



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

## Ο βιοχημικός έλεγχος των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου

GRADUATE THESIS

## Biochemical screening of inflammatory bowel disease

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

**Θεοδώρα Κοτσώνη**  
Theodora Kotsoni

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Πέτρος Καρκαλούσος**  
Petros Karkalousos

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2022



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS  
**Biochemical screening of inflammatory bowel disease**

Theodora Kotsoni  
18678209  
theodorakotsoni@outlook.com

FIRST SUPERVISOR  
Petros Karkalousos

SECOND SUPERVISOR  
Maria Trapali

THIRD SUPERVISOR  
Christina Fountzoula

AIGALEO 2022

## Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 7/10/2022

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Πέτρος Καρκαλούσος	
2 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Μαρία Τράπαλη	
3 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Χριστίνα Φούντζουλα	

## **Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας**

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Θεοδώρα Κοτσώνη του Κυριάκου, με αριθμό μητρώου 18678209 φοιτητής/τρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Όνομα(τα) φοιτητή(των)

Υπογραφή φοιτητή/των

## **Ευχαριστίες**

Ευχαριστώ τον εισηγητή μου κύριο Πέτρο Καρκαλούσο για την καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια της συγγραφής αυτής της διπλωματικής εργασίας καθώς και τους άλλους δύο εισηγητές μου κυρία Μαρία Τράπαλη και κυρία Χριστίνα Φούντζουλα για τα σχόλιά τους.

## **Αφιερώσεις**

Αφιερώνω αυτήν την διπλωματική εργασία στην οικογένειά μου και τους φίλους μου που με στηρίζουν όλα αυτά τα χρόνια και είναι πάντα δίπλα μου.

## Περίληψη

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου είναι δύο. Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα. Και στις δύο αυτές καταστάσεις παρατηρείται φλεγμονή σε σημεία του γαστρεντερικού σωλήνα. Η κύρια πηγή διάγνωσης και παρακολούθησής της είναι οι ενδοσκοπικές μέθοδοι οι οποίες συχνά είναι μη ανεκτές από τους ασθενείς με πολλούς να δυσανασηχτούν. Πλείστες μελέτες έχουν γίνει με στόχο την εύρεση βιοδεικτών οι οποίοι θα περιορίσουν και ιδανικά θα εξαλείψουν την ανάγκη διεξαγωγής άλλων εξετάσεων για τη διάγνωση, την πορεία της νόσου, την ανταπόκριση στη θεραπεία και τη διαφορική διάγνωση με άλλες ασθένειες. Προς το παρόν κάποιοι από αυτούς τους βιοδείκτες χρησιμοποιούνται από τους γιατρούς αλλά δεν μπορούν να στηριχτούν όλα αυτά που προαναφέρθηκαν από τη συγκέντρωση των δεικτών αυτών στο αίμα ή στα κόπρανα. Πιο συγκεκριμένα επί του παρόντος στη διάγνωση και στην παρακολούθηση χρησιμοποιούνται η C αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων τα περιπυρηνικά αντιυδετεροφιλικά αντισώματα (pANCA) και η καλπροτεκτίνη κοπράνων. Ωστόσο υπάρχουν και κάποιες ουσίες οι οποίες είναι ελπιδοφόρες. Παράδειγμα η λακτοφερρίνη, έχοντας υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία βοηθάει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ φλεγμονωδών νόσων του εντέρου και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Επίσης η νεοπερίνη κοπράνων συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου και η ακρίβειά της είναι πολύ κοντά με αυτήν της καλπροτεκτίνης. Επιπλέον, η πρωτεΐνη S100A12 και το διαλυτό ST2 αποδεδειγμένα μειώνονται ύστερα από αγωγή με αντιφλεγμονώδη φάρμακα κατοπτρίζοντας έτσι την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η ποσοτική ανοσοχημική εξέταση κοπράνων είναι ίσως η πιο πρακτική διότι είναι παγκοσμίως φθηνή και διαθέσιμη αλλά και τα αποτελέσματα βγαίνουν εύκολα και γρήγορα. Άλλες ουσίες που συνδέονται με τις IBD είναι η M2 πυροσταφλική κινάση, η λυσοζύμη και άλλες. Ακόμα και κάποια miRNAs ίσως να συνδέονται με τη νόσο. Αν και ορισμένοι βιοδείκτες είναι πολλά υποσχόμενοι είναι αναγκαίο να γίνουν περαιτέρω έρευνες για να ενταχθούν στις εξετάσεις ρουτίνας αυτών των ασθενειών.

Λέξεις κλειδιά: φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα, βιοδείκτες, βιοχημικός έλεγχος.

## **Abstract**

Inflammatory bowel diseases are two. Crohn's disease and ulcerative colitis. The main method of diagnosing and monitoring them is endoscopic, which are often intolerable by the patients. Plenty of studies have been done to find biomarkers that will limit and ideally eliminate the need for other tests in order to diagnose, treat the disease, inspect the response to treatment and make the differential diagnosis with other diseases. Currently some of these biomarkers are used by doctors but not all of the aforementioned can be supported by the concentration of these markers in blood or feces. More specifically, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) and stool calprotectin are currently used in diagnosis and monitoring of IBD. However, there are also some substances that are promising. For example, lactoferrin, having high specificity and sensitivity, helps in the differential diagnosis between inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. Also, faecal neopterin is associated with disease severity and its accuracy is very close to calprotectin's accuracy. Furthermore, S100A12 protein and soluble ST2 seem to decrease after the intake of anti-inflammatory drugs thus reflecting response to treatment. The quantitative immunochemical examination of feces is probably the most practical choice because it is universally cheap and available, but also the results are easy and fast. Other substances linked to IBDs are M2 pyroglutamate kinase, lysozyme etc. Even some miRNAs may be linked to the disease. Even though some biomarkers are promising, further research is needed to be done in order to include them in the routine examinations of these diseases.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, biomarkers, biochemical screening.



## Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες .....	v
Αφιερώσεις .....	vi
Περίληψη .....	vii
Συνομογραφίες .....	xi
Πρόλογος.....	1
Εισαγωγή.....	2
Ανατομία του εντέρου .....	2
Φυσιολογία εντέρου και πέψη .....	3
Νόσος Crohn.....	6
Παθογένεση .....	7
Συμπτώματα.....	8
Διάγνωση .....	9
Θεραπεία .....	10
Διαφορική διάγνωση.....	11
Επιπλοκές.....	11
Ελκώδης κολίτιδα .....	12
Παθογένεση .....	12
Συμπτώματα.....	13
Διάγνωση .....	14
Θεραπεία .....	15
Διαφορική Διάγνωση .....	16
Επιπλοκές.....	16
Βιοχημικοί δείκτες της IBD .....	17
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη .....	17
Καλπροτεκτίνη κοπράνων.....	19
Λακτοφερρίνη κοπράνων .....	22
Νεοπτερίνη Κοπράνων .....	25
Νεοπτερίνη ούρων .....	26
S100A12.....	26
Απαμινάση της αδενοσίνης.....	28

Πρωτεΐνη που δεσμεύει λιποπολυσακχαρίτες και CD14 .....	29
Διαλυτό ST2.....	29
Μονοξείδιο του αζώτου (NO) .....	30
Αγγειογενίνη .....	31
M2 πυροσταφυλική κινάση (M2-PK).....	31
Λυσοζύμη .....	32
Άλλοι βιοδείκτες .....	32
Αριθμός αιμοπεταλίων.....	32
Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων.....	33
Μέσος όγκος αιμοπεταλίων .....	33
Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων .....	34
Ο ενεργοποιημένος αναστολέας της ινωδύλωσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη (TAFIa) .....	35
Ουσία P.....	36
Διαλυτός υποδοχέας ενεργοποίησης που εκφράζεται σε μυελοειδή κύτταρα-1 .....	36
Αντιουδετεροφιλικά αντισώματα (ANCAs).....	37
MicroRNA .....	38
Ουδετεροφιλική Ελασάση .....	39
Λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετερόφιλων .....	40
Συμπεράσματα .....	40
Αναφορές.....	44
Πηγές Εικόνων .....	58

## Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
IBD	Inflammatory bowel disease	Φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου
UC	Ulcerative colitis	Ελκώδης κολίτιδα
CD	Crohn's disease	Νόσος Crohn
CRP	C-reactive protein	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
ADA	Adenosine deaminase	Απαμινάση της αδενοσίνης
MRE	Magnetic Resonance Enterography	Μαγνητική εντερογραφία
CTE	Computed tomography enterography	Αξονική εντερογραφία
GWAS	Genome-Wide Association Studies	μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος
Hs-CRP	Hypersensitive C-reactive protein	Υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
LBP	Lipopolysaccharide-Binding Protein	Πρωτεΐνη που δεσμεύει λιποπολυσακχαρίτες
NO	Nitrogen monoxide	Μονοξείδιο του αζώτου
NOS	Nitric Oxide Synthase	Συνθάση Μονοξειδίου του Αζώτου
PK	Pyruvate kinase	Πυροσταφυλική κινάση
MPV	Mean Platelet Volume	Μέσος όγκος αιμοπεταλίων
RDW	Red cell Distribution Width	Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων
TAFI	Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor	Αναστολέας της ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη
TREM-1	Triggering receptor expressed on myeloid cells-1	Υποδοχέας ενεργοποίησης που εκφράζεται σε μυελοειδή κύτταρα-1
ANCA	AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody	Αντιουδετεροφιλικά αντισώματα
FIT	Fecal Immunochemical Test	Ανοσοχημική εξέταση κοπράνων

## Πρόλογος

Σκοπός αυτής της διπλωματικής είναι η διερεύνηση των βιοδεικτών που ανευρίσκονται στον οργανισμό ενός ατόμου που πάσχει από κάποια φλεγμονώδη νόσο το εντέρου (inflammatory bowel disease ή IBD). Σύμφωνα με το διεθνές ινστιτούτο καρκίνου (National Cancer Institute) ως βιοδείκτης ορίζεται κάθε μόριο το οποίο μπορεί να ανευρεθεί σε σωματικά υγρά ή ιστούς και είναι σημάδι φυσιολογικής ή μη φυσιολογικής κατάστασης. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας που λαμβάνει ο ασθενής (NATIONAL CANCER INSTITUTE, n.d.).

Οι φλεγμονώδεις νόσοι το εντέρου είναι χρόνιες και προκαλούν πεπτικές διαταραχές και φλεγμονή του εντερικού σωλήνα με αποτέλεσμα την εμφάνιση συμπτωμάτων αλλά και την παραγωγή βιοχημικών ουσιών οι οποίες μπορούν να συνεισφέρουν στην διάγνωση. Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου είναι κατά κύριο λόγο δύο. Η ελκώδης κολίτιδα (UC ή ulcerative colitis) και η νόσος του Crohn (CD ή Crohn's disease) (Baumgart & Sandborn, 2007). Συχνά παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ των IBD και κάποιων αυτοάνοσων όπως είναι ο συστηματικός ερυθρεμάτωδης λύκος (Ben-Ami Shor, et al., 2016). Από αυτούς που θα νοσήσουν, ένα ποσοστό της τάξεως μέχρι και 25% θα εκδηλώσει εξωεντερικές επιπλοκές. Συνήθως η θεραπεία που δίνεται για την IBD είναι αποτελεσματική και για τα εξωεντερικά προβλήματα που προκύπτουν από αυτή (Baumgart & Sandborn, 2007).

Οι αιτίες της νόσου είναι η γενετική προδιάθεση, το περιβάλλον, η πλούσια εντερική χλωρίδα και η μη φυσιολογική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αν και οι παράγοντες που προκαλούν αυτές τις δύο ασθένειες είναι κοινοί υπάρχουν κάποιες παραλλαγές αλλά και κάποιες μικρές διαφορές στην αλληλεπίδραση των αιτιών που προαναφέρθηκαν που τελικά προκαλούν είτε την ελκώδη κολίτιδα είτε τη νόσο του Crohn (Danese & Fiocchi, 2006). Η διάγνωση γίνεται αφού ο γιατρός συνεκτιμήσει κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακές και ακτινολογικές εξετάσεις.

Από τα παραπάνω εύκολα καταλαβαίνει κανείς τη σημασία των βιοδεικτών που μαρτυρούν την ύπαρξη μιας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου αλλά και την ανταπόκριση στη θεραπεία που ενδεχομένως να λαμβάνει κάποιος. Κάποιες από τις βιοχημικές εξετάσεις που γίνονται λοιπόν σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP ή C-reactive protein), η καλπροτεκτίνη, λακτοφερίνη, νεοπτερίνη, S100A12, απαμι-

νάση της αδενοσίνης (ADA ή Adenosine deaminase), μονοξείδιο του αζώτου κ.α. (Fengming & Jianbing, 2014).

## **Εισαγωγή**

### **Ανατομία του εντέρου**

Το ανθρώπινο πεπτικό σύστημα αποτελείται από τον γαστρεντερικό/πεπτικό σωλήνα και από κάποια επικουρικά όργανα (σιελογόνοι αδένες, ήπαρ, χοληδόχος κύστη, πάγκρεας). Τα επικουρικά όργανα αν και δεν υπάγονται στον γαστρεντερικό σωλήνα εκκρίνουν ουσίες μέσα σε αυτόν οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της πέψης. Ο πεπτικός σωλήνας έχει μήκος περίπου ίσο με εννιά μέτρα και αποτελείται από το στόμα, το φάρυγγα, τον οισοφάγο, το στομάχο, το λεπτό και το παχύ έντερο που καταλήγει στον πρωκτό (Widmaier, et al., 2016). Εφόσον λοιπόν αυτός ο σωλήνας ξεκινάει από το στόμα και καταλήγει στον πρωκτό ορίζεται ως ανοιχτός σωλήνας.

Το λεπτό έντερο έχει κυλινδρικό σχήμα, μήκος περίπου έξι μέτρα και διάμετρο 2,5 εκατοστά. Χωρίζεται σε τρία μέρη. Το δωδεκαδάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλεό. Στο δωδεκαδάκτυλο, που είναι είναι η συνέχεια του στομάχου, και συγκεκριμένα στο φύμα του Vater εκβάλλουν ο παγκρεατικός και ο χοληδόχος πόρος (Συλλογικό έργο, 1986). Είναι κυρίως οπισθοπεριτοναϊκό όργανο και αποτελείται από τέσσερα τμήματα που ονομάζονται μοίρες. Έτσι υπάρχει η άνω, η κατιούσα, η οριζόντια και η ανιούσα μοίρα. Η νήστιδα και ο ειλεός είναι ενδοπεριτοναϊκά και περιβάλλονται από το κυρίως μεσεντέριο. Στον ειλεό συναντάμε λεμφοζίδια ή αλλιώς πλάκες του Peyer ενώ τόσο στον ειλεό όσο και στη νήστιδα υπάρχουν οι κυκλοτερείς πτυχές (Gilroy, et al., 2009). Όσον αφορά τα τοιχώματα του λεπτού εντέρου από μέσα προς τα έξω είναι οι εξής στιβάδες: βλεννογόνος, υποβλεννογόνιος, μυϊκή και τέλος η ορογόνος (Συλλογικό έργο, 1986).

Το παχύ έντερο, το οποίο αποτελεί συνέχεια του λεπτού, έχει μήκος 1,5 μέτρα και διάμετρο 6,5 εκατοστά. Παρόλο που η διάμετρος του λεπτού εντέρου είναι μικρότερη από αυτήν του παχέος εντέρου, το λεπτό έντερο έχει μεγαλύτερη επιθηλιακή επιφάνεια. Αυτό συμβαίνει διότι είναι μεγαλύτερο σε μήκος, η επιφάνεια του είναι εσπειραμένη και τέλος ο βλεννογόνος του έχει λάχνες, σε αντίθεση με το παχύ έντερο. Αποτελείται και αυτό από τρία τμήματα. Το τυφλό, το κόλον και το ορθό. Το τυφλό συνδέεται με τον ειλεό στην ειλεοτυφλική βαλβίδα (ή ειλεοτυφλικός σφιγκτήρας) η οποία αποτελείται ως

επί το πλείστων από κυκλικό λείο μυ ο οποίος νευρώνεται από συμπαθητικά νεύρα. Ο κυκλικός μυς και με διάταση του κόλον επιτυγχάνεται η αποτροπή της παλινδρόμησης των κοπράνων από το τυφλό στον ειλέο και άρα εμποδίζει τη μόλυνση του λεπτού εντέρου από μικρόβια που φυσιολογικά αποικίζουν το παχύ. Από το τυφλό προκύπτει μία προεξοχή αδιέξοδη χωρίς κάποια γνωστή ουσιαστική λειτουργία που ονομάζεται σκωληκοειδής απόφυση. Το κόλον με τη σειρά του αποτελείται από την ανιούσα, την εγκάρσια, την κατιούσα μοίρα και το σιγμοειδές. Το τελευταίο ονομάστηκε έτσι λόγω του σχήματος S που έχει στην κατάληξή του το κατιόν κόλον. Το σιγμοειδές με τη σειρά του καταλήγει στο ορθό και αυτό τον πρωκτό (Widmaier, et al., 2016). Το ορθό έχει μήκος 3-15 εκατοστά και αρχίζει από τον τρίτο ιερό σπόνδυλο (Συλλογικό έργο, 1986).

### **Φυσιολογία εντέρου και πέψη**

Η διαδικασία της πέψης ξεκινάει από το στόμα όπου εκεί δημιουργείται ο βλωμός και από εκεί περνάει στο στομάχο. Στο στομάχο το pH είναι όξινο ενώ στο λεπτό έντερο είναι ουδέτερο. Γίνεται έτσι εύκολα αντιληπτό ότι το δωδεκαδάκτυλο ως πρώτο τμήμα του εντέρου είναι σημαντικό αφού εκεί γίνεται η μετάβαση του περιεχομένου του στομάχου από όξινο σε ουδέτερο περιβάλλον. Αυτή η μεταβολή πραγματοποιείται από διττανθρακικά που εκκρίνονται από το πάγκρεας. Από το πάγκρεας εκκρίνεται επίσης μια ομάδα ενζύμων που δρουν σε ουδέτερο και όχι όξινο pH και βοηθούν στην διάσπαση πρωτεϊνών, λιπών και υδατανθράκων (Boland, 2016). Ενδεικτικά κάποια ένζυμα και η λειτουργία τους φαίνονται στην εικόνα 1.

Σημαντικές ουσίες για την πέψη εκκρίνονται και από το ήπαρ. Τα χολικά οξέα επιτελούν την γαλακτοματοποίηση των λιπών (δηλαδή τη διάσπαση των μεγάλων σφαιριδίων σε μικρότερα) έτσι ώστε να διευκολύνεται η λειτουργία της παγκρεατικής λιπάσης (Boland, 2016). Όλες αυτές οι ουσίες που αναφέρθηκαν εκκρίνονται στο δωδεκαδάκτυλο μέσω του παγκρεατικού και του χοληδόχου πόρου οι οποίοι όπως προαναφέρθηκε εκβάλλουν στο συγκεκριμένο μέρος του εντέρου σχηματίζοντας το φύμα του Vater. Γύρω από τον χοληφόρο πόρο, στο σημείο που συναντάει το δωδεκαδάκτυλο βρίσκεται ο σφικτήρας του Oddi. Όταν είναι κλειστός η χολή αποθηκεύεται στη χοληδόχο κύστη ενώ όταν καταναλώνεται λίπος ή κύστη αυτή συσπάται και το περιεχόμενό της φτάνει τελικά στην πρώτη μοίρα του λεπτού εντέρου. Για να ανοίξει ο σφικτήρας το σήμα δίνει η χολο-

κυστοκινίνη, η οποία όπως μαρτυράει και το όνομά της προκαλεί συσπάσεις στην χοληδόχο κύστη (Widmaier, et al., 2016).

<b>Ένζυμα</b>	<b>Λειτουργία</b>
Θρυψίνη, χυμοθρυψίνη, ελαστάση	Διασπούν τους πεπτιδικούς δεσμούς των πρωτεϊνών σχηματίζοντας θραύσματα
Καρβοξυπεπτιδάση	Χωρίζει το τελευταίο αμινοξύ από το καρβοξυτελικό άκρο
Λιπάση	Χωρίζει δύο λιπαρά οξέα από ένα τριγλυκερίδιο σχηματίζοντας ελεύθερα λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια
Αμυλάση	Διασπά τους πολυσακχαρίτες σε γλυκόζη και μαλτόζη
Ριβονουκλεάση, δεοξυριβονουκλεάση	Διασπούν τα νουκλεϊκά οξέα σε ελεύθερα νουκλεοτίδια

Εικόνα 1 Ένζυμα που εκκρίνει το πάγκρεας

Το λεπτό έντερο προκειμένου να επιτελέσει τις λειτουργίες του χρειάζεται να εκτελεί κάποια κίνηση. Έτσι, κατά τη διάρκεια ενός γεύματος το λεπτό έντερο συστέλλεται και χαλαρώνει το μυϊκό τοίχωμα με μία ελαφριά κίνηση προς το παχύ έντερο. Με αυτόν τον τρόπο ανακατεύεται το γαστρικό περιεχόμενο με τα ένζυμα του παγκρέατος και του ήπατος, τεμαχίζεται περαιτέρω το εντερικό περιεχόμενο και τέλος αυτό έρχεται σε επαφή με το εντερικό βλεννογόνο και τις μικρολάχνες οπότε και απορροφώνται οι θρεπτικές ουσίες και εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Κάθε σύσπαση έχει διάρκεια ίση με λίγα δευτερόλεπτα και κάθε τμήμα που συστέλλεται έχει μήκος λίγα εκατοστά. Αυτή η κίνηση ονομάζεται κατάτμηση. Αυτές οι κατατμήσεις προκαλούνται από ηλεκτρική δραστηριότητα την οποία παράγουν κάποια κύτταρα βηματοδότες που ονομάζονται διάμεσα κύτταρα του Cajal. Προκαλούνται έτσι ταλαντώσεις στο δυναμικό της μεμβράνης των λείων μυϊκών ινών. Αν αυτό το δυναμικό φτάσει τουλάχιστον την τιμή του κατωφλιού διεγείρεται η μυϊκή συστολή. Η κατάτμηση όμως δεν έχει την ίδια συχνότητα σε όλο το μήκος του λεπτού εντέρου. Πιο συγκεκριμένα κάθε διαδοχική περιοχή έχει ελαφρώς χαμηλότερη συχνότητα. Αυτό σημαίνει ότι αν παραδείγματος χάρη στο

δωδεκαδάκτυλο γίνονται περίπου δώδεκα συστολές το λεπτό, στον ειλεό θα γίνονται εννιά. Αφού απορροφηθεί μια μεγάλη ποσότητα της τροφής οι κατατμήσεις δίνουν τη θέση τους στο σύμπλεγμα μεταναστευτικής κινητικότητας. Στο κατώτερο τμήμα του στομάχου ξεκινάνε κύματα περισταλτικής δραστηριότητας και διαδίδονται αργά στο λεπτό έντερο με απόσταση εξήντα εκατοστών τα οποία έπειτα σταματούν. Μετά από περίπου δύο ώρες κατά προσέγγιση φτάνουν στο παχύ έντερο. Όταν πλέον θα έχουν φτάσει στον ειλεό ξεκινούν νέα κύματα και η διαδικασία της μεταναστευτικής δραστηριότητας ξεκινάει και πάλι. Με αυτόν τον μηχανισμό επιτυγχάνεται η μεταφορά των άπεπτων συστατικών από το λεπτό έντερο στο παχύ αλλά και η απομάκρυνση των βακτηρίων από το πρώτο για αρκετή ώρα, γεγονός που αποτρέπει την υπερβολική ανάπτυξή τους. Όταν άλλη τροφή φτάσει στο στομάχο παύει η το σύμπλεγμα της μεταναστευτικής δραστηριότητας και ξεκινούν και πάλι οι κατατμήσεις. (Widmaier, et al., 2016).

Η πέψη από το λεπτό έντερο συνεχίζεται στο εγγύς τμήμα του παχέος εντέρου όπου γίνεται και η αφομοίωση του ρευστού περιεχομένου. Στο μεσαίο τμήμα απορροφάται ένα μέρος του νερού και έτσι δημιουργούνται τα κόπρανα. Τέλος στο άπω τμήμα γίνεται η αποθήκευση των κοπράνων (Συλλογικό έργο, 1986). Στο παχύ έντερο γίνεται η αποθήκευση και η συμπύκνωση των κοπράνων πριν την αφόδευση (αυτή είναι η κύρια λειτουργία του). Οι εκκρίσεις του είναι λιγοστές, δεν περιέχουν πεπτικά ένζυμα και απαρτίζονται κυρίως από βλέννα και υγρά που περιέχουν  $\text{HCO}_3^-$  και  $\text{K}^+$ . Από αυτό περνάνε ημερησίως 1.500 mL χυμού, τα οποία έρχονται από το τελικό τμήμα του λεπτού εντέρου. (Widmaier, et al., 2016).

Εκεί γίνεται η ενεργός μεταφορά νατρίου από τον αυλό στο εξωκυττάριο υγρό, ενώ απορροφάται νερό. Αν για μεγάλο χρονικό διάστημα τα κόπρανα μείνουν στο παχύ έντερο μεγάλη ποσότητα του νερού απορροφάται από αυτά. Αυτό έχει ως συνέπεια τη σκλήρυνσή τους. Επίσης παρατηρείται μετακίνηση καλίου από το αίμα στον αυλό και έτσι αν υπάρχει μεγάλη απώλεια υγρών μαζί με τα κόπρανα ενδέχεται να μειωθεί τα απόθεμα καλίου. Απορροφά επίσης κάποια προϊόντα από το μεταβολισμό των βακτηρίων που βρίσκονται φυσιολογικά εκεί τα οποία είναι πολύ σημαντικά για την υγεία του ανθρώπου. Επιπλέον τα βακτήρια αυτά παράγουν βιταμίνες (πχ βιταμίνη Κ) που περνάνε στην κυκλοφορία του αίματος και η συμβολή τους είναι σημαντική σε περίπτωση ανεπαρκούς πρόσληψης αυτών των βιταμινών από τις τροφές. Ακόμα τα βακτήρια παράγουν πεπτικά αέρια που προέρχονται από τη ζύμωσή τους με τους άπεπτους πολυσακ-



χαρίτες. Συντίθενται από άζωτο, διοξείδιο του άνθρακα και από μικρές ποσότητες εύφλεκτων αερίων (πχ υδρογόνο, μεθάνιο, υδρόθειο) (Widmaier, et al., 2016).

Οι κυκλοτερείς μυς του παχέος εντέρου συστέλλονται και παράγουν κινήσεις κατάτμησης χαμηλότερου ρυθμού από αυτές του λεπτού. Λόγω αυτού του αργού ρυθμού ότι εισέρχεται από το λεπτό έντερο, παραμένει εκεί για 18-24 ώρες περίπου. Στο τέλος του γεύματος (3-4 φορές την ημέρα) ένα κύμα έντονων συστολών που ονομάζονται μαζικές κινήσεις διαχέονται στο εγκάρσιο τμήμα έχοντας ως κατεύθυνση το ορθό. Το παχύ έντερο νευρώνεται και από συμπαθητικές και από παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες. Έτσι οι συμπαθητικές ίνες είναι υπεύθυνα για τη μείωση των συσπάσεων, ενώ αντίθετα οι παρασυμπαθητικές αυξάνουν τις συσπάσεις (Widmaier, et al., 2016).

Ο πρωκτός έχει δύο σφιγκτήρες τον έσω και τον έξω. Ο έσω σφιγκτήρας αποτελείται από λείους μυς και η δράση του γίνεται ακούσια. Αντίθετα ο έξω σφιγκτήρας αποτελείται από σκελετικούς μυς και η δράση του γίνεται εκούσια. Τα κόπρανα βαθμιαία εισέρχονται στο ορθό, διανοίγοντας τον τμήμα του πρωκτού και όταν η πίεση μέσα στο ορθό φτάσει σε συγκεκριμένη τιμή εμφανίζεται η επιθυμία για κένωση (αντανακλαστικό αφόδευσης) (Συλλογικό έργο, 1986). Κατά την αντανακλαστική απάντηση γίνεται η συστολή του ορθού και η χάλαση του έσω πρωκτικού σφιγκτήρα και σύσπαση του έξω σφιγκτήρα, ενώ αυξάνεται η περισταλτικότητα του σιγμοειδούς κόλον. Τελικά η πίεση προωθείται στο ορθό η οποία προκαλεί αντανακλαστική χάλαση του έξω πρωκτικού σφιγκτήρα επιτρέποντας την έξοδο των κοπράνων (Widmaier, et al., 2016). Ωστόσο επειδή ο έξω σφιγκτήρας ελέγχεται εκούσια μπορεί ο εγκέφαλος να εμποδίσει την χάλασή του αναβάλλοντας την αφόδευση. Αυτή η παράταση της διάτασης του ορθού έχει ως επακόλουθο την δημιουργία κινήσεων ώστε το περιεχόμενο να μετατοπιστεί προς το σιγμοειδές. Αργότερα, μια ακόμη μαζική κίνηση φέρνει αυτό το περιεχόμενο μαζί με τα επιπλέον κόπρανα (που δημιουργούνται μετέπειτα) στο ορθό προκαλώντας εκ νέου το αντανακλαστικό της αφόδευσης. Τραυματισμός στη σπονδυλική στήλη ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια ελέγχου του έξω σφιγκτήρα.

## **Νόσος Crohn**

Η νόσος του Crohn (Crohn's disease ή CD) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο παρουσιάζονται 3-20 περιστατικά ανά 100.000 άτομα ενώ η εκδήλωσή της έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια παγκοσμίως. Ο επιπολασμός

είναι μεγαλύτερος στην Ευρώπη (322 ανά 100.000 κατοίκους), στον Καναδά (319/100.000 κατοίκους) και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (214/100.000 κατοίκους) (Molodecky, et al., 2012). Το 1932 περιεγράφηκε ως τοπική ειλεΐτιδα από τους Crohn, Ginzburg και Oppenheimer στην ετήσια συνάντηση της Αμερικανικής Ιατρικής Εταιρείας (Crohn, et al., 1932). Προσβάλλει όλο το έντερο αλλά συνηθέστερα το μέρος που πλήττεται είναι ο ειλεός. Ο μέσος όρος ηλικίας κατά την οποία εμφανίζεται η νόσος είναι τα 30 έτη. (Feuerstein & Cheifetz , 2017). Έχουν καταγραφεί αρκετοί φαινότυποι μεταξύ των οποίων είναι ο φλεγμονώδης, ο φαινότυπος της στένωσης και ο διεισδυτικός. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν έναν ή περισσότερους φαινοτύπους όσο νοσοούν. Συνήθως κατά την έναρξη της νόσου εντοπίζεται ο φλεγμονώδης ενώ μετέπειτα εξελίσσεται σε στένωση ή σε διεισδυτικό (Cheifetz, 2013).

### **Παθογένεση**

Η νόσος του Crohn δημιουργείται από τη φλεγμονή των ιστών, που προκαλείται από ανοσολογική απόκριση έναντι των βακτηριακών αντιγόνων του αυλού. Κύτταρα του ανοσοποιητικού όπως τα CD4 T-κύτταρα, τα CD8 T-κύτταρα, τα B-κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα κύτταρα φυσικοί φονείς, εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία καθώς διεισδύουν στο έντερο των ασθενών με CD (Petagna, et al., 2020). Η αιτία της νόσου δεν είναι ακόμα πλήρως γνωστή αλλά φαίνεται ότι πλήθος περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων αυξάνουν την πιθανότητα εκδήλωσης της ασθένειας (Ng, et al., 2013). Η αλλαγή του μικροβιώματος του εντέρου και η διαταραχή στην παραγωγή και έκκριση της εντερικής βλέννας έχουν κατηγορηθεί για την εν λόγω ασθένεια. Οι άνθρωποι που πάσχουν από φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου έχουν μειωμένη ποικιλομορφία μικροβίων στο έντερό τους. (Loftus Jr, 2014).

Αξίζει να αναφερθεί ότι σε έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2009 βρέθηκε ότι άνθρωποι που μολύνθηκαν από σαλμονέλα ή καμπυλοβακτηρίδιο είχαν περισσότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν κάποια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου μέσα στον πρώτο χρόνο από τη μόλυνσή τους (Gradel, et al., 2009). Άλλη έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2012 συμπέρανε ότι η παρατεταμένη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, ειδικά από γυναίκες, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νόσησης από IBD (Ananthakrishnan , et al., 2012). Επιπλέον η λήψη αντιβιοτικών σε πολύ μικρές ηλικίες φαίνεται να προκαλεί CD (Kronman, et al., 2012). Επίσης, το τσιγάρο έχει αποδειχτεί ότι

διπλασιάζει τις πιθανότητες νόσησης (Mahid, et al., 2006) και σε ανθρώπους που κάπνιζαν στο παρελθόν αλλά και σε όσους συνεχίζουν να καπνίζουν (Higuchi, et al., 2012).

Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες που προκαλούν τη CD έχει αποδεχθεί ότι από όσους πάσχουν από IBD, το 10-25 % έχει συγγένεια πρώτου βαθμού με κάποιον που έχει επίσης διαγνωσθεί με αυτή την ασθένεια (Ng, et al., 2013). Τα γονίδια που έχουν βρεθεί να συμμετέχουν στο μηχανισμό της παθογένειας της CD είναι πάνω από 200 (Feuerstein & Cheifetz, 2017). Ένα από αυτά τα γονίδια είναι το NOD2, το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 16 και είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση της φυσικής ανοσίας. Στο γονίδιο γίνεται μια μετάλλαξη όταν γίνεται προσθήκη μιας κυτοσίνης αλλάζοντας έτσι το πλαίσιο ανάγνωσης κατά τη διάρκεια της μετάφρασης. Η πρωτεΐνη που παράγεται φυσιολογικά, σε αντίθεση με τη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη, επάγει τη δράση του παράγοντα NF-κΒ έναντι των βακτηριακών λιποπολυσακχαριτών. Με αυτόν τον τρόπο ρυθμίζεται ο εντερικός φραγμός, ο οποίος διαταράσσεται όταν αυτό το γονίδιο μεταλλάσσεται. Υποδεικνύεται έτσι σχέση μεταξύ της μετάλλαξης του NOD2 και της φλεγμονής. Άλλες δύο μεταλλάξεις του εν λόγω γονιδίου που φαίνεται ότι συνδέονται με την νόσο Crohn είναι η 2722G>C (Gly908Arg) και η 2104C>T (Arg702Trp). Πρόκειται για αντικατάσταση της γουανίνης από κυτοσίνη στη θέση 2722 του γονιδίου προκαλώντας την αντικατάσταση της γλυκίνης από αργινίνη και στη θέση 2104 αντί της κυτοσίνης υπάρχει θυμίνη αντικαθιστώντας έτσι την αργινίνη από τρυπτοφάνη αντίστοιχα. (Ogura, et al., 2001).

### **Συμπτώματα**

Τα συμπτώματα της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας είναι ως επί το πλείστον κοινά. Οι εκδηλώσεις ποικίλουν ανάλογα με το σημείο εντόπισης και τη σοβαρότητα της φλεγμονής. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα είναι κράμπες και πόνος στο κάτω δεξί τεταρτημόριο της κοιλιάς, διάρροια που επιμένει και απώλεια βάρους. Σε ασθενείς όπου πλήττεται το κόλον παρατηρούνται επίσης αίμα στα κόπρανα και είναι ίσως και το κυριότερο σύμπτωμα για εκείνους. Άλλα συμπτώματα που παρατηρούνται είναι κόπωση, η ανορεξία και η ναυτία, αναιμία, ερυθρότητα των ματιών, πυρετός, πόνος στις αρθρώσεις, δερματικές εκδηλώσεις (κόκκινα εξογκώματα κάτω από το δέρμα) (NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASE, χ.χ.).

## Διάγνωση

Η διάγνωση βασίζεται από ένα σύνολο εξετάσεων οι οποίες περιλαμβάνουν κλινικές, ιστολογικές, βιοχημικές, ενδοσκοπικές και απεικονιστικές (J E , 1989). Όσον αφορά τις ενδοσκοπικές εξετάσεις είναι ίσως οι πιο κατατοπιστικές για τη διάγνωση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ενδοσκοπικής εξέτασης είναι η κολonosκόπηση. Τμήματα γαστρικού σωλήνα που φλεγμαίνουν και έχουν αφθώδη, διαμήκη έλκη είναι τυπικό εύρημα (Annese, et al., 2013). Κατά τη διάρκεια αυτής της εξέτασης τμήματα του εντέρου με εμφανή βλάβη σαν αυτήν που περιεγράφηκε πρέπει να τίθενται προς βιοψία ενώ σύμφωνα με το πρωτόκολλο πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο βιοψίες από πέντε σημεία στον ειλεό και στο ορθό (Mowat, et al., 2011). Η κολonosκόπηση είναι εξίσου σημαντική και για την παρακολούθηση της ασθένειας διότι είναι αναγκαίο να ελέγχεται η πορεία της μέσω της απεικόνισης της επούλωσης ή μη του βλεννογόνου. Τέλος, η εξέταση αυτή είναι το κύριο μέσο για την παρακολούθηση της νεοπλασίας του παχέος εντέρου και τη διαχείριση επιπλοκών όπως η στένωση (Annese, et al., 2013).

Αντιθέτως οι ενδοσκοπικές εξετάσεις που αφορούν το ανώτερο γαστρεντερολογικό σύστημα δεν είναι εξετάσεις ρουτίνας εκτός και αν αναφέρονται συμπτώματα από εκείνη την περιοχή (Torres, et al., 2017). Οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση γίνεται διότι κάποια από τα συμπτώματα της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου είναι ίδια με αυτά των διαταραχών που προκαλούνται σε αυτές τις περιοχές του γαστρεντερικού. Όταν υπάρχει η υποψία για IBD συλλέγονται δύο βιοψίες από τον οισοφάγο, το στόμαχο και το δωδεκαδάκτυλο (Spiceland & Lodhia, 2018).

Τελευταία ενδοσκοπική μέθοδος είναι η εντεροσκόπηση. Η εντεροσκόπηση που γίνεται με ενδοσκόπιο δύο μπαλονιών ή με κάψουλα ενδείκνυται να γίνεται μόνο όταν έχει διαπιστωθεί με άλλες απεικονιστικές τεχνικές βλάβη στο λεπτό έντερο και φυσικά δεν μπορεί να διερευνηθεί περαιτέρω με άλλες ενδοσκοπικές μεθόδους. Ειδικότερα όταν αποφασίζεται να εφαρμοστεί η μέθοδος με την κάψουλα είναι απαραίτητο να λαμβάνεται υπ' όψη και η διάμετρος του εντέρου ώστε να μην υπάρχει κίνδυνος να συγκρατηθεί από το όργανο (Kornbluth, et al., 2005). Με αυτήν τη μέθοδο εντοπίζονται βλάβες που δεν φαίνονται στην μαγνητική εντερογραφία (MRE ή Magnetic Resonance Enterography) σε ποσοστό 71% (Doherty, et al., 2011).

Για την εξέταση του λεπτού εντέρου πρέπει να προτιμάται η MRE ή η αξονική εντερογραφία (CTE ή Computed tomography enterography). Και στις δύο περιπτώσεις,

στον εξεταζόμενο δίνεται μεγάλη ποσότητα σκιαγραφικού ηλεκτρικώς ουδέτερου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διαστολή του εντέρου και την απεικόνιση ενδεχόμενων ενδοαυλικών διαταραχών όπως είναι η φλεγμονή, οι στενώσεις, τα έλκη κ.α. (Flynn & Eisenstein, 2019). Εκτός από ενδοαυλικές αλλοιώσεις με αυτές τις εξετάσεις μπορούν επίσης να εντοπιστούν εξωαυλικά ευρήματα όπως τα συρίγγια και η πάχυνση του μεσεντερίου. Σε έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2012 βρέθηκε ότι το 53,7% των ασθενών που έπασχαν είχαν ενεργή νόσο Crohn στο λεπτό έντερο και καμιά εικόνα στην κολonosκόπηση που να το υποδεικνύει (Samuel, et al., 2012). Γίνεται έτσι εύκολα αντιληπτή η χρησιμότητα αυτών των εξετάσεων στην CD και ειδικότερα στο λεπτό έντερο. Η επιλογή εξέτασης ανάμεσα σε MRE και CTE γίνεται ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή. Πρέπει να ληφθεί υπ' όψη ότι η αξονική εμπεριέχει έναν βαθμό ακτινοβολίας και αν σκεφτεί κανείς ότι η ασθένεια αυτή είναι χρόνια και η εξέταση πρέπει να γίνεται περιοδικά ίσως να μην είναι και τόσο ασφαλές για τον εξεταζόμενο. Από την άλλη για την μαγνητική ο ασθενής είναι αναγκαίο να παραμείνει σε έναν κλειστό και μικρό χώρο για αρκετή ώρα, διαδικασία που μπορεί να είναι ιδιαίτερα αγχωτική για κάποιους (Flynn & Eisenstein, 2019).

Τέλος απεικονιστική μέθοδος είναι και το υπερηχογράφημα το οποίο δεν εκπέμπει ακτινοβολία, συνεπώς είναι απόλυτα ασφαλές. Μπορεί να αξιολογηθεί όλο το έντερο, να διαγνωσθεί πάχυνση των τοιχωμάτων του εντέρου, αν υπάρχει, και να διαχωριστεί η φλεγμονή από την ινώδη στένωση (Flynn & Eisenstein, 2019). Έχει ευαισθησία 89% και ειδικότητα 94,3% σε ανθρώπους που έχουν ήδη διαγνωστεί αλλά δεν είναι και τόσο έγκυρη εξέταση για ανίχνευση κεντρικών βλαβών (Calabrese, et al., 2016).

Ιστολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν χρόνια, εστιακά, ανομοιογενή, ασυνεχή και εγκάρσια φλεγμονώδη περιπρωκτικά συρίγγια ή αποστήματα ή και τα δύο. Κρίνεται απαραίτητο να συνεκτιμηθούν με μαγνητική λεκάνης για έγκυρη διάγνωση (Panés, et al., 2011).

## **Θεραπεία**

Η θεραπεία εξαρτάται από τη βαρύτητα της ασθένειας, το σημείο εντόπισης των βλαβών και τον φαινότυπο (Feuerstein & Cheifetz, 2017). Δεν υπάρχει θεραπεία για πλήρη ίαση της νόσου. Τα διαθέσιμα φάρμακα στοχεύουν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και συνεπώς την επούλωση του βλεννογόνου και να αναχαιτιστεί η πορεία της νόσου (Baert, et al., 2010). Κάποιες από τις φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται είναι οι κά-

τωθι: σουλφασαλαζίνη, μεσαλαζίνη, πρεδνιζολόνη, βουδεσονίδη, μετρονιδαζόλη, σιπροφλοξασίνη, αζαθειοπρίνη, μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη, ινφλιξιμάμπη, αδαλιμουμάμπη, κερτολιζουμάμπη, ναταλιζουμάμπη. Συνήθως προτιμάται να δίνεται ένα φάρμακο για γρήγορη ανακούφιση των συμπτωμάτων και έλεγχο της εξέλιξης της ασθένειας, το οποίο δεν λαμβάνεται από τον ασθενή για πολύ καιρό, σε συνδυασμό με θειοπουρίνες ή μεθοτρεξάτη για συντήρηση (Baumgart & Sandborn, 2012). Η επιλογή των ουσιών θα γίνει ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε νοσούντα καθώς και την απόκριση του οργανισμού του στα φαρμακευτικά σχήματα. Επομένως γίνεται αντιληπτό ότι δεν υπάρχει μια συγκεκριμένη συνταγή για κάθε ασθενή αλλά κάθε φορά προσαρμόζεται ανάλογα με διάφορους παράγοντες (πχ φαινότυπος νόσου)

Η χειρουργική επέμβαση επιλέγεται σε κάποιες περιπτώσεις. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η στένωση με συμπτώματα απόφραξης, τα συριγγία, η αποτυχία ή η μη επαρκής δράση της ιατρικής θεραπείας, η εξάρτηση από τα στεροειδή, η δυσπλασία ή ο καρκίνος (Yamamoto & Watanabe, 2014). Δυστυχώς ούτε με το χειρουργείο επέρχεται η πλήρη ίαση της νόσου επομένως αρκετοί άνθρωποι θα χειρουργηθούν παραπάνω από μία φορά στη ζωή τους λόγω της CD (Bernstein, et al., 2012). Η μετεγχειρητική υποτροπή είναι συχνή. Έως και το 80% των ασθενών με CD θα χρειαστούν χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια της ζωής τους και το από αυτούς το 70% θα χρειαστούν δεύτερη χειρουργική επέμβαση (Schoepfer & Lewis, 2015).

### **Διαφορική διάγνωση**

Πολλές είναι οι παθήσεις που παρουσιάζουν τα ίδια συμπτώματα με αυτά της CD. Όλοι οι ασθενείς που έχουν διάρροια θα πρέπει να διερευνώνται για κάποια μόλυνση, κοιλιοκάκη και φυσικά ελκώδη κολίτιδα. Άλλες καταστάσεις που μπορεί να μπερδευτούν με CD είναι η σκωληκοειδίτιδα και η νόσος Behcet. Αξίζει να αναφερθεί ότι κάποιες φορές είναι σημαντικό να αποκλειστεί η μόλυνση και άλλες αιτίες γαστρεντερικών συμπτωμάτων ακόμη και όταν ασθενείς με διαγνωσμένη CD διανύουν μια περίοδο παροξυσμού των συμπτωμάτων (Feuerstein & Cheifetz, 2017).

### **Επιπλοκές**

Επιπλοκές που ενδέχεται να προκύψουν είναι διάφορες και περιλαμβάνει τα εξής:

- Εντερική απόφραξη: οφείλεται στην πάχυνση των τοιχωμάτων του εντέρου και ως συνέπεια έχει την δυσκολία της κίνησης της τροφής ή και των κοπράνων μέσα σε αυτό. Μπορεί να είναι μερική ή πλήρης.
- Συρίγγια και αποστήματα: η δημιουργία τους οφείλεται στο ότι η φλεγμονή μπορεί να διαπεράσει τα τοιχώματα του εντέρου.
- Έλκη: Αιτία πάλι είναι η φλεγμονή οπουδήποτε κατά μήκος του πεπτικού συστήματος. Μπορεί να παρουσιαστούν στο στόμα, το έντερο, τον πρωκτό ή το περίνεο.
- Φλεγμονή σε άλλα σημεία του σώματος όπως οι αρθρώσεις, τα μάτια και το δέρμα. (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2017)
- Καρκίνος του παχέος εντέρου: Άνθρωποι που πάσχουν από CD έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και επιβάλλεται να είναι υπό συνεχή επιτήρηση (Baumgart & Sandborn, 2012).

## **Ελκώδης κολίτιδα**

Η ελκώδης κολίτιδα (ulcerative colitis ή UC) είναι χρόνια ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Σημεία που μπορεί να προσβάλει είναι οι βλεννογόνοι του παχέος εντέρου με την σοβαρότητα της φλεγμονής να ποικίλει. Όπως και η CD, έχει περιόδους ύφεσης και παροξυσμού (Silverberg, et al., 2005). Ο πρώτος που την περιέγραψε ήταν ο Samuel Wilks το 1859 και είναι πιο συχνή από τη CD (Wilks, 1859). Ο υψηλότερος επιπολασμός έχει καταγραφεί στην Ευρώπη (505 περιστατικά ανά 100.000 στη Νορβηγία) και στη Βόρεια Αμερική (286 περιστατικά ανά 100.00) (Ng, et al., 2017). Προβλέπεται ότι μέχρι το 2025 θα επηρεάσει έως και 30 εκατομμύρια άτομα (Karlan, 2015).

## **Παθογένεση**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω δεν γνωρίζουμε με σιγουριά τι ακριβώς προκαλεί την ελκώδη κολίτιδα. Παρ' όλα αυτά, είναι ευρέως αποδεκτό από την επιστημονική κοινότητα ότι η ασθένεια αυτή προκαλείται από ένα σύνολο παραγόντων. Ανάμεσα σε αυτούς είναι ορισμένα γονίδια και διάφορες περιβαλλοντικές συνθήκες. Αυτές οι συνθήκες διαταράσσουν τον εντερικό φραγμό, διαταράσσουν την ισορροπία της μικροχλωρίδας του εντέρου και διεγείρουν ανοσολογικές αποκρίσεις στο έντερο όπου φυσιολογικά δεν

θα λάμβαναν χώρα (Porter, et al., 2020). Ο βλεννογόνος του γαστρεντερικού σωλήνα εκτίθεται σε εκατομμύρια αντιγόνα από τα τρόφιμα, το περιβάλλον και το μικροβίωμα. Το επιθήλιο καλύπτεται από ένα παχύ στρώμα βλέννας παρέχοντας την πρώτη γραμμή άμυνας του εντέρου, αφού παρέχει φυσικό διαχωρισμό μεταξύ αντιγόνων και ανοσοκυττάρων του εντέρου και έχει αντιμικροβιακές ιδιότητες. Στην UC η σύνθεση και έκκριση βλεννίνης είναι μειωμένη (Du & Ha, 2020).

Από τις μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS ή Genome-Wide Association Studies) έχουν βρεθεί 200 γονίδια τα οποία συσχετίζονται με τις IBD. Από αυτά, τα 41 σχετίζονται με τη νόσο του Crohn, τα 30 με την ελκώδη κολίτιδα και τα 137 είναι κοινά και για τις δύο νόσους (Du & Ha, 2020). Έχει μελετηθεί αρκετά η σχέση του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας με τις IBD και από τις GWAS βρέθηκε ότι ο πολυμορφισμός rs6927022 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο HLA-DQA1 προδιαθέτει την ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας (Satsangi, et al., 1996). Κάποια άλλα γονίδια που αυξάνουν την πιθανότητα UC αν μεταλλαχτούν είναι IL1B (Nemetz , et al., 1999), ABCB1/MDR (Potocnik , et al., 2004), HSP70 (Nam, et al., 2007), HLA-DR2 (Heresbach , et al., 1996).

Σε αντίθεση με την CD το κάπνισμα φαίνεται να εμποδίζει την εμφάνιση της UC (Mahid, et al., 2006). Ωστόσο έρευνα έδειξε ότι όσοι έπαψαν να καπνίζουν για 2-5 χρόνια μετά την διακοπή του καπνίσματος είχαν αυξημένες πιθανότητες να νοσήσουν. Η πιθανότητα παραμένει αυξημένη ακόμα και 20 χρόνια μετά (Higuchi , et al., 2012).

Ομοίως με το κάπνισμα, η αφαίρεση της σκωληκοειδούς απόφυσης πριν την ηλικία των 20 λόγω φλεγμονής μειώνει κατά 55% την πιθανότητα ανάπτυξης UC (Andersson, et al., 2001). Αντιθέτως, η πιθανότητα εκδήλωσης CD αυξάνεται (Andersson, et al., 2003).

### **Συμπτώματα**

Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται στην ελκώδη κολίτιδα είναι τα ακόλουθα: διάρροια, αίμα ή βλέννα ή πύον στα κόπρανα, κράμπες και πόνος στην κοιλιακή χώρα, τεινεσμός, έντονη επιθυμία για αφόδευση. Αν η φλεγμονή καταλαμβάνει μεγάλο μεγαλύτερο μέρος του παχέος εντέρου τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, πυρετό, ναυτία ή εμετό, απώλεια βάρους (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2020).



## Διάγνωση

Όπως ακριβώς και στη νόσο του Crohn έτσι και στην ελκώδη κολίτιδα η διάγνωση γίνεται από κλινικές, ενδοσκοπικές, ιστολογικές, απεικονιστικές εξετάσεις και εξετάσεις αίματος και κοπράνων.

Ο πλέον αξιόπιστος τρόπος για να τεθεί η διάγνωση είναι η ειλεοκολonosκόπηση παίρνοντας και τμήματα για βιοψία (Van Assche, et al., 2010). Ένα παθολογικό εύρημα είναι η παρουσία φλεγμονής του παχέος εντέρου που χαρακτηρίζεται από ερύθημα, μη φυσιολογική αγγείωση, κοκκιώδη υφή, αιμορραγία και έλκη, με σαφή και διακριτή οριοθέτηση μεταξύ των φλεγμονωδών και των μη φλεγμονωδών περιοχών του εντέρου (Corte, et al., 2015) (de Lange, et al., 2004). Για μια έγκυρη διάγνωση, θα πρέπει να ληφθούν τουλάχιστον δύο βιοψίες από έξι διαφορετικές περιοχές (τελικό τμήμα του ειλεού, κόλον (ανιούσα, εγκάρσια, κατιούσα, σιγμοειδής μοίρα) και από το ορθό) καθώς και από σημεία που δεν παρουσιάζουν φλεγμονή (Annese, et al., 2013). Ενδοσκόπηση μπορεί να γίνει και με κάψουλα. Αυτή η μέθοδος έχει 89% ευαισθησία και 75% ειδικότητα στην ανίχνευση της ενεργούς ελκώδους κολίτιδας (Sung, et al., 2012). Η πιο συχνή επιπλοκή του όπως αναφέρθηκε και παραπάνω είναι η κατακράτηση κάψουλας, η οποία ορίζεται ως η αποτυχία απέκκρισής της για 2 ή περισσότερες εβδομάδες. Έτσι αυτή η μέθοδος αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή στένωση του εντέρου, διαταραχές κατάποσης ή ιστορικό απόφραξης του εντέρου (Eliakim, 2013).

Εξίσου έγκυρες είναι και οι ιστολογικές εξετάσεις. Είναι επίσης ένα εργαλείο για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου και τον εντοπισμό ενδοεπιθηλιακής δυσπλασίας, νεοπλασίας ή καρκίνου. Στη UC, η φλεγμονή περιορίζεται στη στοιβάδα του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, με διηθήματα που ποικίλλουν σε σύνθεση και πυκνότητα με βάση το αν η ασθένεια είναι ενεργή ή σε ύφεση (Gajendran, et al., 2019).

Οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση αλλά είναι πολύ χρήσιμες για να αποκλειστούν οι επιπλοκές (Gajendran, et al., 2019). Η ακτινογραφία κοιλίας είναι πού σημαντική για τον αποκλεισμό του τοξικού megacolon (Panes, et al., 2013). Το κλύσμα βαρίου διπλής αντίθεσης λόγω της ικανότητάς του να απεικονίζει καλά το βλεννογόνο του εντέρου είναι σημαντικό στην επιβεβαίωση της διάγνωσης, στην αξιολόγηση της έκτασης και της σοβαρότητας των βλαβών αλλά και στην διαφορική διάγνωση της UC και της CD (Gajendran, et al., 2018). Στην ήπια UC το πρώτο εύρημα είναι η λεπτή κοκκιώδης εμφάνιση του παχέος εντέρου ως αποτέλεσμα οιδήματος του βλεννο-

γόνου και υπεραιμία. Στην ενεργό UC, δημιουργούνται βαθύτερα έλκη που μπορεί να φτάσουν στον υποβλεννογόνο και να επεκταθούν πλευρικά. Η σοβαρή UC χαρακτηρίζεται από πανκολίτιδα, διάχυτο έλκος, ψευδοπολύποδες και στένωση του αυλού ή σμίκρυνση του παχέος εντέρου (Gajendran, et al., 2019). Άλλη μέθοδος είναι η αξονική τομογραφία κοιλίας. Είναι η πρώτη που επιλέγεται από τις εξετάσεις που χρησιμοποιούν ακτινοβολία σε ασθενείς με UC με οξέα κοιλιακά συμπτώματα. Αυτό συμβαίνει διότι εκτός από την αξιολόγηση της γαστρεντερικής οδού, επιτρέπει την αξιολόγηση άλλων ενδοκοιλιακών οργάνων. Το αρνητικό της αξονικής είναι ότι δεν είναι ευαίσθητη στην ανίχνευση βλαβών του βλεννογόνου στα αρχικά στάδια της νόσου. Το χαρακτηριστικό εύρημα είναι η πάχυνση των τοιχωμάτων με μέσο όρο 8 mm , σε αντίθεση με το φυσιολογικό πάχος το οποίο ορίζεται στα 2 με 3 mm (Macari & Balthazar, 2001) (Deepak & Bruining, 2014). Ασθενείς με UC που παρουσιάζουν οξύ κοιλιακό άλγος και πυρετό πρέπει να υποβάλλονται πρώτα σε αξονική τομογραφία κοιλίας για να αποκλειστεί οποιαδήποτε επιπλοκή της νόσου (Pola, et al., 2012). Τέλος, μελέτες έχουν δείξει ότι η μαγνητική τομογραφία (MRI) και τα υπερηχογραφήματα μπορούν επίσης να βοηθήσουν στην διάγνωση μέτριας και σοβαρής δραστηριότητας της νόσου με υψηλή ακρίβεια (Panes, et al., 2017).

### **Θεραπεία**

Οι γιατροί χορηγούν φάρμακα για την αντιμετώπιση της φλεγμονής στο παχύ έντερο και για να βοηθήσουν στην έναρξη και τη διατήρηση της ύφεσης. Τα άτομα με ελκώδη κολίτιδα λαμβάνουν φάρμακα για όλη τους τη ζωή εκτός εάν υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του παχέος εντέρου και του ορθού. Τα φάρμακα που θα δοθούν από τον γιατρό εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της νόσου. Για τη φλεγμονή οι ουσίες που προτιμώνται είναι οι εξής:

- αμινοσαλικυλικά, για τη θεραπεία της ήπιας ή μέτριας ελκώδους κολίτιδας ή για να διατηρηθεί σε ύφεση η ασθένεια,
- κορτικοστεροειδή, για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ελκώδους κολίτιδας και για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας ελκώδους κολίτιδας σε άτομα που δεν ανταποκρίνονται στα αμινοσαλικυλικά. Συνήθως δεν χορηγούνται για μακροχρόνια χρήση ή για τη διατήρηση της ύφεσης καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες,

- ανοσοκατασταλτικά, για τη θεραπεία ατόμων με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα και να διατηρηθεί η νόσος σε κατάσταση ύφεσης. Χορηγούνται επίσης για τη θεραπεία της σοβαρής ελκώδους κολίτιδας σε άτομα που νοσηλεύονται και δεν ανταποκρίνονται σε άλλα φάρμακα,
- βιολογικά φάρμακα, για τη θεραπεία ατόμων με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα να παραμείνει σε ύφεση,
- ένα νέο μικρομοριακό φάρμακο, για ενήλικες με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα φάρμακα ή που έχουν σοβαρές παρενέργειες με άλλα φάρμακα.

Τέλος, κομμάτι της θεραπείας είναι και η χειρουργική επέμβαση (λαπαροσκοπική ή ανοιχτή). Ο γιατρός θα τη συστήσει σε πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις οι οποίες είναι: καρκίνος παχέος εντέρου, δυσπλασία ή προκαρκινικά κύτταρα, επιπλοκές που είναι απειλητικές για τη ζωή, συμπτώματα που δεν βελτιώνονται ή σταματούν μετά τη θεραπεία με φάρμακα, συμπτώματα που βελτιώνονται μόνο με συνεχή θεραπεία με κορτικοστεροειδή (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2020).

### **Διαφορική Διάγνωση**

Το πρώτο πράγμα που πρέπει να αποκλείσουν οι γιατροί είναι η μόλυνση από κάποιον μικροοργανισμό με ποιο σημαντικό το βακτήριο *Clostridium difficile* (Rubin, et al., 2019). Άλλες ασθένειες που μπορεί να έχουν παρόμοια συμπτώματα είναι κακοήθεια, αιμορροϊδική αιμορραγία, πρόπτωση ορθού, αγγειίτιδα και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Magro, et al., 2017). Η ισχαιμική κολίτιδα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ηλικιωμένους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως καρδιαγγειακές παθήσεις. Σε νεότερους ασθενείς, εξετάζεται το ενδεχόμενο ισχαιμικής κολίτιδας αν αυτοί έχουν ιστορικό διαταραχών πήξεως, χρήσης φαρμάκων και σπανιότερα βαριάς άσκησης (Abreu & Harpaz, 2007).

### **Επιπλοκές**

Οι επιπλοκές που μπορεί να συμβούν είναι αρκετές και διαφέρουν μεταξύ τους σε σοβαρότητα. Ανάμεσα τους είναι η αναιμία και τα προβλήματα ανάπτυξης σε παιδιά (πχ χαμηλό ανάστημα, καθυστέρηση της ήβης). Αρκετά σοβαρή περίπτωση αποτελεί ο καρκίνος του παχέος εντέρου. Οι ασθενείς των οποίων το ένα τρίτο ή και περισσότερο τμήμα

του εντέρου έχει προσβληθεί, είναι πιο πιθανό να εκδηλώσουν καρκίνο του παχέος εντέρου και χρήζουν στενής παρακολούθησης. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν τη διάτρηση εντέρου, σοβαρή αιμορραγία από το ορθό ή άλλο τμήμα του εντέρου και το τοξικό megacolon το οποίο προκαλείται όταν η φλεγμονή διεισδύει στα ενδότερα τοιχώματα του παχέος εντέρου. Αυτό διογκώνεται και σταματάει να λειτουργεί. Τέλος η κεραυνοβόλος ελκώδης κολίτιδα, η πιο σοβαρή μορφή της νόσου, μεταξύ άλλων χαρακτηρίζεται από περισσότερες από 10 αιματηρές κενώσεις την ημέρα, πυρετό και σοβαρή αναίμια (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2020).

## **Βιοχημικοί δείκτες της IBD**

### **C-αντιδρώσα πρωτεΐνη**

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τους Tillet και Francis το 1930. Παρατηρήθηκε ότι στον ορό των ασθενών που έπασχαν από πνευμονοκοκκική πνευμονία σχηματιζόταν ίζημα λόγω της παρουσίας του πολυσακχαρίτη C που υπάρχει στην μεμβράνη του πνευμονιόκοκκου (Tillett & Francis, 1930). Είναι μία πρωτεΐνη οξείας φάσης, αποτελείται από πέντε υπομονάδες-πολυπεπτίδια και παράγεται από τα κύτταρα του ήπατος όταν λαμβάνει χώρα στον οργανισμό μια φλεγμονώδης αντίδραση (Vermeire, et al., 2006). Επάγεται από τη δράση της IL-6 στο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για τη μεταγραφή της CRP κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μιας φλεγμονώδους ή και μολυσματικής διαδικασίας (Nehring, et al., 2021). Ο χρόνος ημιζωής της είναι 19 ώρες γεγονός που δικαιολογεί την ταχεία αύξηση και πτώση της όταν δημιουργείται και επιλύεται μια φλεγμονή. Η τιμή αναφοράς της στον ορό υγείων ατόμων είναι συνήθως λιγότερο από 1 mg/L, αλλά τα επίπεδά της μπορεί να αυξηθούν 100 φορές σε περιόδους οξείας φλεγμονής (Fengming & Jianbing, 2014). Αύξηση της CRP υφίσταται σε οξείες και χρόνιες καταστάσεις μολυσματικές ή μη αν και τιμές που είναι αυξημένες κατά πολύ υποδηλώνουν συνήθως μολυσματικό παράγοντα ως αίτιο των ανεβασμένων επιπέδων (Vanderschueren, et al., 2006). Τιμές από 10 έως 40 υποδεικνύουν χρόνια φλεγμονή ή ιογενή λοίμωξη (Fengming & Jianbing, 2014). Το τραύμα μπορεί επίσης να προκαλέσει αυξήσεις της CRP. Οι πιο μέτριες αυξήσεις συνηθέστερα συνδέονται με ένα ευρύτερο φάσμα αιτιολογιών, που κυμαίνονται από διαταραχές ύπνου έως περιοδοντική νόσο. Σε έρευνες που έχουν γίνει σε ζώα με κυψελίτιδα έχει αποδειχτεί ότι έχει προστατευτική

δράση στα κύτταρα των πνευμόνων μειώνοντας τη βλάβη που προκαλείται από τα ουδετερόφιλα στις κυψελίδες και τη διείσδυση πρωτεΐνης στον πνεύμονα ( Nehring, et al., 2021).

Έτσι από τα παραπάνω καταλαβαίνει κανείς ότι η αύξηση της πρωτεΐνης αυτής μαρτυράει φλεγμονή αλλά δεν μπορεί να προσδιοριστεί από τη μέτρησή της ποιος ιστός και για ποιο λόγο φλεγμαίνει. Συνεπώς η CRP δεν μπορεί μόνη της να θέσει τη διάγνωση για φλεγμονώδη νόσο του εντέρου αλλά συμπεριλαμβάνεται στις εξετάσεις. Ωστόσο αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει καλή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP και των ευρημάτων που παρατηρήθηκαν κατά τις ενδοσκοπικές εξετάσεις. Σύμφωνα με μια μελέτη που έγινε το 2008, στη νόσο του Crohn η τιμή της CRP δεν έχει ουσιαστική διαφορά ανάλογα με το σημείο που εντοπίζονται οι βλάβες (ειλεός, κόλον κλπ). Όμως τόσο στη νόσο του Crohn όσο και στην ελκώδη κολίτιδα τα επίπεδά της είναι ανάλογα της έκτασης της νόσου. Ωστόσο η μέση και διάμεση τιμή της πρωτεΐνης στην ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζει μια μέτρια αύξηση γεγονός που την κάνει λιγότερο βοηθητική στην παρακολούθηση της ασθένειας (Henriksen, et al., 2008). Το 2015 άλλη έρευνα που διεξάχθηκε από 19 μελέτες, συνολικά 2.499 ασθενείς με IBD, έδειξε ότι η CRP για την αξιολόγηση της δραστηριότητας των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου έχει ευαισθησία 49% και ειδικότητα 92%. Οι μελέτες που ερευνούν το ίδιο πράγμα για την νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα είναι ανεπαρκείς για να βγάλουμε συμπεράσματα ξεχωριστά για τις δύο παθήσεις. Έτσι οι συγγραφείς πρότειναν ως κατώφλι την τιμή 5mg/dl για να δηλώνεται η ενεργή νόσος (Mosli , et al., 2015). Αν και δεν είναι πάντα ακριβής ή ειδική, η κλινική δραστηριότητα της νόσου σε ενήλικες και παιδιά με CD έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με το επίπεδο CRP. Ωστόσο, το 20%-25% των ασθενών με CD σε έξαρση δεν εμφανίζουν αυξημένη CRP λόγω γενετικών μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών στο γονίδιο της, το οποίο επηρεάζει την παραγωγή της (Chang, et al., 2015).

Τα υψηλότερα επίπεδα CRP από το φυσιολογικό σχετίζονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο χειρουργικής επέμβασης. Σύμφωνα με μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2008, ασθενείς με UC και CRP πάνω από 23 mg/L την περίοδο της διάγνωσης είχαν 4,8 φορές περισσότερες πιθανότητες να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση στο μέλλον. Στο πρώτο έτος από τη διάγνωση, οι ασθενείς με UC και CRP μεγαλύτερη από 10 mg/L είχαν 3 φορές περισσότερες πιθανότητες να χρειαστούν χειρουργική επέμβαση στα επόμενα 4 χρόνια. Οι ασθενείς με CD με το τελικό κομμάτι του ειλεού να πλήττεται είχαν 6

φορές περισσότερες πιθανότητες να χρειαστούν στο μέλλον χειρουργική επέμβαση εάν τα επίπεδα της CRP την περίοδο της διάγνωσης ήταν πάνω από 53 mg/L (Henriksen, et al., 2008). Για την πρόβλεψη της μετεγχειρητικής υποτροπής του CD, δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση CRP ή hsCRP (Chang, et al., 2015).

Η υψηλής ευαισθησίας CRP (Hs-CRP, Hypersensitive C-reactive protein) η οποία δύναται να μετρήσει με μεγαλύτερη ακρίβεια χαμηλές συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης και η β2-μικροσφαιρίνη συσχετίστηκαν με ιστολογικά ευρήματα αλλά δεν είναι αξιόπιστος δείκτης για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου και στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε παιδιά με IBD και φυσιολογική CRP ( Fengming & Jianbing, 2014).

Συνοψίζοντας μια αυξημένη τομή CRP τόσο σε CD όσο και σε UC θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω με συμπληρωματικές αιματολογικές εξετάσεις, εξετάσεις κοπράνων για μόλυνση και ενδοσκοπικές δοκιμασίες για να διαπιστωθεί αν η αυξημένη συγκέντρωση της πρωτεΐνης είναι λόγω ενεργής νόσου. Από την άλλη πλευρά, τα φυσιολογικά επίπεδα CRP σε ασθενείς με UC θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή καθώς τμήματα με φλεγμονή μπορεί να υπάρχουν.

### **Καλπροτεκτίνη κοπράνων**

Η καλπροτεκτίνη, αλλιώς γνωστή ως MRP8/14 και S100A8/A9, είναι πρωτεΐνη της οικογένειας των S-100 πρωτεϊνών, η οποία δεσμεύει ασβέστιο και ψευδάργυρο. Βρίσκεται στα λευκοκύτταρα του αίματος και πιο συγκεκριμένα στα ουδετερόφιλα κυρίως (Fagerhol, et al., 1980). Είναι διμερές μόριο αποτελούμενο από τα πεπτιδία S100A8 και S100A9 τα γονίδια των οποίων βρίσκονται στο χρωμόσωμα 1. Έχει μοριακό βάρος 36,5 kDa. Η καλπροτεκτίνη αντιπροσωπεύει το 60% της κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης στα ουδετερόφιλα και σε μικρότερο βαθμό υπάρχει και στα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, τα οποία μπορούν να βρεθούν σε όλο το ανθρώπινο σώμα κυρίως στο πλάσμα, στα ούρα, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, στα κόπρανα, στο σάλιο ή στο αρθρικό υγρό. Εμπλέκεται σε πολλές φυσιολογικές λειτουργίες, όπως είναι λόγου χάρη η διαφοροποίηση των κυττάρων, η ανοσολογική ρύθμιση, η ογκογένεση, η απόπτωση και η φλεγμονή. Η καλπροτεκτίνη παίζει σημαντικό ρόλο κατά τη διάρκεια της φλεγμονής και είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης (Pathirana, et al., 2018). Σε περίπτωση μόλυνσης ή φλεγμονής του βλεννογόνου του εντέρου αυξάνεται η διαπερατότητά του. Αυτό οδηγεί σε ενισχυμένη μετανάστευση κοκκιοκυττάρων και μονοκυττάρων προς το έντερο. Επιπλέον, βακτηριακά αντιγόνα που

μπορεί να προσβάλουν τον εντερικό αυλό δρουν ως ερεθίσματα για την απελευθέρωση μεσολαβητών όπως η καλπροτεκτίνη από τα κοκκιοκύτταρα και τα μονοκύτταρα. Αυτό έχει ως συνέπεια την αύξηση της τιμής της στα κόπρανα. Δηλαδή, η παρουσία καλπροτεκτίνης στα κόπρανα είναι συνέπεια της μετανάστευσης των ουδετερόφιλων στον γαστρεντερικό ιστό λόγω μόλυνσης ή φλεγμονώδους διαδικασίας (Summerton, et al., 2002).

Επειδή τα κόπρανα βρίσκονται σε άμεση επαφή με τον βλεννογόνο, η εξέταση ανίχνευσης των επιπέδων καλπροτεκτίνης σε αυτά είναι ιδανική για ανίχνευση φλεγμονής του εντέρου. Αυτό καθιστά την μέτρηση των δεικτών των κοπράνων πολύ πιο ακριβή από τους βιοδείκτες που μετρώνται στον ορό. Έτσι, λόγω της ειδικότητάς της για φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα, η καλπροτεκτίνη των κοπράνων είναι ανώτερη από την καλπροτεκτίνη ορού (Burri & Beglinger, 2014).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι οι συγκεντρώσεις καλπροτεκτίνης στα κόπρανα δείχνουν καλή συσχέτιση με την εντερική φλεγμονή. Χρησιμοποιείται για τη διαφοροποίηση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου από το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου όπου πολλά συμπτώματα είναι κοινά για τις δύο παθήσεις. Αυξημένη θα βρίσκεται σε άτομα με IBD ενώ φυσιολογική σε άτομα με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Χρησιμοποιείται επίσης και στην παρακολούθηση της πορείας της φλεγμονής καθώς είναι ανάλογη με την σοβαρότητα της φλεγμονής. Δηλαδή μείωσή της σημαίνει επούλωση του βλεννογόνου, ενώ αύξησή της υποτροπή (Pathirana, et al., 2018).

Έχει υψηλή ευαισθησία και μέτρια ειδικότητα για τη διάγνωση IBD σε παιδιά και τα επίπεδά της συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με ενδοσκοπικά ευρήματα. Από πρακτική άποψη, η μέτρηση της καλπροτεκτίνης στα κόπρανα είναι φθηνότερη, ταχύτερη και πιο φιλική προς τον ασθενή από τις ενδοσκοπικές εξετάσεις (Pathirana, et al., 2018). Μελέτη που έγινε το 2017 σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτομή λεπτού εντέρου για τη νόσο του Crohn, έδειξε ότι η τιμή της καλπροτεκτίνης κοπράνων πριν το χειρουργείο συσχετίστηκε σημαντικά με τον βαθμό ιστολογικής φλεγμονής που είχε το χειρουργικό δείγμα (Pous-Serrano, et al., 2017). Ως εκ τούτου, είναι πολύτιμος δείκτης διατοχωματικής φλεγμονώδους βλάβης σε ασθενείς με IBD. Παρόλο που η καλπροτεκτίνη των κοπράνων είναι αποτελεσματική στη διαφοροποίηση μεταξύ φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, δεν βοηθά στη διαφοροποίηση μεταξύ της

νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας όπως επίσης δεν βοηθάει στον εντοπισμό της βλάβης στο έντερο (Di Ruscio, et al., 2017).

Η διαχείριση της νόσου του Crohn του λεπτού εντέρου είναι δύσκολη λόγω της έλλειψης ακριβών και αξιόπιστων μη επεμβατικών τρόπων αξιολόγησης της πορείας της νόσου. Η ειλεοκολονοσκόπηση περιορίζεται στην απεικόνιση του τελικού ειλεού. Η ενδοσκόπηση με κάψουλα είναι η πιο ευαίσθητη εξέταση για τη διάγνωση της νόσου του Crohn του λεπτού εντέρου, αλλά μπορεί να θεωρηθεί ακατάλληλη λόγω καταστάσεων που περιεγράφηκαν παραπάνω. Μια μελέτη που έγινε από τους Aggarwal et al. κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η καλπροτεκτίνη των κοπράνων συσχετίζεται καλά με τα ευρήματα της ενδοσκόπησης με κάψουλα και επομένως είναι ένας χρήσιμος και ανεξάρτητος δείκτης φλεγμονής του βλεννογόνου για την παρακολούθηση της νόσου του Crohn του λεπτού εντέρου (Aggarwal, et al., 2017).

Παραδοσιακά, η αξιολόγηση της πορείας της θεραπείας βασίζεται σε συμπτώματα και δείκτες φλεγμονής στον ορό. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι η καλπροτεκτίνη των κοπράνων είχε σταθερά καλύτερη απόδοση από τους κλινικούς δείκτες και τους δείκτες ορού στην αξιολόγηση της επούλωσης του βλεννογόνου. Οι τιμές της πρωτεΐνης συσχετίζονται σημαντικά με την ενδοσκοπική εκτίμηση της έκτασης της νόσου, την επούλωση του βλεννογόνου και την ιστολογική δραστηριότητα, γεγονός που κάνει την καλπροτεκτίνη πολύ σημαντικό δείκτη για την αξιολόγηση της πορείας της θεραπείας. (Pathirana, et al., 2018).

Όσον αφορά τη σχέση της ουσίας με την πρόβλεψη υποτροπής της IBD, φαίνεται πως ένας ασθενής με ασυμπτωματική IBD με υψηλό επίπεδο καλπροτεκτίνης έχει 80% πιθανότητα κλινικής υποτροπής τους επόμενους 6 μήνες (Bjarnason, 2017). Οι Heida et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δύο διαδοχικά αυξημένες τιμές καλπροτεκτίνης στα κόπρανα συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με την υποτροπή της νόσου, υποδεικνύοντας ότι πρέπει να βελτιστοποιηθούν τα σχήματα φαρμάκων που δίνονται προληπτικά. Δεν μπόρεσαν όμως να προσδιορίσουν την καλύτερη τιμή του κατωφλιού για σκοπούς παρακολούθησης. Καθώς η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn είναι ασθένειες με διαφορετικά φλεγμονώδη πρότυπα, η αξία της στην πρόβλεψη της υποτροπής μπορεί να είναι διαφορετική για αυτές τις δύο ασθένειες. Η καλπροτεκτίνη κοπράνων εμφάνισε καλύτερη συσχέτιση με την υποτροπή της ελκώδους κολίτιδας σε σύγκριση με την υποτροπή της νόσου του Crohn (Heida, et al., 2017). Όπως έχει ειπωθεί στην προηγούμενη ενότητα,



σε ασθενείς που πάσχουν από CD συχνά λίγο καιρό μετά τη χειρουργική επέμβαση υπάρχουν ξανά υποτροπές αφού το χειρουργείο δεν εκριζώνει τη νόσο. Οι οδηγίες για την παρακολούθηση συστήνουν κολonosκόπηση 6–12 μήνες μετά την επέμβαση. Όμως η αυτή η εξέταση είναι επεμβατική, δαπανηρή και συχνά μη επιθυμητή από τον ασθενή. Το 2009 έρευνα έδειξε ότι οι τιμές της καλπροτεκτίνης μειώθηκαν σημαντικά μετά την επέμβαση και ομαλοποιήθηκαν σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν κάποιο πρόβλημα μετέπειτα. Έτσι η αύξηση της καλπροτεκτίνης στα κόπρανα προβλέπει την πρόωμη μετεγχειρητική υποτροπή σε ασθενείς με νόσο του Crohn (Lamb, et al., 2009).

Η πιο δημοφιλής μέθοδος μέτρησης είναι η ELISA και τα κιτ είναι διαθέσιμα με μονοκλωνικά αλλά και πολυκλωνικά αντισώματα. Το κατώφλι διαφέρει ανάλογα το κιτ που θα χρησιμοποιηθεί με τα περισσότερα να ορίζουν την τιμή στα 50 µg/g. Τα επίπεδα καλπροτεκτίνης στα κόπρανα μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία αλλά και από μέρα σε μέρα (Pathirana, et al., 2018). Κάπου εδώ είναι απαραίτητο να αναφερθεί ότι η καλπροτεκτίνη είναι πιο ευαίσθητη από την CRP και στις δύο ασθένειες, ενώ ήταν περισσότερο ευαίσθητη στην ελκώδη κολίτιδα από ότι στη νόσο του Crohn (Mosli , et al., 2015).

Αν και η καλπροτεκτίνη των κοπράνων είναι ένας πολύ ευαίσθητος δείκτης για τη φλεγμονή στο γαστρεντερικό σωλήνα, δεν είναι ένας ειδικός δείκτης για τις IBD. Αυξημένα επίπεδα παρατηρούνται επίσης σε κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος, λοιμώξεις, πολύποδες και με τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Ωστόσο, η καλπροτεκτίνη κοπράνων έχει πολλά κλινικά πλεονεκτήματα έναντι άλλων φλεγμονωδών δεικτών όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη πλάσματος (CRP) και ΤΚΕ. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν επηρεάζουν την καλπροτεκτίνη των κοπράνων, σε αντίθεση με τη CRP. Επομένως, η καλπροτεκτίνη κοπράνων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Pathirana, et al., 2018).

### **Λακτοφερρίνη κοπράνων**

Η λακτοφερρίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη 80 kDa που απομονώθηκε για πρώτη φορά από το βόειο γάλα το 1939 από τους Sorensen και Sorensen, και αργότερα βρέθηκε στο ανθρώπινο γάλα το 1960 από τον Johanson (Karav, et al., 2017). Έχει εντοπιστεί σε εκκρίσεις από εξωκρινείς αδένες καθώς και σε συγκεκριμένους κόκκους ουδετερόφιλων (Iyer

& Lönnnerdal, 1993). Υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες στο γάλα και στις εκκρίσεις των εξωκρινών αδένων των θηλαστικών όπως το σάλιο, τα δάκρυα, η βλέννα, τα λευκά αιμοσφαίρια, το σπερματικό υγρό και οι βρογχικές εκκρίσεις. Η περιεκτικότητά της στο γάλα ποικίλλει ανάλογα με το είδος του θηλαστικού και το στάδιο της γαλουχίας (Hirai, et al., 1990). Είναι η δεύτερη πιο άφθονη πρωτεΐνη ορού γάλακτος στο ανθρώπινο γάλα, με συγκέντρωση 2–4 mg/mL (6–8 mg/mL στο πρωτόγαλα) (García-Montoya, et al., 2012).

Είναι επίσης γνωστή ως λακτοτρανσφερρίνη και αποτελείται από 692 αμινοξέα διπλωμένα σε δύο σφαιρικούς λοβούς που συνδέονται με μια  $\alpha$ -έλικα. Είναι μέλος της οικογένειας της τρανσφερρίνης. Έχει βρεθεί ότι το 60% της αλληλουχίας των αμινοξέων της είναι όμοιο με αυτή της τρανσφερίνης ορού. Η λακτοφερρίνη και η τρανσφερρίνη έχουν παρόμοιες συνθέσεις αμινοξέων, δευτερογενή δομή (συμπεριλαμβανομένων των δισουλφιδικών τους δεσμών) και τριτοταγή δομή. Ωστόσο διαφέρουν ως προς τις βιολογικές τους λειτουργίες. Οι γλυκάνες που συνδέονται με τη λακτοφερρίνη είναι πιο πολύπλοκες και πιο ετερογενείς από αυτές που συνδέονται με άλλες τρανσφερρίνες. Επίσης, χαρακτηρίζεται από υψηλή ικανότητα δέσμευσης και μεταφοράς ιόντων  $Fe^{3+}$  (Metz-Boutigue, et al., 1984).

Έως τώρα έχουν ταυτοποιηθεί τρεις διαφορετικές ισομορφές της λακτοφερρίνης: η λακτοφερρίνη- $\alpha$ , η λακτοφερρίνη- $\beta$  και η λακτοφερρίνη- $\gamma$ . Η λακτοφερρίνη- $\alpha$  είναι η μορφή που δεσμεύει τον σίδηρο. Η λακτοφερρίνη- $\beta$  και η λακτοφερρίνη- $\gamma$  έχουν δράση ριβονουκλεάσης και δεν δεσμεύουν τον σίδηρο (Furmanski, et al., 1989). Η ιστιδίνη, η τυροσίνη και το ασπαρτικό οξύ είναι τα πιο σημαντικά αμινοξέα για τη δέσμευση του σιδήρου ενώ αξίζει να αναφερθεί ότι είναι η μόνη τρανσφερρίνη η οποία είναι ικανή να συγκρατεί ιόντα  $Fe^{3+}$  σε ένα ευρύ φάσμα τιμών pH (García-Montoya, et al., 2012). Εμφανίζει υψηλή αντοχή στην πρωτεολυτική αποικοδόμηση από ένζυμα που μοιάζουν με θρυψίνη και η πέψη της είναι ανάλογη με τον βαθμό κορεσμού του σιδήρου. Αυτή η αντίσταση στην πρωτεόλυση έχει ως αποτέλεσμα μόνο μερική πέψη στο έντερο (Karav, et al., 2017).

Όσον αφορά την σταθερότητα και την λειτουργία της πρωτεΐνης με υψηλές θερμοκρασίες έρευνα που έγινε το 1991 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι 15 δευτερόλεπτα παστερίωσης στους 72°C δεν επηρέασαν σημαντικά τη λακτοφερρίνη, ενώ η παστερίωση σε εξαιρετικά υψηλή θερμοκρασία (UHT) στους 135 °C για τέσσερα δευτερόλεπτα είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια της ικανότητας δέσμευσης σιδήρου και των αντιμικροβια-

κών χαρακτηριστικών της. Επίσης, η λακτοφερρίνη που δεν ήταν συνδεδεμένη με μόρια σιδήρου μετουσιώθηκε ταχύτερα από την κορεσμένη λακτοφερρίνη (Abe, et al., 1991).

Η λακτοφερρίνη έχει προσελκύσει μεγάλο επιστημονικό και βιομηχανικό ενδιαφέρον τα τελευταία πενήντα χρόνια λόγω των διαφόρων βιολογικών της λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων των διφιδογόνων, αντιμικροβιακών, ανοσοτροποποιητικών, αντιφλεγμονωδών και αντικαρκινικών δράσεων. Η πρωτεΐνη μειώνει την ανάπτυξη μιας μεγάλης ποικιλίας μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των βακτηρίων, των μυκήτων, των ιών και των πρωτόζωων. Ειδικά, η ικανότητά του να δεσμεύει σίδηρο, ακόμη και σε χαμηλά pH που τροφοδοτούνται από τον βακτηριακό μεταβολισμό, αποτρέπει τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων (Karav, et al., 2017). Η αντιμικροβιακή της δράση βασίζεται σε δύο μηχανισμούς. Πρώτον, έχοντας μεγάλη συγγένεια με το σίδηρο, τον δεσμεύει και ουσιαστικά τον στερεί από τα μικρόβια. Έτσι ένα βασικό θρεπτικό συστατικό για όλους τους μικροοργανισμούς δεν υπάρχει εμποδίζοντας την ανάπτυξή τους. Δεύτερον αλληλοεπιδρά με τα παθογόνα και επέρχεται λύση των κυττάρων (Sherman, et al., 2004).

Είναι το κύριο συστατικό των δευτερογενών κοκκίων των πολυμορφοπύρηνων, τα οποία είναι τα κύρια κύτταρα μιας οξείας φλεγμονώδους απόκρισης. Άλλα αιμοποιητικά κύτταρα, όπως τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα, δεν περιέχουν λακτοφερρίνη. Στην εντερική φλεγμονή, τα λευκοκύτταρα εισβάλλουν στον βλεννογόνο, με αποτέλεσμα την αύξηση της απέκκρισης της λακτοφερρίνης στα κόπρανα (Vieira, et al., 2009). Τα επίπεδά της μπορεί να εξεταστούν για να ελεγχθεί η ύπαρξη φλεγμονής σε ανθρώπους με κοιλιακό άλγος και διάρροια (Kane, et al., 2003). Είναι επίσης δείκτης διαφοροποίησης της ενεργούς IBD από την ανενεργό IBD τόσο σε CD όσο και σε UC αλλά και της διαφοροποίησης της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου από το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης και στη διαφοροποίηση των οργανικών διαταραχών του εντέρου από τις λειτουργικές διαταραχές. Τέλος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της κατάστασης της IBD αλλά και στην πρόβλεψη υποτροπής (Hayakawa, et al., 2009). Σε μελέτη που έγινε το 2013 η ευαισθησία και η ειδικότητα της λακτοφερρίνης στην πρόβλεψη της υποτροπής ήταν 67% και 71% αντίστοιχα (Yamamoto, et al., 2013).

Η ευαισθησία της εξέτασης για τη διάγνωση της νόσου του Crohn είναι 92% και η ειδικότητα είναι 80%. Για την ελκώδη κολίτιδα η ευαισθησία είναι 92% ενώ η ειδικότη-

τα 88% (Dai, et al., 2007). Το κατώφλι που προτείνεται για ενεργό φλεγμονή του εντέρου είναι τα 7,25μg/g.

Η λακτοφερρίνη κοπράνων είναι ένας ευαίσθητος και ειδικός δείκτης στη μέτρηση της δραστηριότητας της IBD. Μας παρέχει μια έγκυρη μέθοδο για τη διάκριση μεταξύ φλεγμονώδους και μη φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Επιπλέον, ένα αυξημένο επίπεδο λακτοφερρίνης στα κόπρανα μπορεί να μας οδηγήσει στον αποκλεισμό του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου (Dai, et al., 2007).

### **Νεοπτερίνη Κοπράνων**

Το 1889 ο Hopkins απομόνωσε μια χρωστική ουσία από τα φτερά των λεπιδόπτερων. Αυτή η μελέτη συνεχίστηκε από τους Wieland & Schorff, οι οποίοι το 1936 ονόμασαν αυτές τις χρωστικές περιδίνες, όρος που έχει την προέλευσή του στην ελληνική λέξη φτερό. Η νεοπτερίνη απομονώθηκε από προνούμφες μέλισσας, από εργάτριες μέλισσες και από βασιλικό πολτό το 1963. Αρχικά, ο H. Rembold σκόπευε να ονομάσει τη νέα ένωση νοβαπτερίνη (novapterin), για να δείξει ότι ήταν ένα νέο (από το λατινικό, novum) μόριο που απομονώθηκε από μέλισσες (στα λατινικά, apis) και με δομή πτερίνης. Η ένωση τελικά ονομάστηκε νεοπτερίνη για να δηλώσει ότι θα μπορούσε να ξεκινήσει μια νέα εποχή στην έρευνα των περιδίνων. Διάφορες μελέτες in vitro αποκάλυψαν ότι τα ανθρώπινα μονοκύτταρα/μακροφάγα παράγουν νεοπτερίνη όταν διεγείρονται από ιντερφερόνη-γ. Άλλοι τύποι κυττάρων δεν παράγουν μετρήσιμες ποσότητες νεοπτερίνης μετά από διάφορα ερεθίσματα. Επομένως, η παραγωγή νεοπτερίνης φαίνεται να συνδέεται στενά με την ενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης (Hamerlinck, 1999). Αν και η ιντερφερόνη-γ αντιπροσωπεύει τον πιο ισχυρό επαγωγέα απελευθέρωσης νεοπτερίνης, διάφοροι άλλοι προ-φλεγμονώδεις διαλυτοί μεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης όγκων α και κάποιων βακτηριακών συστατικών (ως λιποπολυσακχαριτες) μπορεί επίσης να δρουν ως συμπαράγοντες που προάγουν την απελευθέρωσή της (Nancey, et al., 2013).

Σύμφωνα με τους Husain et al. η συγκέντρωση νεοπτερίνης στα κόπρανα είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με κλινικά ενεργή ή ανενεργή νόσο του Crohn. Συνεπώς δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ κλινικά ενεργού και ανενεργού νόσου. Ωστόσο σημαντική αύξηση της νεοπτερίνης των κοπράνων σε ασθενείς με κλινικά ανενεργή νόσο του Crohn υποδηλώνει την παρουσία ενεργούς φλεγμονής. Από την άλλη, είναι σημαντι-

κά αυξημένη σε ασθενείς με ενεργό ελκώδη κολίτιδα και διαφοροποιεί αξιόπιστα τους ασθενείς με ενεργή και ανενεργή νόσο (Husain, et al., 2013).

Η συγκέντρωση νεοπτερίνης στα κόπρανα συσχετίστηκε καλά με τη σοβαρότητα των βλαβών του εντερικού βλεννογόνου. Η διαγνωστική ακρίβεια της νεοπτερίνης και της καλπροτεκτίνης ήταν συγκρίσιμη και οι δύο δείκτες είχαν καλύτερη απόδοση σε ασθενείς με UC. Όπως και η καλπροτεκτίνη, η αυξημένη απελευθέρωση νεοπτερίνης στα κόπρανα είναι μη ειδική και μπορεί επίσης να προκληθεί από άλλες ασθένειες όπως ιογενείς λοιμώξεις. Έχει υποστηριχθεί ότι η απελευθέρωση νεοπτερίνης κοπράνων ως δείκτης κυτταρομεσολαβούμενης ανοσοαπόκρισης μπορεί να εντοπιστεί νωρίτερα κατά την εντερική φλεγμονώδη διαδικασία από την καλπροτεκτίνη (Dai, et al., 2018).

### **Νεοπτερίνη ούρων**

Μελέτη του 1993 υποστήριξε ότι η συγκέντρωση της νεοπτερίνης στα ούρα μπορεί να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης για το διαχωρισμό ενεργούς ή ανενεργούς CD (Judmaier, et al., 1993). Όμως μια πιο πρόσφατη μελέτη δεν βρήκε κάποια σχέση ανάμεσα στη νεοπτερίνη ούρων και την κατάσταση της νόσου (Husain, et al., 2013).

### **S100A12**

Η οικογένεια πρωτεϊνών S100 (μοριακό βάρος 9–14 kDa) έχει 25 μέλη που εμπλέκονται σε διάφορες λειτουργίες που κυμαίνονται από εκφυλιστικές ασθένειες (π.χ. νόσος Alzheimer και καρδιακή ανεπάρκεια) έως φλεγμονώδεις ασθένειες (π.χ. αγγειίτιδα και ρευματοειδής αρθρίτιδα) και νεοπλασματικές παθήσεις. Οι τρεις πρωτεΐνες της οικογένειας που εμπλέκονται με τις IBD ονομάζονται επίσης καλγκρανουλίνες, λόγω της ικανότητάς τους να δεσμεύουν το ασβέστιο και να εκκρίνονται από κοκκιοκύτταρα. Η S100A8 είναι καλγκρανουλίνη A, η S100A9 είναι η καλγκρανουλίνη B και S100A12 η καλγκρανουλίνη C ( Manolakis, et al., 2011). Σε αντίθεση με άλλους πιθανούς βιοδείκτες IBD (όπως είναι η CRP για παράδειγμα που παράγεται από το ήπαρ ως απόκριση στη συστηματική φλεγμονή) οι καλγκρανουλίνες παράγονται από τον ίδιο τον φλεγμονώδη ιστό, καθιστώντας τις σαφώς πιο συγκεκριμένο δείκτη φλεγμονής του παχέος εντέρου (Vrabie & Kane, 2014).

Η S100A12 είναι μια πρωτεΐνη που δεσμεύει το ασβέστιο. Εντοπίζεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα των κοκκιοκυττάρων αλλά μετατοπίζεται στη μεμβράνη μετά από αλληλεπιδράσεις με το ασβέστιο (Meijer, et al., 2012). Εκφράζεται από κοκκιοκύτταρα και εκκρίνεται από ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα (Goyette & Geczy, 2011). Το S100A12 πιστεύεται ότι έχει προφλεγμονώδεις ιδιότητες, είναι ανθεκτικό στην αποικοδόμηση από βακτήρια κοπράνων και είναι σταθερό για 7 έως 10 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου (Vrabie & Kane, 2014). Οι Manolakis et al. αναφέρουν ευαισθησία 96% έως 97% και ειδικότητα 92% έως 100% για το S100A12 για τη διαφοροποίηση της IBD από το υγιές έντερο καθώς και ελαφρώς χαμηλότερους αριθμούς (86%-97% ευαισθησία και 92%-97% ειδικότητα ) για τη διαφορική διάγνωση των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου από το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ( Manolakis, et al., 2011). Μελέτες που βασίζονται σε ενδοσκοπικά ευρήματα αναφέρουν ευαισθησία από 24% έως 97% και ειδικότητα από 94% έως 97% για τη διάκριση της IBD.

Οι ανώτερες φυσιολογικές τιμές είναι από 75 ng/mL έως 82 ng/mL στον ορό ή 0,06 mg/kg έως 1,2 mg/kg στα κόπρανα. Το κατώφλι που αποτελεί ένδειξη IBD είναι δεν έχει οριστεί ακόμα και χρειάζονται περισσότερες μελέτες (Vrabie & Kane, 2014).

Ο Kaiser και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι ο S100A12 στα κόπρανα ήταν ο πιο ακριβής δείκτης φλεγμονής από όλους τους δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη (S100A12, επίπεδο CRP, TKE, αριθμός αιμοπεταλίων, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και επίπεδο αιμοσφαιρίνης). Οι συγγραφείς βρήκαν παρόμοια χαμηλές τιμές S100A12 στα κόπρανα σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και υγιή άτομα και εξίσου αυξημένα επίπεδα σε ασθενείς με νόσο του Crohn και σε αυτούς με ελκώδη κολίτιδα. Οι τιμές ήταν επίσης αυξημένες σε ενεργό έναντι ανενεργής νόσου. Στους ενήλικες, οι τιμές S100A12 στα κόπρανα συσχετίστηκαν με άλλους δείκτες φλεγμονής όπως TKE, συγκέντρωση CRP, αριθμός αιμοπεταλίων, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης αλλά και με ιστολογικά ευρήματα φλεγμονής (Kaiser, et al., 2007).

Οι Sirponen et al. έδειξαν φτωχή συσχέτιση της πρωτεΐνης S100A12 με την ενδοσκόπηση με κάψουλα όσον αφορά την ανίχνευση της νόσου του ειλεού (Sirponen, et al., 2012). Βέβαια αυτά τα αποτελέσματα είναι εν μέρει αναμενόμενα αφού οι δείκτες κοπράνων γενικά θεωρούνται ενδεικτικοί της νόσου του παχέος εντέρου, αν και υπάρχουν ορισμένα ενθαρρυντικά δεδομένα για την καλπροτεκτίνη ως δείκτη της νόσου του Crohn του λεπτού εντέρου (Vrabie & Kane, 2014).

Μελέτες δείχνουν επίσης ότι το επίπεδο του S100A12 στα κόπρανα μειώνεται κατά την αντιφλεγμονώδη θεραπεία, υποδηλώνοντας ότι αυτός ο δείκτης θα μπορούσε να αντανάκλα την ανταπόκριση στην φαρμακευτική αγωγή. Το S100A12 θα μπορούσε να προβλέψει την επούλωση του βλεννογόνου και την υποτροπή της νόσου. Η μέθοδος αξιολόγησης της επούλωσης του βλεννογόνου επί του παρόντος είναι η ενδοσκοπική και ιστοπαθολογική εξέταση. Οι επεμβατικές και δαπανηρές εξετάσεις θα μπορούσαν να αντικατασταθούν από τη μη επεμβατική ανίχνευση (van de Logt & Day, 2013).

Ένα μεγάλο πλεονέκτημα αυτού του δείκτη έναντι άλλων είναι η υψηλή ειδικότητα του για ενεργό νόσο (ειδικά σε σύγκριση με άλλους δείκτες). Άλλο επίσης σημαντικό πλεονέκτημα είναι ότι μπορεί να μετρηθεί τόσο στον ορό όσο και στα κόπρανα. Το μειονέκτημα αυτής της πρωτεΐνης είναι ότι δεν αποτελεί ειδικό δείκτη για τις IBD—με τα επίπεδα να είναι επίσης αυξημένα λόγω άλλων αιτιών, όπως λοίμωξη (ιογενής ή βακτηριακή, συμπεριλαμβανομένης της εκκολπωματίτιδας), πολύποδα (καρκίνος του παχέος εντέρου και αδενώματα), άλλες αυτοάνοσες διαταραχές (κοιλιοκάκη και ανοσοανεπάρκεια), αυξημένη ηλικία, παχυσαρκία και σωματική αδράνεια. Επίσης η S100A12 μειώνεται με περισσότερη κατανάλωση φυτικών ινών. Τέλος δεν δύναται να μετρήσει τη νόσο του λεπτού εντέρου προς το παρόν (Manolakis, et al., 2011).

### **Απαμινάση της αδενοσίνης**

Η απαμινάση της αδενοσίνης (ADA ή Adenosine deaminase) είναι ένα ένζυμο που μετατρέπει την αδενοσίνη και την 2'-δεοξαδενοσίνη σε ινोσίνη και 2'-δεοξυινοσίνη αντίστοιχα (Conway & Cooke, 1939). Το ένζυμο αυτό υπάρχει και ως μονομερές και ως διμερές μόριο (Cristalli, et al., 2001). Το βέλτιστο pH για τη δράση του ενζύμου είναι κοντά στο ουδέτερο εύρος (Van der Weyden & Kelley, 1976). Η αλληλουχία του σε αμινοξέα έχει διατηρηθεί από τα βακτήρια μέχρι τους ανθρώπους υποδεικνύοντας ότι η ADA είναι ένα πολύ βασικό ένζυμο στον μεταβολισμό των πουρινών (Cristalli, et al., 2001). Έχει βρεθεί σε φυτά, βακτήρια, ασπόνδυλα, σπονδυλωτά και θηλαστικά, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου. Ουσιαστικά υπάρχει σε όλους τους ιστούς του ανθρώπινου σώματος αλλά βρίσκεται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο λεμφικό σύστημα (πχ λεμφαδένες), στο σπλήνα και στο θύμο αδένα (Cristalli, et al., 2001), ενώ η δραστηριότητα είναι υψηλότερη στα T-κύτταρα από ότι στα B-κύτταρα (Tung, et al., 1976).

Έρευνα που έγινε το 2011 εξετάζοντας την ADA σε ασθενείς με CD εντόπισε αυξημένα επίπεδα ADA σε ασθενείς με ενεργό νόσο. Καθώς ο ασθενής βελτιώνεται και γίνεται κλινικά σταθερός, αυτά τα επίπεδα μειώνονται, πλησιάζοντας τις φυσιολογικές τιμές. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα του εν λόγω ενζύμου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες φλεγμονής και παρέχουν έναν υποστηρικτικό δείκτη της δραστηριότητας της CD (Maor, et al., 2011).

### **Πρωτεΐνη που δεσμεύει λιποπολυσακχαρίτες και CD14**

Η πρωτεΐνη οξείας φάσης που δεσμεύει λιποπολυσακχαρίτες (LBP ή Lipopolysaccharide-Binding Protein) είναι μια διαλυτή γλυκοπρωτεΐνη 60 kDa που αναγνωρίζει και δεσμεύει το λιποπολυσακχαρίτη βακτηρίων, ενισχύοντας την ανοσοαπόκριση του ξενιστή στην ενδοτοξίνη. Λειτουργεί ως πρωτεΐνη μεταφοράς που διασπά το διαλυτό λιποπολυσακχαρίτη και το παρουσιάζει στις κυτταρικές μεμβράνες (Grube, et al., 1994). Αυτό το σύμπλεγμα αναγνωρίζεται από τις πρωτεΐνες CD14. Ένας υποδοχέας κυτταρικής επιφάνειας που υπάρχει στα μακροφάγα, οδηγεί στην έκκριση φλεγμονωδών μεσολαβητών, η υπερβολική παραγωγή των οποίων φαίνεται να προκαλεί Gram-αρνητικό σηπτικό σοκ (Nanbo, et al., 1997).

Έρευνα που έγινε από τους Lacatos et al. έδειξε ότι η LBP ορού αυξάνεται και το η CD14 μειώνεται σημαντικά σε περιπτώσεις ενεργής και ανενεργής CD. Επιπλέον, η LBP και η CD14 συσχετίστηκαν με την hs-CRP. Τέλος η ακρίβεια για την αξιολόγηση της ενεργούς CD ισούται με αυτή που έχει η hs-CRP (Lakatos, et al., 2001).

### **Διαλυτό ST2**

Ο υποδοχέας καταστολής ογκογένεσης (ST2) είναι μέλος της οικογένειας του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1 (IL-1R) (Homsak & Gruson, 2020). Δύο διαφορετικά mRNA παράγονται από το γονίδιο ST2 (το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 2). Επομένως υπάρχουν και 2 ισομορφές). Το ένα mRNA κωδικοποιεί μια διαλυτή πρωτεΐνη (ST2) και το άλλο μια διμεμβρανική πρωτεΐνη (Yanagisawa, et al., 1993). Αυτές εκφράζονται σε πολλά κύτταρα υπό διάφορες συνθήκες (π.χ. φλεγμονή, στρες) (Homsak & Gruson, 2020). Η διαμεμβρανική έχει μοριακό βάρος ίσο με 61,5-80 kDa ενώ η διαλυτή 50-60 kDa (Bruneau, et al., 2009).



Μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2011 μελέτησε σε 108 ασθενείς με IBD (οι 26 έπασχαν από CD ενώ οι 82 από UC) και σε 43 που δεν έπασχαν από IBD τα επίπεδα του διαλυτού ST2. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα στον ορό διαλυτού ST2 είναι υψηλότερα σε ανθρώπους με ενεργή UC σε σύγκριση με ανενεργή νόσο ενώ συσχετίζονται και με την σοβαρότητα. Η ευαισθησία υπολογίστηκε στο 83,3% και η ειδικότητα στο 83,3%. Είναι αναγκαίο να αναφερθεί ότι αυτά τα αποτελέσματα για τα επίπεδα του ST3 συσχετίστηκαν με ευρήματα ενδοσκοπικών εξετάσεων αλλά και ότι κανείς από τους ανθρώπους που συμμετείχαν στην έρευνα δεν είχαν άσθμα ή αυτοάνοσα νοσήματα (Díaz-Jiménez, et al., 2011).

Μελέτη που έγινε πέντε χρόνια αργότερα υποστήριξε ότι το διαλυτό ST2 μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως βιοδείκτης για την παρακολούθηση στην ανταπόκριση της θεραπείας καθώς όσοι ανταποκρίνονταν σε αυτήν είχαν χαμηλότερα επίπεδα διαλυτού ST2 σε σύγκριση με αυτούς που δεν ανταποκρίνονται (Díaz-Jiménez, et al., 2016).

### **Μονοξείδιο του αζώτου (NO)**

Το μονοξείδιο του αζώτου (nitrogen monoxide ή NO) είναι ένα αγγελιαφόρο μόριο, αέριας μορφής με ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια λειτουργίες (Avdagić, et al., 2013). Το ενδογενές NO παράγεται από την L-αργινίνη με οξείδωση του τελευταίου αζώτου στην ομάδα της γουανιδίνης. Αυτή η αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο που ονομάζεται συνθάση μονοξειδίου του αζώτου (Nitric Oxide Synthase ή NOS) (Calcerrada, et al., 2011). Στη γαστρεντερική οδό ισομορφές της NOS που βρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα (eNOS) και ορισμένα νευρικά άκρα (nNOS) που νευρώνουν το κόλον, ρυθμίζουν τη ροή του αίματος και την κινητικότητα του εντέρου προάγοντας τη μυϊκή χαλάρωση των αγγείων και του εντέρου (Kolios, et al., 2004). Μια άλλη ισομορφή (η iNOS) εκφράζεται κυρίως σε μακροφάγα ουδετερόφιλα, ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα. Μετά την επαγωγή από ενδοτοξίνη και/ή κυτοκίνη, το iNOS παράγει μεγάλη ποσότητα NO και για αρκετό χρόνο. Αυτά τα αυξημένα επίπεδα NO μπορεί να είναι τοξικά για τον υγιή ιστό και να τον καταστρέψουν. Αυτός ο τραυματισμός του ιστού μπορεί να προκύψει από μια αλληλεπίδραση του NO με το ανιόν υπεροξειδίου. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό υπεροξυνιτρώδους που συμβάλλει περαιτέρω στη βλάβη των ιστών και στη διεγερση της φλεγμονώδους απόκρισης (Avdagić, et al., 2013).

Οι Avdagic et al. σε έρευνα που έκαναν σε 30 ασθενείς με CD, 30 με UC και 30 χωρίς κάτι από τα δύο διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου ήταν ανεβασμένα σε άτομα με ενεργή νόσο. Ποιο συγκεκριμένα μέτρησαν τη συγκέντρωση των νιτρικών στον ορό τα οποία είναι το προϊόν της αντίδρασης του NO με το οξυγόνο. Με αυτόν τον τρόπο συμπέραναν ότι τα επίπεδα NO ήταν διαφορετικά στις τρεις ομάδες. Ήταν εμφανώς αυξημένα σε ανθρώπους με ενεργό IBD από ότι σε αυτούς με ανενεργή νόσο. Έτσι σύμφωνα με την έρευνα αυτή το κατώφλι για ενεργή CD είναι 14,01 μmol/L με ειδικότητα 69% και ευαισθησία 88% στη διάκριση ασθενών με ενεργή CD και ανενεργή CD. Τέλος για την ενεργή UC το κατώφλι ήταν 17,39 μmol/L με ευαισθησία και ειδικότητα 100% στη διάκριση ασθενών με ενεργή και ανενεργή UC (Avdagic, et al., 2013).

Άλλη έρευνα συνδέει τα επίπεδα εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου με νόσο Crohn που έχει επηρεάσει τους πνεύμονες (Malerba, et al., 2011).

### **Αγγειογενίνη**

Η αγγειογενίνη είναι μια πρωτεΐνη 14,1 kDa που ανήκει στην υπεροικογένεια των ριβονουκλεασών που εκκρίνονται από σπονδυλωτά. Ο ρόλος της είναι να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων όπως μαρτυράει και το όνομά της. Η δραστηριότητα της αγγειογενίνης ρυθμίζεται από τον αναστολέα ριβονουκλεάσης /αγγειογενίνης 1 (RNH1) (Prehn & Jirstrom, 2020).

Πενήντα δύο ασθενείς με UC, 59 με CD και 55 υγιείς άνθρωποι έλαβαν μέρος στην έρευνα που έγινε από τους Οικονομου et al. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συγκέντρωση της αγγειογενίνης ήταν αρκετά υψηλότερη σε ασθενείς με IBD σε σύγκριση με τους υγιείς. Επιπλέον, καταγράφηκε μια απότομη μείωση της αγγειογενίνης σε ασθενείς IBD που έλαβαν αμινοσαλικυλικό οξύ (ASA), γεγονός που δείχνει ότι η αγγειογένεση είναι απορυθμισμένη σε ασθενείς με IBD (Οικονομου, et al., 2011).

### **M2 πυροσταφυλική κινάση (M2-PK)**

Η πυροσταφυλική κινάση (Pyruvate kinase ή PK) είναι βασικό ένζυμο της γλυκολυτικής οδού που εκφράζεται από όλα τα κύτταρα (Chung-Faye, et al., 2007). Αυξημένη δραστηριότητα της PK στα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, όγκους του γαστρεντερικού σωλήνα και θυλακίτιδα. Ισοένζυ-

μα της PK είναι το M2-PK και το M1-PK. Η M1-PK έχει βρεθεί στην καρδιά, στους σκελετικούς μύες και τον εγκέφαλο. Από την άλλη, η M2-PK υπάρχει σε μη διαφοροποιημένους και πολλαπλασιαζόμενους ιστούς και μπορεί να ανιχνευθεί αξιόπιστα στον ορό και τα κόπρανα. Η M2-PK των κοπράνων έχει μελετηθεί ως πιθανός δείκτης ενεργού IBD λόγω της ταχείας κυτταρικής ανανέωσης και διαίρεσης που παρατηρείται στις IBD.

Τα επίπεδα της M2-PK στα κόπρανα συσχετίζονται με τη δραστηριότητα των IBD, έχοντας ευαισθησία 73% και ειδικότητα 74%. Επιπλέον, η M2-PK έχει επίσης αποδειχθεί χρήσιμη στη διάκριση των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου από το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Dai, et al., 2018).

## **Λυσοζύμη**

Η λυσοζύμη, επίσης γνωστή ως μουραμιδάση, παράγεται από λευκοκύτταρα, μακροφάγα και εντερικά επιθηλιακά κύτταρα (Klass & Neale, 1978). Κατά την ελκώδη κολίτιδα τα επίπεδα της λυσοζύμης ανεβαίνουν διότι αποβάλλονται από το έντερο κοκκιοκύτταρα και τα εκκριτικά τους κοκκία (Stamp, et al., 1992).

Η απέκκριση της λυσοζύμης είναι αυξημένη σε ασθενείς με IBD, ιδιαίτερα σε ασθενείς με UC (Langhorst, et al., 2005). Ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν ότι η λυσοζύμη των κοπράνων συσχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις λυσοζύμης στα κόπρανα που βρίσκονται σε ασθενείς με διάρροια ως αποτέλεσμα αιτιών διαφορετικών από την IBD είναι αυξημένες γεγονός που μειώνει τη χρησιμότητά της (Dai, et al., 2018).

## **Άλλοι βιοδείκτες**

### **Αριθμός αιμοπεταλίων**

Τα αιμοπετάλια είναι κύτταρα του αίματος τα οποία φτιάχνονται από τον μυελό των οστών. Προκύπτουν από μεγακαρυοκύτταρα και πιο συγκεκριμένα είναι θραύσματα αυτών. Σήμερα είναι γνωστό ότι στις φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου παρατηρείται αύξηση των αιμοπεταλίων (Danese, et al., 2004).

Το 1968 πρώτος ο Morowitz και οι συνεργάτες του είπαν ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων στο αίμα μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που πάσχουν από φλεγμονώδεις ασθένειες του εντέρου και είναι σε φάση έξαρσης των συμπτωμάτων (Morowitz, et al., 1968). Έτσι,

αργότερα έγινε ευρέως αποδεκτό ότι η ενεργή φάση της ασθένειας συνδέεται με αύξηση αιμοπεταλίων (Talstad, et al., 1973), ενώ η μέτρηση των κυττάρων αυτών προτάθηκε ως μέθοδος εξέτασης για τον διαχωρισμό IBD από τη λοιμώδη διάρροια (Harries, et al., 1991). Ο λόγος για τον οποίον παρατηρείται αυτή η αύξηση ακόμα δεν είναι γνωστός αλλά πιστεύεται ότι ευθύνονται μη ειδικές απαντήσεις που προκαλούνται από τη φλεγμονή (Danese, et al., 2004).

### **Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων**

Άλλος ένας δείκτης για τις IBD είναι η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ). Δηλώνει την ταχύτητα μετακίνησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων μέσα στο πλάσμα (Fengming & Jianbing, 2014). Δηλαδή μετράει τον ρυθμό με τον οποίο τα ερυθροκύτταρα πέφτουν ή καθιζάνουν στο πλάσμα ενός τυχαία ληφθέντος δείγματος μέσα σε σωληνάριο με αντιπηκτικό για μια καθορισμένη χρονική περίοδο (συνήθως 60 λεπτά) σε χιλιοστά (mm)/ώρα. Ποικίλλει ανάλογα με τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα και το μέγεθός τους (Fengming & Jianbing, 2014). Οι φυσιολογικές τιμές διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Πιο συγκεκριμένα για άνδρες κάτω των 50 χρονών η φυσιολογική ΤΚΕ είναι έως 15mm/h, ενώ για τις γυναίκες της ίδιας ηλικίας είναι έως 20mm/h. Έως 20 mm/h είναι επίσης και για τους άνδρες άνω των 50 χρονών, ενώ η αντίστοιχη τιμή για τις γυναίκες της ίδιας ηλικίας είναι 30mm/h. Τέλος για τα παιδιά κάτω των 10 ετών το φυσιολογικό εύρος είναι έως 10mm/h (Tishkowsky & Gupta, 2022).

Γενικότερα η ΤΚΕ και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες εργαστηριακές δοκιμές για τη διάγνωση και την παρακολούθηση φλεγμονωδών καταστάσεων (Larić, et al., 2020). Έτσι λοιπόν γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι όπως και στη CRP δεν μπορεί να τεθεί η διάγνωση της IBD από την ΤΚΕ. Ωστόσο είναι ένας αξιόπιστος δείκτης φλεγμονής.

### **Μέσος όγκος αιμοπεταλίων**

Ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV ή Mean Platelet Volume) δηλώνει τον μέσο όρο του μεγέθους των αιμοπεταλίων. Το μέγεθος των αιμοπεταλίων συνδέεται στενά με τη λειτουργία τους (Martin, et al., 1983) και φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητος δείκτης από τον αριθμό των αιμοπεταλίων για πολλές καταστάσεις. Σύμφωνα με έρευνα που έγινε το

2001 το μέγεθος των αιμοπεταλίων φαίνεται να επηρεάζεται από τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου χωρίς ακόμα να είναι γνωστός ο μηχανισμός που οδηγεί εκεί, ωστόσο πιστεύεται ότι ίσως σχετίζεται με τη διαταραχή δημιουργίας θρόμβου όταν λαμβάνει χώρα η φλεγμονή. Οι ερευνητές βρήκαν ότι ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων ήταν σημαντικά μειωμένος σε ασθενείς με ενεργή ελκώδη κολίτιδα σε σύγκριση με ανενεργή νόσο και σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους. Ομοίως μειωμένο MPV παρατηρήθηκε και σε ασθενείς με ενεργή νόσο του Crohn σε σύγκριση με ανενεργή και με υγιείς ανθρώπους. Ο MPV βρέθηκε να είναι αντιστρόφως ανάλογος με τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, και την ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (Kapsoritakis, et al., 2001). Ωστόσο μία άλλη έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2010 δεν έδειξε κάποια σχέση μεταξύ αυτού του δείκτη και την κατάσταση της νόσου του Crohn (Zubcevic, et al., 2010).

### **Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων**

Το εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW ή red cell distribution width) δηλώνει τη διακύμανση του μεγέθους και του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα. Είναι μια πραγματική απεικόνιση της μεταβλητότητας και της ετερογένειας του μεγέθους των ερυθροκυττάρων (Katsaros, et al., 2020). Οι Song et al. σε έρευνα που πραγματοποίησαν βρήκαν ότι η CRP, η ΤΚΕ και η RDW αυξάνονται στις IBD (Song, et al., 2012).

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί που προσπαθούν να εξηγήσουν γιατί η RDW είναι αυξημένη στην ενεργό IBD και πώς αυτό σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου. Οι πιο πιθανές από αυτές είναι η αναιμία, και ιδιαίτερα η σιδηροπενική, καθώς και η επίδραση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες στη φυσιολογική διαδικασία της ερυθροποίησης (Katsaros, et al., 2020).

Στις αιτίες της αναιμίας συμπεριλαμβάνονται η συνεχής μικροσκοπική ή μακροσκοπική απώλεια αίματος από τον εντερικό βλεννογόνο που έχει δημιουργήσει έλκη, τα διατροφικά ελλείμματα βιταμινών και μετάλλων (σίδηρος, φυλλικό οξύ, B12) λόγω μειωμένης πρόσληψης ή απορρόφησης και τέλος οι επιδράσεις της φαρμακευτικής αγωγής (Gomollón & Gisbert, 2009). Η τιμή RDW επηρεάζεται άμεσα και στη συνέχεια αυξάνεται λόγω της σιδηροπενικής αναιμίας, καθώς και λόγω έλλειψης B12 και φυλλικού οξέος. Γενικά είναι γνωστό ότι ο βαθμός και η σοβαρότητα της αναιμίας τόσο στη νόσο του Crohn όσο και στην ελκώδη κολίτιδα συνδέονται με τη δραστηριότητα της νόσου (Katsaros, et al., 2020).

Λόγω της χρόνιας φλεγμονής και των κυτοκινών που παράγονται (ιντερλευκίνη-1, ιντερλευκίνη-6, παράγοντας νέκρωσης όγκων-α, ιντερφερόνη-γ) μπορεί να παραχθεί λιγότερη ποσότητα ερυθροποιητίνης από το φυσιολογικό, να προκληθούν αλλαγές στη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, να υπάρχει μειωμένη ανταπόκριση του μυελού των οστών σε ερυθροποιητίνη και προβλήματα στον μεταβολισμό του σιδήρου. Όλα αυτά μαζί έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταράσσοντας τη διαδικασία της αιμοποίησης (Weiss & Goodnough, 2005) (Price & Schrier, 2010).

### **Ο ενεργοποιημένος αναστολέας της ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη (TAFIa)**

Ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το 1989 σε ανθρώπινο ορό αίματος (Hendriks, et al., 1989). Κωδικοποιείται από το γονίδιο CPB2 το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13 και έχει 11 εξώνια (Tsai & Drayna, 1992). Ο αναστολέας της ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη (TAFI ή Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor) ενεργοποιείται από τη θρομβίνη και την θρομβομοδουλίνη. Έτσι δημιουργείται ο ενεργοποιημένος αναστολέας της ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη (TAFIa), μια εξαρτώμενη από ψευδάργυρο μεταλλοκαρβοξυπεπτιδάση. Ο TAFIa δρα αποκόπτοντας τις C τελικές λυσίνες του ινώδους από τα οποία συνδέεται με το πλασμινογόνο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εμπόδιση της ινωδολυτικής δραστηριότητας όπως άλλωστε μαρτυράει και το όνομά του (Sillen & Declerck, 2021).

Ο TAFI συντίθεται κυρίως στο ήπαρ ως προένζυμο που περιέχει 423 αμινοξέα και μετά από επεξεργασία εκκρίνεται στην κυκλοφορία του αίματος ως προένζυμο μοριακού βάρους 56 kDa (Eaton, et al., 1991). Η συγκέντρωσή του στο αίμα κυμαίνεται από 4 έως 15 μg/mL (Sillen & Declerck, 2021). Εκτός από το ήπαρ, παράγεται και από μεγακαρυοκύτταρα (την πρόδρομη μορφή των αιμοπεταλίων όπως προαναφερθηκε) και απελευθερώνεται κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από τη θρομβίνη, τη διφωσφορική αδενοσίνη και το κολλαγόνο (Mosnier, et al., 2003).

Η πρώτη μελέτη που έδειξε συσχέτιση του TAFI με τις φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου δημοσιεύτηκε το 2012. Έγινε σε 50 ασθενείς με νόσο του Crohn και 55 με ελκώδη κολίτιδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συγκέντρωση του TAFIa στο πλάσμα ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με CD σε σχέση ασθενείς με UC. Από την άλλη, η δραστη-

ριότητα της ελώδους κολίτιδας συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα TAFIa κάτι που δεν παρατηρήθηκε στην νόσο του Crohn (Owczarek, et al., 2012). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ίσως να είναι ένας πιθανός βιοδείκτης, ωστόσο πρέπει να ερευνηθεί περαιτέρω ο ρόλος του στην IBD.

## **Ουσία P**

Η ουσία P είναι πεπτίδιο που ανακαλύφθηκε το 1931 στον εγκέφαλο και τα εκχυλίσματα του εντέρου των υποειδών (Von Euler & Gaddum, 1931). Κωδικοποιείται από το γονίδιο TAC1 (βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7 στον άνθρωπο) και είναι μέλος της οικογένειας των ορμονών της ταχυκίνης (Severini, et al., 2002). Εκφράζεται από πολλούς τύπους κυττάρων και πιο συγκεκριμένα από νευρώνες, μικρογλοία, επιθηλιακά, ενδοθηλιακά, T λεμφοκύτταρα, δενδριτικά και ηωσινόφιλα. Εκφράζεται επίσης από ορισμένα βλαστοκύτταρα και προγονικά κύτταρα. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει τη συμμετοχή της ουσίας σε μια ευρεία ποικιλία φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών λειτουργιών (Mashaghi, et al., 2016).

Έρευνα που έγινε σε 61 πάσχοντες από ελκώδη κολίτιδα και 66 ανθρώπους με νόσο Crohn έδειξε ότι η συγκέντρωση της ουσίας στον ορό αυξάνεται απότομα σε σύγκριση με το φυσιολογικό. Έτσι η ουσία P συσχετίστηκε με τη δραστηριότητα της UC. Παρατηρήθηκε μείωση της συγκέντρωσης αμέσως αφού επήλθε ενδοσκοπική και κλινική ύφεση. Ωστόσο, δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ της ενεργούς και της ανενεργούς CD (Tavano, et al., 2012).

## **Διαλυτός υποδοχέας ενεργοποίησης που εκφράζεται σε μυελοειδή κύτταρα-1**

Ο υποδοχέας ενεργοποίησης που εκφράζεται στα μυελοειδή κύτταρα-1 (TREM-1 ή Triggering receptor expressed on myeloid cells-1) είναι ένα μέλος της υπεροικογένειας ανοσοσφαιρινών και εκφράζεται στην επιφάνεια ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων και μακροφάγων. Η ενεργοποίηση του TREM-1 οδηγεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών, αυξάνει την έκφραση συνδιεγερτικών μορίων και προκαλεί αποκοκκίωση ουδετερόφιλων και φαγοκυτταρική δραστηριότητα. Ταυτόχρονα, η ενζυματική διάσπαση του TREM-1 έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα της διαλυτής

μορφής του TREM-1 (sTREM-1) (Patoulías, et al., 2018). Μολυσματικά/φλεγμονώδη ερεθίσματα οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής αυτού του υποδοχέα, επομένως μπορεί να αποτελέσει πολύτιμη διαγνωστική παράμετρο κατά την παρακολούθηση τέτοιων καταστάσεων (Cabral, et al., 2021).

Έρευνες που είχαν γίνει παλαιότερα δεν έδειξαν αυξημένη έκφραση αυτού του υποδοχέα σε δείγματα ιστών από άτομα με μη λοιμώδεις φλεγμονώδεις ασθένειες. Ωστόσο αρκετές νεότερες μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η έκφραση TREM-1 είναι αυξημένη σε ασθενείς με IBD και μπορεί να συσχετιστεί με τη δραστηριότητα της κλινικής νόσου. Επίσης σε έρευνα που έγινε το 2012 σε 85 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 34 ασθενείς με νόσο Crohn, βρέθηκε ότι ο διαλυτός υποδοχέας ενεργοποίησης που εκφράζεται σε μυελοειδή κύτταρα-1 (sTREM-1) σχετίζεται σημαντικά με τη βαθμολογία ενδοσκοπικής δραστηριότητας της ελκώδους κολίτιδας, γεγονός που υποδεικνύει ότι μπορεί να είναι ένας βιοδείκτης για την αξιολόγηση της ενδοσκοπικής δραστηριότητας για την ελκώδη κολίτιδα. Όσον αφορά τη νόσο Crohn δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ αυτής και του sTREM-1 (Jung, et al., 2012).

### **Αντιουδετεροφιλικά αντισώματα (ANCA)**

Τα αντιουδετεροφιλικά αντισώματα (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibodies ή ANCA) είναι αυτοαντισώματα, κυρίως IgG, που στρέφονται κατά των πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων και των μονοκυττάρων. Ανάλογα με το μοτίβο χρώσης στα σταθεροποιημένα με αλκοόλη ουδετερόφιλα, τα ANCA ταξινομούνται ως διάχυτα κυτταροπλασματικά (c-ANCA), περιπυρηνικά (p-ANCA) και άτυπα (a-ANCA). Από το p-ANCA αναγνωρίζεται κυρίως η μυελοϋπεροξειδάση (MPO). Άλλα αυτοαντιγόνα που αναγνωρίζει το p-ANCA είναι η ελαστάση ουδετερόφιλων, η λακτοφερρίνη, η καταλάση και λυσοζύμη κ.α (Savige, et al., 2005).

Μελέτη του 2010, που έγινε στην Κίνα χρησιμοποιώντας δείγμα αίματος από 54 πάσχοντες από CD, 152 πάσχοντες από UC και 60 ασθενείς με άλλες γαστρεντερολογικές παθήσεις, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα p-ANCA είναι ανεβασμένα σε ασθενείς με IBD, με ευαισθησία 43,3% και ειδικότητα 96,3% (Zhou, et al., 2010).



## **MicroRNA**

Τα microRNA (miRNAs) είναι μικρά ρυθμιστικά RNA (περίπου 22 νουκλεοτίδια) που δεν κωδικοποιούν αλλά εμπλέκονται στην αρνητική μεταμεταγραφική ρύθμιση των mRNA-στόχων. Βρίσκονται σε φυτά, ζώα και κάποιους ιούς. Περισσότερο από το 30% των ανθρώπινων γονιδίων ρυθμίζονται από miRNAs με τη σημαντικότερη λειτουργία τους να είναι η αποικοδόμηση των mRNA στόχων. Λόγω της υψηλής ομοιότητας και δέσμευσης σε διαφορετικές αλληλουχίες στο mRNA, κάθε miRNA μπορεί να καταστείλει πολλούς στόχους mRNA και ένα mRNA μπορεί να στοχευτεί από πολλά miRNA. Γενικότερα, συμμετέχουν στη ρύθμιση σχεδόν κάθε πτυχής της κυτταρικής φυσιολογίας (πχ τη διαφοροποίηση των κυττάρων, την απόπτωση ή την άμυνα κατά των ιών) αλλά πιο πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος δηλαδή εμπλέκονται στην διαφοροποίηση και στην επιβίωση των ανοσοκυττάρων, στην παραγωγή αντισωμάτων και στην απελευθέρωση των φλεγμονωδών μεσολαβητών. Τα επίπεδα των miRNA μπορεί να διαταραχθούν λόγω διάφορων ασθενειών όπως είναι η αρρυθμία, η σχιζοφρένεια, ο καρκίνος και διάφορες ασθένειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό (Tomankona, et al., 2012).

Για τις ανάγκες έρευνας που δημοσιεύτηκε το 2011 λήφθηκε δείγμα αίματος από ασθενείς με ενεργό CD και ανενεργό CD, ενεργό UC και ανενεργό UC και φυσιολογικούς υγιείς ενήλικες. Βρέθηκε ότι πέντε miRNAs αυξήθηκαν σημαντικά και δύο miRNA (149\* και miRplus-F1065) μειώθηκαν σημαντικά στο αίμα ασθενών με ενεργή CD σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Όσον αφορά την ελκώδη κολίτιδα, δώδεκα miRNAs αυξήθηκαν σημαντικά και το miRNA-505 μειώθηκε σημαντικά στο αίμα ασθενών με ενεργή UC σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Τέλος συγκρίνοντας τις δύο παθήσεις μεταξύ τους, δέκα miRNAs αυξήθηκαν σημαντικά και ένα miRNA μειώθηκε σημαντικά στο αίμα ασθενών με ενεργή UC σε σύγκριση με ασθενείς με ενεργή CD (Wu, et al., 2011).

### **Ποσοτική ανοσοχημική εξέταση κοπράνων**

Η ανοσοχημική εξέταση κοπράνων (Fecal Immunochemical Test ή FIT) είναι μια ανοσολογική εξέταση που αποτελείται από μονοκλωνικά ή πολυκλωνικά αντισώματα που στρέφονται κατά της ανθρώπινης σφαιρίνης. Έτσι με αυτήν την εξέταση ανιχνεύεται η

ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη και άρα το αίμα που ενδεχομένως να υπάρχει στα κόπρανα των εξεταζόμενων. Η ποσοτική FIT μπορεί να ποσοτικοποιήσει το αίμα των κοπράνων δίνοντας τη συγκέντρωσή του (Telford, et al., 2016).

Το 2013 μια ομάδα ερευνητών πήρε δείγμα κοπράνων από 152 ασθενείς με UC οι οποίοι υποβλήθηκαν και σε κολonosκόπηση. Στα δείγματα πραγματοποιήθηκε ποσοτική εξέταση κοπράνων. Το αποτέλεσμα ήταν ότι η συγκεκριμένη εξέταση είναι δυνατό να απεικονίσει αποτελεσματικά και μη επεμβατικά την επούλωση του βλεννογόνου του εντέρου ανθρώπων με ελκώδη κολίτιδα. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της FIT έφτανε έως και 92% και 71% αντίστοιχα όταν το κατώφλι ήταν μικρότερο από 100 ng/mL (Nakarai, et al., 2013).

Αυτή η εξέταση έχει δύο πολύ σημαντικά πλεονεκτήματα. Πρώτον, το FIT είναι αρκετά φθηνό και διαθέσιμο παγκοσμίως. Επειδή η παρακολούθηση της IBD πρέπει να λαμβάνει χώρα περιοδικά κατά τη διάρκεια των ετών της πορείας της νόσου κάθε ασθενούς, το ποσά που θα έπρεπε να καλύψουν οι πάσχοντες για την παρακολούθηση της νόσου θα ήταν μεγάλα. Κάτι που περιορίζεται με αυτήν την εξέταση. Επομένως, το FIT συμφέρει περισσότερο από οικονομικής άποψης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε ασθενείς με IBD. Δεύτερον, τα αποτελέσματα της εξέτασης βγαίνουν εύκολα και γρήγορα. Τα δείγματα κοπράνων μπορούν να αναλυθούν αυτοματοποιημένα, χωρίς να απαιτούνται ιδιαίτερες ενέργειες από τους υπαλλήλους του εκάστοτε εργαστηρίου και τα αποτελέσματα μπορούν να είναι διαθέσιμα μέσα σε λίγα λεπτά. Το μόνο μειονέκτημα της εξέτασης είναι πολλές φορές η απροθυμία από κάποιους ασθενείς να συλλέξουν και να προσκομίσουν στο εργαστήριο δείγμα κοπράνων (Dai, et al., 2018).

### **Ουδετεροφιλική Ελαστάση**

Η ουδετεροφιλική ελαστάση (Polymorphonuclear elastase ή PMN elastase) είναι πρωτεάση σερίνης μοριακού βάρους 29,5 kDa και εντοπίζεται στα πρωτογενή κοκκία των ουδετερόφιλων (σε υψηλές συγκεντρώσεις ανά κόκκο). Είναι ικανό να διασπάσει ουδέτερα, μη αρωματικά διπεπτίδια και άρα ένα μεγάλο σύνολο πρωτεϊνών (Voynow & Shinbashi, 2021). Κωδικοποιείται από το γονίδιο ELA2 το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19 (Korkmaz, et al., 2010). Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη θανάτωση μικροοργανισμών και στην αλλοίωση των ιστών υπό φλεγμονώδεις καταστάσεις (Pulford, et al., 1988).

Μπορεί να μετρηθεί ως σύμπλοκο συνδεδεμένη με α1-αντιθρυψίνη (α1-AT) ή μόνη της στα κόπρανα (Adeyemi & Hodgson, 1992). Το σύμπλεγμα α1-AT/ελαστάσης δεν μπορεί να ανιχνευθεί στα κόπρανα υγιών ατόμων (Sugi, et al., 1996). Είναι σταθερή για τέσσερις ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου. Η συγκέντρωση της PMN ελαστάσης είναι αυξημένη στις IBD, ιδιαίτερα όταν υπάρχει η βάβη στο κόλον. Οι ασθενείς με ενεργό IBD έχουν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις ελαστάσης PMN κοπράνων από εκείνους με ανενεργό IBD ή σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Για τη διάκριση μεταξύ φλεγμονωδών νόσων εντέρου και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου η ευαισθησία της εξέτασης είναι 84% και η ειδικότητα 87% (Langhorst, et al., 2008). Επίσης, η PMN ελαστάση των κοπράνων έχει συσχετιστεί με την ενδοσκοπικά αξιολογούμενη σοβαρότητα της εντερικής φλεγμονής (Silberer, et al., 2005).

### **Λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετερόφιλων**

Η λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετερόφιλων (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin ή NGAL λίποκαλίνη) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη 25 kDa. Εκφράζεται σε διάφορους τύπους κυττάρων (ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα, λιποκύτταρα, κύτταρα γαστρεντερικού επιθηλίου, αναπνευστικής και ουρογεννητικής οδού) (Dai, et al., 2018). Έχει βακτηριοστατική δράση καθώς είναι μια αντιμικροβιακή πρωτεΐνη που δεσμεύει τον σίδηρο (Flo, et al., 2004).

Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη NGAL, είναι το LCN2 και είναι ένα από τα πιο υπερεκφρασμένα γονίδια στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου σε άτομα με CD και UC σε σύγκριση με υγιή άτομα (Østvik, et al., 2013). Μελέτη που δημοσιεύτηκε το 1999 πρότεινε ότι ίσως η NGAL κοπράνων να μπορεί να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης των IBD (Nielsen, et al., 1999). Επειδή η NGAL εκφράζεται έντονα στη στιβάδα των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου κατά τη διάρκεια της φλεγμονής η NGAL των κοπράνων θα μπορούσε να είναι ένας καλός υποψήφιος δείκτης για τη διάγνωση των IBD (Dai, et al., 2018).

### **Συμπεράσματα**

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου είναι χρόνιες και προκαλούν πεπτικές διαταραχές και φλεγμονή στον εντερικό σωλήνα. Είναι δύο. Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα. Και στις δύο ασθένειες το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στα βακτήρια του αυ-

λού προκαλώντας έτσι την φλεγμονή. Οι αιτίες ακόμα δεν είναι πλήρως γνωστές όμως είναι ευρέως αποδεκτό από την επιστημονική κοινότητα ότι ευθύνεται ένας συνδυασμός γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, η πλούσια εντερική χλωρίδα και φυσικά η μη φυσιολογική απόκριση του ανοσοποιητικού. Η CD προσβάλλει όλο το έντερο αλλά συνηθέστερα τον ειλέο ενώ η UC προσβάλλει αποκλειστικά το βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται κυρίως είναι κράμπες και πόνος στην κοιλιά, διάρροια, πυρετό, κόπωση, μειωμένη όρεξη. Η διάγνωση περιλαμβάνει κλινικές, ιστολογικές, βιοχημικές και ενδοσκοπικές εξετάσεις. Η θεραπεία στοχεύει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων κυρίως, στην επούλωση των ιστών, στη διατήρηση της ύφεσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις το χειρουργείο είναι απαραίτητο.

Οι βιοχημικές εξετάσεις που γίνονται είναι οι εξής. Η CRP, πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται από τα ηπατοκύτταρα ως αντίδραση του οργανισμού στη φλεγμονή. Αν και δεν είναι ειδικός δείκτης έχει καλή συσχέτιση με ενδοσκοπικά ευρήματα. Η καλπροτεκτίνη κοπράνων, πρωτεΐνη της οικογένειας S100, δεσμεύει το ασβέστιο και τον ψευδάργυρο. Είναι ανάλογη της έκτασης της φλεγμονής. Έχει υψηλή ευαισθησία και μέτρια ειδικότητα. Είναι ταχύτερη, φθηνότερη και πιο φιλική για τον ασθενή από τις ενδοσκοπικές εξετάσεις. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαφοροποίηση του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου. Η λακτοφερίνη κοπράνων είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία αυξάνεται στις IBD με την τιμή του κατωφλιού να ορίζεται στα 7,25 μg/g σύμφωνα με μία έρευνα. Η νεοπτερίνη στα κόπρανα φαίνεται επίσης να είναι αυξημένη σε ενεργή και ανενεργή νόσο. Άλλη ουσία που αυξάνεται κατά τη νόσηση είναι η S100A12 ή κολγκρανουλίνη C, η οποία παράγεται από τον φλεγμαίνοντα ιστό γεγονός που την κάνει ιδιαίτερα χρήσιμη προσδίδοντας υψηλή ειδικότητα για διάγνωση ενεργής νόσου. Μελέτη που έγινε το 2011 έδειξε ότι η απαμινάση της αδενοσίνης αυξάνεται σε ασθενείς με ενεργή CD και μειώνεται όταν η κατάσταση του ασθενή βελτιώνεται και αυτός γίνεται κλινικά σταθερός. Επίσης αυξημένη φαίνεται να είναι και η LBP ορού σε αντίθεση με την CD14 η οποία μειώνεται σε ασθενείς με ενεργή και ανενεργή CD. Επίσης, το διαλυτό ST2 αυξάνεται στην UC και σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου έχοντας 83,3% ειδικότητα και ευαισθησία. Το μονοξείδιο του αζώτου αυξάνεται στον ορό σε άτομα με ενεργή νόσο, με το κατώφλι στην ενεργό CD να ορίζεται στα 14,01 μmol/L και στην ενεργό UC στα 17,39 μmol/L. Ένας ακόμα δείκτης που αυξάνεται είναι η αγγειογενίνη η οποία διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η M2-PK, ένζυμο γλυκολυτικής οδού που

επίσης αυξάνεται σε ασθενείς με IBD βοηθώντας επίσης στη διαφορική διάγνωση μεταξύ IBD και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Τέλος, η λυσοζύμη αυξάνεται και αυτή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με UC.

Άλλοι βιοδείκτες οι οποίοι δεν ανήκουν στις βιοχημικές εξετάσεις είναι ενδεικτικά οι παρακάτω. Η ΤΚΕ είναι γνωστό ότι αυξάνεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων σύμφωνα με κάποιες μελέτες φαίνεται ότι είναι μειωμένος σε ασθενείς με ενεργή IBD σε σύγκριση με ανενεργή νόσο και υγιείς ανθρώπους. Ωστόσο μελέτη του 2010 δεν έδειξε κάποια σύνδεση μεταξύ του MPV με τη νόσο του Crohn. Το RDW φαίνεται επίσης ότι αυξάνεται σε ανθρώπους με ενεργό IBD. Επιπλέον η συγκέντρωση του TAFIa στο πλάσμα φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε άτομα που πάσχουν από CD σε σχέση με UC ενώ πρέπει να ερευνηθεί περισσότερο η σχέση της ουσίας αυτής με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου. Η ουσία P η οποία είναι πεπτίδιο επίσης αυξάνεται κατά τη νόσηση. Νεότερες μελέτες δείχνουν ότι το γονίδιο που κωδικοποιεί τον TREM-1, μέλος της οικογένειας των ανοσοσφαιρινών, υπερεκφράζεται σε άτομα που πάσχουν από IBD, ενώ μελέτη του 2012 έδειξε ότι η διαλυτή μορφή του σχετίζεται με τη βαρύτητα των ενδοσκοπικών ευρημάτων στην ελκώδη κολίτιδα. Σχέση που δεν βρέθηκε και για τη νόσο του Crohn. Τα περιπυρηνικά αντιουδετεροφιλικά αντισώματα (αυτοαντισώματα έναντι των πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος) ομοίως αυξάνονται έχοντας ευαισθησία 43,3% και ειδικότητα 96,3%. Άλλος βιοδείκτης είναι διάφορα miRNAs εκ των οποίων η συγκέντρωση κάποιων αυξάνεται και άλλων μειώνεται στις IBD. Επιπλέον, η ουδετεροφιλική ελαστάση (μια πρωτεάση σερίνης) είναι αυξημένη σε ανθρώπους με ενεργό IBD σε σύγκριση με ανενεργό και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και αυτή για τον διαχωρισμό IBD από το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου με ευαισθησία 84% και ειδικότητα 87%. Μπορεί όμως και να ανιχνευθεί ως σύμπλοκο συνδεδεμένη με α1-αντιθρυψίνη στα κόπρανα το οποίο δεν υπάρχει στα περιττώματα υγιών ανθρώπων. Ακόμα, το γονίδιο της λιποκαλίνης σχετιζόμενη με ζελατινάση των ουδετερόφιλων φαίνεται να υπερεκφράζεται σε κύτταρα του βλεννογόνου του παχέος εντέρου ασθενών. Τέλος, η ποσοτική ανοσοχημική εξέταση κοπράνων, μια ανοσολογική εξέταση που ανιχνεύει την αιμοσφαιρίνη και άρα το αίμα στα κόπρανα βρέθηκε από μελέτη να έχει ευαισθησία 92% και ειδικότητα 71%. Τα αποτελέσματά της βγαίνουν εύκολα και γρήγορα.

Αν και πολλοί από αυτούς τους βιοδείκτες είναι αρκετά υποσχόμενοι για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της πορείας αλλά και της θεραπείας των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, η ανάγκη για περισσότερη έρευνα για τη χρήση τους στην κλινική παρακολούθηση κρίνεται επιτακτική. Η κλινική εφαρμογή τους απέχει πολύ από την πραγματικότητα προς το παρόν. Οι βιοδείκτες που σήμερα χρησιμοποιούνται για τις IBD είναι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη CRP, η ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ) τα περιπυρηνικά αντιουδετεροφιλικά αντισώματα (pANCA) και η καλπροτεκτίνη κοπράνων (Fengming & Jianbing, 2014).

## Αναφορές

- Fengming, Y. & Jianbing, W., 2014. Biomarkers of Inflammatory Bowel Disease. *Disease Markers*, 19 Μάιος.
- Manolakis, A., Kapsoritakis, A., Tiaka, E. & Potamianos, S., 2011. Calprotectin, calgranulin C, and other members of the s100 protein family in inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*, Ιούνιος, 56(6), pp. 1601-1611.
- Nancey, S. και συν., 2013. Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, Μάρτιος, 47(3), pp. 246-251.
- Nehring, S., Goyal, A. & Patel, B., 2021. *C Reactive Protein*, s.l.: StatPearls.
- Vanderschueren, S. και συν., 2006. Extremely elevated C-reactive protein. *European Journal of Internal Medicine*, Οκτώβρης, 17(6), pp. 430-433.
- Abe, H. και συν., 1991. Heat Stability of Bovine Lactoferrin at Acidic pH. *Journal of Dairy Science*, Ιανουάριος, 74(1), pp. 65-71.
- Abreu, M. & Harpaz, N., 2007. Diagnosis of Colitis: Making the Initial Diagnosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Μάρτιος, 5(3), pp. 295-301.
- Adeyemi, E. & Hodgson, H., 1992. Faecal elastase reflects disease activity in active ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 27(2), pp. 139-42.
- Aggarwal, V. και συν., 2017. Role of capsule endoscopy and fecal biomarkers in small-bowel Crohn's disease to assess remission and predict relapse. *Gastrointestinal Endoscopy*, Δεκέμβριος, 86(6), pp. 1070-1078.
- Agrawal, M., Spencer, E., Colombel, J.-F. & Ungaro, R., 2021. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology*, Ιούλιος, 161(1), pp. 47-65.
- Ananthakrishnan, A. και συν., 2012. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 6 Μάρτιος, 156(5), pp. 350-359.
- Andersson, R., Olaison, G., Tysk, C. & Ekblom, A., 2001. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, Μάρτιος, 344(11), pp. 808-814.
- Andersson, R., Olaison, G., Tysk, C. & Ekblom, A., 2003. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*, Ιανουάριος, 124(1), pp. 40-46.
- Annese, V. και συν., 2013. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, Δεκέμβριος, 7(12), pp. 982-1018.

- Annese, V. και συν., 2013. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, Δεκέμβριος, 7(12), pp. 982-1018.
- Anon., χ.χ. Στο: s.l.:s.n.
- Avdagić, N. και συν., 2013. Nitric oxide as a potential biomarker in inflammatory bowel disease. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, Φεβρουάριος, 13(1), pp. 5-9.
- Baert, F. και συν., 2010. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*, Φεβρουάριος, 138(2), pp. 463-468.
- Baumgart, D. & Sandborn, W., 2007. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*, 12 Μάιος, 369(9573), pp. 1575-1664.
- Baumgart, D. & Sandborn, W., 2012. Crohn's disease. *The Lancet*, Νοέμβριος, 380(9853), pp. 1590-1605.
- Ben-Ami Shor, D. και συν., 2016. Does inflammatory bowel disease coexist with systemic lupus erythematosus?. *Autoimmunity Reviews*, Νοέμβριος, 15(11), pp. 1034-1037.
- Bernstein, C. και συν., 2012. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*, Ιανουάριος, 61(4), pp. 622-629.
- Bjarnason, I., 2017. The Use of Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*, Ιανουάριος, 13(1), pp. 53-56.
- Boland, M., 2016. Human digestion--a processing perspective. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, Μάιος, 96(7), pp. 2275-2283.
- Bruneau, S. και συν., 2009. Potential role of soluble ST2 protein in idiopathic nephrotic syndrome recurrence following kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*, Σεπτέμβριος, 54(3), pp. 522-532.
- Burri, E. & Beglinger, C., 2014. The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, Φεβρουάριος, 8(2), pp. 197-210.
- Cabral, J. V. και συν., 2021. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as pediatric sepsis biomarker. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, Μάρτιος, 67(3), pp. 449-453.
- Calabrese, E. και συν., 2016. Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. *Inflammatory Bowel Diseases*, Μάιος, 22(5), pp. 1168-1183.
- Calcerrada, P., Peluffo, G. & Radi, R., 2011. Nitric oxide-derived oxidants with a focus on peroxynitrite: molecular targets, cellular responses and therapeutic implications. *Current Pharmaceutical Design*, Δεκέμβριος, 17(35), pp. 3905-3932.



- Chang, S., Malter, L. & Hudesman, D., 2015. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 28 Οκτώβριος, 21(40), p. 11246–11259.
- Cheifetz, A., 2013. Management of Active Crohn Disease. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 22 Μάιος, 309(20), pp. 2150-2158.
- Chung-Faye, G. και συν., 2007. Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK): a novel marker of intestinal inflammation. *Inflammatory Bowel Diseases*, Νοέμβριος, 13(11), pp. 1374-1378.
- Conway, E. J. & Cooke, R., 1939. The deaminases of adenosine and adenylic acid in blood and tissues. *Biochemical Journal*, Απρίλιος, 33(4), p. 479–492.
- Corte, C. και συν., 2015. Association Between the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) and Outcomes in Acute Severe Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, Μάιος, 9(5), p. 376–381.
- Cristalli, G. και συν., 2001. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors. *Medicinal Research Reviews*, Μάρτιος, 21(2), pp. 105-128.
- Cristalli, G. και συν., 2001. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors. *Medicinal Research Reviews*, Μάρτιος, 21(2), pp. 105-128.
- Crohn, B., Ginzburg, L. & Oppenheimer, G., 1932. REGIONAL ILEITIS: A PATHOLOGIC AND CLINICAL ENTITY. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 15 Οκτώβριος, 99(16), pp. 1323-1329.
- Dai, C., Jiang, M. & Sun, M.-J., 2018. Fecal markers in the management of inflammatory bowel disease. *Postgraduate Medical Journal*, Σεπτέμβριος, 130(7), pp. 597-606.
- Dai, J. και συν., 2007. Relationship between fecal lactoferrin and inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, Δεκέμβριος, 42(12), pp. 1440-1444.
- Danese, S., de la Motte, C. & Fiocchi, C., 2004. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *The American Journal of Gastroenterology*, Μάιος, 99(5), pp. 938-945.
- Danese, S. & Fiocchi, C., 2006. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 14 Αύγουστος, 12(30), pp. 4807-4812.
- de Lange, T., Larsen, S. & Aabakken, L., 2004. Inter-observer agreement in the assessment of endoscopic findings in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterology*, Μάιος.
- Deepak, P. & Bruining, D., 2014. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterology Report*, Αύγουστος, 2(3), p. 169–177.
- Di Ruscio, M. και συν., 2017. Surrogate Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Rivals or Complementary Tools of Fecal Calprotectin?. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19 Δεκέμβριος, 24(1), pp. 78-92.

- Díaz-Jiménez , D. και συν., 2016. Soluble ST2 is a sensitive clinical marker of ulcerative colitis evolution. *BMC Gastroenterology*, Αύγουστος, π. 103.
- Díaz-Jiménez, D. και συν., 2011. Soluble ST2: a new and promising activity marker in ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*, Μάιος, 17(7), pp. 2181-2190.
- Doherty, G., Moss, A. & Cheifetz, A., 2011. Capsule endoscopy for small-bowel evaluation in Crohn's disease. *Gastrointestinal Endoscopy*, Ιούλιος, 74(1), pp. 167-175.
- Du, L. & Ha, C., 2020. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Clinics of North America*, Δεκέμβριος, 49(4), pp. 643-654.
- Eaton, D. και συν., 1991. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *Journal of Biological Chemistry*, Νοέμβριος, 266(32), pp. 21833-21838.
- Eliakim, R., 2013. Video capsule endoscopy of the small bowel. *Current Opinion in Gastroenterology*, Μάρτιος, 29(2), pp. 133-139.
- Fagerhol, M., Dale, I. & Anderson, T., 1980. Release and Quantitation of a Leucocyte Derived Protein (L1). *Scandinavian Journal of Haematology*, Δεκέμβριος, 24(5), pp. 393-398.
- Feuerstein, J. & Cheifetz , A., 2017. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, Ιούλιος, 92(7), pp. 1088-1103.
- Flo, T. και συν., 2004. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*, Δεκέμβριος, 432(7019), pp. 917-921.
- Flynn, S. & Eisenstein, S., 2019. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surgical Clinics of North America*, Δεκέμβριος, 99(6), pp. 1051-1062.
- Furmanski , P. και συν., 1989. Multiple molecular forms of human lactoferrin. Identification of a class of lactoferrins that possess ribonuclease activity and lack iron-binding capacity. *Journal of Experimental Medicine*, 1 Αύγουστος, 170(2), pp. 415-429.
- Gajendran, M. και συν., 2019. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month*, Δεκέμβριος, 65(12).
- Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. & Hashash, J., 2018. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, Φεβρουάριος, 64(2), pp. 20-57.
- García-Montoya, I. A., Cendón, T. S., Arévalo-Gallegos, S. & Rascón-Cruz, Q., 2012. Lactoferrin a multiple bioactive protein: an overview. *Biochimica et Biophysica Acta*, Μάρτιος, 180(3), pp. 226-236.
- Gilroy, A., MacPherson, B. & Ross, L., 2009. *Βασική περιγραφική ανατομική*. Αθήνα: ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ ΕΠΕ.

Gomollón, F. & Gisbert, J., 2009. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 7 Οκτώβριος, 15(37), pp. 4659-4665.

Goyette, J. & Geczy, C., 2011. Inflammation-associated S100 proteins: new mechanisms that regulate function. *Amino Acids*, Οκτώβριος, 41(4), pp. 821-842.

Gradel, K. και συν., 2009. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*, Αύγουστος, 137(2), pp. 495-501.

Grube, B. και συν., 1994. Lipopolysaccharide binding protein expression in primary human hepatocytes and HepG2 hepatoma cells. *Journal of Biological Chemistry*, Μάρτιος, pp. 8477-8482.

Hamerlinck, F., 1999. Neopterin: a review. *Experimental Dermatology*, Ιούνιος, 8(3), pp. 167-176.

Harries, A., Beeching, N., Rogerson, S. & Nye, F., 1991. The platelet count as a simple measure to distinguish inflammatory bowel disease from infective diarrhoea. *Journal of Infection*, Μάιος, 22(3), pp. 247-250.

Hayakawa, T. και συν., 2009. Lactoferrin in gastrointestinal disease. *Internal Medicine*, 48(15), pp. 1251-1254.

Heida, A., Park, K. T. & van Rheenen, P., 2017. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflammatory Bowel Diseases*, Ιούνιος, 23(6), pp. 894-902.

Hendriks, D., Scharpé, S., van Sande, M. & Lommaert, M. P., 1989. Characterisation of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, Μάιος, 27(5), pp. 277-285.

Henriksen, M. και συν., 2008. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*, Νοέμβριος, 57(11), pp. 1518-1523.

Heresbach, D. και συν., 1996. Are HLA-DR or TAP genes genetic markers of severity in ulcerative colitis?. *Journal of Autoimmunity*, Δεκέμβριος, 9(6), pp. 777-784.

Higuchi, L. και συν., 2012. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *The American Journal of Gastroenterology*, Σεπτέμβριος, 107(9), pp. 1399-1406.

Hirai, Y. και συν., 1990. Concentrations of lactoferrin and iron in human milk at different stages of lactation. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*, Δεκέμβριος, 36(6), pp. 531-544.

Homsak, E. & Gruson, D., 2020. Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases. *Clinica Chimica Acta*, Αύγουστος, pp. 75-87.

- Husain, N. και συν., 2013. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, Μάρτιος, 47(3), pp. 246-251.
- Iyer, S. & Lönnerdal, B., 1993. Lactoferrin, lactoferrin receptors and iron metabolism. *European Journal of Clinical Nutrition*, Απρίλιος, 47(4), pp. 232-441.
- J E , L.-J., 1989. Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*, pp. 2-6.
- Judmaier, G. και συν., 1993. The role of neopterin in assessing disease activity in Crohn's disease: classification and regression trees. *American Journal of Gastroenterology*, Μάιος, 88(5), pp. 706-711.
- Jung, Y. S. και συν., 2012. Correlation between soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) expression and endoscopic activity in inflammatory bowel diseases. *Digestive and Liver Disease*, Νοέμβριος, 44(11), pp. 897-903.
- Kaiser, T. και συν., 2007. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut*, Δεκέμβριος, 56(12), pp. 1706-1713.
- Kane, S. και συν., 2003. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *The American Journal of Gastroenterology*, Ιούνιος, 98(6), pp. 1309-1314.
- Kaplan, G., 2015. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, Δεκέμβριος, 12(12), pp. 720-727.
- Kapsoritakis, A. και συν., 2001. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *The American Journal of Gastroenterology*, Μάρτιος, 96(3), pp. 776-781.
- Karav, S. και συν., 2017. Studying Lactoferrin N-Glycosylation. *International Journal of Molecular Sciences*, Απρίλιος, 18(4), p. 870.
- Katsaros, M., Paschos, P. & Olga , G., 2020. Red cell distribution width as a marker of activity in inflammatory bowel disease: a narrative review. *Annals of Gastroenterology*, Ιούλιος-Αύγουστος, 33(4), p. 348–354.
- Khaki-Khatibi, F. και συν., 2020. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinica Chimica Acta*, Νοέμβριος, Τόμος 510, pp. 556-565.
- Klass, H. & Neale, G., 1978. Serum and faecal lysozyme in inflammatory bowel disease. *Gut*, Μάρτιος, 19(3), pp. 233-239.
- Kolios, G., Valatas, V. & Ward, S., 2004. Nitric oxide in inflammatory bowel disease: a universal messenger in an unsolved puzzle. *Immunology*, Δεκέμβριος, 113(4), pp. 427-437.

- Korkmaz, B., Horwitz, M., Jenne, D. & Gauthier, F., 2010. Neutrophil Elastase, Proteinase 3, and Cathepsin G as Therapeutic Targets in Human Diseases. *Pharmacological Reviews*, Δεκέμβριος, 62(4), p. 726–759.
- Kornbluth, A., Colombel, J., Leighton, J. A. & Loftus, E., 2005. ICCE Consensus for Inflammatory Bowel Disease. *Endoscopy*, 37(10), pp. 1051-1054.
- Kronman, M. και συν., 2012. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*, Μάιος, pp. 794-803.
- Lakatos, P. και συν., 2001. Serum lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are markers of disease activity in patients with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, Μάρτιος, 17(3), pp. 767-777.
- Lamb, C. και συν., 2009. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *British Journal of Surgery*, Ιούνιος, 96(6), pp. 663-674.
- Langhorst, J. και συν., 2008. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *American Journal of Gastroenterology*, Ιανουάριος, 103(1), pp. 162-169.
- Langhorst, J. και συν., 2005. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, Δεκέμβριος, 11(12), pp. 1085-1091.
- Lapić, I., Padoan, A., Bozzato, D. & Plebani, M., 2020. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation. *American Journal of Clinical Pathology*, Ιανουαρίου, 153(1), pp. 14-29.
- Loftus Jr, E., 2014. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, Μάιος, 126(6), pp. 1504-1517.
- Macari, M. & Balthazar, E., 2001. CT of Bowel Wall Thickening. *American Journal of Roentgenology*, Μάιος, 176(5), pp. 1105-1116.
- Magro, F. και συν., 2017. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, Ιούνιος, 11(6), p. 649–670.
- Mahid, S. και συν., 2006. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, Νοέμβριος, 81(11), pp. 1462-1471.
- Mahid, S. και συν., 2006. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, Νοέμβριος, 81(11), pp. 1462-1471.

- Malerba, M. και συν., 2011. Exhaled nitric oxide as a marker of lung involvement in Crohn's disease. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, Οκτώβριος-Δεκέμβριος, 24(4), pp. 1119-1124.
- Maor, I., Rainis, T., Lanir, A. & Lavy, A., 2011. Adenosine deaminase activity in patients with Crohn's disease: distinction between active and nonactive disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, Ιούλιος, 23(7), pp. 598-602.
- Martin, J., Trowbridge, E., Salmon, G. & Plumb, J., 1983. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thrombosis Research*, Δεκέμβριος, 32(5), pp. 443-460.
- Mashaghi, A. και συν., 2016. Neuropeptide Substance P and the Immune Response. *Cellular and Molecular Life Sciences*, Νοέμβριος, p. 4249–4264.
- Meijer, B., Geary, R. & Day, A., 2012. The Role of S100A12 as a Systemic Marker of Inflammation. *International Journal of Inflammation*, Ιούλιος.
- Metz-Boutigue, M. και συν., 1984. Human lactotransferrin: amino acid sequence and structural comparisons with other transferrins. *European Journal of Biochemistry*, 17 Δεκέμβριος, 145(3), pp. 659-676.
- Molodecky, N. και συν., 2012. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, Ιανουάριος, 142(1), pp. 46-54.
- Morowitz, D., Allen, L. & Kirsner, J., 1968. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Annals of Internal Medicine*, Μάιος, 68(5), pp. 1013-1021.
- Mosli, M. και συν., 2015. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology*, Ιούνιος, 110(6), pp. 802-819.
- Mosnier, L. και συν., 2003. Identification of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. *Blood*, 15 Ιούνιος, 101(12), pp. 4844-4846.
- Mowat, C. και συν., 2011. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, Μάιος, 60(5), pp. 571-607.
- Nakarai, A. και συν., 2013. Evaluation of mucosal healing of ulcerative colitis by a quantitative fecal immunochemical test. *American Journal of Gastroenterology*, Ιανουάριος, 108(1), pp. 83-89.
- Nam, S. και συν., 2007. Heat shock protein gene 70-2 polymorphism is differentially associated with the clinical phenotypes of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Ιούλιος, 22(7), pp. 1032-1038.

Nanbo, A., Nishimura, H. & Nagasawa, S., 1997. Lipopolysaccharide binding protein from normal human plasma purified with high efficiency. *Protein Expression and Purification*, Ιούνιος, 10(1), pp. 55-60.

NATIONAL CANCER INSTITUTE, χ.χ. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. [Ηλεκτρονικό]  
Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biomarker>  
[Πρόσβαση 31 Μάρτιος 2022].

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASE, χ.χ. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. [Ηλεκτρονικό]  
Available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/crohns-disease/symptoms-causes>  
[Πρόσβαση 20 Ιούνιος 2022].

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2017. *National Institute of Health*. [Ηλεκτρονικό]  
Available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/crohns-disease/definition-facts#complications>  
[Πρόσβαση 21 Ιούνιος 2022].

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2020. *National Institutes of Health*. [Ηλεκτρονικό]  
Available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/ulcerative-colitis/symptoms-causes>  
[Πρόσβαση 22 Ιούνιος 2022].

Nemetz , A. και συν., 1999. IL1B gene polymorphisms influence the course and severity of inflammatory bowel disease. *Immunogenetics*, Ιούνιος, 49(6), pp. 527-531.

Ng, S. και συν., 2013. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, Απρίλιος, 62(4), pp. 630-649.

Ng, S. και συν., 2017. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*, Δεκέμβριος, 390(10114), pp. 2769-2778.

Nielsen , O. και συν., 1999. Rectal dialysate and fecal concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*, Οκτώβριος, 94(10), pp. 2923-2928.

Ogura, Y. και συν., 2001. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 31 Μάιος, 411(6837), pp. 603-606.

Oikonomou, K. και συν., 2011. Angiogenin, angiopoietin-1, angiopoietin-2, and endostatin serum levels in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, Απρίλιος, 17(4), pp. 963-70.

- Oliveira, S. & Monteiro, I., 2017. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*, 31 Μάιος.
- Østvik, A. και συν., 2013. Expression of Toll-like receptor-3 is enhanced in active inflammatory bowel disease and mediates the excessive release of lipocalin 2. *Clinical & Experimental Immunology*, Σεπτέμβριος, 173(3), pp. 502-511.
- Owczarek, D. και συν., 2012. Activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) is associated with inflammatory markers in inflammatory bowel diseases TAFIa level in patients with IBD. *Journal of Crohn's and Colitis*, Φεβρουάριος, 6(1), pp. 13-20.
- Panes, J. και συν., 2013. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohn's and Colitis*, 1 Αύγουστος, 7(7), pp. 556-585.
- Panés, J. και συν., 2011. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 25 Μάιος, 34(2), pp. 125-145.
- Panes, J., Jairath, V. & Levesque, B., 2017. Advances in Use of Endoscopy, Radiology, and Biomarkers to Monitor Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, Φεβρουάριος, 152(2), pp. 362-373.
- Pathirana, G., Chubb, S. P., Gillett, M. & Vasikaran, S., 2018. Faecal Calprotectin. *Clinical Biochemist Reviews*, Αύγουστος, 39(3), p. 77-90.
- Patoulias, D., Kalogirou, M.-S. & Patoulias, I., 2018. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) and its soluble in the plasma form (sTREM-1) as a diagnostic biomarker in neonatal sepsis. *Folia Medica Cracoviensia*, 58(2), pp. 15-19.
- Petagna, L. και συν., 2020. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*.
- Pola, S. και συν., 2012. Strategies for the care of adults hospitalized for active ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Δεκέμβριος, 10(12), pp. 1315-1325.
- Porter, R., Kalla, R. & Ho, G.-T., 2020. *F1000Research*. [Ηλεκτρονικό]  
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399194/>  
[Πρόσβαση 22 Ιούνιος 2022].
- Potocnik, U., Ferkolj, I., Glavac, D. & Dean, M., 2004. Polymorphisms in multidrug resistance 1 (MDR1) gene are associated with refractory Crohn disease and ulcerative colitis. *Genes and Immunity*, Νοέμβριος, 5(7), pp. 530-539.
- Pous-Serrano, S. και συν., 2017. Correlation between fecal calprotectin and inflammation in the surgical specimen of Crohn's disease. *Journal of Surgical Research*, Ιούνιος, pp. 290-297.



- Prehn, J. & Jirström, E., 2020. Angiogenin and tRNA fragments in Parkinson's disease and neurodegeneration. *Acta Pharmaceutica Sinica*, Απρίλιος, 41(4), pp. 442-446.
- Price, E. & Schrier, S., 2010. *Unexplained aspects of anemia of inflammation*, s.l.: Advances in Hematology.
- Pulford, K. και συν., 1988. Use of monoclonal antibody against human neutrophil elastase in normal and leukaemic myeloid cells.. *Journal of Clinical Pathology*, Αύγουστος, 41(8), p. 853–860.
- Qiu, J. και συν., 1998. Human milk lactoferrin inactivates two putative colonization factors expressed by *Haemophilus influenzae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 13 Οκτώβριος, 95(21), pp. 12641-12646.
- Rubin, D. και συν., 2019. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *American Journal of Gastroenterology*, Μάρτιος, 114(3), pp. 384-413.
- Sairenji, T., Collins, K. & Evans, D., 2017. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Primary care*, Δεκέμβριος, 44(4), pp. 673-692.
- Samuel, S. και συν., 2012. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Νοέμβριος, 10(11), pp. 1253-1259.
- Satsangi, J. και συν., 1996. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *The Lancet*, 4 Μάιος, 340(9010).
- Savige, J., Pollock, W. & Trevisin, M., 2005. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us?. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*, Απρίλιος, 19(2), pp. 263-276.
- Schoepfer, A. & Lewis, J., 2015. Serial fecal calprotectin measurements to detect endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease: is colonoscopic surveillance no longer needed?. *Gastroenterology*, Μάιος, 148(5), pp. 889-892.
- Severini, C. και συν., 2002. The tachykinin peptide family. *Pharmacological Reviews*, Ιούνιος, 54(2), pp. 285-322.
- Sherman, M., Bennett, S., Hwang, F. & Yu, C., 2004. Neonatal small bowel epithelia: enhancing anti-bacterial defense with lactoferrin and *Lactobacillus GG*. *BioMetals*, Ιούνιος, 17(3), pp. 285-289.
- Silberer, H. και συν., 2005. Fecal leukocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Clinical Laboratory*, 51(3-4), pp. 117-1126.
- Sillen, M. & Declerck, P., 2021. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI): An Updated Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, Απρίλιος, 22(7), p. 3670.

Silverberg, M. και συν., 2005. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Σεπτέμβριος, Τόμος 19, pp. 5A-36A.

Sipponen, T. και συν., 2012. Fecal calprotectin and S100A12 have low utility in prediction of small bowel Crohn's disease detected by wireless capsule endoscopy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, Ιούλιος, 47(7), pp. 778-7784.

Song, C. S. και συν., 2012. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*, Απρίλιος, 57(4), pp. 1033-1038.

Spiceland, C. & Lodhia, N., 2018. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. 21 Σεπτέμβριος, 24(35), pp. 4014-4020.

Stamp, G. και συν., 1992. Lysozyme gene expression in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, Αύγουστος, 103(2), pp. 532-538.

Sugi, K., Saitoh, O., Hirata, I. & Katsu, K., 1996. Fecal lactoferrin as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins. *American Journal of Gastroenterology*, Μάιος, 91(5), pp. 927-934.

Summerton, C., Longlands, M., Wiener, K. & Shreeve, D., 2002. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, Αύγουστος, 14(8), pp. 841-845.

Sung, J. και συν., 2012. The use of Pillcam Colon in assessing mucosal inflammation in ulcerative colitis: a multicenter study. *Endoscopy*, Αύγουστος, 44(8), pp. 754-758.

Talstad, I., Rootwelt, K. & Gjone, E., 1973. Thrombocytosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 8(2), pp. 135-138.

Tavano, F. και συν., 2012. Neuroimmune interactions in patients with inflammatory bowel diseases: disease activity and clinical behavior based on Substance P serum levels. *Journal of Crohn's and Colitis*, Ιούνιος, 6(5), pp. 563-570.

Telford, J. και συν., 2016. Performance of a quantitative fecal immunochemical test in a colorectal cancer screening pilot program: a prospective cohort study. *CMAJ Open*, Οκτώβριος-Δεκέμβριος, 4(4).

Tillett, W. & Francis, T., 1930. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *Journal of Experimental Medicine*, Σεπτέμβριος, 52(4), pp. 561-71.

Tishkowsky, K. & Gupta, V., 2022. *Erythrocyte Sedimentation Rate*, s.l.: StatPearls.

Tomankova, T., Petrek, M., Gallo, J. & Kriegova, E., 2012. MicroRNAs: Emerging Regulators of Immune-Mediated Diseases. *Scandinavian Journal of Immunology*, Φεβρουάριος, 75(2), pp. 129-141.

Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F. & Peyrin-Biroulet, L., 2017. Crohn's disease. *The Lancet*, 29 Απρίλιος, 389(10080), pp. 1741-1755.

Tsai, S. P. & Drayna, D., 1992. The gene encoding human plasma carboxypeptidase B (CPB2) resides on chromosome 13. *Genomics*, Οκτώβριος, 14(2), pp. 549-550.

Tung, R. και συν., 1976. Adenosine deaminase activity in chronic lymphocytic leukemia. Relationship to B- and T-cell subpopulations. *Journal of Clinical Investigation*, Μάρτιος, 57(3), pp. 756-761.

Valenzuela, J. E., Ródenas, G. A. & Martínez, A. S., 2019. Use of biomarkers in inflammatory bowel disease. *Medicina clinica*, 18 Απρίλιος, 152(8), pp. 310-316.

Van Assche, G. και συν., 2010. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, Φεβρουάριος, 4(1), pp. 7-27.

van de Logt, F. & Day, A., 2013. S100A12: a noninvasive marker of inflammation in inflammatory bowel disease. *Journal of Digestive Diseases*, Φεβρουάριος, 14(2), pp. 62-67.

Van der Weyden, M. B. & Kelley, W. N., 1976. Human adenosine deaminase. Distribution and properties.. *Journal of Biological Chemistry*, 25 Σεπτέμβριος, 251(18).

Vermeire, S., G, V. A. & Rutgeerts, P., 2006. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys?. *Gut*, Μάρτιος, 55(3), pp. 426-431.

Vieira, A. και συν., 2009. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Research Notes*, 29 Οκτώβριος.

Von Euler, U. & Gaddum, J., 1931. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *The Journal of Physiology*, 6 Ιούνιος, 72(1), pp. 74-87.

Voynow, J. & Shinbashi, M., 2021. Neutrophil Elastase and Chronic Lung Disease. *Biomolecules*, Αύγουστος, 11(8), p. 1065.

Vrabie, R. & Kane, S., 2014. Noninvasive Markers of Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology (NY)*, Σεπτέμβριος, 10(9), p. 576-584.

Weiss, G. & Goodnough, L., 2005. Anemia of chronic disease. *The New England Journal of Medicine*, Μάρτιος, 352(10), pp. 1011-1023.

Widmaier, E., Raff, H. & Strang, K., 2016. *Vander's ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ: ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ*. 2η Ελληνική Έκδοση επιμ. Λευκωσία: BROKEN HILL PUBLISHERS LTD.

Wilks, S., 1859. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Times & Gazette*, Τόμος 2, p. 264.

Wu, F. και συν., 2011. Peripheral blood microRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, Ιανουάριος, 17(1), pp. 241-250.

Yamamoto, T. και συν., 2013. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study. *United European Gastroenterology Journal*, Οκτώβριος, 1(5), pp. 368-374.

Yamamoto, T. & Watanabe, T., 2014. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 7 Ιανουάριος, Τόμος 1, pp. 78-90.

Yanagisawa, K. και συν., 1993. Presence of a novel primary response gene ST2L, encoding a product highly similar to the interleukin 1 receptor type 1. *FEBS Letters*, Φεβρουάριος, 318(1), pp. 83-87.

Zhou, F. και συν., 2010. The prevalence and diagnostic value of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in patients with inflammatory bowel disease in mainland China. *Clinica Chimica Acta*, Οκτώβριος, 411(19-20), pp. 1461-5.

Zubcevic, N., Mesihovic, R. & Zubcevic, S., 2010. Usefulness of laboratory data in estimation of Crohn's disease activity. *Medical Archives*, 64(1), pp. 33-36.

Συλλογικό έργο, 1986. *Εγκυκλοπαίδεια Υγεία*. σ.λ.:ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΔΟΜΙΚΗ.

## **Πηγές Εικόνων**

Εικόνα 1: Widmaier, E., Raff, H. & Strang, K., 2016. *Vander's ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ: ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ*. 2η Ελληνική Έκδοση επιμ. Λευκωσία: BROKEN HILL PUBLISHERS LTD.