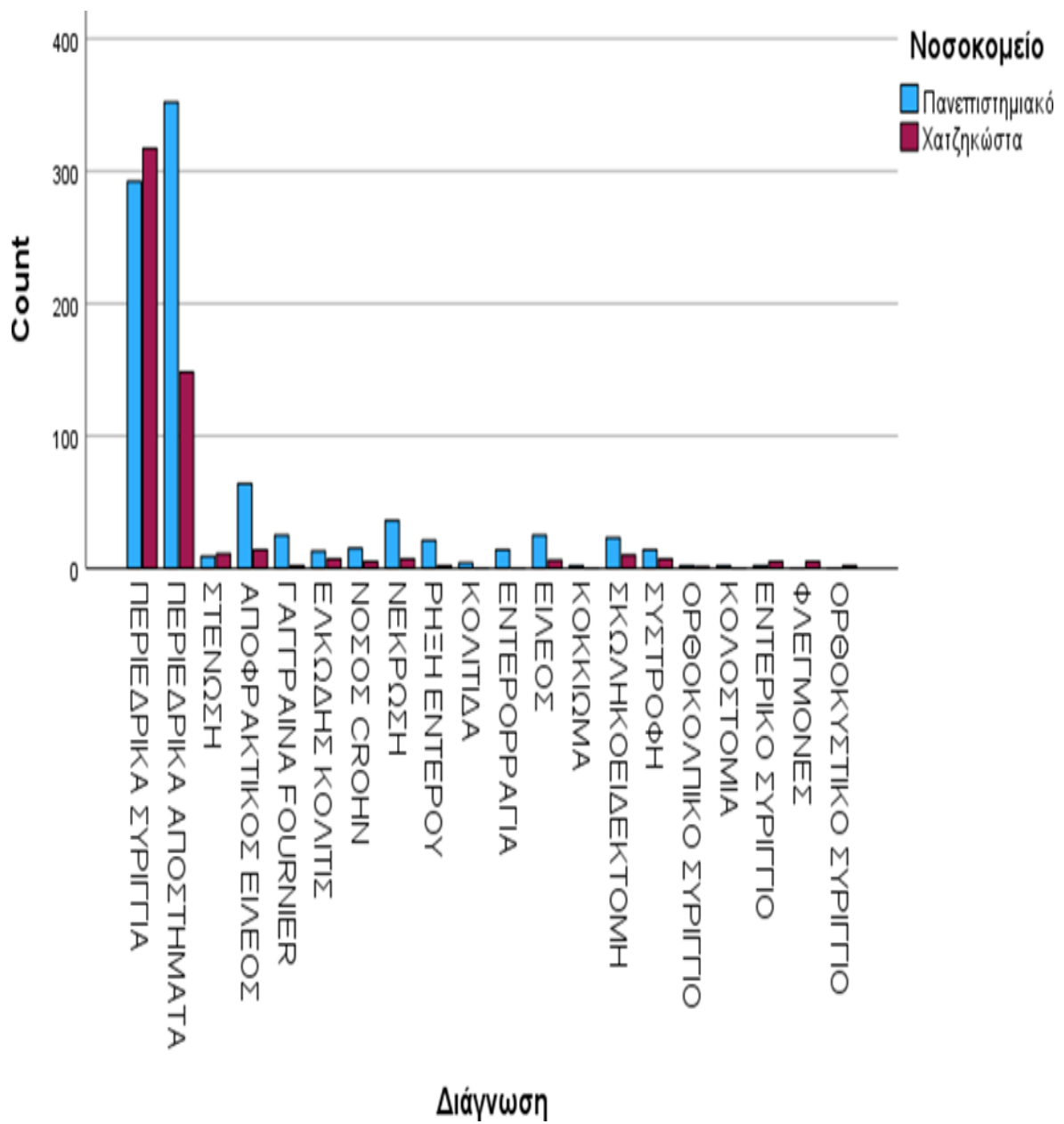
Πίνακας 10 Διάγνωση ανά νοσοκομείο

	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων	ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»	Σύνολο
Περιεδρικά συρίγγια	292	317	609
Περιεδρικά αποστήματα	352	148	500
Στένωση	9	11	20
Αποφρακτικός ειλεός	64	14	78
Γάγγραινα Fournier	25	2	27
Ελκώδης κολίτιδα	13	7	20
Νόσος Crohn	15	5	20
Νέκρωση	36	7	43
Ρήξη εντέρου	21	2	23
Κολίτιδα	4	0	4
Εντερορραγία	14	0	14
Ειλεός	25	6	31
Κοκκίωμα	2	0	2
Σκωληκοειδεκτομή	23	10	33
Συστροφή	14	7	21
Ορθοκολπικό συρίγγιο	2	1	3
Κολοστομία	2	0	2
Εντερικό συρίγγιο	2	5	7
Φλεγμονές	0	5	5
Ορθοκυστικό συρίγγιο	0	2	2
Σύνολο	915	549	1464

Τα περισσότερα περιστατικά με περιεδρικό συρίγγιο (317) καταγράφηκαν στο ΓΝΙ «Γ. Χατζηκ

ώστα»καιταπερισσότεραπεριστατικάμεπεριεδρικόαπόστημα(352)καταγράφηκαν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Εικόνα 11 Διάγνωση ανά νοσοκομείο

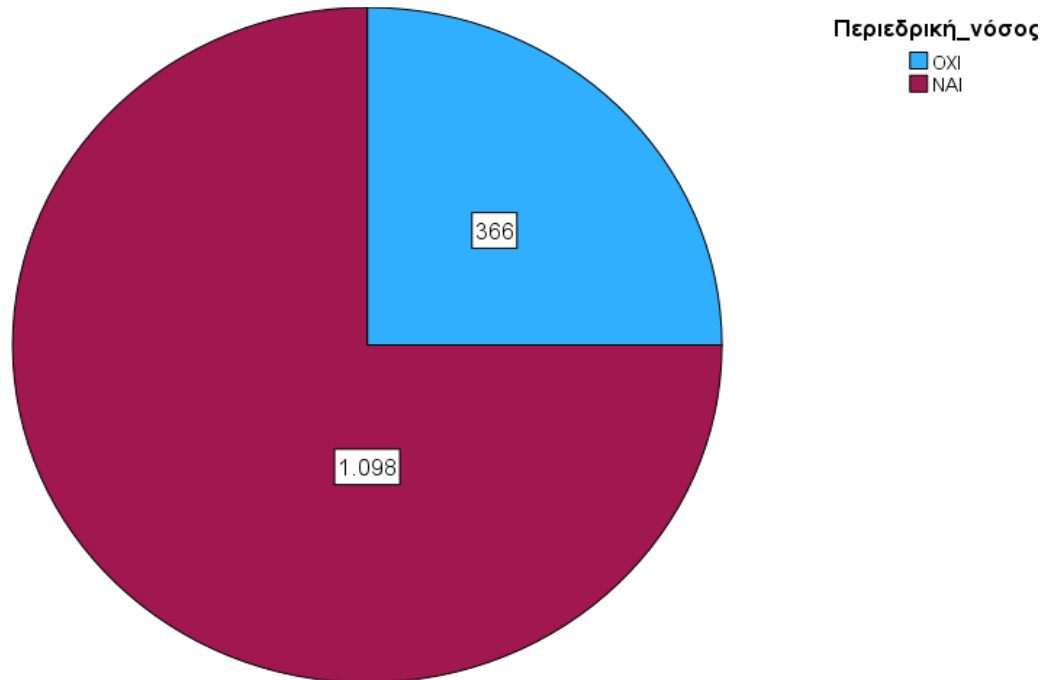


Πίνακας 11 Περιεδρική νόσος

	Συχνότητα	Ποσοστό %
NAI	1098	75 %
OXI	366	25 %
Σύνολο	1464	100 %

Οι τρεις στους τέσσερις ασθενείς (75%) εμφάνιζαν περιεδρική νόσο.

Εικόνα 12 Συχνότητα Περιεδρικής νόσου

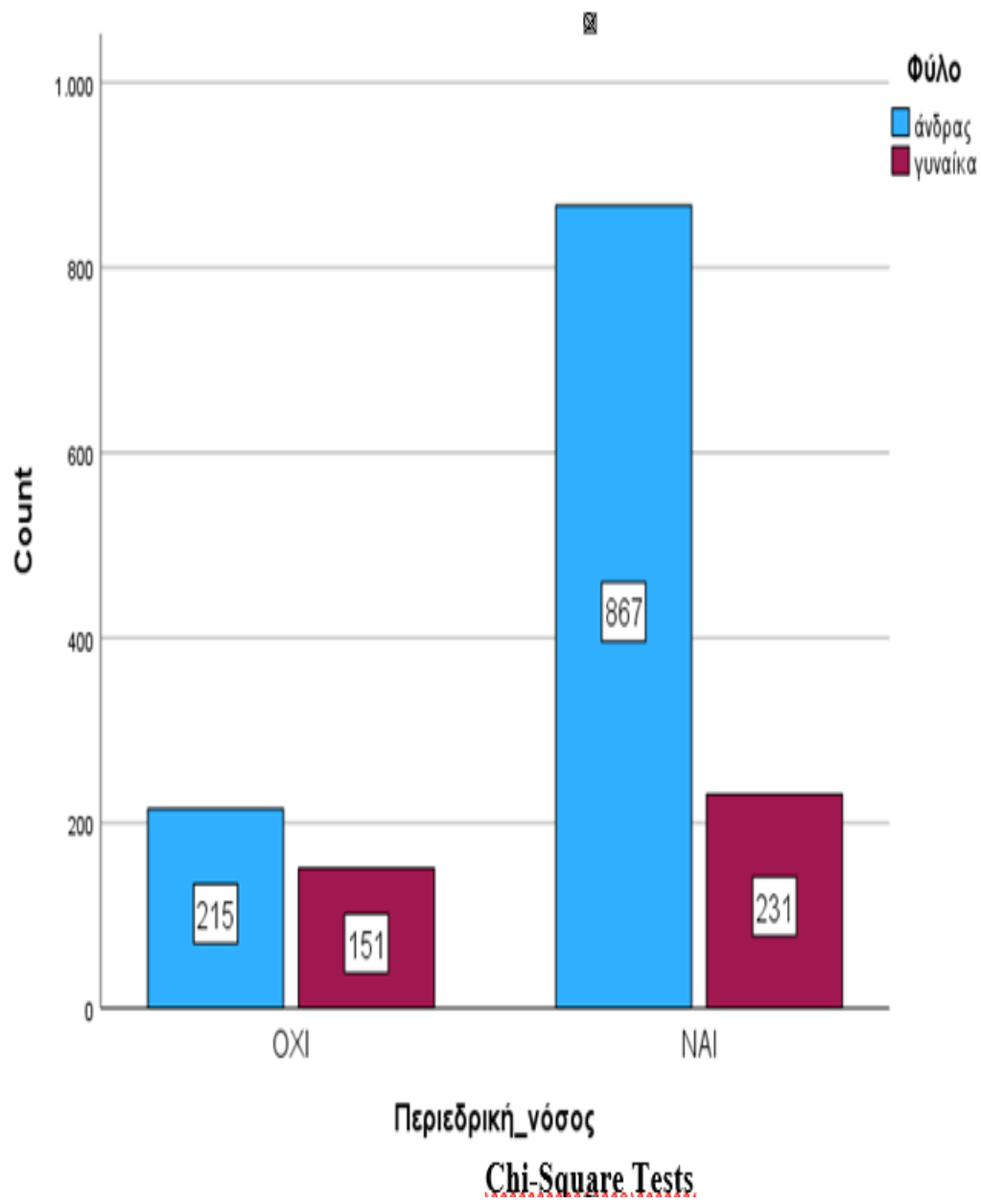


Πίνακας 12 Περιεδρική νόσος ανά φύλο

	Ανδρας	Γυναίκα	Σύνολο
ΝΑΙ	867	231	1098
ΟΧΙ	215	151	366
Σύνολο	1082	382	1464

Τα περισσότερα περιστατικά περιεδρικής νόσου καταγράφηκαν στους άνδρες (867/1098) και λιγότερα στις γυναίκες (231/1098).

Εικόνα 13 Περιεδρική νόσος ανά φύλο



			Asymptotic		
			Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
	Value	df			
Pearson Chi-Square	58,188 ^a	1	<,001		
Continuity Correction ^b	57,145	1	<,001		
Likelihood Ratio	54,854	1	<,001		
Fisher's Exact Test				<,001	<,001
Linear-by-Linear	58,148	1	<,001		
Association					
N of Valid Cases	1464				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 95,50.

b. Computed only for a 2x2 table

Από την δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι συχνότητα της περιεδρικής νόσου είναι συχνότερη στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες (ContinuityCorrectionvalue=57,145, $p<0,001$).

RiskEstimate

**95%
ConfidenceIn
terval**

95% Confidence Interval			
	Value	Lower	Upper
OddsRatioforΠεριεδρική_ νόσος (NAI / OXI)	2,636	2,045	3,397
For cohort Φύλο = άνδρας	1,344	1,227	1,472
For cohort Φύλο = γυναίκα	0,510	0,431	0,603
N of Valid Cases	1464		

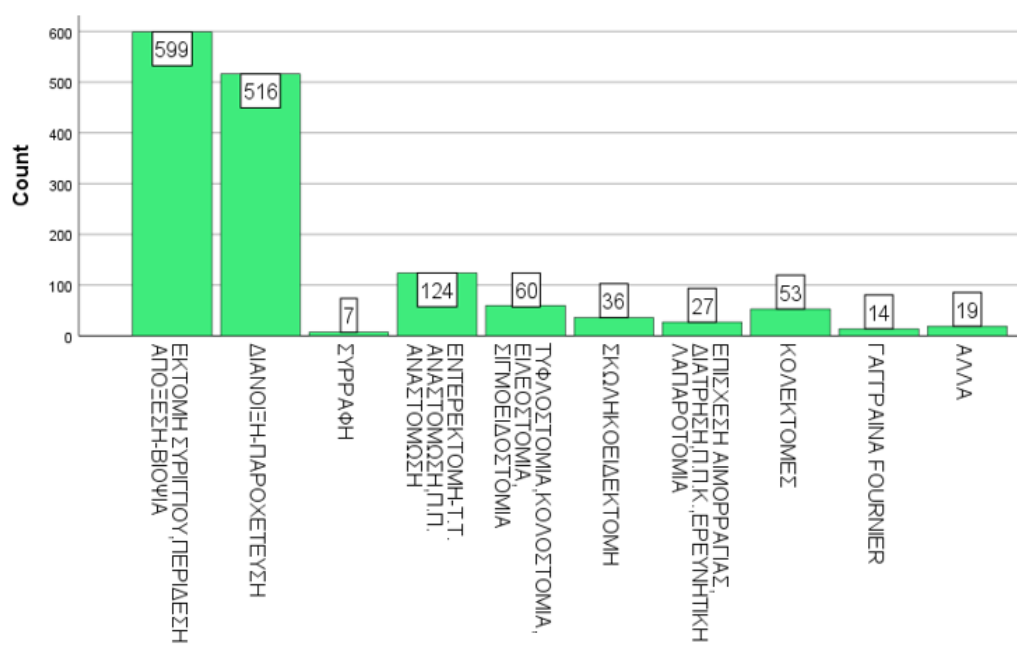
Οι άνδρες του δείγματος είχαν περίπου 2,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα από τις γυναίκες να εμφανίσουν περιεδρική νόσο ($OR=2,64$). Εφόσον το διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει τη μονάδα, η τιμή του λόγου των σχετικών πιθανοτήτων διαφοροποιείται του 1 με βεβαιότητα τουλάχιστον 95%.

Πίνακας 13 Επέμβαση-Συχνότητα ανά είδος

	Συχνότητα	Ποσοστό %
Εκτομή συριγγίου, περίδεση, απόξεση-βιοψία	599	41,2
Διάνοιξη - παροχέτευση	516	35,5 %
Συρραφή	7	0,5 %
Εντερεκτομή - Τ.Τ. αναστόμωση, Π.Π. αναστόμωση	124	8,5 %
Τυφλοστομία, κολοστομία, ειλεοστομία,σιγμοειδοστομία	60	4,1 %
Σκωληκοειδεκτομή	36	2,5 %
Επίσχεση αιμορραγίας, διάτρηση, Π.Π.Κ.,Ερευνητική λαπαροτομία	27	1,9 %
Κολεκτομές	53	3,6 %
Γάγγραινα FOURNIER	14	1 %
Άλλα	19	1,3 %
Σύνολο	1455	100 %

Τα συχνότερα είδη επέμβασης ήταν η εκτομή συριγγίου, περίδεση, απόξεση-βιοψία(41,2%) και η διάνοιξη – παροχέτευση (35,5%). Μικρότερα ποσοστά καταγράφηκαν στα υπόλοιπα είδη επεμβάσεων.

Εικόνα 14 Συχνότητα ανά είδος επέμβασης



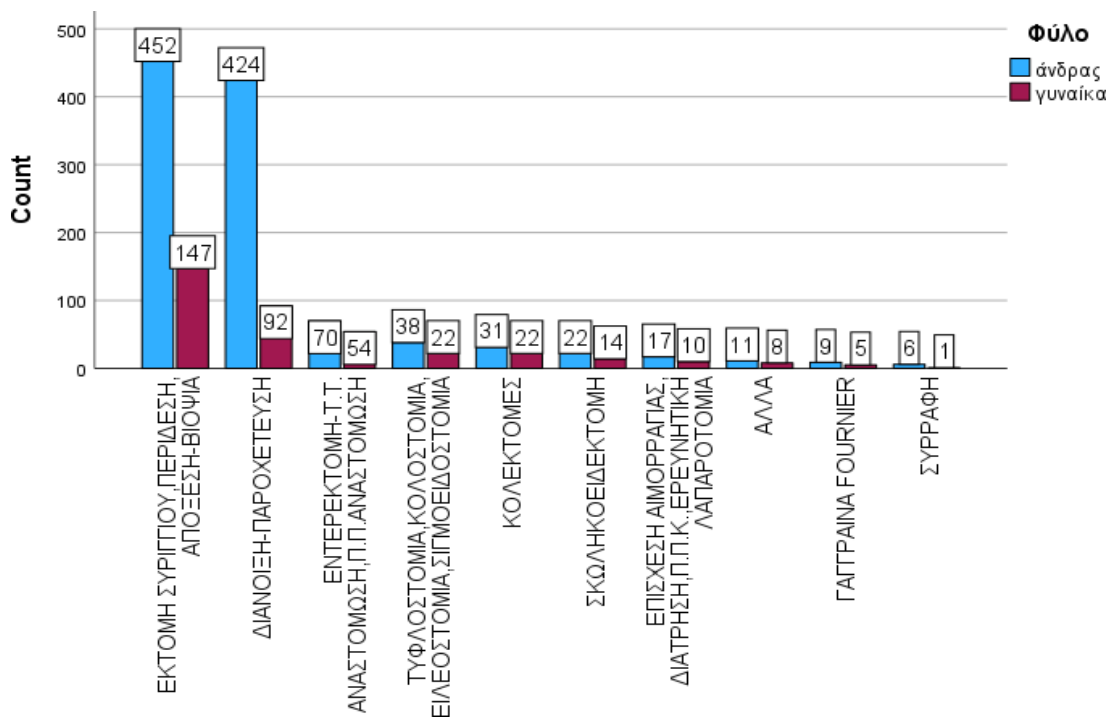
Πίνακας 14 Επέμβαση ανά φύλο

Επέμβαση	Ανδρας	Γυναίκα	Σύνολο
Εκτομή συριγγίου, περιέδεση, απόξεση-βιοψία	452	147	599
Διάνοιξη - παροχέτευση	424	92	516
Συρραφή	6	1	7
Εντερεκτομή - Τ.Τ. αναστόμωση, Π.Π. αναστόμωση	70	54	124
Τυφλοστομία, κολοστομία, ειλεοστομία, σιγμοειδοστομία	38	22	60

Σκωληκοειδεκτομή	22	14	36
Επίσχεση αιμορραγίας, διάτρηση, Π.Π.Κ.,Ερευνητική λαπαροτομία	17	10	27
Κολεκτομές	31	22	53
Γάγγραινα FOURNIER	9	5	14
Άλλα	11	8	19
Σύνολο	1080	375	1455

Τα συχνότερα είδη επέμβασης (εκτομή συριγγίου, περίδεση, απόξεση-βιοψία και διάνοιξη-παροχέτευση) πραγματοποιήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα στους άνδρες. Όλα τα είδη των επεμβάσεων έγιναν με μεγαλύτερη συχνότητα στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες.

Εικόνα 15 Επέμβαση ανά φύλο

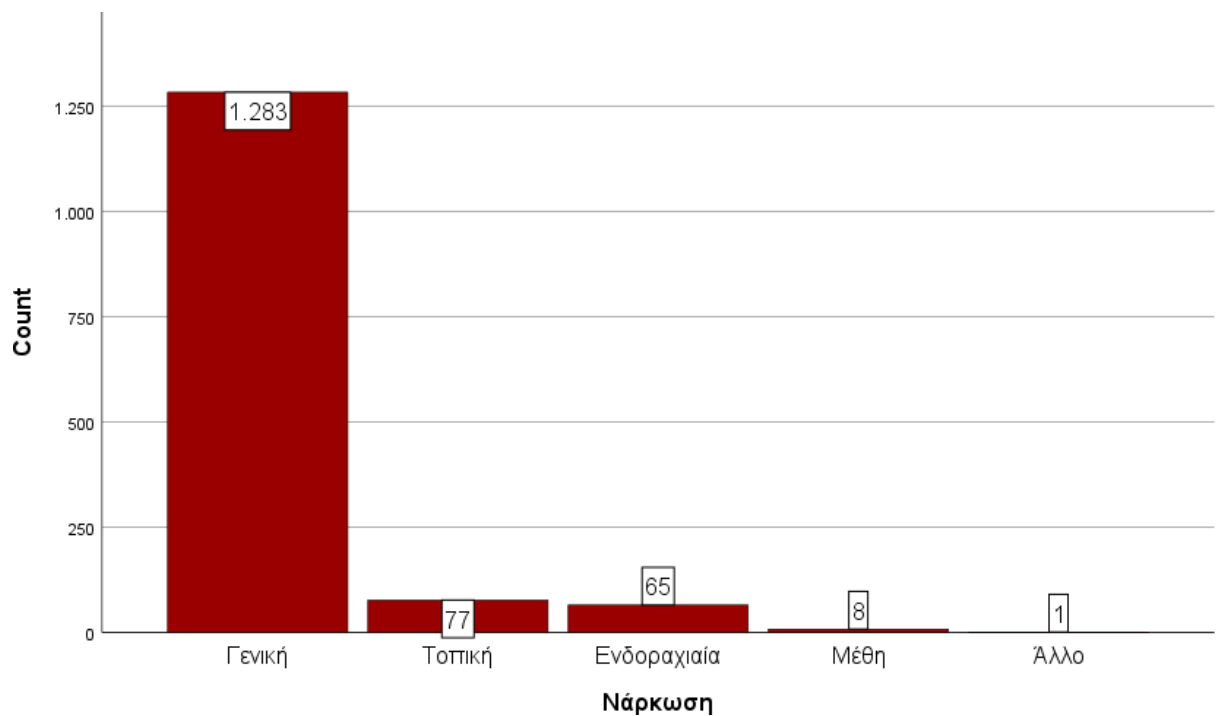


Πίνακας 15 Είδος νάρκωσης

	Συχνότητα	Ποσοστό %
Γενική	1283	89,5 %
Τοπική	77	5,4 %
Ενδοραχιαία	65	4,5 %
Μέθη	8	0,6 %
Άλλο	1	0,1 %
Σύνολο	1434	100 %

Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών υπεβλήθη σε γενική αναισθησία (89,5%), ενώ μικρά ποσοστά καταγράφηκαν στις υπόλοιπες κατηγορίες νάρκωσης.

Εικόνα 16 Νάρκωση

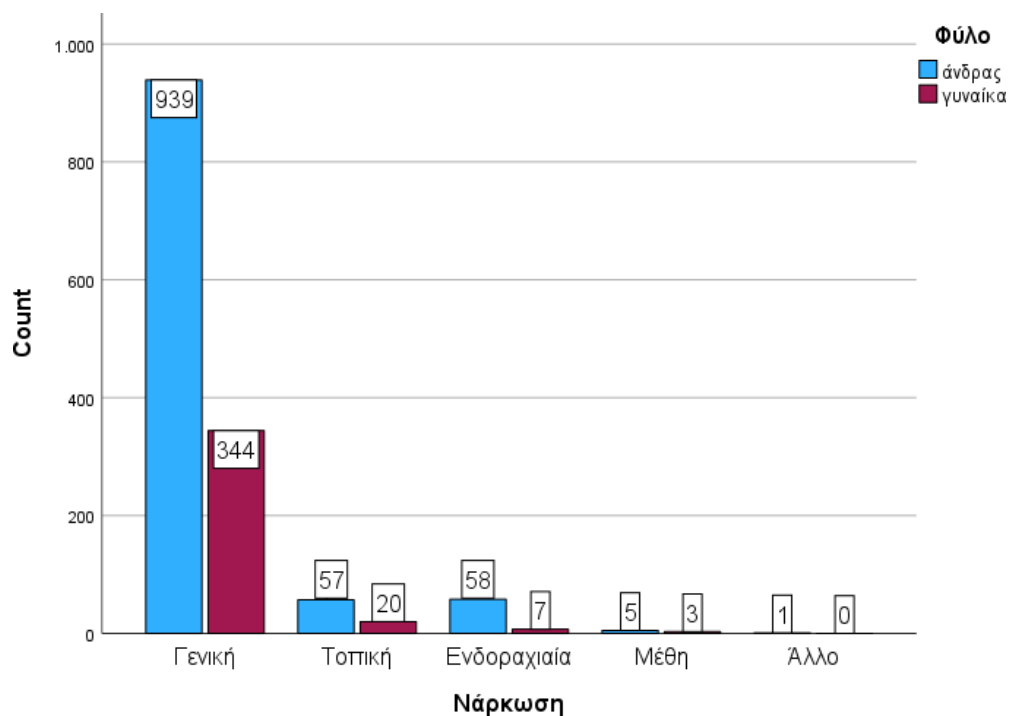


Πίνακας 16 Νάρκωση ανά φύλο

	Ανδρας	Γυναίκα	Σύνολο
Γενική	939	344	1283
Τοπική	57	20	77
Ενδοραχιαία	58	7	65
Μέθη	5	3	8
Άλλο	1	0	1
Σύνολο	1060	374	1434

Η συχνότερη μορφή νάρκωσης ήταν τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες η γενική αναισθησία και ακολουθούσε η τοπική αναισθησία.

Εικόνα 17 Νάρκωση ανά φύλο



5.2 Χαρακτηριστικά ασθενών με ΙΦΝΕ

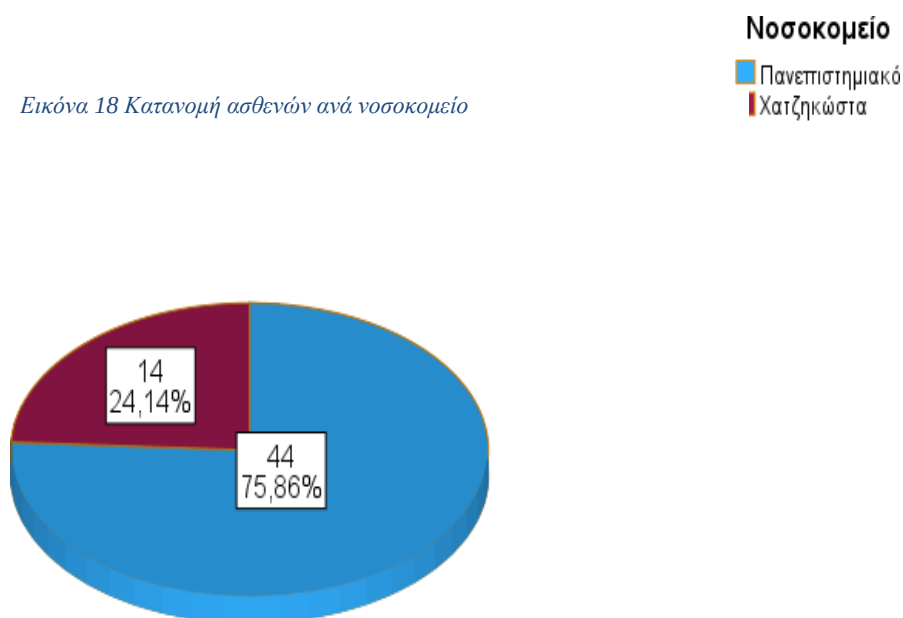
Από το συνολικό δείγμα 58 ασθενείς (3,96%) έπασχαν από ΙΦΝΕ. Παρακάτω παρουσιάζονται περιγραφικά δεδομένα γι' αυτούς τους ασθενείς.

Πίνακας 17 Κατανομή ασθενών με ΙΦΝΕ ανά νοσοκομείο

	Συχνότητα	Ποσοστό%
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων	44	75,9 %
ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»	14	24,1 %
Σύνολο	58	100 %

Η πλειοψηφία των ασθενών με ΙΦΝΕ προέρχονταν από το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (75,9%), ενώ οι υπόλοιποι προέρχονταν από το ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα» (24,1%).

Εικόνα 18 Κατανομή ασθενών ανά νοσοκομείο

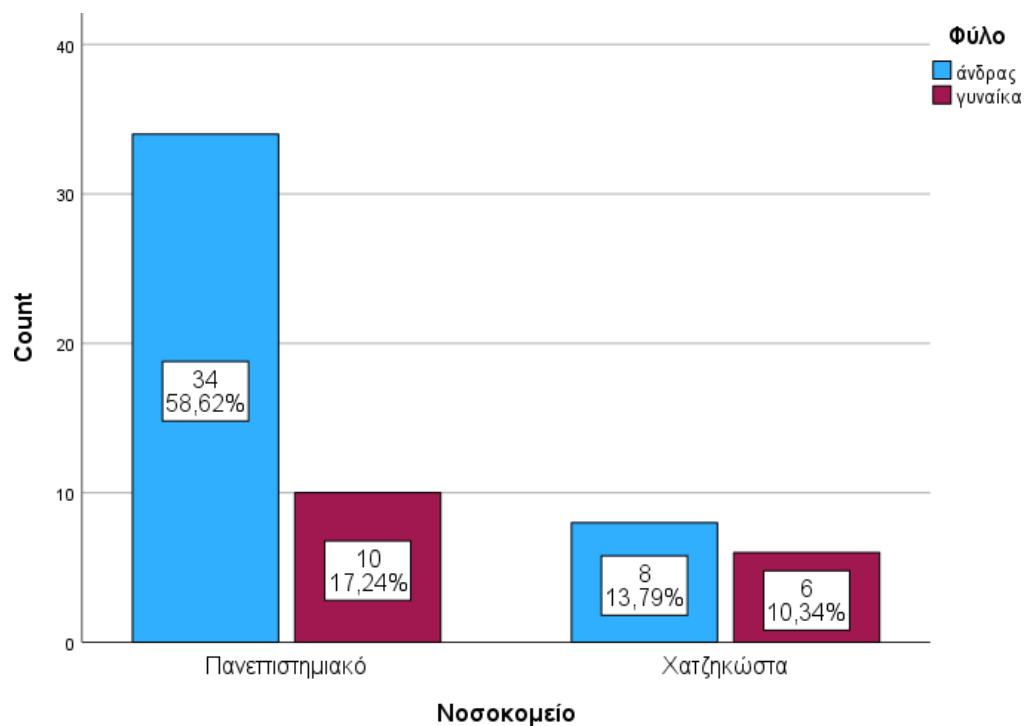


Πίνακας 18 Κατανομή ασθενών με ΙΦΝΕ ανα φύλο και ανά νοσοκομείο

	Φύλο		Σύνολο
	Άνδρας	Γυναίκα	
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων	34	10	44
ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»	8	6	14
Σύνολο	42	16	58

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΝΕ ήταν άνδρες (42/58) και οι υπόλοιπες 16 ήταν γυναίκες. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς νοσηλεύονταν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (44/58).

Εικόνα 19 Κατανομή ασθενών ανά φύλο και ανα νοσοκομείο

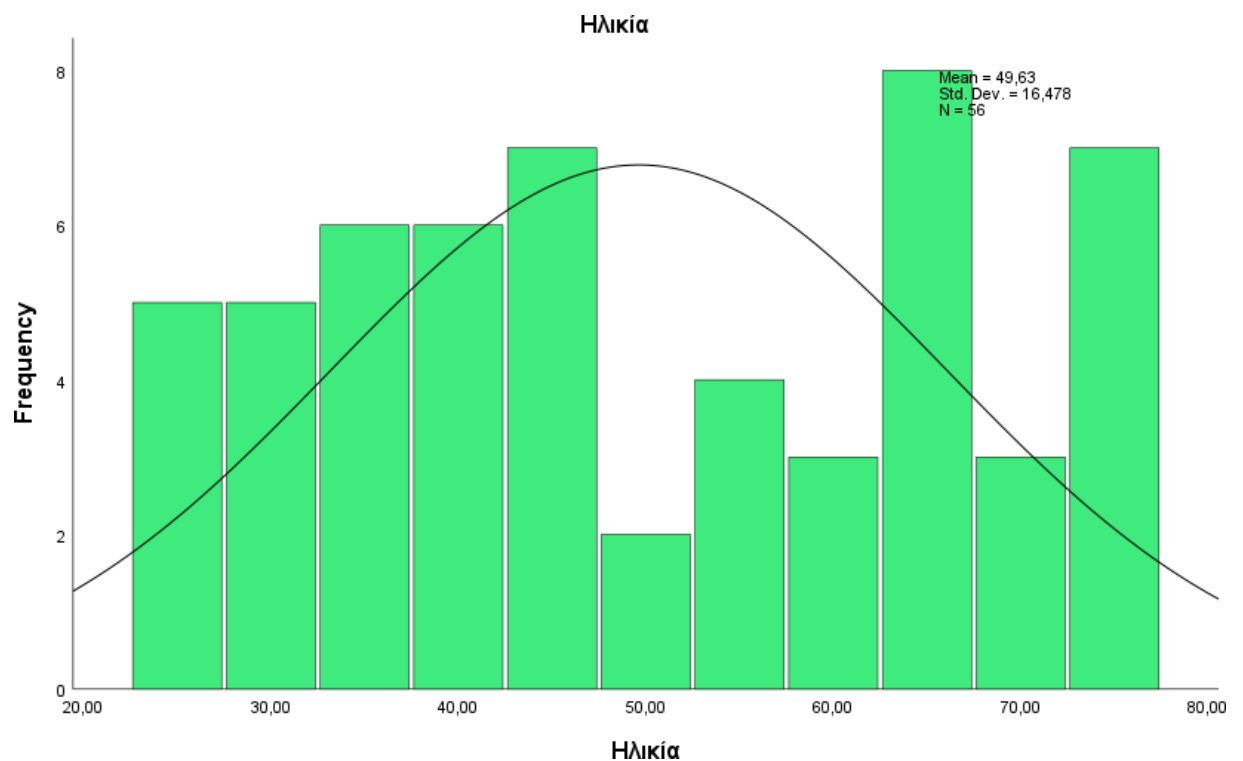


Πίνακας 19 Ηλικία ασθενών με ΙΦΝΕ

N	Μέσοςόρος	Τυπική απόκλιση	Μέγιστη Τιμή	Ελάχιστη Τιμή	Εύρος
56	49,63	16,48	77	25	52

Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΝΕ ήταν περίπου 49,5 έτη (Mean=49,63, SD=16,48). Η μικρότερη ηλικία ήταν τα 25 έτη και η μεγαλύτερη τα 77 έτη. Άρα καταγράφηκε ηλικιακό εύρος 52 ετών.

Εικόνα 20 Ιστόγραμμα συχνότητας-ηλικία ασθενών

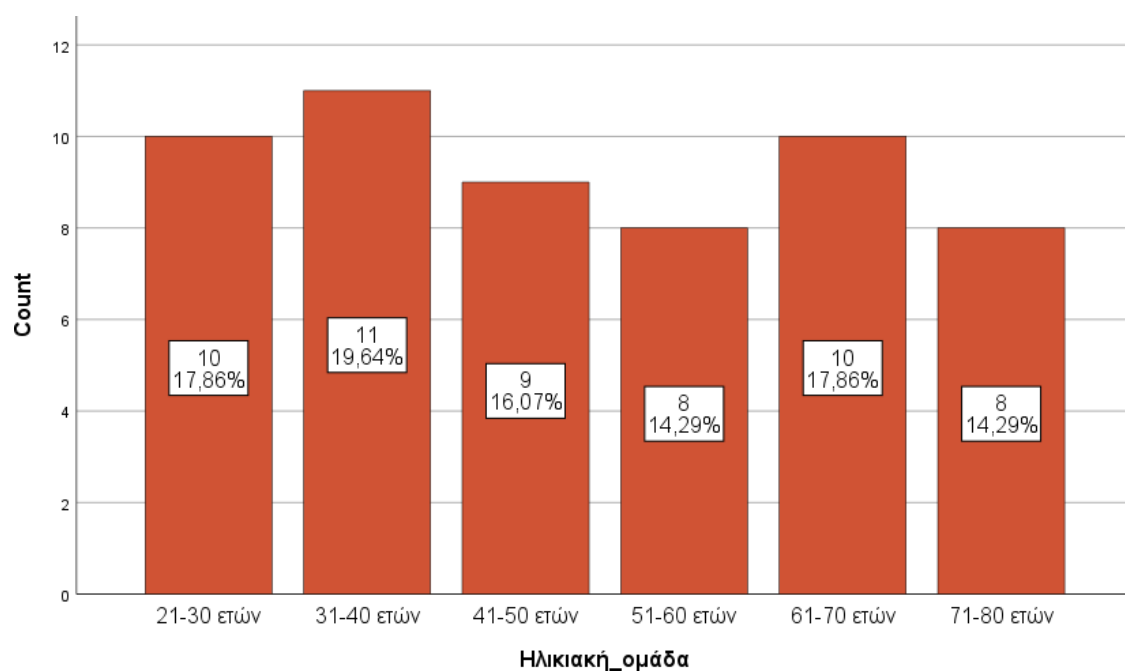


Πίνακας 20 Κατανομή ασθενών με ΙΦΝΕ ανά ηλικιακή ομάδα

		Συχνότητα	Ποσοστό %
21-30	ετών	10	17,9 %
31-40	ετών	11	19,6 %
41-50	ετών	9	16,1 %
51-60	ετών	8	14,3 %
61-70	ετών	10	17,9 %
71-80	ετών	8	14,3 %
	Σύνολο	56	100 %

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΝΕ ανήκαν στις ηλικιακές ομάδες 31-40 ετών (19,6%) και 21-30 ετών και 61-70 ετών (17,9 %), ενώ τα μικρότερα ποσοστά παρατηρήθηκαν στις ηλικιακές ομάδες 51-60 και 71-80 με συχνότητα 8 ασθενών και ποσοστό 14,3% εκάστη.

Εικόνα 21Ραβδόγραμμα- Κατανομή ασθενών με ΙΦΝΕ ανά ηλικιακή ομάδα

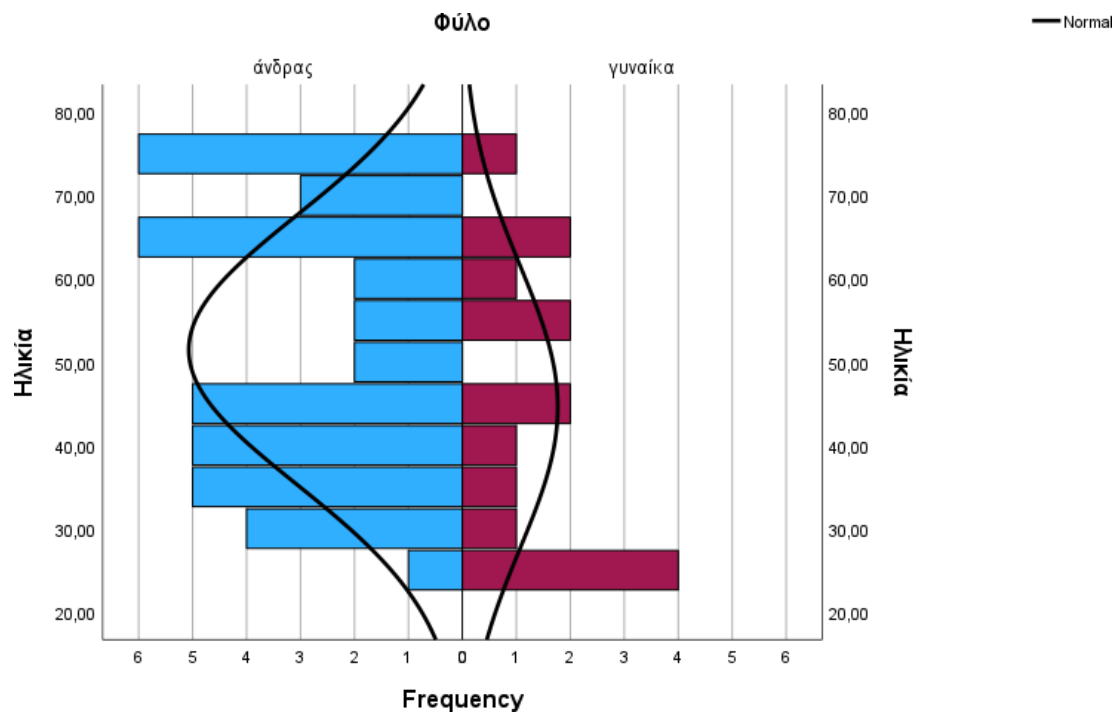


Πίνακας 21 Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΝΕ ανά φύλο και ανά νοσοκομείο

Φύλο	Νοσοκομείο	Ηλικία
Ανδρας	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων	50,91
	ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»	53,75
Γυναίκα	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων	43,40
	ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»	47

Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες που νοσηλεύονταν στο ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα» ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από τους ασθενείς που νοσηλεύονταν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Εικόνα 22 Πληθυσμιακή πυραμίδα- Μέση ηλικία ανά φύλο

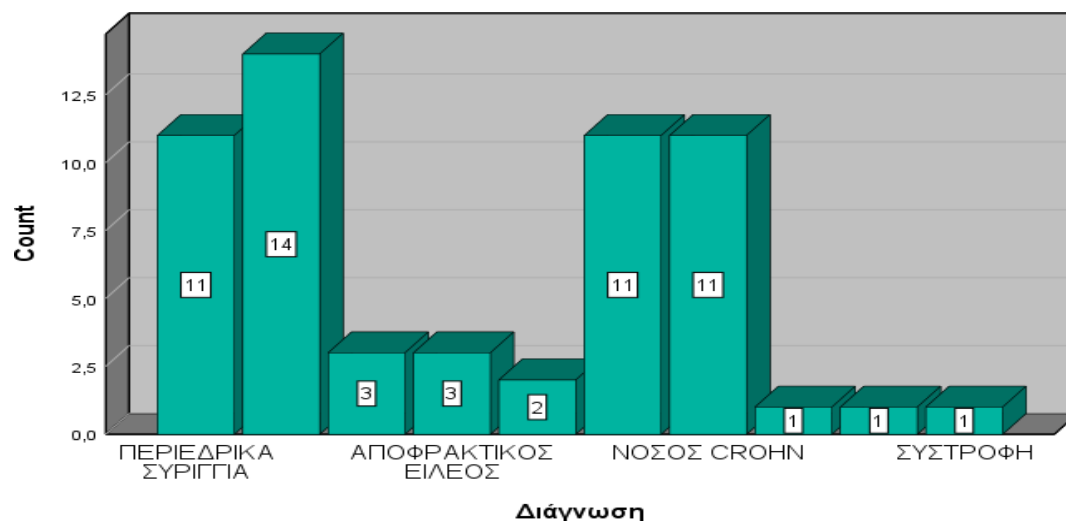


Στους ασθενείς με ΙΦΝΕ οι συχνότερες διαγνώσεις ήταν τα περιεδρικά αποστήματα (24,1%) και ακολουθούσαν με ίδιο ποσοστό (11%) τα περιεδρικά συρίγγια, η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn.

Πίνακας 22 Διάγνωση ασθενών με ΙΦΝΕ

	Συχνότητα	Ποσοστό %
Περιεδρικά συρίγγια	11	19 %
Περιεδρικά αποστήματα	14	24,1 %
Στένωση	3	5,2 %
Αποφρακτικός ειλεός	3	5,2 %
Γάγγραινα Fournier	2	3,4 %
Ελκώδης κολίτιδα	11	19 %
Νόσος Crohn	11	19 %
Νέκρωση	1	1,7 %
Εντερορραγία	1	1,7 %
Συστροφή	1	1,7 %
Σύνολο	58	100 %

Εικόνα 23 Ραβδόγραμμα-Διάγνωση

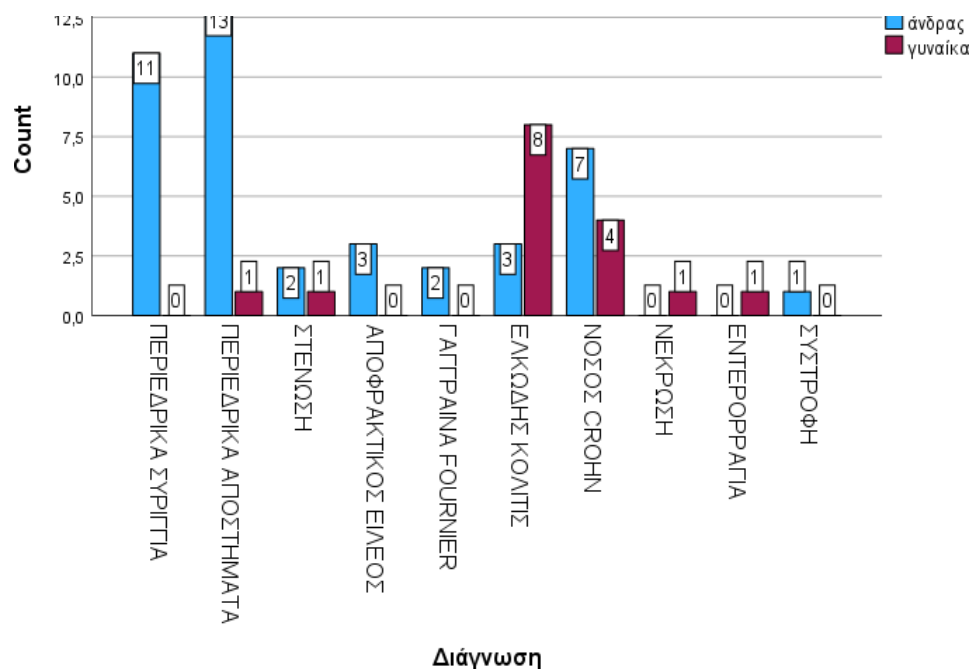


Ορισμένες διαγνώσεις εμφανίζονταν αποκλειστικά στους άνδρες (περιεδρικά αποστήματα, περιεδρικά συρίγγια, αποφρακτικός ειλεός, Γάγγραινα Fournier, συστροφή). Από την άλλη, η νέκρωση και η εντερορραγία εμφανίζονταν αποκλειστικά στις γυναίκες. Οι γυναίκες εμφάνιζαν με μεγαλύτερη συχνότητα από τους άνδρες ελκώδη κολίτιδα.

Πίνακας 23 Διάγνωση ανά φύλο ασθενών με ΙΦΝΕ

	Άνδρας	Γυναίκα	Σύνολο
Περιεδρικά συρίγγια	11	0	11
Περιεδρικά αποστήματα	13	1	14
Στένωση	2	1	3
Αποφρακτικός ειλεός	3	0	3
Γάγγραινα Fournier	2	0	2
Ελκώδης κολίτιδα	3	8	11
Νόσος Crohn	7	4	11
Νέκρωση	0	1	1
Εντερορραγία	0	1	1
Συστροφή	1	0	1
Σύνολο	42	16	58

Εικόνα 24 Ραβδόγραμμα-Διάγνωση ανά φύλο



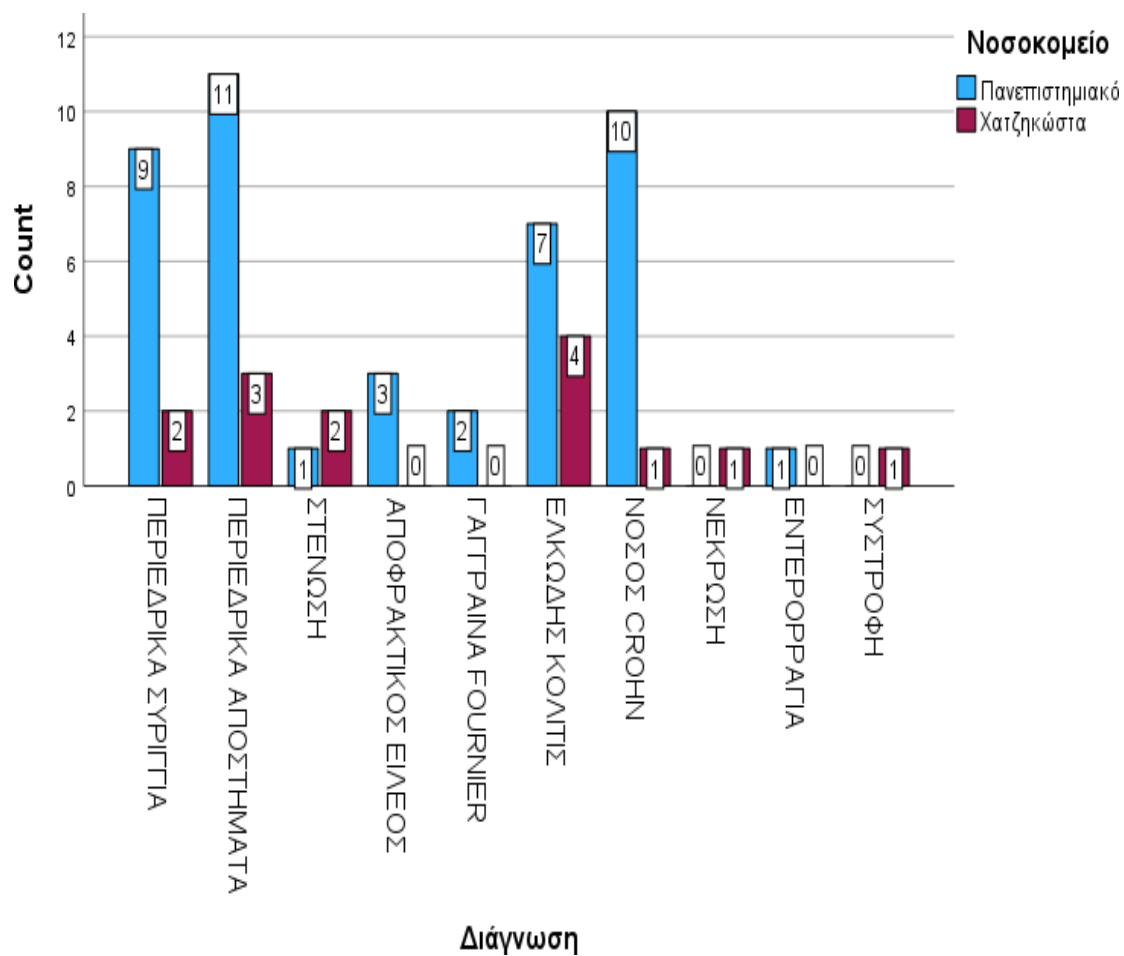
Η πλειοψηφία των διαγνώσεων ασθενών με ΙΦΝΕ αφορούσε σε ασθενείς από το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Αντίθετα, η στένωση διαγνώστηκε 2 φορές στο ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα» και 1 φορά στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, ενώ και τα μοναδικά περιστατικά νέκρωσης και συστροφής αντίστοιχα διαγνώστηκαν σε ασθενείς από τον ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα».

Πίνακας 24 Διάγνωση ανά νοσοκομείο ασθενών με ΙΦΝΕ

	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων	ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»	Σύνολο
Περιεδρικάσυρίγια	9	2	11
Περιεδρικά αποστήματα	11	3	14
Στένωση	1	2	3
Αποφρακτικός ειλέος	3	0	3

Γάγγραινα Fournier	2	0	2
Ελκώδηςκολίτιδα	7	4	11
Νόσος Crohn	10	1	11
Νέκρωση	0	1	1
Εντερορραγία	1	0	1
Συστροφή	0	1	1
Σύνολο	44	14	58

Εικόνα 25Ραβδόγραμμα- Διάγνωση ανά νοσοκομείο

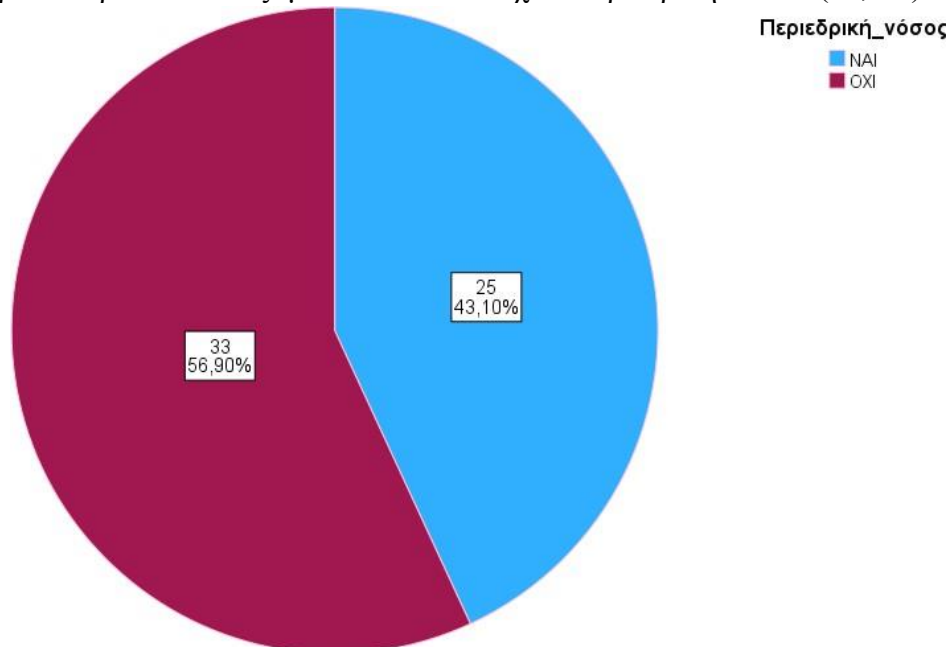


Πίνακας 25 Περιεδρική νόσος ασθενών με ΙΦΝΕ

	Συχνότητα	Ποσοστό %
ΝΑΙ	25	43,1 %
ΟΧΙ	33	56,9 %
Σύνολο	58	100 %

Εικόνα 26 Συχνότητα περιεδρικής νόσου

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν είχαν περιεδρική νόσο (56,9%). Αντίθετα,



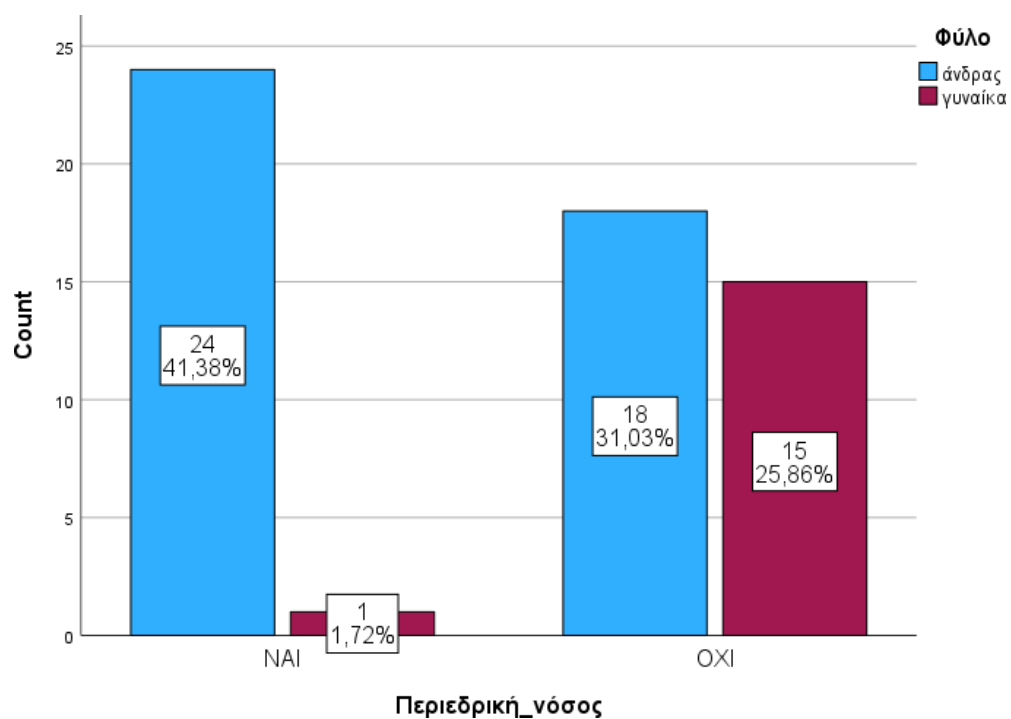
ένα υψηλό ποσοστό (43,1%) εμφάνιζαν περιεδρική νόσο.

Πίνακας 26 Πериεδρική νόσος ανά φύλο ασθενών με ΙΦΝΕ

	Άνδρας	Γυναίκα	Σύνολο
ΝΑΙ	24	1	25
ΟΧΙ	18	15	33
Σύνολο	42	16	58

Η περιεδρική νόσος εμφανιζόταν στη συντριπτική πλειοψηφία στους άνδρες (24/25), ενώ μόνο μια εκ των 25 περιπτώσεων αφορούσε σε γυναίκα.

Εικόνα 27 Ραβδόγραμμα-Συχνότητα περιεδρικής νόσου ανά φύλο



Πίνακας 27 Στατιστικό κριτήριο χ^2 - Περιεδρική νόσος ανά φύλο ασθενών με ΙΦΝΕ

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	58,188a	1	<0,001		
Continuity Correctionb	57,145	1	<0,001		
Likelihood Ratio	54,854	1	<0,001		
Fisher's Exact Test				<0,001	<0,001
Linear-by-Linear Association	58,148	1	<0,001		
N of Valid Cases	1464				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 95,50.

b. Computed only for a 2x2 table

Σύμφωνα με την δοκιμασία χ^2 παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών στην εμφάνιση περιεδρικής νόσου (ContinuityCorrectionvalue=57,145, $p<0,001$).

Risk Estimate			
	95% Confidence Interval		
	Value	Lower	Upper
OddsRatioforΠεριεδρική_νόσος (NAI / OXI)	20,000	2,414	165,706
For cohort Φύλο = άνδρας	1,760	1,276	2,428
For cohort Φύλο = γυναίκα	0,088	0,012	0,622
N of Valid Cases	58		

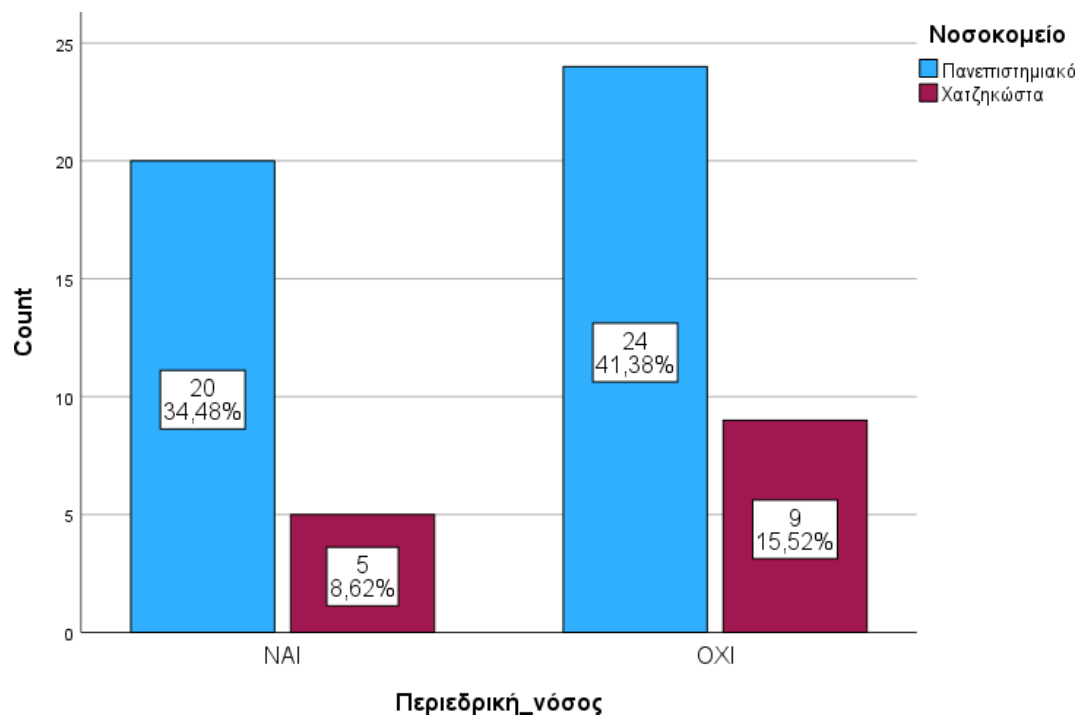
Οι άνδρες του δείγματος είχαν 20 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα από τις γυναίκες να εμφανίσουν περιεδρική νόσο ($OR=20$). Εφόσον το διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει τη μονάδα, η τιμή του λόγου των σχετικών πιθανοτήτων διαφοροποιείται του 1 με βεβαιότητα τουλάχιστον 95%.

Πίνακας 28 Περιεδρική νόσος ανά νοσοκομείο ασθενών με ΙΦΝΕ

	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων	ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»	Σύνολο
ΝΑΙ	20	5	25
ΟΧΙ	24	9	33
Σύνολο	44	14	58

Οι περισσότεροι ασθενείς με περιεδρική νόσο νοσηλεύονταν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (20/25) και οι υπόλοιποι στο ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα» (5/25).

Εικόνα 28 Ραβδόγραμμα- Περιεδρική νόσος ανά νοσοκομείο

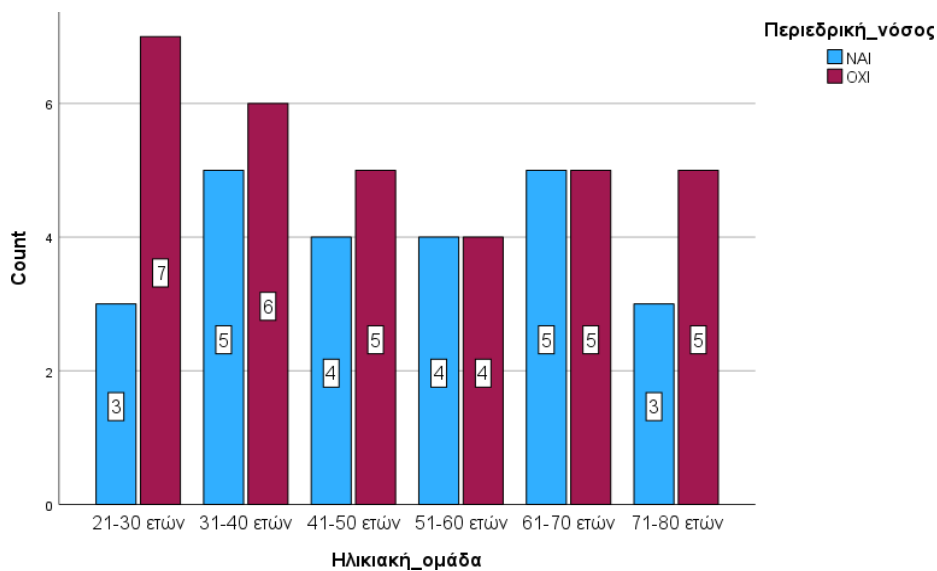


Πίνακας 29 Περιεδρική νόσος ανά ηλικιακή ομάδα ασθενών με ΙΦΝΕ

		Περιεδρική Νόσος		
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	Σύνολο
Ηλικιακή ομάδα	21-30 ετών	3	7	10
	31-40 ετών	5	6	11
	41-50 ετών	4	5	9
	51-60 ετών	4	4	8
	61-70 ετών	5	5	10
	71-80 ετών	3	5	8
Σύνολο		24	32	56

Τα περισσότερα περιστατικά περιεδρικής νόσο καταγράφηκαν στις ηλικιακές ομάδες 31-40 ετών και 61-70 ετών ενώ τα λιγότερα στις ηλικιακές ομάδες των 51-60 και 71-80.

Εικόνα 29 Ραβδόγραμμα- Περιεδρική νόσος ανά ηλικιακή ομάδα

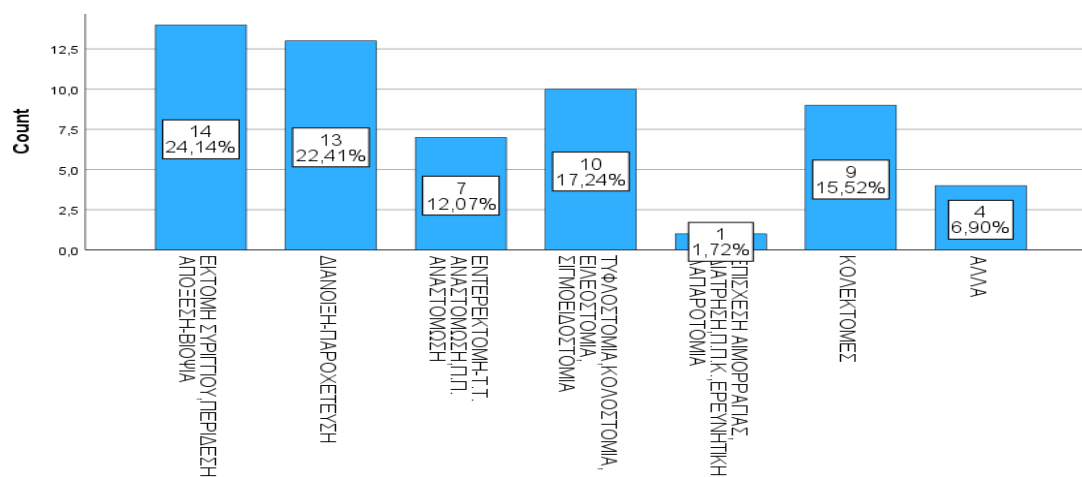


Πίνακας 30 Επέμβαση ασθενών με ΙΦΝΕ

	Συχνότητα	Ποσοστό %
Εκτομή συριγγίου, περίδεση, απόξεση-βιοψία	14	24,1 %
Διάνοιξη - παροχέτευση	13	22,4 %
Εντερεκτομή - Τ.Τ. αναστόμωση, Π.Π. αναστόμωση	7	12,1 %
Τυφλοστομία, κολοστομία, ειλεοστομία,σιγμοειδοστομία	10	17,2 %
Επίσχεση αιμορραγίας, διάτρηση, Π.Π.Κ.,Ερευνητική λαπαροτομία	1	1,7 %
Κολεκτομές	9	15,5 %
Άλλα	4	9,9 %
Σύνολο	58	100 %

Οι συχνότερες επεμβάσεις ήταν η εκτομή συριγγίου, περίδεση, απόξεση-βιοψία (14/58), η διάνοιξη-παροχέτευση (13/58) και η τυφλοστομία, κολοστομία, ειλεοστομία, σιγμοειδοστομία (10/58).

Εικόνα 30Ραβδόγραμμα- Επέμβαση ασθενών με ΙΦΝΕ

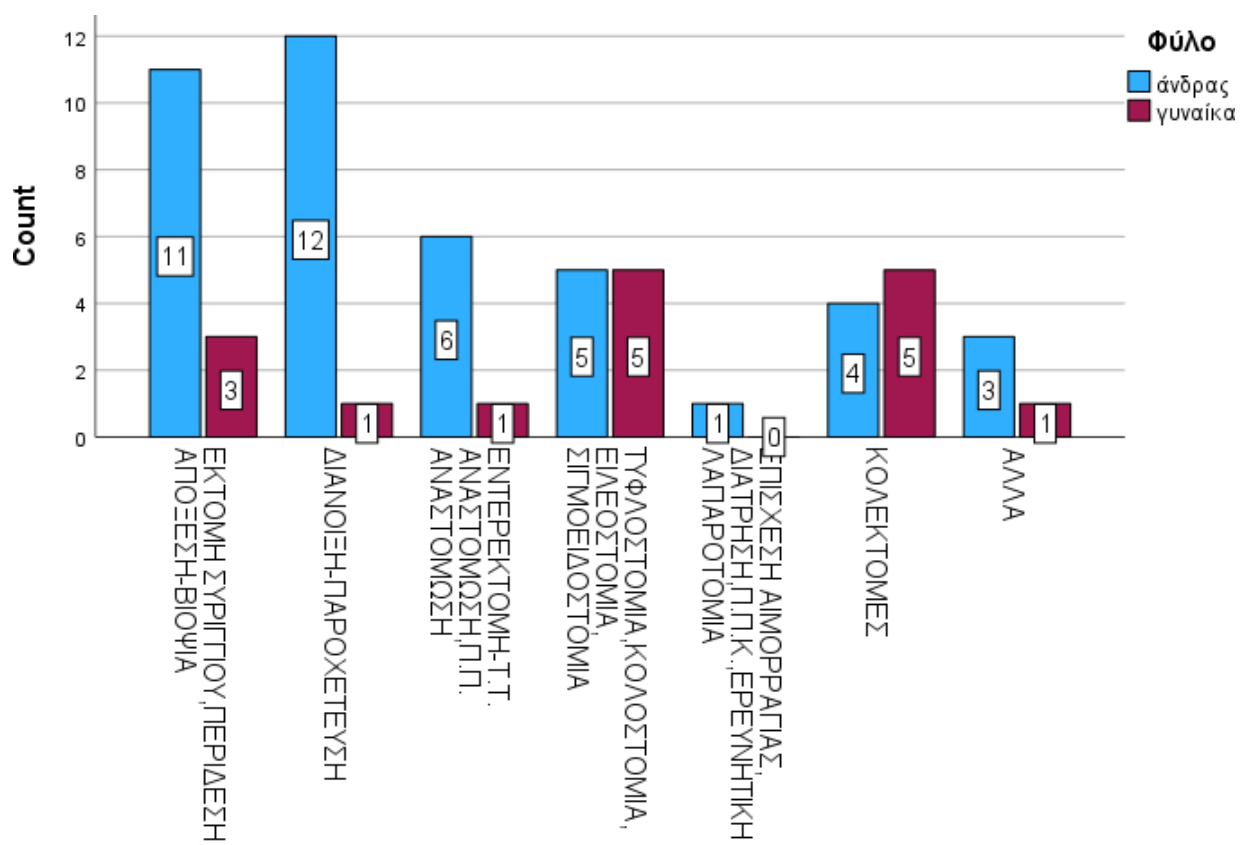


Πίνακας 31 Επέμβαση ανά φύλο ασθενών με ΙΦΝΕ

	Φύλο		
	άνδρας	γυναίκα	
Εκτομή συριγγίου, περίδεση, απόξεση-βιοψία	11	3	14
Διάνοιξη - παροχέτευση	12	1	13
Εντερεκτομή - Τ.Τ. αναστόμωση, Π.Π. αναστόμωση	6	1	7
Τυφλοστομία, κολοστομία, ειλεοστομία, σιγμοειδοστομία	5	5	10
Επίσχεση αιμορραγίας, διάτρηση, Π.Π.Κ.	1	0	1
Κολεκτομές	4	5	9
Άλλα	3	1	4
Σύνολο	42	16	58

Η συχνότερη επέμβαση στους άνδρες ήταν η διάνοιξη-παροχέτευση και η εκτομή συριγγίου, περίδεση, απόξεση-βιοψία και στις γυναίκες η τυφλοστομία, κολοστομία, ειλεοστομία, σιγμοειδοστομία και οι κολεκτομές.

Εικόνα 31 Ραβδόγραμμα Επέμβαση ανά φύλο

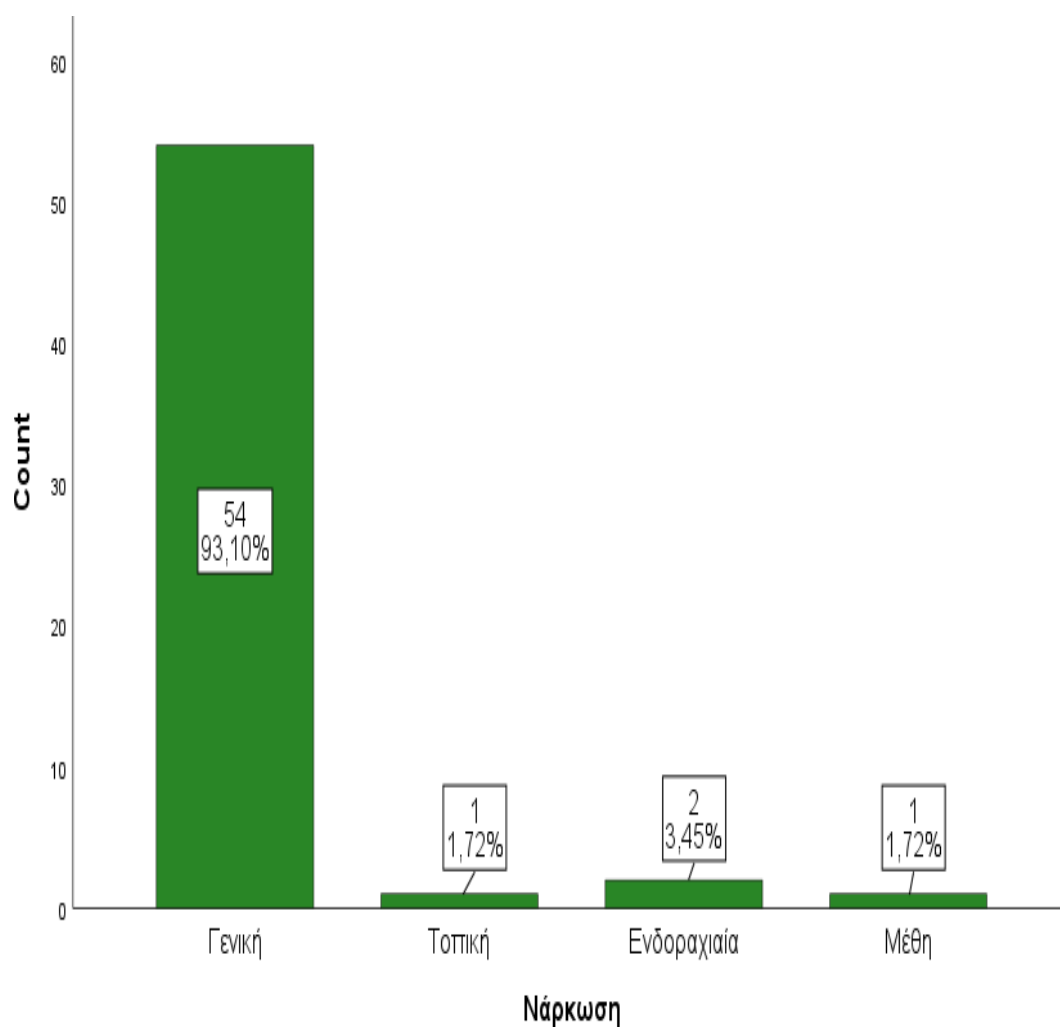


Πίνακας 32 Νάρκωση ασθενών με ΙΦΝΕ

	Συχνότητα	Ποσοστό %
Γενική	54	93,1 %
Τοπική	1	1,7 %
Ενδοραχιαία	2	3,4 %
Μέθη	1	1,7 %
Σύνολο	58	100 %

Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΙΦΝΕ υπεβλήθη σε γενική αναισθησία (93,1%), ενώ πολύ μικρότερα ποσοστά καταγράφηκαν στην ενδοραχιαία νάρκωση (3,4%) και στην τοπική αναισθησία και στη μέθη (1,7%).

Εικόνα 32 Ραβδόγραμμα-Νάρκωση

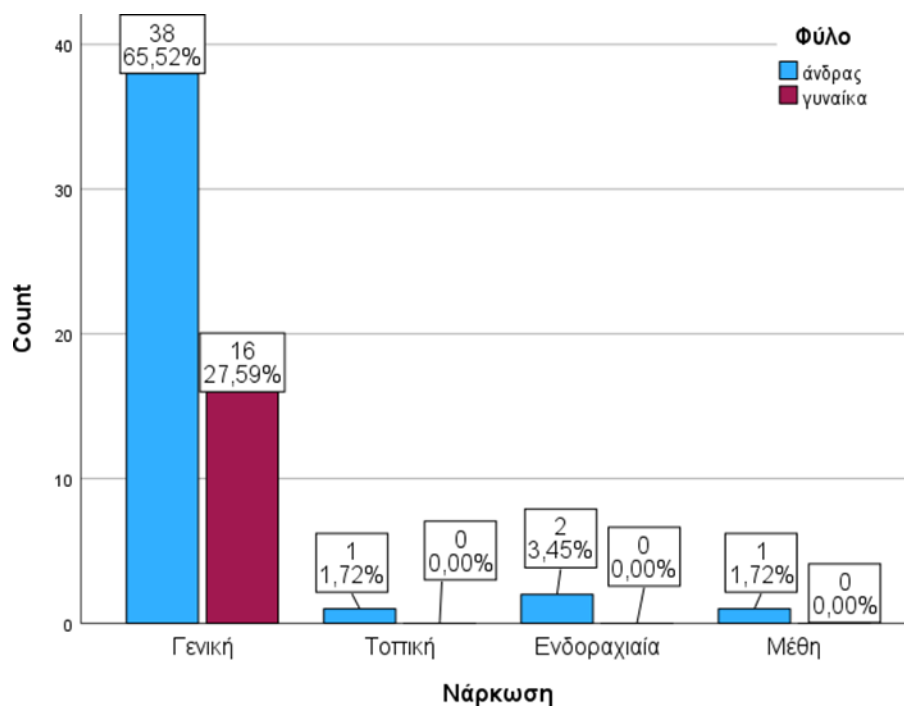


Πίνακας 33 Νάρκωση ανά φύλο ασθενών με ΙΦΝΕ

	Φύλο		
	Ανδρας	Γυναίκα	Σύνολο
Γενική	38	16	54
Τοπική	1	0	1
Ενδοραχιαία	2	0	2
Μέθη	1	0	1
Σύνολο	42	16	58

Η γενική αναισθησία ήταν η συχνότερη μορφή νάρκωσης τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες με ΙΦΝΕ. Μάλιστα στις γυναίκες αποτελούσε την αποκλειστική μορφή νάρκωσης.

Εικόνα 33 Ραβδόγραμμα-Νάρκωση ανά φύλο

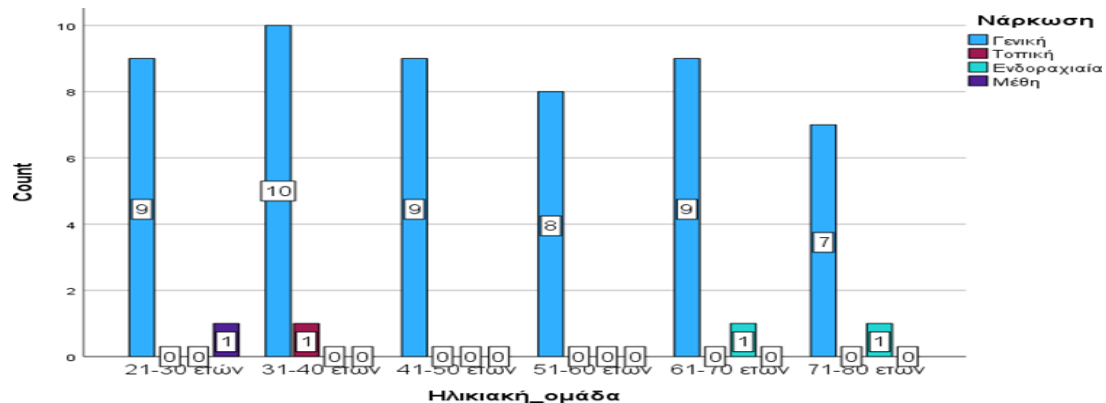


Πίνακας 34 Νάρκωση ανά ηλικιακή ομάδα ασθενών με ΙΦΝΕ

		Νάρκωση				Σύνολο
		Γενική	Τοπική	Ενδοραχιαία	Μέθη	
Ηλικιακή ομάδα	21-30 ετών	9	0	0	1	10
	31-40 ετών	10	1	0	0	11
	Ηλικιακή 41-50 ετών	9	0	0	0	9
	ομάδα 51-60 ετών	8	0	0	0	8
	61-70 ετών	9	0	1	0	10
	71-80 ετών	7	0	1	0	8
Σύνολο		52	1	2	1	56

Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες η γενική αναισθησία ήταν η συχνότερη μορφή νάρκωσης. Μάλιστα σε κάποιες ηλικιακές ομάδες (41-50 ετών και 51-60 ετών) αποτελούσε την αποκλειστική μορφή νάρκωσης.

Εικόνα 34 Ραβδόγραμμα Νάρκωση ανά ηλικιακή ομάδα



Εξετάστηκε επίσης ένα ακόμη αρχείο με 662 ασθενείς, οι οποίοι είχαν χειρουργηθεί για ειλέο στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων από το 1990 έως το 2009. Από αυτούς μόνο ένας έπασχε από πιθανή νόσο του Crohn (χειρουργικό εύρημα: τελική ειλεΐτης, πιθανή νόσος Crohn).

Τα χαρακτηριστικά αυτού του περιστατικού ήταν τα εξής:

- φύλο=άνδρας
- ηλικία=29 ετών
- αιτία ενδοσκόπησης: αποφρακτικός ειλεός
- ειλεός Λ-Ε
- προηγούμενα χειρουργεία=χωρίς προηγούμενα χειρουργεία
- υποβολή σε αξονική τομογραφία=χωρίς υποβολή σε αξονική τομογραφία
- τύπος ενδοσκόπησης και χειρουργείου=τακτικό περιστατικό
- ευρήματα χειρουργείου= φλεγμονώδης μάζα-φλεγμονώνη,
- χειρουργική επέμβαση=στενοπλαστική
-

Κεφάλαιο 6^ο

Συζήτηση

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή εξετάστηκαν τα δεδομένα από χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου στο νομό Ιωαννίνων. Τα δεδομένα προήλθαν από έρευνα αρχείου στα δύο νοσοκομεία του νομού Ιωαννίνων (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων και ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα»). Εξετάστηκαν όλα τα περιστατικά που χειρουργήθηκαν στα Νοσοκομεία της περιοχής μας και αφορούν σε ένα πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα 38 ετών (από το 1980 έως το 2018).

Το βασικό εύρημα είναι ότι ένα πολύ μικρό ποσοστό από αυτά τα περιστατικά αφορούσε σε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Συγκεκριμένα, από το σύνολο των χειρουργηθέντων περιστατικών (1464) μόνο 58 ασθενείς (3,96%) έπασχαν από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn). Το εύρημα αυτό δείχνει ότι ενδεχομένως ο επιπολασμός των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου στην περιοχή των Ιωαννίνων είναι μικρός και ο αριθμός των ασθενών με τέτοιες νόσους που χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης είναι περιορισμένος. Κατά συνέπεια υπάρχει επαρκής διαχείριση και αντιμετώπιση αυτών των νοσημάτων με συντηρητική αντιμετώπιση. Άρα υπάρχει στενή παρακολούθηση και μακροχρόνια φροντίδα των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου στην περιοχή. Αυτό επιτυγχάνεται και από τον ημιαστικό χαρακτήρα της περιοχής που καλύπτεται από τα δύο νοσοκομεία. Οι ασθενείς έχουν εύκολη και άμεση πρόσβαση σε αυτά, και εξασφαλίζεται η συνέχεια της φροντίδας σε βάθος χρόνου.

Όλα αυτά έχουν θετικές επιπτώσεις και στη λειτουργία του συστήματος υγείας, καθώς οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου δε χρειάζεται να μετακινούνται προς τα μεγάλα αστικά κέντρα για την παρακολούθηση της νόσου τους και επιτυγχάνεται η διαχείριση και η αντιμετώπισή τους πλησίον του τόπου κατοικίας τους. Έτσι αποσυμφορούνται τα μεγάλα νοσοκομεία της Αττικής και εξοικονομούνται οικονομικοί πόροι για το σύστημα υγείας αλλά και για τους ίδιους τους ασθενείς.

Η πλειοψηφία των ασθενών με ΙΦΝΕ προέρχονταν από το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, ενώ οι υπόλοιποι προέρχονταν από το ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα». Αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο διαχειρίζονται καθημερινά μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για όλα τα νοσήματα.

Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες που νοσηλεύονταν στο ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα» ήταν

μεγαλύτερης ηλικίας από τους ασθενείς που νοσηλεύονταν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Τα αυτοάνοσα νοσήματα παρουσιάζουν συνήθως μια γυναικεία υπεροχή, καθώς λαμβάνοντας υπόψη όλα αυτά τα νοσήματα μαζί, 8 στους 10 ασθενείς είναι γυναίκες. Αυτή η γυναικεία κυριαρχία παρατηρείται ιδιαίτερα για ασθένειες όπως το σύνδρομο Sjogren ή ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος. Στη γαστρεντερική νόσο, η πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα των χοληφόρων και η κοιλιοκάκη είναι πολύ συχνότερες στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Ωστόσο, οι ειδικές για το φύλο διαφορές είναι πολύ λιγότερο εμφανείς σε άλλες διαταραχές που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό, όπως για παράδειγμα η ΙΦΝΕ(176). Στην ΙΦΝΕ, έχουν αναφερθεί διαφορές ανάλογα με το φύλο για τη νόσο του Crohn, αλλά όχι για την ελκώδη κολίτιδα, αν και τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα και πιθανώς εξαρτώνται από τις γεωγραφικές περιοχές. Στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες, ο επιπολασμός της ΝΚ φαίνεται να είναι υψηλότερος στις γυναίκες παρά στους άνδρες, ενώ στην Ασία έχει παρατηρηθεί το αντίθετο(176). Στην παρούσα μελέτη οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΝΕ ήταν άνδρες, με τις γυναίκες να αντιπροσωπεύουν μόνο το 27,6% των ασθενών. Όσον αφορά την ηλικία των ασθενών, η ΝΚ και η ΕΚ διαγιγνώσκονται κυρίως κατά τη δεύτερη και την τρίτη δεκαετία της ζωής, αν και οι ασθενείς μπορεί να διαγνωστούν σε οποιαδήποτε και όλες τις ηλικίες(177). Τα αίτια που καθορίζουν την ηλικία έναρξης της ΙΦΝΕ παραμένουν ανεξήγητα. Στην παιδιατρική νόσο, οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να διαδραματίζουν το μεγαλύτερο ρόλο, ιδιαίτερα σε ορισμένες ειδικές περιπτώσεις, ενώ στους ηλικιωμένους οι περιβαλλοντικούς παράγοντες φαίνεται να διαδραματίζουν πιο σημαντικό ρόλο(178). Επίσης, όπως και με τις περισσότερες χρόνιες ασθένειες με χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας, ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται με την ηλικία, με τα υψηλότερα ποσοστά επικράτησης της ΙΦΝΕ να σημειώνονται στην ηλικιακή ομάδα άνω των 50 ετών(177). Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΝΕ ήταν περίπου τα 49,5 έτη (Mean=49,63, SD=16,48). Η μικρότερη ηλικία ήταν τα 25 και η μεγαλύτερη τα 77 έτη. Ως προς την ηλικιακή ομάδα, οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΝΕ ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα 31- 40 ετών (19,6%).

Τα στάδια της ΙΦΝΕ κυμαίνονται από ήπια έως μέτρια έως σοβαρά, με τις κύριες κλινικές εκδηλώσεις της να περιλαμβάνουν τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, που παρά τις διαφορές που εμφανίζουν όσον αφορά ορισμένα συμπτώματα, την εντόπιση της νόσου και τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, μοιράζονται

γαστρεντερικά συμπτώματα όπως διάρροια, βλεννώδη και αιματηρά κόπρανα και κοιλιακό άλγος, καθώς και εξωεντερικά συμπτώματα, όπως αρθρίτιδα, στοματικά έλκη, δερματικές αλλοιώσεις και οφθαλμολογικά προβλήματα. Ακόμα, στις πολυάριθμες επιπλοκές της ΙΦΝΕ περιλαμβάνονται οι στενώσεις, τα αποστήματα, τα συρίγγια και ο καρκίνος που σχετίζεται με την κολίτιδα(179). Ειδικότερα, στους ασθενείς με ΕΚ είναι δυνατό να εμφανιστούν ραγάδες του πρωκτού και δερματικά ράκη ως αποτέλεσμα ερεθισμού από τις διάρροιες. Ωστόσο, η ανάπτυξη πρωκτικών ή περιπρωκτικών συριγγίων θα πρέπει να προκαλέσει ανησυχία για τη νόσο του Crohn(180). Στην τελευταία αυτή περίπτωση οι δομικές επιπλοκές της ΝΚ όπως η στένωση, το συρίγγιο και το απόστημα εμφανίζονται μετά τα αρχικά 4-5 χρόνια της νόσου και λαμβάνουν χώρα με μια συγκεκριμένη αλληλουχία, σύμφωνα με την οποία η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε σχηματισμό στένωσης που οδηγεί σε συρίγγιο ανοδικά στο έντερο μαζί με απόστημα(181). Τα παραπάνω ενδεχομένως ερμηνεύουν τη συχνότητα των εκδηλώσεων αυτών στους συμμετέχοντες της παρούσας μελέτης, όπου οι συχνότερες διαγνώσεις αφορούσαν περιεδρικά αποστήματα (24,1%) και ακολουθούσαν με συχνότητα 19% τα περιεδρικά συρίγγια.

Στους συμμετέχοντες της παρούσας μελέτης ορισμένες διαγνώσεις εμφανίζονταν αποκλειστικά στους άνδρες (περιεδρικά αποστήματα, περιεδρικά συρίγγια, αποφρακτικός ειλεός, γάγγραινα Fournier, συστροφή). Από την άλλη, η νέκρωση και η εντερορραγία εμφανίζονταν αποκλειστικά στις γυναίκες. Τα ευρήματά μας είναι σε συμφωνία με εκείνα της μελέτης iCREST-CD, όπου το αρσενικό φύλο συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλό επιπολασμό περιπρωκτικών βλαβών(182). Οι Liu et al. (2022) διαπίστωσαν επίσης πιο συχνή περιπρωκτική εμπλοκή στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Στη μελέτη αυτή καταδείχθηκε επίσης ότι το ανδρικό φύλο ήταν ένας ανεξάρτητος προστατευτικός παράγοντας έναντι πολυσυστημικών εξωεντερικών εκδηλώσεων της νόσου καθώς επίσης και παράγοντας κινδύνου για διάτρηση του εντέρου (183). Παρόλα τα παραπάνω ευρήματα υπάρχουν και μελέτες που δεν διαπίστωσαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του φύλου και της περιπρωκτικής νόσου(140) ή μεταξύ των κλινικών και φαινοτυπικών χαρακτηριστικών μεταξύ ανδρών και γυναικών(184).

Στην παρούσα μελέτη οι γυναίκες εμφάνιζαν με μεγαλύτερη συχνότητα από τους άνδρες ελκώδη κολίτιδα. Βιβλιογραφικά, έχει καταδειχθεί ότι σε γενικές γραμμές, άνδρες και γυναίκες εμφανίζουν παρόμοια συχνότητα ΕΚ πριν από την ηλικία των 45

ετών. Ωστόσο, σε ηλικία άνω των 45 ετών, οι άνδρες εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΕΚ σε σχέση με τις γυναίκες(185,186).

Οι πλειοψηφία των διαγνώσεων αφορούσε σε ασθενείς από το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Αντίθετα η στένωση διαγνώστηκε 2 φορές στο ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα» και 1 φορά στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Ακόμη, το μοναδικό περιστατικό νέκρωσης και το μοναδικό περιστατικό συστροφής διαγνώστηκε σε ασθενείς από τον ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα».

Στην παρούσα μελέτη ένα υψηλό ποσοστό ασθενών (43,1%) εμφάνιζαν περιπρωκτική νόσο. Περιπρωκτική νόσος είναι συχνή στη ΝΚ και εμφανίζεται στο 30-70% των ασθενών. Περιπρωκτικές εκδηλώσεις μπορεί επίσης να εμφανιστούν σε έως και 10% των ασθενών με ΕΚ (187). Η περιπρωκτική νόσος, συμπεριλαμβανομένων των δερματικών ρακών, των ραγάδων, των ελκών του πρωκτού, των συριγγίων, των αποστημάτων και των στενώσεων του πρωκτού, γενικά υποδηλώνει έναν πιο επιθετικό φαινότυπο(188).

Οι περισσότεροι ασθενείς με περιεδρική νόσο νοσηλεύονταν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (20/25) και οι υπόλοιποι στο ΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα» (5/25).

Η περιεδρική νόσος εμφανιζόταν στη συντριπτική πλειοψηφία στους άνδρες. Πιο συγκεκριμένα, οι άνδρες του δείγματος είχαν 20 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα από τις γυναίκες να εμφανίσουν περιεδρική νόσο. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με εκείνο άλλων μελετών (189,190). Αντίθετα όμως ήταν τα ευρήματα άλλης μελέτης σύμφωνα με την οποία οι γυναίκες είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν οποιαδήποτε περιεδρική αλλοίωση εκτός από συρίγγια(191).

Τα περισσότερα περιστατικά περιεδρικής νόσου καταγράφηκαν στις ηλικιακές ομάδες 31-40 ετών και 61-70 ετών. Ομοίως, στην αναδρομική μελέτη των Kühn et al. (2018) στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Ρόστοκ, η μέση ηλικία κατά την πρώτη επέμβαση ήταν 38 έτη (εύρος: 17 – 66 έτη)(121). Ακόμη, στην έρευνα των Han et al. (2016) η μέση ηλικία των ασθενών με περιπρωκτική νόσο ήταν 33,8 έτη. Αναφορικά με τα περιστατικά μεγάλης ηλικίας, τα οποία καταγράφηκαν με μεγάλη συχνότητα σε αυτή την έρευνα, επισημαίνεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για περιεγχειρητικές επιπλοκές (121).

Οι συχνότερες επεμβάσεις ήταν η εκτομή συριγγίου, περίδεση, απόξεση- βιοψία (14/58), η διάνοιξη-παροχέτευση (13/58) και η τυφλοστομία, κολοστομία,

ειλεοστομία, σιγμοειδοστομία (10/58). Η συχνότερη επέμβαση στους άνδρες ήταν η διάνοιξη-παροχέτευση και η εκτομή συριγγίου, περίδεση, απόξεση-βιοψία και στις γυναίκες η τυφλοστομία, κολοστομία, ειλεοστομία, σιγμοειδοστομία και οι κολεκτομές. Τα δεδομένα αυτά παρέχουν επαρκείς ενδείξεις σχετικά με τη συχνότητα των χειρουργικών επεμβάσεων σε αυτούς τους ασθενείς και την κατανομή τους ανά φύλο.

Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΙΦΝΕ υπεβλήθη σε γενική αναισθησία (93,1%), ενώ πολύ μικρότερα ποσοστά καταγράφηκαν στην ενδοραχιαία νάρκωση (3,4%) και στην τοπική αναισθησία και στη μέθη (1,7%). Η γενική αναισθησία ήταν η συχνότερη μορφή νάρκωσης τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες με ΙΦΝΕ. Μάλιστα στις γυναίκες αποτελούσε την αποκλειστική μορφή νάρκωσης. Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες η γενική αναισθησία ήταν η συχνότερη μορφή νάρκωσης. Μάλιστα σε κάποιες ηλικιακές ομάδες (41-50 ετών και 51-60 ετών) αποτελούσε την αποκλειστική μορφή νάρκωσης. Το στοιχείο αυτό εμπλουτίζει την υπάρχουσα γνώση, καθώς λίγες έρευνες έχουν εξετάσει το ζήτημα της αναισθησίας σε αυτά τα χειρουργικά περιστατικά. Αντίθετα, το θέμα της αναισθησίας έχει εξεταστεί εκτενώς στις διαγνωστικές διαδικασίες (192,193).

Η παρούσα μελέτη έχει κάποια πλεονεκτήματα αλλά και κάποιους περιορισμούς. Ως προς τα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης τα βασικότερα είναι τα εξής:

α) το θέμα που εξετάστηκε καλύπτει ένα μεγάλο κενό στην επιστημονική βιβλιογραφία και παρουσιάζει πρωτοτυπία για τα ελληνικά δεδομένα. Εμπλουτίζει την υπάρχουσα γνώση σχετικά με το συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο και δημιουργεί ερωτήματα για περαιτέρω διερεύνησή του. Άρα η συμβολή της στην προώθηση της επιστημονικής γνώσης κρίνεται ως επαρκής και σημαντική.

β) εξετάστηκαν στοιχεία για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα περίπου 38 ετών. Βάσεις του τύπου της έρευνας (έρευνα αρχείου) δεν έγινε απλή δειγματοληπτική εξέταση των υπό μελέτη στοιχείων αλλά πλήρης απογραφή τους. Δηλαδή εξετάστηκαν όλα τα καταγεγραμμένα περιστατικά ΙΦΕΝ στα δύο νοσοκομεία του Νομού Ιωαννίνων για το ανωτέρω χρονικό διάστημα (1980-2018). Η πλήρης καταγραφή συμβάλλει στο να ξεπεραστούν τα μειονεκτήματα που προέρχονται από τις έρευνες δειγματοληψίας (αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος, αναγωγή των συμπερασμάτων στον πληθυσμό κλπ).

Από την άλλη, βασικό περιορισμό της έρευνας αποτελεί το γεγονός ότι εξετάστηκαν

μόνο οι μεταβλητές για τις οποίες υπήρχαν ήδη καταγεγραμμένα στοιχεία. Αυτό όμως αποτελεί εγγενές μειονέκτημα των σχετικών ερευνών (ερευνών αρχείου) και δεν υπήρχε δυνατότητα υπέρβασής του. Έτσι, καταγράφηκαν στοιχεία για ορισμένες μόνο μεταβλητές ενδιαφέροντος και ο ερευνητής δεν είχε τη δυνατότητα να μελετήσει επιπλέον στοιχεία που τον ενδιέφεραν.

Τα αποτελέσματα που αναδείχθηκαν από την παρούσα διδακτορική διατριβή παρέχουν επαρκείς πληροφορίες για τη χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών ΙΦΝΕ με περιπρωκτική νόσο. Συνεπώς, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για περαιτέρω αξιολόγησή τους και για τη διατύπωση προτάσεων για τη βέλτιστη φροντίδα αυτών των ασθενών. Τα αποτελέσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τους επαγγελματίες υγείας για την υποστηρικτική φροντίδα και διαχείριση αυτών των ασθενών, με απώτερο σκοπό τη διατήρηση και βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Το θέμα της παρούσας διδακτορικής διατριβής μπορεί επίσης να εξεταστεί στο μέλλον με διάφορους άλλους ερευνητικούς σχεδιασμούς πχ με προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες ή με σύγκριση μεταξύ των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και με νόσο του Crohn.

Θα μπορούσαν επίσης να εξεταστούν ορισμένες επιπλέον μεταβλητές (π.χ. έκβαση της νόσου, ποιότητα ζωής κλπ), οι οποίες δεν αξιολογήθηκαν στην παρούσα έρευνα λόγω της φύσης της (έρευνα αρχείου με συγκεκριμένες καταγεγραμμένες μεταβλητές).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα είχε και η περαιτέρω εξέταση ορισμένων δημογραφικών και ιατρικών χαρακτηριστικών (πχ φύλο, είδος χειρουργικής επέμβασης) που συνδέονται με την περιπρωκτική νόσο στις ΙΦΝΕ και την πρόγνωση και έκβασή της.

Τέλος, το θέμα θα μπορούσε να εξεταστεί και σε σύγκριση με ομάδες ασθενών με ΙΦΝΕ αλλά χωρίς περιπρωκτική νόσο, προκειμένου να αξιολογηθούν πιθανές σημαντικές διαφορές.

Βιβλιογραφία

1. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A

- Comprehensive Review. *Front Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 6];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.765474>
2. Venkateswaran N, Weismiller S, Clarke K. Indeterminate Colitis – Update on Treatment Options. *J Inflamm Res*. 2021 Nov 30;14:6383–95.
3. Ferro JM, Oliveira Santos M. Neurology of inflammatory bowel disease. *J Neurol Sci*. 2021 May 15;424:117426.
4. Buie MJ, Quan J, Windsor JW, Coward S, Hansen TM, King JA, et al. Global Hospitalization Trends for Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis in the 21st Century: A Systematic Review With Temporal Analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug 1;21(9):2211–21.
5. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 2021 Sep 1;15(9):1573–87.
6. Padoan A, Musso G, Contran N, Basso D. Inflammation, autoinflammation and autoimmunity in inflammatory bowel diseases. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(7):5534–57.
7. Chams S, Badran R, Sayegh SE, Chams N, Shams A, Hajj Hussein I. Inflammatory bowel disease: Looking beyond the tract. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019 Jan 1;33:2058738419866567.
8. Barreiro-de Acosta M, Molero A, Artime E, Díaz-Cerezo S, Lizán L, de Paz HD, et al. Epidemiological, Clinical, Patient-Reported and Economic Burden of Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative colitis and Crohn’s disease) in Spain: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2023 May 1;40(5):1975–2014.
9. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User’s Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2021 Jul 1;161(1):47–65.
10. Berg DR, Colombel JF, Ungaro R. The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Nov 14;25(12):1896–

905.

11. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(3):380–9.
12. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan;24(2):1526.
13. Lautenschlager SA, Barry MP, Rogler G, Biedermann L, Schreiner P, Siebenhüner AR, et al. Lifestyle factors associated with inflammatory bowel disease: data from the Swiss IBD cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2023 Mar 12;23(1):71.
14. Law CC, Bell C, Koh D, Bao Y, Jairath V, Narula N. Risk of postoperative infectious complications from medical therapies in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 9];(10). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013256.pub2/abstract>
15. Ratajczak AE, Festa S, Aratari A, Papi C, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Should the Mediterranean diet be recommended for inflammatory bowel diseases patients? A narrative review. *Front Nutr*. 2023 Jan 10;9:1088693.
16. Hazel K, O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020 Jan 1;11:2040622319899297.
17. El Hage Chehade N, Ghoneim S, Shah S, Chahine A, Mourad FH, Francis FF, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 May 1;29(5):808–17.
18. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *Med Times Gaz*. 1859;2(2):264–5.
19. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line

Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep 1;18(10):2179-2191.e6.

20. Ashique S, Mishra N, Garg A, Sibuh BZ, Taneja P, Rai G, et al. Recent updates on correlation between reactive oxygen species and synbiotics for effective management of ulcerative colitis. *Front Nutr*. 2023 Jul 20;10:1126579.
21. Clark-Snustad K, Butnariu M, Afzali A. Women's health and ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin*. 2020;49(4):769–89.
22. MD.Salma MS, Y.Siva YS, J. Bhargava Narendra JBN. Case Report on Ulcerative Colitis in 16 year girl. *World J Curr Med Pharm Res*. 2020 Sep 2;287–90.
23. Barber GE, Zhuo J, Okafor PN, Streett S. Gastroenterology Clinic Follow-Up Reduces Gastroenterology-Specific Readmissions Among Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Sep 21;izad207.
24. Kózka M, Skowron W. Satisfaction with life and its determinants in the group of patients with ulcerative colitis. *Pielegniarstwo XXI WiekuNursing 21st Century*. 2019;18(1):21–8.
25. Mayer AT, Holman DR, Sood A, Tandon U, Bhate SS, Bodapati S, et al. A tissue atlas of ulcerative colitis revealing evidence of sex-dependent differences in disease-driving inflammatory cell types and resistance to TNF inhibitor therapy. *Sci Adv*. 2023 Jan 20;9(3):eadd1166.
26. Zhang M, Li X, Zhang Q, Yang J, Liu G. Roles of macrophages on ulcerative colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Front Immunol [Internet]*. 2023 [cited 2023 Oct 10];14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1103617>
27. Meima - van Praag EM, Buskens CJ, Hompes R, Bemelman WA. Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Jun 1;36(6):1133–45.
28. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al.

- Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct*. 2020 Nov 7;15(1):23.
29. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 10];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.622934>
 30. Nguyen NH, Singh S, Sandborn WJ. Positioning Therapies in the Management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 May 1;18(6):1268–79.
 31. Yang E, Panaccione N, Whitmire N, Dulai PS, Vande Casteele N, Singh S, et al. Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1031–8.
 32. Hoilat GJ, Rentea RM. Crohn Disease Stricturoplasty. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560597/>
 33. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Feb 10;14(2):155–68.
 34. Noor NM, Verstockt B, Parkes M, Lee JC. Personalised medicine in Crohn's disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan 1;5(1):80–92.
 35. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20–57.
 36. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 5;325(1):69–80.
 37. Prakash S, Tanaka T, Ashat D. A nationwide study of patients hospitalized with indeterminate colitis: a comparison with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2023 Aug 31;38(1):223.
 38. Netz U, Galbraith NJ, O'Brien S, Carter J, Manek S, Petras RE, et al. Long-term outcomes following ileal pouch-anal anastomosis in patients with indeterminate colitis. *Surgery*. 2018 Mar 1;163(3):535–41.

39. Odze RD. A contemporary and critical appraisal of ‘indeterminate colitis’. *Mod Pathol*. 2015 Jan 1;28:S30–46.
40. Vogel JD, Berho M. Colonic Conditions: Indeterminate Colitis. In: Steele SR, Maykel JA, Wexner SD, editors. *Clinical Decision Making in Colorectal Surgery* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2023 Oct 11]. p. 417–21. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-65942-8_54
41. Kirschner BS. Inflammatory Bowel Disease Unclassified (IBD-U)/Indeterminate Colitis. In: Guandalini S, Dhawan A, editors. *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: A Comprehensive Guide to Practice* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2023 Oct 11]. p. 393–9. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-80068-0_29
42. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Ng SC. Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 May 1;18(6):1252–60.
43. Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023 Mar 1;13(3):e065186.
44. Brito CAA de, Celani LMS, Araújo MVT de, Lucena MT de, Vasconcelos GBS, Lima GAS, et al. A Multicentre Study of the Clinical and Epidemiological Profile of Inflammatory Bowel Disease in Northeast Brazil. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023 Dec 31;16:87–99.
45. Park J, Jeong GH, Song M, Yon DK, Lee SW, Koyanagi A, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel diseases, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Dig Liver Dis*. 2023 Oct 1;55(10):1352–9.
46. Burisch J, Zhao M, Odes S, Cruz PD, Vermeire S, Bernstein CN, et al. The cost of inflammatory bowel disease in high-income settings: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol*.

2023 May 1;8(5):458–92.

47. Jairath V, Feagan BG. Global burden of inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan 1;5(1):2–3.
48. Banerjee R, Raghunathan N, Pal P. Managing inflammatory bowel disease: what to do when the best is unaffordable? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 May 1;8(5):396–8.
49. Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? *Front Pediatr* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 13];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.1103713>
50. Katsanos KH, Stamou P, Tatsioni A, Tsianos VE, Zoumbas S, Kavvadia S, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease related dysplasia and cancer in 1500 colonoscopies from a referral center in northwestern Greece. *J Crohns Colitis*. 2011 Feb 1;5(1):19–23.
51. Tsianos EV, Masalas CN, Merkouropoulos M, Dalekos GN, Logan RF. Incidence of inflammatory bowel disease in north west Greece: rarity of Crohn’s disease in an area where ulcerative colitis is common. *Gut*. 1994;35(3):369–72.
52. Dimakou K, Pachoula I, Panayotou I, Stefanaki K, Orfanou I, Lagona E, et al. Pediatric inflammatory bowel disease in Greece: 30-years experience of a single center. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. 2015;28(1):81.
53. Michopoulos S, Paspatis G, Triantafyllou K, Potamianos S, Nikolopoulou V, Akriviadis E, et al. A multicenter, prospective, observational study of the long-term outcomes of Crohn’s disease patients under routine care management in Greece. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):583–92.
54. Archimandritis AJ, Kourtesas D, Sougioultziz S, Giontzis A, Grigoriadis P, Davaris P, et al. Inflammatory bowel disease in Greece-- a hospital-based clinical study of 172 consecutive patients. *Med Sci Monit*. 2002 Mar 1;8(3):CR158-64.
55. Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, Stergiopoulou C, Hatzis J, Tsianos EV. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory

- bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis.* 2002 Nov 1;34(11):781–6.
56. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470312/>
 57. Sasaki M, Klapproth JMA. The Role of Bacteria in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *J Signal Transduct.* 2012 Apr 24;2012:e704953.
 58. Gearry RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(2):325–33.
 59. Ananthakrishnan AN. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: A Review. *Dig Dis Sci.* 2015 Feb 1;60(2):290–8.
 60. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2010 May;6(5):339–46.
 61. KIRAC Y, YALÇIN B, USTAOĞLU M. The Relationship between Smoking Status, Carbon Monoxide Levels and Quality of Life, Disease Characteristics in Inflammatory Bowel Diseases. *Konuralp Med J.* 2023;15(1):69–77.
 62. Wang P, Hu J, Ghadermarzi S, Raza A, O’Connell D, Xiao A, et al. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Comparison of China, India, and the USA. *Dig Dis Sci.* 2018 Oct 1;63(10):2703–13.
 63. Vedamurthy A, Ananthakrishnan AN. Influence of Environmental Factors in the Development and Outcomes of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2019 Feb;15(2):72–82.
 64. Rozich JJ, Holmer A, Singh S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jun;115(6):832–40.
 65. Thomas T, Chandan JS, Li VSW, Lai CY, Tang W, Bhala N, et al. Global smoking trends in inflammatory bowel disease: A systematic review of inception cohorts.

PLOS ONE. 2019 Aug 23;14(9):e0221961.

66. Hlavaty T, Toth J, Koller T, Krajcovicova A, Oravcova S, Zelinkova Z, et al. Smoking, breastfeeding, physical inactivity, contact with animals, and size of the family influence the risk of inflammatory bowel disease: A Slovak case–control study. *United Eur Gastroenterol J*. 2013 Apr 1;1(2):109–19.
67. Zhang L, Hu C, Zhang Z, Liu R, Liu G, Xue D, et al. Association between prior appendectomy and the risk and course of Crohn’s disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023 Mar 1;47(3):102090.
68. Alghamdi S, Alhazmi K. Appendectomy Impact on Inflammatory Bowel Diseases: A Meta-Analysis. *World*. 2021;10(1):13–8.
69. Loureiro ACCF, Barbosa LER. Appendectomy and Crohn’s Disease. *J Coloproctology Rio Jan*. 2019 Dec 5;39:373–80.
70. Chung WS, Chung S, Hsu CY, Lin CL. Appendectomy Related to Subsequent Risk of Inflammatory Bowel Disease [Internet]. Preprints; 2020 Nov [cited 2023 Oct 14]. Available from: <https://www.authorea.com/users/373060/articles/490853-appendectomy-related-to-subsequent-risk-of-inflammatory-bowel-disease?commit=e16f92822001c87a48caca3118f8c393dcb06b1a>
71. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 2003 Jan 1;124(1):40–6.
72. Lee S, Jang EJ, Jo J, Park SJ, Ryu HG. Long-term impacts of appendectomy associated with increased incidence of inflammatory bowel disease, infection, and colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Aug 1;36(8):1643–52.
73. Maret-Ouda J, Ström JC, Roelstraete B, Emilsson L, Joshi AD, Khalili H, et al. Appendectomy and Future Risk of Microscopic Colitis: A Population-Based Case-Control Study in Sweden. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Feb 1;21(2):467-475.e2.
74. Fantodji C, Jantchou P, Parent ME, Rousseau MC. Appendectomy and risk for

- inflammatory bowel disease: effect of age and time post appendectomy – a cohort study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022 Jul 1;9(1):e000925.
75. Firouzi F, Bahari A, Aghazadeh R, Zali MR. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study in Iran. *Int J Colorectal Dis*. 2006 Mar 1;21(2):155–9.
 76. Frisch M, Johansen C, Møllekjær L, Engels EA, Gridley G, Biggar RJ, et al. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery*. 2001 Jul 1;130(1):36–43.
 77. Maconi G, Ardizzone S, Cucino C, Bezzio C, Russo AG, Porro GB. Pre-illness changes in dietary habits and diet as a risk factor for inflammatory bowel disease: A case-control study. *World J Gastroenterol WJG*. 2010 Sep 14;16(34):4297–304.
 78. Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, Elmi G, Bazzocchi G, Pipitone E, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995 Jan 1;7(1):47–51.
 79. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease A Multicenter Case-Control Study in Japan. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Feb;11(2):154–63.
 80. Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjønneland A, Vogel U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2012 Mar 1;44(3):185–94.
 81. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Dec 15;8(12):22529–42.
 82. Meyer AM, Ramzan NN, Heigh RI, Leighton JA. Relapse of Inflammatory Bowel Disease Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Dig Dis Sci*. 2006 Jan 1;51(1):168–72.
 83. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep 1;29(9):1064–70.

84. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2008 Sep;103(9):2394.
85. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013 Aug 1;62(8):1153–9.
86. Khalili H. Risk of Inflammatory Bowel Disease with Oral Contraceptives and Menopausal Hormone Therapy: Current Evidence and Future Directions. *Drug Saf*. 2016 Mar 1;39(3):193–7.
87. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S, Fedorak RN, et al. Environment and the Inflammatory Bowel Diseases. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:e18–24.
88. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011 Jan 1;60(1):49–54.
89. Faye AS, Allin KH, Iversen AT, Agrawal M, Faith J, Colombel JF, et al. Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. *Gut*. 2023 Apr 1;72(4):663–70.
90. Theochari NA, Stefanopoulos A, Mylonas KS, Economopoulos KP. Antibiotics exposure and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Jan 2;53(1):1–7.
91. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 21;22(27):6296–317.
92. Dutta AK, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 21;22(3):1088–100.
93. Aujnarain A, Mack DR, Benchimol EI. The Role of the Environment in the Development of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep*.

2013 May 3;15(6):326.

94. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013 Apr 1;62(4):630–49.
95. Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, Hillenbrand CM, Soudant C, Axelrad JE, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Oct 14];36. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00164-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00164-4/fulltext)
96. Velosa M, Hochner H, Yerushalmi B, Harel S, Friss C, Calderon-Margalit R, et al. Pre- and Perinatal Factors Predicting Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study with Fifty Years of Follow-Up. *J Crohns Colitis*. 2022 Sep 1;16(9):1397–404.
97. Sonntag B, Stolze B, Heinecke A, Luegering A, Heidemann J, Lebiedz P, et al. Preterm birth but not mode of delivery is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease later in life. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Nov 1;13(11):1385–90.
98. van der Sloot KWJ, Amini M, Peters V, Dijkstra G, Alizadeh BZ. Inflammatory Bowel Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Sep 1;23(9):1499–509.
99. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jan 1;94(1):155–65.
100. Kakuta Y, Naito T, Kinouchi Y, Masamune A. Current Status and Future Prospects of Inflammatory Bowel Disease Genetics. *Digestion*. 2023 Jan 12;104(1):7–15.
101. Noble AJ, Nowak JK, Adams AT, Uhlig HH, Satsangi J. Defining Interactions Between the Genome, Epigenome, and the Environment in Inflammatory Bowel Disease: Progress and Prospects. *Gastroenterology*. 2023 Jul 1;165(1):44-60.e2.

102. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov;491(7422):119–24.
103. Frolkis AD, Vallerand IA, Shaheen AA, Lowerison MW, Swain MG, Barnabe C, et al. Depression increases the risk of inflammatory bowel disease, which may be mitigated by the use of antidepressants in the treatment of depression. *Gut*. 2019 Sep 1;68(9):1606–12.
104. Ananthakrishnan AN. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;9(6):367–74.
105. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Pan A, Higuchi LM, Silva P de, Richter JM, et al. Association Between Depressive Symptoms and Incidence of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis: Results From the Nurses’ Health Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan 1;11(1):57–62.
106. Roma ES, Panayiotou J, Pachoula J, Constantinidou C, Polyzos A, Zellos A, et al. Inflammatory bowel disease in children: the role of a positive family history. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;22(6):710–5.
107. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*. 2014 Jun 23;7:113–20.
108. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep*. 2011 May 1;63(3):629–42.
109. Parigi TL, D’Amico F, Abreu MT, Dignass A, Dotan I, Magro F, et al. Difficult-to-treat inflammatory bowel disease: results from an international consensus meeting. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Sep 1;8(9):853–9.
110. Seoudi SS, Allam EA, El-Kamel AH, Elkafrawy H, El-Moslemany RM. Targeted delivery of budesonide in acetic acid induced colitis: impact on miR-21 and E-cadherin expression. *Drug Deliv Transl Res*. 2023;1–18.
111. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte

- accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest.* 1993;92(6):2675–82.
112. Margagnoni G, Papi V, Aratari A, Triolo L, Papi C. Methotrexate-induced pneumonitis in a patient with Crohn’s disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4(2):211–4.
 113. Lestár B, Nagy F. Surgical management of inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil.* 2004;145(2):51–8.
 114. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med.* 2012;27:1361–7.
 115. Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS, Lindsay JO. Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(8):807–16.
 116. Meijs S, Gardenbroek TJ, Sprangers MA, Bemelman WA, Buskens CJ, D’Haens GR, et al. Health-related quality of life and disability in patients with ulcerative colitis and proctocolectomy with ileoanal pouch versus treatment with anti-TNF agents. *J Crohns Colitis.* 2014;8(7):686–92.
 117. van Gennep S, Sahami S, Buskens CJ, van den Brink GR, Ponsioen CY, D’Hoore A, et al. Comparison of health-related quality of life and disability in ulcerative colitis patients following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis versus anti-tumor necrosis factor therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(3):338–44.
 118. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(e4):1785–94.
 119. Bohl JL, Sobba K. Indications and options for surgery in ulcerative colitis. *Surg Clin.* 2015;95(6):1211–32.
 120. Baker DM, Folan AM, Lee MJ, Jones GL, Brown SR, Lobo AJ. A systematic review and meta-analysis of outcomes after elective surgery for ulcerative colitis.

Colorectal Dis. 2021;23(1):18–33.

121. Kühn F, Nixdorf M, Schwandner F, Klar E. Risikofaktoren für einen frühen OP-Zeitpunkt und chirurgische Komplikationen bei Morbus Crohn. *Zentralblatt Für Chir-Z Für Allg Visz Thorax- Gefäßchirurgie*. 2018;143(06):596–602.
122. Ackermann C, Tondelli P. Inflammatory bowel diseases (Crohn disease and ulcerative colitis). Possibilities and limitations of surgical therapy. *Ther Umsch Rev Ther*. 1991;48(7):471–9.
123. Tjandra JJ, Fazio VW. Surgery for Crohn’s colitis. *Int Surg*. 1992;77(1):9–14.
124. Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn’s disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:576–85.
125. Gklavas A, Dellaportas D, Papaconstantinou I. Risk factors for postoperative recurrence of Crohn’s disease with emphasis on surgical predictors. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(6):598.
126. Tajti Jr J, Látos M, Farkas K, Ábrahám S, Simonka Z, Paszt A, et al. Effect of laparoscopic surgery on quality of life in ulcerative colitis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2018;28(7):833–8.
127. Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn’s disease: what is the actual risk? *Gut*. 2011;60(9):1178–81.
128. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996–1006.
129. A V Ramadas, S Gunesh, G A O Thomas, G T Williams, A B Hawthorne. Natural history of Crohn’s disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010 Sep 1;59(9):1200.
130. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn’s disease recurrence. *Aliment*

Pharmacol Ther. 2012;35(6):625–33.

131. Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, Negrón ME, Dykeman J, deBruyn J, et al. Cumulative Incidence of Second Intestinal Resection in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* [Internet]. 2014;109(11). Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2014/11000/cumulative_incidence_of_second_intestinal.10.aspx
132. Berrill JW, Green JT, Hood K, Campbell AK. Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(1):44–51.
133. Mosli M, Al Beshir M, Al-Judaibi B, Al-Ameel T, Saleem A, Bessissow T, et al. Advances in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease: challenges and uncertainties. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc*. 2014;20(2):81.
134. Triantafillidis JK, Emmanouilidis A, Manousos ON, Pomonis E, Tsitsa C, Cheracakis P, et al. Ulcerative colitis in Greece: clinicoepidemiological data, course, and prognostic factors in 413 consecutive patients. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27(3):204–10.
135. Tsai L, McCurdy JD, Ma C, Jairath V, Singh S. Epidemiology and Natural History of Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Oct 1;28(10):1477–84.
136. Chapuis-Biron C, Bourrier A, Nachury M, Nancey S, Bouhnik Y, Serrero M, et al. Vedolizumab for perianal Crohn's disease: a multicentre cohort study in 151 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(7):719–27.
137. Lopez N, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Recent advances in the management of perianal fistulizing Crohn's disease: lessons for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun 3;13(6):563–77.
138. Montbrun PMS, Hedrick TL, Rashid F, Schwartz DA, Dalal RL, Kamiński JP, et

- al. Current Management of Perineal Crohn's Disease. 2016;
139. Pogacnik JS, Salgado G. Perianal Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019 Sep;32(05):377–85.
140. Kanaan Z, Ahmad S, Bilchuk N, Vahrenhold C, Pan J, Galandiuk S. Perianal Crohn's Disease: Predictive Factors and Genotype-Phenotype Correlations. *Dig Surg*. 2012 Jun;29(2):107–14.
141. Brückner A, Werkstetter KJ, de Laffolie J, Wendt C, Prell C, Weidenhausen T, et al. Incidence and Risk Factors for Perianal Disease in Pediatric Crohn Disease Patients Followed in CEDATA-GPGE Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jan 1;66(1):73–8.
142. Papi C, Festa V, Fagnani C, Stazi A, Antonelli G, Moretti A, et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Dig Liver Dis*. 2005 Apr 1;37(4):247–53.
143. Eglinton TW, Roberts R, Pearson J, Barclay M, Merriman TR, Frizelle FA, et al. Clinical and genetic risk factors for perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2012 Apr;107(4):589–96.
144. Vermeire S, Assche GV, Rutgeerts P. Perianal Crohn's disease: Classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis*. 2007 Oct 1;39(10):959–62.
145. Santillan CS, Huang C, Eisenstein S, Al-Hawary MM. MRI of Perianal Crohn Disease: Technique and Interpretation. *Top Magn Reson Imaging*. 2021 Feb;30(1):63.
146. Compton GL, Bartlett M. Perianal disease in pediatric Crohn disease: a review of MRI findings. *Pediatr Radiol*. 2014 Oct 1;44(10):1198–208.
147. Sloots C, Felt-Bersma R, Poen A, Cuesta M, Meuwissen S. Assessment and classification of fistula-in-ano in patients with Crohn's disease by hydrogen peroxide enhanced transanal ultrasound. *Int J Colorectal Dis*. 2001;16:292–7.
148. Sheedy SP, Bruining DH, Dozois EJ, Faubion WA, Fletcher JG. MR Imaging of Perianal Crohn Disease. *Radiology*. 2017 Mar;282(3):628–45.

149. Jung JH, Ryu YJ, Kim JY, Yang HR. Transperineal ultrasonography for treatment response evaluation in children with perianal Crohn's disease. *Ultrasonography*. 2022 Oct;41(4):770–81.
150. Garg P. Assessing validity of existing fistula-in-ano classifications in a cohort of 848 operated and MRI-assessed anal fistula patients – Cohort study. *Ann Med Surg*. 2020 Nov 1;59:122–6.
151. Shenoy-Bhangle A, Gee MS. Magnetic resonance imaging of perianal Crohn disease in children. *Pediatr Radiol*. 2016 May 1;46(6):838–46.
152. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2014 Sep 1;63(9):1381–92.
153. Bellou O, Chrysikos D, Schoinohoriti O, Alexandrou I, Christianakis E. Perianal Skin Tags Revealing Asymptomatic Crohn's Disease in a 12-Year-Old Child With Growth Impairment: A Case Report. *Cureus*. 2023;15(4).
154. Davids JS, Ridolfi TJ. Hemorrhoids. In: Steele SR, Hull TL, Hyman N, Maykel JA, Read TE, Whitlow CB, editors. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2023 Oct 16]. p. 209–29. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-66049-9_11
155. Lightner AL, Kearney D, Giugliano D, Hull T, Holubar SD, Koh S, et al. Excisional Hemorrhoidectomy: Safe in Patients With Crohn's Disease? *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Aug 20;26(9):1390–3.
156. Sivalingam P, Kant R, Arora V, Gore PP. Hemorrhoids. In: Chowdri NA, Pararay FQ, editors. *Benign Anorectal Disorders: A Guide to Diagnosis and Management* [Internet]. New Delhi: Springer India; 2016 [cited 2023 Oct 16]. p. 11–34. Available from: https://doi.org/10.1007/978-81-322-2589-8_3
157. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Perianal Crohn's disease: classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis*. 2007;39(10):959–62.
158. Gorfine SR. Anorectal Crohn's Disease. In: Steele SR, Hull TL, Read TE,

- Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow CB, editors. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2023 Oct 17]. p. 819–41. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-25970-3_48
159. D’Ugo S, Franceschilli L, Cadeddu F, Leccesi L, Blanco GDV, Calabrese E, et al. Medical and surgical treatment of haemorrhoids and anal fissure in Crohn’s disease: a critical appraisal. *BMC Gastroenterol*. 2013 Mar 11;13(1):47.
 160. Adegbola SO, Pisani A, Sahnun K, Tozer P, Ellul P, Warusavitarne J. Medical and surgical management of perianal Crohn’s disease. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(2):129–39.
 161. Beaty JS, Shashidharan M. Anal Fissure. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016 Mar;29(01):030–7.
 162. Juncadella AC, Alame AM, Sands LR, Deshpande AR. Perianal Crohn’s disease: A review. *Postgrad Med*. 2015 May 4;127(3):266–72.
 163. Lund JN, Scholefield JH. Aetiology and treatment of anal fissure. *BJS Br J Surg*. 1996;83(10):1335–44.
 164. Pogacnik JS, Salgado G. Perianal Crohn’s Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019 Sep;32(05):377–85.
 165. Kelley KA, Kaur T, Tsikitis VL. Perianal Crohn’s disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017 Feb 8;10:39–46.
 166. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn’s disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;14(11):652–64.
 167. Alves Martins BA, Filho O de M, Lopes ACB, de Faria RJ, Silva C, Lemos G de O, et al. Nutritional status in perianal Crohn’s disease: are we underestimating the impact? *Front Nutr*. 2023 Sep 7;10:1271825.
 168. Geldof J, Iqbal N, LeBlanc JF, Anandabaskaran S, Sawyer R, Buskens C, et al. Classifying perianal fistulising Crohn’s disease: an expert consensus to guide decision-making in daily practice and clinical trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*.

2022 Jun 1;7(6):576–84.

169. Zeitz J, Fournier N, Labenz C, Biedermann L, Frei P, Misselwitz B, et al. Risk Factors for the Development of Fistulae and Stenoses in Crohn Disease Patients in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Intest Dis*. 2017 Feb 25;1(4):172–81.
170. Joyce M, O'Connell PR, Street E. Perianal Crohn's Disease. *Soc Ital Chir Colorectal*. 2006;2:98–104.
171. Bouchard D, Brochard C, Vinson-Bonnet B, Staumont G, Abramowitz L, Benfredj P, et al. How to manage anal ulcerations and anorectal stenosis in Crohn's disease: algorithm-based decision making. *Tech Coloproctology*. 2019 Apr 1;23(4):353–60.
172. Shibuya K, Homma S, Yoshida T, Ohno Y, Ichikawa N, Kawamura H, et al. Carcinoma in the residual rectum of a long-standing Crohn's disease patient following subtotal colectomy: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2018 Jul 1;9(1):50–3.
173. Yasuhara M, Beppu N, Uchino M, Ikeuchi H, Matsuda I, Hirota S, et al. Adverse Oncologic Outcomes of Adenocarcinoma of the Anal Canal in Patients With Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum*. 2021 Apr;64(4):409.
174. Suttichaimongkol T, Loftus EV Jr. Characteristics, Clinical Outcomes, and Prognosis of Anal and Pouch-related Carcinoma in Patients With Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Jun 6;izad104.
175. Scheurlen KM, MacLeod A, Kavalukas SL, Galandiuk S. State-of-the-art surgery for Crohn's disease: part III-perianal Crohn's disease. *Langenbecks Arch Surg*. 2023 Mar 30;408(1):132.
176. Greuter T, Manser C, Pittet V, Vavricka SR, Biedermann L, on behalf of Swiss IBDnet an official working group of the SS of G. Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2020 Jan 29;101(Suppl. 1):98–104.

177. Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, Veerappan GR. Inflammatory Bowel Disease Prevalence by Age, Gender, Race, and Geographic Location in the U.S. Military Health Care Population. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Jun 1;19(7):1421–7.
178. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL, On Behalf of ECCO-EpiCom. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature☆. *J Crohns Colitis.* 2014 Nov 1;8(11):1351–61.
179. Gomez-Bris R, Saez A, Herrero-Fernandez B, Rius C, Sanchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. CD4 T-Cell Subsets and the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan;24(3):2696.
180. Tanwar P, Naagar M, Maity MK. A review on Ulcerative Colitis: Epidemiology, Risk Factors, Pathophysiology, Diagnosis, Clinical Management and Treatment Modalities. 2022 Sep 28;10:15–29.
181. Pal P, Kanaganti S, Banerjee R, Ramchandani M, Nabi Z, Reddy DN, et al. Systematic Review of Endoscopic Management of Stricture, Fistula and Abscess in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Insights.* 2023 Mar;14(1):45–63.
182. Yamamoto T, Nakase H, Watanabe K, Shinzaki S, Takatsu N, Fujii T, et al. Diagnosis and Clinical Features of Perianal Lesions in Newly Diagnosed Crohn's Disease: Subgroup Analysis from Inception Cohort Registry Study of Patients with Crohn's Disease (iCREST-CD). *J Crohns Colitis.* 2023 Aug 1;17(8):1193–206.
183. Liu Z, Bai X, Zhang H, Wang Z, Yang H, Qian J. Sex-specific comparison of clinical characteristics and prognosis in Crohn's disease: A retrospective cohort study of 611 patients in China. *Front Physiol.* 2022 Sep 29;13:972038.
184. Law S tong, Li KK. GENDER-RELATED DIFFERENCES IN CLINICAL COURSE OF CROHN'S DISEASE IN AN ASIAN POPULATION: a retrospective cohort review. *Arq Gastroenterol.* 2014 Jun;51:90–6.
185. Rustgi SD, Kayal M, Shah SC. Sex-based differences in inflammatory bowel

- diseases: a review. *Ther Adv Gastroenterol*. 2020 Apr 28;13:1756284820915043.
186. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lynge E, et al. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases—Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology*. 2018 Oct 1;155(4):1079-1089.e3.
 187. Pellino G, Keller DS, Sampietro GM, Annese V, Carvello M, Celentano V, et al. Inflammatory bowel disease (IBD) position statement of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR): general principles of IBD management. *Tech Coloproctology*. 2020 Feb 1;24(2):105–26.
 188. Mak WY, Hart AL, Ng SC. Crohn's disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun 1;97(6):377–87.
 189. Brückner A, Werkstetter KJ, de Laffolie J, Wendt C, Prell C, Weidenhausen T, et al. Incidence and Risk Factors for Perianal Disease in Pediatric Crohn Disease Patients Followed in CEDATA-GPGE Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jan;66(1):73.
 190. Wils P, Leroyer A, Fumery M, Fernandez-Nistal A, Gower-Rousseau C, Pariente B. Fistulizing perianal lesions in a French population with Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2021 May 1;53(5):661–5.
 191. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen SW, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Perianal Crohn's Disease Findings Other Than Fistulas in a Population-based Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jan 1;18(1):43–8.
 192. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1064–72.
 193. Regueiro M. The role of endoscopy in the evaluation of fistulizing Crohn's disease. *Gastrointest Endosc Clin*. 2002;12(3):621–33.

Παράρτημα Εικόνων

Εικόνα 1 Κατανομή ασθενών ανά νοσοκομείο	60
Εικόνα 2 Κατανομή ασθενών ανά φύλο και ανά νοσοκομείο	62
Εικόνα 3 Ιστόγραμμα συχνότητων-Ηλικία ασθενών.....	63
Εικόνα 4 Ηλικιακή ομάδα ασθενών	65
Εικόνα 5 Μέση ηλικία ασθενών ανά φύλο	67
Εικόνα 6 Μέση ηλικία ασθενών ανά νοσοκομείο.....	68
Εικόνα 7 Διάγνωση ΙΦΝΕ στο συνολικό δείγμα.....	69
Εικόνα 8 Κατανομή ΙΦΝΕ ανά φύλο και ανά νοσοκομείο	70
Εικόνα 9 Διάγνωση.....	72
Εικόνα 10 Διάγνωση ανά φύλο	75

Εικόνα 11 Διάγνωση ανά νοσοκομείο.....	77
Εικόνα 12 Συχνότητα Περιεδρικής νόσου	79
Εικόνα 13 Περιεδρική νόσος ανά φύλο.....	80
Εικόνα 14 Συχνότητα ανά είδος επέμβασης.....	83
Εικόνα 15 Επέμβαση ανά φύλο	84
Εικόνα 16 Νάρκωση	85
Εικόνα 17 Νάρκωση ανά φύλο.....	86
Εικόνα 18 Κατανομή ασθενών ανά νοσοκομείο.....	87
Εικόνα 19 Κατανομή ασθενών ανά φύλο και ανα νοσοκομείο	88
Εικόνα 20 Ιστόγραμμα συχνότητων-ηλικία ασθενών	89
Εικόνα 21 Ραβδόγραμμα- Κατανομή ασθενών με ΙΦΝΕ ανά ηλικιακή ομάδα	90
Εικόνα 22 Πληθυσμιακή πυραμίδα- Μέση ηλικία ανά φύλο	91
Εικόνα 23 Ραβδόγραμμα-Διάγνωση	92
Εικόνα 24 Ραβδόγραμμα-Διάγνωση ανά φύλο	94
Εικόνα 25 Ραβδόγραμμα- Διάγνωση ανά νοσοκομείο	95
Εικόνα 26 Συχνότητα περιεδρικής νόσου	96
Εικόνα 27 Ραβδόγραμμα-Συχνότητα περιεδρικής νόσου ανά φύλο	97
Εικόνα 28 Ραβδόγραμμα- Περιεδρική νόσος ανά νοσοκομείο	99
Εικόνα 29 Ραβδόγραμμα- Περιεδρική νόσος ανά ηλικιακή ομάδα	100
Εικόνα 30 Ραβδόγραμμα- Επέμβαση ασθενών με ΙΦΝΕ.....	101
Εικόνα 31 Ραβδόγραμμα Επέμβαση ανά φύλο	103
Εικόνα 32 Ραβδόγραμμα-Νάρκωση.....	105
Εικόνα 33 Ραβδόγραμμα-Νάρκωση ανά φύλο	107
Εικόνα 34 Ραβδόγραμμα Νάρκωση ανά ηλικιακή ομάδα	108

Παράρτημα Πινάκων

Πίνακας 1 1. Κατανομή ασθενών ανά νοσοκομείο.....	60
Πίνακας 2 Κατανομή ασθενών ανά φύλο και νοσοκομείο	61
Πίνακας 3 Ηλικία των ασθενών.....	63
Πίνακας 4 Κατανομή ασθενών ανά ηλικιακή ομάδα.....	65
Πίνακας 5 Μέση ηλικία ασθενών ανά φύλο και ανά νοσοκομείο.....	66
Πίνακας 6 Διάγνωση ΙΦΝΕ στο συνολικό δείγμα.....	69
Πίνακας 7 Κατανομή ΙΦΝΕ ανά φύλο και ανά νοσοκομείο	70
Πίνακας 8	71
Πίνακας 9 Διάγνωση ανά φύλο	73
Πίνακας 10 Διάγνωση ανά νοσοκομείο.....	76
Πίνακας 11 Περιεδρική νόσος	78
Πίνακας 12 Περιεδρική νόσος ανά φύλο.....	79
Πίνακας 13 Επέμβαση-Συχνότητα ανά είδος	82
Πίνακας 14 Επέμβαση ανά φύλο.....	83
Πίνακας 15 Είδος νάρκωσης	85
Πίνακας 16 Νάρκωση ανά φύλο	86

<i>Πίνακας 17 Κατανομή ασθενών με ΙΦΝΕ ανά νοσοκομείο</i>	<i>87</i>
<i>Πίνακας 18 Κατανομή ασθενών με ΙΦΝΕ ανα φύλο και ανά νοσοκομείο</i>	<i>88</i>
<i>Πίνακας 19 Ηλικία ασθενών με ΙΦΝΕ.....</i>	<i>89</i>
<i>Πίνακας 20 Κατανομή ασθενών με ΙΦΝΕ ανά ηλικιακή ομάδα.....</i>	<i>90</i>
<i>Πίνακας 21 Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΝΕ ανά φύλο και ανά νοσοκομείο</i>	<i>91</i>
<i>Πίνακας 22 Διάγνωση ασθενών με ΙΦΝΕ.....</i>	<i>92</i>
<i>Πίνακας 23 Διάγνωση ανά φύλο ασθενών με ΙΦΝΕ</i>	<i>93</i>
<i>Πίνακας 24 Διάγνωση ανά νοσοκομείο ασθενών με ΙΦΝΕ.....</i>	<i>94</i>
<i>Πίνακας 25 Περιεδρική νόσος ασθενών με ΙΦΝΕ</i>	<i>96</i>
<i>Πίνακας 26 Περιεδρική νόσος ανά φύλο ασθενών με ΙΦΝΕ.....</i>	<i>97</i>
<i>Πίνακας 27 Στατιστικό κριτήριο χ^2- Περιεδρική νόσος ανά φύλο ασθενών με ΙΦΝΕ</i>	<i>98</i>
<i>Πίνακας 28 Περιεδρική νόσος ανά νοσοκομείο ασθενών με ΙΦΝΕ</i>	<i>99</i>
<i>Πίνακας 29 Περιεδρική νόσος ανά ηλικιακή ομάδα ασθενών με ΙΦΝΕ.....</i>	<i>100</i>
<i>Πίνακας 30 Επέμβαση ασθενών με ΙΦΝΕ.....</i>	<i>101</i>
<i>Πίνακας 31 Επέμβαση ανά φύλο ασθενών με ΙΦΝΕ</i>	<i>102</i>
<i>Πίνακας 32 Νάρκωση ασθενών με ΙΦΝΕ</i>	<i>104</i>
<i>Πίνακας 33 Νάρκωση ανά φύλο ασθενών με ΙΦΝΕ</i>	<i>106</i>
<i>Πίνακας 34 Νάρκωση ανά ηλικιακή ομάδα ασθενών με ΙΦΝΕ</i>	<i>107</i>