

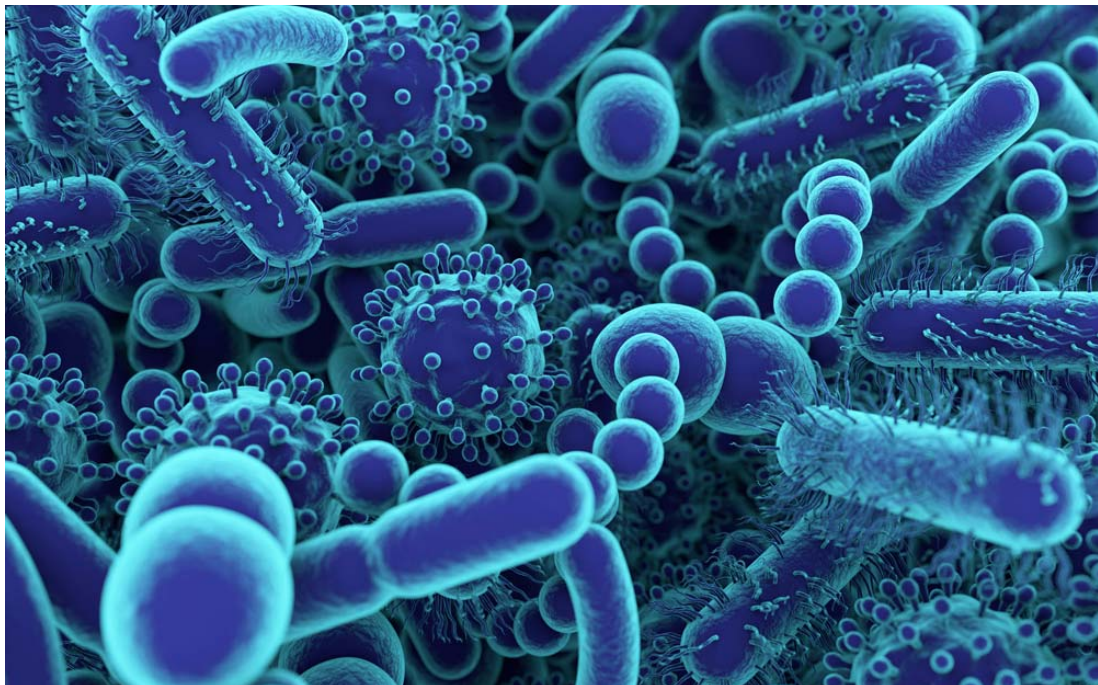


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων



ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Το μικροβίωμα και ο ρόλος του στην άμυνα έναντι των λοιμώξεων



Όνοματεπώνυμο Φοιτητή (ΑΜ)
Χαμακιώτη Αικατερίνη (19678331)



UNIVERSITY OF WEST ATTICA

FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES

THESIS

The microbiome and its role in the defence against infections



NAME OF STUDENT Registration Number

Chamakioti Aikaterini (19678331)

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 08/03/2024

	Όνοματα	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής		
2 ^{ος} Εξεταστής		
3 ^{ος} Εξεταστής		

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Χαμακιώτη Αικατερίνη του Σπυρίδωνος, με αριθμό μητρώου 19678331 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 πολύ το πανεπιστήμιο που μου έδωσε την ευκαιρία να πραγματοποιήσω αυτήν την εργασία, την οικογένεια μου και το φιλικό μου περιβάλλον που με στήριξαν σε όλη την διάρκεια.

Αφιερώσεις

Θα ήθελα να αφιερώσω την παρούσα διπλωματική εργασία στο οικογενειακό και φιλικό μου περιβάλλον, οι οποίοι δεν σταμάτησαν ποτέ να πιστεύουν σε εμένα και στις ικανότητές μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μικροοργανισμοί που κατοικούν στο ανθρώπινο σώμα είναι ένας άγνωστος κόσμος που επηρεάζει καθοριστικά την υγεία μας. Αυτοί οι μικροοργανισμοί περιλαμβάνουν βακτήρια, μύκητες και ιούς που ζουν στο δέρμα, τη στοματική κοιλότητα, το έντερο, το αναπαραγωγικό και το αναπνευστικό σύστημα. Ειδικότερα, το ανθρώπινο μικροβίωμα συμβάλλει στην προστασία και την υποστήριξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Συμμετέχουν επίσης στην παραγωγή βιταμινών και άλλων θρεπτικών συστατικών που είναι ευεργετικά για την υγεία. Μια σειρά ασθενειών και καταστάσεων, όπως οι λοιμώξεις και οι φλεγμονές, συχνά συνδέονται με διαταραχές στην απόκριση του ανθρώπινου μικροβιώματος και του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ουσιώδη για την προστασία του οργανισμού μας από ασθένειες, εξωτερικές απειλές και αναγνωρίζουν και επιτίθενται σε ξένα μικρόβια, όπως ιούς και βακτήρια, προστατεύοντάς μας από αναπτυσσόμενες λοιμώξεις. Μερικά από αυτά είναι τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Τα μόρια MHC (Major Histocompatibility Complex) τύπου 2 είναι βασικά για την ανοσιακή λειτουργία, καθώς βοηθούν τα λεμφοκύτταρα, όπως τα βοηθητικά Τ-κύτταρα, να αναγνωρίσουν και να αντιδράσουν στα αντιγόνα των ξένων μικροβίων. Αυτά τα μόρια παρουσιάζουν τα αντιγόνα από τα ξένα μικρόβια στις επιφάνειες των κυττάρων και στα λεμφοκύτταρα να αναγνωρίσουν τα αντιγόνα αυτά και να λειτουργήσουν για την καταπολέμηση της λοίμωξης. Αυτό το ευαίσθητο οικοσύστημα διαταράσσεται από πολλούς παράγοντες σε διάφορα μέρη του ανθρώπινου σώματος. Οι παράγοντες αυτοί αφορούν την διατροφή, την χρήση αντιβιοτικών, την ποιότητα και τον τρόπο ζωής και την προδιάθεση για γενετικές μεταλλάξεις. Η κατανόηση αυτών των παραγόντων είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη προληπτικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων για την εξισορρόπηση του μικροβιώματος και την προαγωγή της ανθρώπινης υγείας και ευημερίας.

ABSTRACT

Microorganisms inhabiting the human body are an unknown world that decisively affects our health. These microorganisms include bacteria, fungi and viruses that live in the skin, oral cavity, intestine, reproductive and respiratory systems. In particular, the human microbiome contributes to the protection and support of the immune system. They are also involved in the production of vitamins and other nutrients that are beneficial to health. A number of diseases and conditions, such as infections and inflammation, are often associated with disturbances in the human microbiome and immune system response. Immune system cells are essential for protecting our body from disease, external threats and recognize and attack foreign microbes such as viruses and bacteria, protecting us from developing infections. Some of these are T-lymphocytes, macrophages and dendritic cells. MHC (Major Histocompatibility Complex) type 2 molecules are central to immune function, helping lymphocytes, such as helper T-cells, to recognize and react to foreign microbial antigens. These molecules present antigens from foreign microbes on cell surfaces and lymphocytes to recognize these antigens and act to fight the infection. This delicate ecosystem is disturbed by many factors in different parts of the human body. These factors concern diet, antibiotic use, quality and lifestyle and predisposition to genetic mutations. Understanding these factors is critical to developing preventive and therapeutic approaches to balance the microbiome and promote human health and well-being.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας	4
Αφιέρωσεις	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT.....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
1.1 Βακτήρια.....	15
1.1.2 Παθογόνα βακτήρια για τον ανθρώπινο οργανισμό	16
1.1.3 Έρευνα για την βακτηριακή ποικιλότητα	17
1.2. Μύκητες.....	18
1.3. Ιοί.....	20
1.4 ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑ	21
2. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	24
2.1 ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΒΡΕΦΟΥΣ.....	26
2.2 Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ.....	27
2.3 ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	29
2.4 ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ	32
2.4.1 Ανοσολογική επιτήρηση και πρόκληση φλεγμονής.....	35
2.5 ΜΟΡΙΑ ΜHC.....	35
2.5.1 Τρογοκυττάρωση	37
2.5.2 Αντιγονοπαρουσίαση ΜHCII.....	38
3. ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ.....	38
3.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την φυσιολογική μικροβιακή κοινότητα.....	40
3.2 Δερματικό μικροβίωμα και ποικιλομορφία.....	41
3.2.1 <i>Acne vulgaris</i>	42

3.2.2 Ατοπική δερματίτιδα	43
3.2.3 Ψωρίαση.....	45
3.3 Στοματικό μικροβίωμα	46
3.3.1 Ουλίτιδα και περιοδοντίτιδα	47
3.3.2 Στοματική καντιντίαση.....	48
3.3.3 Κακοσμία στόματος	50
3.3.4 Τερηδόνα	51
3.3.5 Στοματικά έλκη.....	53
3.3.6 Καρκίνος στοματικής κοιλότητας	54
3.4 ENΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ.....	55
3.4.1 Σύνδρομο Crohn.....	56
3.4.2 Ελκώδης Κολίτιδα	58
3.4.3 Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου.....	59
3.4.4 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II	61
3.4.5 Παχυσαρκία.....	63
3.4.6 Ρευματοειδής αρθρίτιδα	65
3.4.7 Σκλήρυνση κατά πλάκας	67
3.4.8 Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος.....	69
3.4.9 Άσθμα	70
3.4.10 Καρκίνος παχέος εντέρου	72
3.4.11 Γαστρεντερική λοίμωξη από <i>Clostridium Difficile</i>	73
3.5 ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ	75
3.5.1 ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....	76
3.5.2 Λοιμώξεις ανδρικού ουροποιητικού.....	77
3.5.3 Βακτηριακή κολπίτιδα	78
3.5.4 Φλεγμονώδης νόσος της πύελου	79

3.5.5 Γυναικεία υπογονιμότητα	80
3.5.6 Ενδομητρίωση	81
3.6 Αναπνευστικό μικροβίωμα.....	83
3.6.1 Πνευμονία	84
3.6.2 Βρογχίτιδα	85
3.6.3 Αλλεργικό άσθμα	86
3.6.4 Χρόνια αποφρακτική νόσος	88
3.6.5 Κυστική ίνωση.....	89
3.6.6 Καρκίνος του πνεύμονα.....	90
Συμπεράσματα	92
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	93

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ανθρώπινο μικροβίωμα θα μπορούσε να θεωρηθεί ως όργανο του ανθρώπινου σώματος και αποτελείται από μικροοργανισμούς που υπάρχουν στο ανθρώπινο σώμα όπως είναι τα βακτήρια, οι ιοί, οι μύκητες και τα γονιδιώματά τους. Ο αριθμός τους μπορεί να ξεπερνά κατά 5 με 10 φορές τον αριθμό των ανθρωπίνων κυττάρων. Οι μικροοργανισμοί αυτοί βρίσκονται παντού στο σώμα αλλά οι περισσότεροι βρίσκονται στο έντερο και στο δέρμα. Πολλοί απ' αυτούς, έχει αποδειχθεί, ότι όχι μόνο συνυπάρχουν με το ανθρώπινο σώμα ή είναι αδρανείς, αλλά ρυθμίζουν και καθημερινές λειτουργίες του σώματος, βασικές για την επιβίωση. Η διαταραχή του πληθυσμού τους μπορεί να προκαλέσει διάφορες ασθένειες όπως είναι το άσθμα, ο καρκίνος, ο διαβήτης, η παχυσαρκία, εκζέματα, κολίτιδες, φλεγμονές του εντέρου και καρδιοπάθειες.

Το ανθρώπινο μικροβίωμα αρχίζει να σχηματίζεται από τη γέννα του ανθρώπου, αλλά εκτιμάται ότι σχηματίζεται και πριν από αυτό. Η διαμόρφωση του σχετίζεται με διάφορα γεγονότα που επηρεάζουν τον ανθρώπινο οργανισμό όπως είναι μία ίωση ή γρίπη, καθώς και η χρήση αντιβιοτικών. Το ανθρώπινο μικροβίωμα συναντάται με δύο επιστημονικούς όρους, είτε ως *microbiome* είτε ως *microbiota*. Στον όρο *microbiome* περιλαμβάνονται και τα γονιδιώματά των μικροοργανισμών αυτών ενώ ο όρος *microbiota* αναφέρεται στο σύνολο των μικροοργανισμών που βρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα. Η ανθρώπινη μικροχλωρίδα (*human microbiota*) βρίσκεται σε διάφορα σημεία του σώματος όπως είναι το στόμα, το δέρμα, η αναπνευστική οδός, η γαστρεντερική οδός και ο ουρογεννητικός σωλήνας όπως βρίσκεται και το ανθρώπινο μικροβίωμα (*human microbiome*) με την διαφορά πως το *human microbiome* αναφέρεται στη γενετική σύνθεση των μικροοργανισμών. Οι δύο όροι χρησιμοποιούνται εναλλακτικά στην καθημερινότητα ωστόσο είναι σημαντικό να γίνουν κατανοητοί σε επιστημονικά πλαίσια. (Zin-kun Yu et al, 2021)

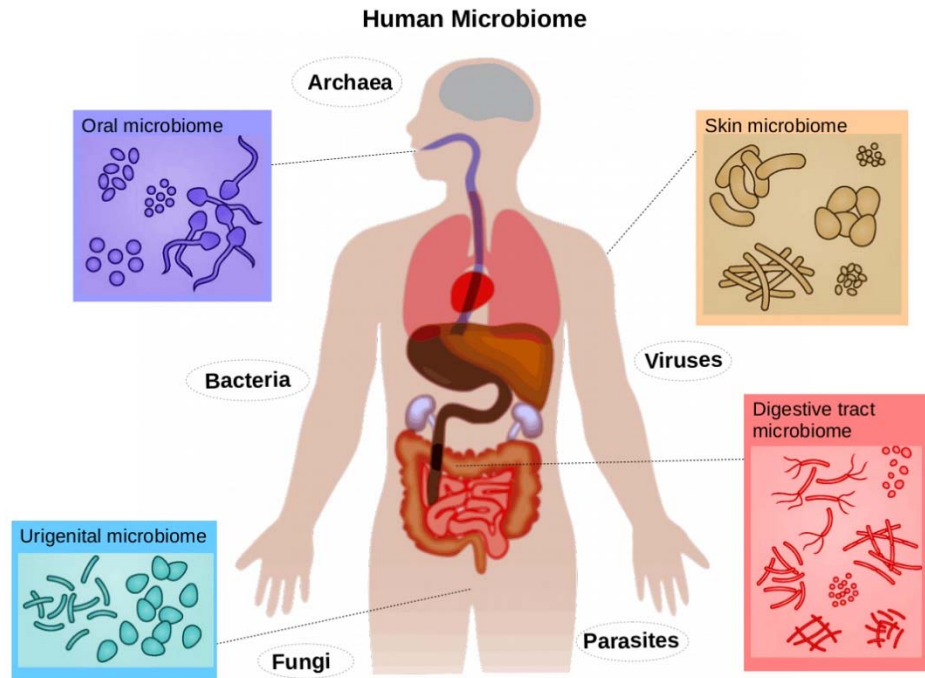
Παρατηρείται ότι το ενδιαφέρον για το ανθρώπινο μικροβίωμα έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια καθώς έχουν εμφανιστεί νέες τεχνολογίες που βοηθούν στην εξακρίβωση πολύπλοκων μικροοργανισμών. Πολλές από τις ιδιότητες των μικροβιακών κοινοτήτων έχουν ανακαλυφθεί μέσα από την αποκρυπτογράφηση του γονιδιώματος τους και των γενετικών πληροφοριών τους και πολλές από αυτές τις λειτουργίες μπορούν να εξηγήσουν πολλές ασθένειες που προκύπτουν από την διαταραχή του μικροβίωματος ενός οργάνου. Μεγάλη ανακάλυψη ήταν η *in vitro*

καλλιέργεια, η οποία ανακαλύφθηκε τον 19ο αιώνα και μέσω εκείνης μπορούν να αναγνωριστούν πολλοί μύκητες, βακτήρια και παράσιτα που απασχολούν τον άνθρωπο. Ένα πρόγραμμα που ονομάζεται Human Microbiome Project (HMP) από το NIH, έχει δημιουργήσει ένα σύνολο δεδομένων άνω των 35 δισεκατομμύρια αναγνώσεων, γεγονός που βοήθησε στην ανακάλυψη πολλών λειτουργιών των μικροβίων καθώς και την ιατρική τους σημασία. Επιπλέον βοήθησε σχετικά με τον διαχωρισμό υγιών ατόμων από τους ασθενείς καθώς η βάση δεδομένων τους διαχώριζε ταξινομικά, μικροβιακά και έτσι πραγματοποιήθηκε μία ομαδοποίηση των μικροβιωμάτων στα σημεία του σώματος όπως είναι ο κόλπος, το έντερο, το δέρμα κ.α. (Ilseung Cho et al,2012)

Τα περισσότερα μικρόβια επιλέγουν τους ξενιστές τους ανάλογα με τις συνθήκες που μπορούν να τους προσδώσουν ώστε να επιβιώσουν. Τα μικρόβια πολλές φορές συμμετέχουν στις λειτουργίες του ξενιστή όπως είναι η αναπαραγωγή, ο μεταβολισμός και η άμυνα. Η λειτουργική διαφοροποίηση της μικροχλωρίδας μπορεί να προκύψει από την εισαγωγή ή την εξαφάνιση των ομάδων ή και από την αλλαγή της δομής ενός πληθυσμού. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να προκύψουν από περιβαλλοντικούς παράγοντες αλλά και από αλλαγές στην διατροφή καθώς και από την χρήση αντιβιοτικών. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη των μικροβίων σε κάθε σημείο του σώματος, μπορούν να προκαλέσουν μεταγονιδιωματικές αλλαγές κι έτσι να προκύψει μία νέα ομάδα. Έτσι δημιουργείται μία ποικιλότητα από άτομο σε άτομο και ανάλογα με την διακύμανση της μικροχλωρίδας σε κάθε όργανο γίνεται και η αντίστοιχη ταξινόμηση και ο έλεγχος ταυτόχρονα για ασθένειες. Τα τελευταία χρόνια έχει πραγματοποιηθεί ένα πείραμα στο οποίο γίνεται χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων με την πεποίθηση ότι το ανθρώπινο μικροβίωμα μπορεί να επιστρέψει στην προηγούμενη κατάσταση του μετά από διαταραχές που προκαλούνται από αντιβιοτικά. Ωστόσο, παράδειγμα αποτελεί το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, το οποίο ύστερα από την χρήση των αντιβιοτικών έχει εξαφανιστεί από το ανθρώπινο μικροβίωμα σε ορισμένους ξενιστές. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να υπάρξει ανθεκτικότητα κατά διαστήματα, δηλαδή μετά από κάποιο διάστημα να εμφανίζονται πάλι οι μικροοργανισμοί, καθώς επίσης έχει συμβεί αποσταθεροποίηση του μικροβιώματος και νέες συνθέσεις ειδών. Συνεπώς ενώ υπάρχει ανθεκτικότητα μπορεί να μην υπάρξει ισορροπία και οι διαταραχές που προκύπτουν να προκαλέσουν πολύ σοβαρά νοσήματα και επιπτώσεις στους ξενιστές. (Ilseung Cho et al,2012)

Τα μικροβιώματα που βρίσκονται σε συγκεκριμένες ανθρώπινες ανατομικές θέσεις είναι πλούσια σε είδη και ορισμένα είναι στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους. Η διαταραχή και η εξαφάνιση ενός είδους μπορεί να προκαλέσει δευτερογενείς εξαφανίσεις και γι' αυτό έχουν δημιουργηθεί οικολογικά δίκτυα τα οποία διασφαλίζουν να μη γίνονται εξαφανίσεις των ειδών της μικροχλωρίδας. Με τις εξαφανίσεις επιπλέον χάνονται γονίδια κι έτσι λόγω της συνεργασίας του ανθρώπινου οργανισμού με το μικρόβιο να μειωθούν οι αντιδράσεις έκτακτης ανάγκης. Συνεπώς όσο ο άνθρωπος μεγαλώνει, τα μικροβιώματα που βρίσκονται σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις και είναι πλούσια σε είδη μπορεί να υπόκειται σε διαταραχές λόγω της γήρανσης και να υπάρχουν επιπτώσεις στην λειτουργία και στην υγεία του οργανισμού.

Σύμφωνα με τις έρευνες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια, υποστηρίζεται ότι η μικροχλωρίδα μπορεί να είναι κληρονομική ανάμεσα σε άτομα καθώς από τα πρώτα στάδια της ζωής το έμβryo έχει στενή επαφή με την μητέρα. Έχουν γίνει αναφορές πως υπάρχει κληρονομικότητα από την μητέρα καθώς μέχρι να σπάσει ο αμνιακός σάκος το έμβryo είναι στείρο άλλο από την στιγμή που ξεκινάει ο κολπικός τοκετός αποκτά την μικροχλωρίδα του κόλπου. Αρχικά υπάρχει άνθηση των γαλακτοβάκκιλων στον γαστρεντερικό σωλήνα, καθώς τα βακτήρια παράγουν γαλακτικό οξύ και μέσα από τον θηλασμό μεταφέρονται. Η μικροχλωρίδα του εμβρύου επηρεάζεται τόσο από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και τον σύγχρονο τρόπο ζωής, όσο και από το είδος του τοκετού καθώς μέσω της καισαρικής είναι φυσικό να μην υπάρχουν τα πρώτα ερεθίσματα από τον κόλπο. Η χρήση αντιβιοτικών, από τα πρώτα χρόνια της ζωής, μπορεί να επηρεάσει το μικροβίωμα του ανθρώπου και να επηρεάσει την ανάπτυξη του ανθρώπου και τον φαινότυπο του. Όσο περνάνε τα χρόνια, το μικροβίωμα στον ανθρώπινο οργανισμό μεταβάλλεται, όπως για παράδειγμα στον κόλπο της γυναίκας, που διαφέρει το μικροβίωμα κατά την διάρκεια της αναπαραγωγής με αυτό της εμμηνόπαυσης. (Ilseung Cho et al,2012)



<https://www.whatisbiotechnology.org/assets/images/science/pages/microbiome.jpg>

1.1 Βακτήρια

Ύστερα από τις ανακαλύψεις και την εξέλιξη της τεχνολογίας τα τελευταία χρόνια, ο αποικισμός θεωρείται πως είναι μία πολύπλοκη και περίπλοκη διαδικασία και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Μετά τη γέννηση, στο δέρμα και σε οποιοδήποτε βλεννογόνο του σώματος αποικίζονται πολλά είδη βακτηρίων. Όσο ο άνθρωπος μεγαλώνει οι βακτηριακές αυτές κοινότητες εξελίσσονται σε ένα περίπλοκο οικοσύστημα το οποίο ποικίλει με την πάροδο του χρόνου αλλά και από άνθρωπο σε άνθρωπο. Για παράδειγμα, το μικροβίωμα του ανώτερου αναπνευστικού επηρεάζεται τόσο από γενετικό υπόβαθρο όσο και από την ηλικία και την περιβαλλοντική έκθεση, δηλαδή την χρήση αντιβιοτικών, εμβολιασμούς με την πάροδο του χρόνου και τις κοινωνικές επαφές του ατόμου. Από τη στιγμή που ένα μικρόβιο αποικίζεται σε μία περιοχή, θα πρέπει να επιβιώσει με διάφορους τοπικούς μηχανισμούς και να προσκολληθεί στο επιθήλιο. Τα θρεπτικά συστατικά που παρέχονται από τον ξενιστή είναι απαραίτητα για την επιβίωση και την εξέλιξη του μικροβίου. Συνεπώς τα βακτήρια και γενικώς τα μικρόβια έχουν αναπτύξει αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους που χαρακτηρίζονται είτε αρνητικές είτε θετικές. Οι θετικές αφορούν τις αλληλεπιδράσεις που ένας μικροοργανισμός ευνοεί τον άλλο μέσω της αμοιβαιότητας και της συμβίωσης, σε αντίθεση με τις αρνητικές οι οποίες

αφορούν δύο μικροοργανισμούς που ανταγωνίζονται για την ίδια θέση και οι ανοσολογικές αποκρίσεις του ξενιστή επηρεάζουν αρνητικά έναν από τους δύο μικροοργανισμούς.

Η ρινοφαρυγγική μικροχλωρίδα εναλλάσσεται συνεχώς λόγω των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ειδών. Τα βακτηριακά είδη μπορούν να αλληλεπιδρούν το ένα με το άλλο σε συνθήκες ανταγωνισμού ή συνεργασίας. Με την συνεργασία μπορεί το ένα βακτήριο να παράγει συστατικά τα οποία ευνοούν το ένα το άλλο όπως φαίνεται με την παραγωγή κυστιδίων εξωτερικής μεμβράνης. Τα κυστίδια αυτά μπορεί να περιέχουν παράγοντες που αδρανοποιούν τον παράγοντα C3 του συμπληρώματος κι έτσι αν κάποιο βακτήριο δεν μπορεί να διαφύγει από μόνο του από το ανοσοποιητικό σύστημα με τη βοήθεια του άλλου να καταφέρει να το ξεπεράσει. (Astrid A.T. et al,2013)

1.1.2 Παθογόνα βακτήρια για τον ανθρώπινο οργανισμό

Ορισμένα από τα βακτήρια που βρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα αποτελούν αυτά του γένους *Firmicutes*. Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα βακτηρίων, πολλά από τα οποία είναι ευεργετικά. Συμμετέχουν στη ζύμωση των διαιτητικών ινών, οι οποίες παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs) που συμβάλλουν στην υγεία του εντέρου. Ωστόσο, μια ανισορροπία στα *Firmicutes* έχει συσχετιστεί με ορισμένες παθήσεις, όπως η παχυσαρκία. Μία ακόμα ομάδα βακτηρίων που εντοπίζονται στο ανθρώπινο έντερο είναι τα *Bacteroidetes* τα οποία είναι κυρίαρχοι κάτοικοι του εντέρου και είναι σημαντικά για τη διάσπαση των σύνθετων υδατανθράκων και τη διατήρηση ενός ισορροπημένου οικοσυστήματος του εντέρου. Επιπλέον, στο έντερο εντοπίζεται μια ομάδα *Actinobacteria* η οποία περιλαμβάνει βακτήρια που είναι γνωστά για την ικανότητά τους να παράγουν αντιβιοτικά, όπως τα *Streptomyces* και κάποια παίζουν επίσης ρόλο στη διάσπαση των σύνθετων σακχάρων στο έντερο.

Στον ανθρώπινο οργανισμό εντοπίζονται ορισμένα πρωτεοβακτήρια τα οποία αποτελούν μια ποικιλόμορφη ομάδα με αρκετά γνωστά παθογόνα βακτήρια, όπως το *Escherichia coli* (*E. coli*) και τη σαλμονέλα. Ωστόσο, δεν είναι όλα τα *Proteobacteria* επιβλαβή. Μερικά είναι ευεργετικά και βοηθούν στη δέσμευση του αζώτου και σε άλλες βασικές διαδικασίες. Ένα ακόμη βακτήριο που εντοπίζεται στο έντερο και

σχετίζεται με την υγιή του επένδυση και την παραγωγή βλεννίνης είναι το *Akkermansia muciniphila* που ανήκει στα *Verrucomicrobia*. Τέλος, τα *Fusobacteria* έχουν συνδεθεί με στοματικές ασθένειες αλλά μπορούν να εντοπιστούν τόσο στον γαστρεντερικό σωλήνα όσο και στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα.

Αυτές οι βακτηριακές κοινότητες δεν είναι ομοιόμορφα κατανομημένες σε όλο το σώμα. Διαφορετικές περιοχές, όπως το δέρμα, το στόμα, το έντερο, ο κόλπος και άλλες επιφάνειες του βλεννογόνου, έχουν τις δικές τους ξεχωριστές μικροβιακές συνθέσεις. Η μικροχλωρίδα του εντέρου, ειδικότερα, έχει λάβει σημαντική προσοχή λόγω των επιπτώσεών της στην πέψη, το μεταβολισμό, την ανοσία και τη γενική υγεία.

1.1.3 Έρευνα για την βακτηριακή ποικιλότητα

Για να προσδιοριστεί ο ρόλος του μικροβιώματος και πως αυτό σχετίζεται με την προδιάθεση και την παθογένεση ασθενειών, πραγματοποιήθηκαν πρώτα έρευνες για να καθοριστούν οι φυσιολογικές καταστάσεις των μικροβιακών κοινοτήτων στο σώμα. Από προηγούμενες μελέτες είχε δοθεί έμφαση στα μικροβιώματα του εντέρου, του δέρματος και της στοματικής κοιλότητας και έτσι έχουν προκύψει μικροβιακές κοινότητες που μεταβάλλονται τόσο σε έναν άνθρωπο αλλά και μεταξύ των υπόλοιπων ανθρώπων. Τα μικροβιακά ενδιαίτηματα σχετίζονται το ένα με το άλλο με ένα αλληλένδετο τρόπο. Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε αποτελούταν από τη λήψη δειγμάτων από διάφορα σημεία του σώματος όπως είναι το έντερο, ο εξωτερικός ακουστικό σπόρος, τα ρουθούνια, το τριχωτό της κεφαλής, το δέρμα και η στοματική κοιλότητα. Τα σημεία λήψης πραγματοποιήθηκαν από 18 θέσεις δέρματος έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί η συναρμολόγηση της δερματικής κοινότητας. Με τη μέθοδο της PCR και με τη χρήση του βακτηριακού γονιδίου 16S rRNA δημιουργήθηκε ένα σύνολο δεδομένων για τις αλληλουχίες των δειγμάτων. Η μελέτη αυτή αποσκοπεί στην παρουσίαση μίας υγιούς ανθρώπινης μικροχλωρίδας και εντοπίστηκαν 22 βακτηριακά φύλλα με τις περισσότερες αλληλουχίες να σχετίζονται με τα *Actinobacterium*, *Firmicutes*, *Proteobacterium* και *Pacteroidetes*. Η αξιολόγηση των βακτηριακών κοινοτήτων έγινε με τη χρήση του UniFrac με το οποίο υποδηλώνεται ότι δύο κοινότητες είναι παρόμοιες και έχουν παρόμοια ή και κοινή εξελικτική ιστορία. Με αυτό τον τρόπο έγινε μία ομαδοποίηση ανά οικότοπο του

σώματος και όχι κατά φύλο, άτομο ή ημέρα. Από την μελέτη προέκυψε ότι το 12% των φυλοτύπων εμφανίστηκε σε όλες τις ημερομηνίες, το 3% των φυλοτύπων εμφανίστηκε σε όλα τα άτομα και το 0,1% των φυλοτύπων εμφανίστηκε σε όλους τους οικότοπους του σώματος. Το αποτέλεσμα της έρευνας περιλάμβανε ότι η δεξιά και αριστερή πλευρά του σώματος ομαδοποιήθηκαν με εξαίρεση τους δείκτες οι οποίοι εντάχθηκαν στις παλάμες. Προκύπτει, με αυτό τον τρόπο, μία ομάδα που αφορά το κεφάλι και συμπεριλαμβάνει το μέτωπο, το εξωτερικό των αυτιών, το εξωτερικό της μύτης, και τα μαλλιά στα οποία σημεία βρίσκεται το *Propionibacteriae*. Επιπλέον έχουμε μια ομάδα του βραχίονα που συμπεριλαμβάνει τις παλάμες και τους δείκτες και στα οποία βρέθηκαν λιγότερα *Propionibacterineae*. Στα σημεία του κορμού και των ποδιών φάνηκε να κυριαρχεί ο *Staphylococcus* ή τα *Corynebacterium*. Στο γυναικείο ουρογεννητικό σύστημα φαίνεται πως βρέθηκε στα μικρά χείλη ο *Lactobacillus*. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα αλλά κι από άλλες έρευνες παρατηρήθηκε ότι βακτηριακές κοινότητες του δέρματος παρουσιάζουν προβλέψιμα βιογεωγραφικά μοτίβα. Παρόλα αυτά, τα πρότυπα αυτά επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως είναι η διαθεσιμότητα θρεπτικών ουσιών, ιστορικές εκθέσεις δηλαδή μικρόβια τα οποία είναι διαθέσιμα και βάλλοντας τον αποικισμό ή συνδυασμός και των δυο. Με αυτές τις μελέτες παρατηρούνται εξελίξεις στην ιατρική τόσο στον τομέα της πρόληψης όσο και τις θεραπείες. (Elizabeth K. Castello et al, 2013)

1.2. Μύκητες

Το εντερικό μικροβίωμα του άνθρωπο περιέχει μέλη από όλους τους τομείς της ζωής και κυρίως από μύκητες, πρωτιστές όπως είναι η *Blastocystis*. Παρόλο που το μυκητιακό μικροβίωμα, ή αλλιώς μυκοβίωμα, δεν έχει μελετηθεί αρκετά σε σχέση με τα βακτήρια παρατηρείται μεγάλο ενδιαφέρον και μεγάλη εξέλιξη τις τελευταίες δεκαετίες. Οι μύκητες στο έντερο για να εγκατασταθούν χρειάζονται συγκεκριμένες συνθήκες οι οποίες είναι 37 °C και χαρακτηρίζονται ως αυτόχθονοι ή μόνιμοι. Στην πεπτική οδό διαφόρων θηλαστικών παρατηρείται μεγάλη ανάπτυξη στελεχών του μύκητα *Candida*, όπως είναι ο *C. albicans*, *C. Tropicalis*, *C. Parapsilosis* και *C.*

Glabrata. Η *Malassezia* είναι ένας άλλος ζυμομύκητας που παρατηρείται στα θηλαστικά και φαίνεται πως έχει χάσει την ικανότητα του να συνθέτει δικά του λιπίδια κι έτσι πρέπει να εξαρτώνται από έναν άλλο οργανισμό που χαρακτηρίζεται ως ξενιστής. Η *Malassezia*, εντοπίζεται κυρίως στο δέρμα αλλά έχει εντοπιστεί και σε διάφορα δείγματα κοπράνων καθώς παίζει σημαντικό ρόλο στο έντερο. Δύο μύκητες που παρατηρούνται στο έντερο αλλά δεν είναι εκεί η κυρία θέση τους είναι το *Cladosporium* και οι ζυμομύκητες, *Dipodascaceae*. Το *Cladosporium* κατατάσσεται στους νηματοειδής μύκητες ή αλλιώς μούχλα μαζί με το *Penicillium* και το *Aspergillus*. Από το 1969 που είχε εντοπιστεί στην μικροχλωρίδα των αστροναυτών κι έτσι εκτιμάται ότι το *Cladosporium* βρίσκεται σε υγιή στόμα στην γαστρεντερικό οδό . Τα δυο είδη *Cladosporium* και *Dipodascaceae* εισέρχονται στον οργανισμό από περιβαλλοντικές πηγές και ο αποικισμός τους είναι πολύ συχνός λόγω της συνεχής έκθεσης.

Μέχρι την γέννηση το μικροβίωμα του εντέρου θεωρείται αποστειρωμένο ακόμη κι αν τα τελευταία χρόνια έχουν βρεθεί στοιχεία που αποκαλύπτουν πως υπάρχουν βακτήρια στο αμνιακό υγρό και στο μηκόνιο . Συνεπώς η κυρία είσοδο των μικροβίων στο γαστρεντερικό σωλήνα είναι η διαδικασία της κατάποσης και της εισπνοής. Επιπλέον οι πρώτοι μύκητες που ανιχνεύονται είναι του είδους *Candida* καθώς βρίσκονται στο δέρμα της μητέρας και στο βλεννογόνο του κόλπου και του παχέος εντέρου της μητέρας και μεταδίδονται στην γεννά .

Από τη στιγμή που εισέρχονται οι μικροοργανισμοί στο ανθρώπινο σώμα τους παρέχεται μία πηγή θρεπτικών συστατικών μέσω της διατροφής και των ήδη υπάρχοντων θρεπτικών συστατικών που έχουν μεταβολιστεί κι έτσι καταφέρνουν και αποικίζονται. Σύμφωνα με μελέτες οι διατροφικές αλλαγές, δηλαδή αν καταναλώθηκε από τον ανθρώπινο οργανισμό φυτική η ζωική τροφή επηρεάζουν το μικροβίωμα του εντέρου. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν δείγματα κοπράνων από εθελοντές και τα είδη μυκήτων που βρέθηκαν είναι ίδια με αυτά που είχε το τυρί που τους τροφοδοτήθηκε. Επιπλέον η *Candida* φαίνεται πως υπάρχει σε αφθονία όταν έχει καταναλωθεί πρόσφατα τροφή με υδατάνθρακες και αρνητικά κορεσμένα λιπαρά οξέα. Έχει αποδειχθεί πως σε χορτοφάγους είναι συχνότερο να εντοπιστούν τα είδη *Malassezia*, *Penicillium* και *Aspergillus*. (Heather E. And Mallory J. Suhr, 2016)

1.3. Ιοί

Παράλληλα με τους εξωτερικούς παράγοντες, οι οποίοι αποτελούνται από την κλιματική αλλαγή, την αυξημένη κινητικότητα ανθρώπων και αγαθών ανάμεσα στον κόσμο, έχουν γίνει κατανοητοί και οι εσωτερικοί παράγοντες που αφορούν την ιική ανοσία. Παρατηρείται, πως οι ιοί είναι παρόντες και σε αφθονία σε όλες τις εξελικτικές οντότητες. Ακόμη κι αν η προέλευσή τους δεν έχει καθοριστεί ακόμη, έχουν παίξει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της ζωής στον πλανήτη και ειδικότερα στο είδος μας, δηλαδή στον άνθρωπο. Οι ιοί προσβάλλουν ένα μεγάλο φάσμα οργάνων και ιστών, ειδικότερα την ανώτερη αναπνευστική οδό και τους πνεύμονες, το παχύ έντερο, το ήπαρ, το νωτιαίο μυελό, κύτταρα του αίματος και ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο όρος ολογονίωμα αναφέρεται στο συνδυασμό του γονιδιώματος του ξενιστή και των μικροβιακών γονιδιωμάτων. Συνεπώς τα μικρόβια που συνυπάρχουν σε έναν ανθρώπινο οργανισμό επεκτείνουν το γενετικό ρεπερτόριο του ανθρώπου και βοηθούν στην εξέλιξη του στο περιβάλλον. (Asthon Harper et al, 2021)

Σύμφωνα με μελέτες οι ιοί μπορεί να έχουν είτε ευεργετικές είτε επιβλαβείς επιπτώσεις στους ανθρώπους και το αποτέλεσμα σχετίζεται με τις αλληλεπιδράσεις των ιών και των ξενιστών. Ορισμένοι ιοί όπως είναι αυτός της ηπατίτιδας G έχουν προστατευτική επίδραση έναντι της νόσου που σχετίζεται με τον HIV. Πέρα από το ανθρώπινο ίωμα, σημαντικό είναι και το μικροβίωμα του γαστρεντερικού συστήματος καθώς μεταβάλλεται συνεχώς λόγω της πέψης, της σύνθεσης βιταμινών και της ανάπτυξης και διατήρησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων που προέρχονται είτε από εξωγενείς είτε από ενδογενείς παράγοντες, δρουν για να διαμορφώσουν και να διαταράξουν διάφορα μικροβιώματα του οργανισμού. Με αυτό τον τρόπο τα μικροβιώματα μπορούν να οδηγηθούν στην αύξηση ευαισθησίας σε λοιμώξεις και ασθένειες και αποτελεί ενδιαφέρον η χρησιμότητα των προβιοτικών καθώς τροποποιούν ευεργετικά το μικροβίωμα και ενισχύουν την αντική ανοσία.

Όταν ένας ιός έρχεται σε επαφή με τις επιφάνειες του βλεννογόνου διαφόρων οργάνων έχει τρεις γραμμές άμυνας που πρέπει να υπερτερήσει. Οι γραμμές αυτές είναι το στρώμα της βλέννας, διάφορες ανοσοποιητικές άμυνες που υπάρχουν έμφυτα στον οργανισμό καθώς και κάποιες προσαρμοστικές ανοσολογικές άμυνες. Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για την καταπολέμηση του ιού περιλαμβάνουν την ενίσχυση του φραγμού του βλεννογόνου, την έκκριση αντικών αντιμικροβιακών πεπτιδίων, την

αναστολή προσκόλλησης του ιού στα κύτταρα του ξενιστή και τέλος την διαμόρφωση της αντικής έμφυτης και προσαρμοστικής λειτουργίας των λευκοκυττάρων.

Στο επιθήλιο του βλεννογόνου υπάρχει η βλέννα η οποία αποτελείται από δύο πολυμερή και καλύπτει διάφορες επιφάνειες του σώματος όπως είναι ο κόλπος, οι πνεύμονες και ο γαστρεντερικός σωλήνας. Πρόσφατα έχει ανακαλυφθεί ότι η μορφή και η λειτουργία της βλέννας επηρεάζεται άμεσα από το μικροβίωμα που υπάρχει στο βλεννογόνο.

Τα αντιμικροβιακά πεπτίδια χαρακτηρίζονται ως αμυντικές ενώσεις σε όλες τις μορφές ζωής από βακτήρια έως και ανθρώπους. Τα βακτηριακά AMP, που ονομάζονται βακτηριοσίνες χαρακτηρίζονται ως τον κύριο αναγνωριστικό μέσο. Ορισμένες βακτηριοσίνες μπορούν να έχουν αντικές ιδιότητες παρόλα αυτά ο τρόπος δράσης τους δεν έχει ακόμα μελετηθεί αρκετά. Ωστόσο υπάρχουν δύο τρόποι δράσης που θεωρούνται διαθέσιμοι, ένας απ' αυτούς υποστηρίζει ότι οι βακτηριοσίνες έχουν αντική δράση πριν εισέλθει ο ιός στα ανθρώπινα κύτταρα. Ένα από τα παραδείγματα, αποτελεί η ντουραμυκίνη, η οποία εμποδίζει τον ιό Ζίκα να εισέλθει στα ανθρώπινα κύτταρα καθώς μπλοκάρει τον συνυποδοχέα του TIM1. Υποστηρίζεται ότι ο άλλος τρόπος δράσης θεωρεί πως οι βακτηριοσίνες δεν εμποδίζουν τον ιό από το να εισέλθει στον οργανισμό αλλά μειώνουν την απόδοση του και τις επιδράσεις του πάνω στα κύτταρα. Ένα παράδειγμα αποτελεί η βακτηριοσίνη του *Lactobacillus* η οποία μειώνει την παραγωγή των ικών πρωτεϊνών στα μολυσμένα κύτταρα. (Asthon Harper et al, 2021)

1.4 Μικροχλωρίδα

Η μικροχλωρίδα του ανθρώπινου σώματος, γνωστή και ως ανθρώπινο μικροβίωμα, αναφέρεται στην κοινότητα των μικροοργανισμών που ζουν πάνω και μέσα στο σώμα μας. Αυτό το τεράστιο οικοσύστημα περιλαμβάνει βακτήρια, ιούς, μύκητες, αρχαία και άλλα μικρόβια. Η ανθρώπινη μικροχλωρίδα είναι απίστευτα ποικιλόμορφη και διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση διαφόρων πτυχών της ανθρώπινης υγείας και ευημερίας. Ορισμένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της μικροχλωρίδας είναι η ποικιλομορφία της καθώς το ανθρώπινο σώμα φιλοξενεί τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς και υπερτερούν αριθμητικά των ανθρώπινων κυττάρων με μεγάλη διαφορά. Κάθε σημείο του σώματος φιλοξενεί διακριτές μικροβιακές κοινότητες. Οι κύριες θέσεις όπου κατοικεί η μικροχλωρίδα

περιλαμβάνουν το δέρμα, το στόμα, την αναπνευστική οδό, τη γαστρεντερική οδό και το ουρογεννητικό σύστημα.

Η γαστρεντερική μικροχλωρίδα είναι μια από τις πιο εκτενώς μελετημένες μικροβιακές κοινότητες. Αποτελείται κυρίως από βακτήρια, με τα *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* και *Proteobacteria* να είναι μερικές από τις κυρίαρχες οικογένειες. Η μικροχλωρίδα του εντέρου παίζει καθοριστικό ρόλο στην πέψη, την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, το μεταβολισμό και τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η στοματική μικροχλωρίδα αποτελείται από το δικό της μοναδικό μικροβιακό πληθυσμό. Περιλαμβάνει βακτήρια που σχετίζονται με την υγεία των δοντιών (π.χ. *Streptococcus mutans*) και εκείνα που συνδέονται με περιοδοντικές ασθένειες (π.χ. *Porphyromonas gingivalis*). Αναφορικά με το μικροβίωμα του δέρματος, αποικίζεται από μεγάλη ποικιλία βακτηρίων, μυκήτων και άλλων μικροοργανισμών. Ο *Staphylococcus spp.*, το *Corynebacterium spp.* και το *Propionibacterium spp.* είναι κοινά βακτηριακά γένη που βρίσκονται στο δέρμα. Η μικροχλωρίδα του δέρματος βοηθά στην προστασία από παθογόνα, στη διατήρηση της υγείας του δέρματος και στην επούλωση των πληγών-τραυμάτων. Παλαιότερα θεωρούταν ότι η αναπνευστική οδός είναι στείρα μικροβίων, αλλά πρόσφατη έρευνα αποκάλυψε την παρουσία μιας ποικιλίας μικροχλωρίδας, ειδικά στην ανώτερη αναπνευστική οδό. Η σύνθεση της αναπνευστικής μικροχλωρίδας μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες όπως η ηλικία, το περιβάλλον και οι αναπνευστικές παθήσεις. Το ουρογεννητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του γυναικείου κόλπου, έχει τη δική του ξεχωριστή μικροβιακή κοινότητα. Το *Lactobacillus spp.* είναι ένα κυρίαρχο γένος στη μικροχλωρίδα του κόλπου, που συμβάλλει στη διατήρηση του όξινου pH και στην πρόληψη της υπερανάπτυξης επιβλαβών βακτηρίων.

Η ανθρώπινη μικροχλωρίδα επηρεάζει διάφορες πτυχές της υγείας, συμπεριλαμβανομένης της πέψης, του μεταβολισμού, της λειτουργίας του ανοσοποιητικού, ακόμη και της ψυχικής υγείας. Μια ισορροπημένη και ποικιλόμορφη μικροχλωρίδα συσχετίζεται γενικά με καλύτερη συνολική υγεία, ενώ οι διαταραχές της (δυσβίωση) έχουν συνδεθεί με διάφορες ασθένειες και καταστάσεις. Μία απ αυτές αποτελεί η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD), η παχυσαρκία, οι αλλεργίες και ορισμένες λοιμώξεις. Η δημιουργία της ανθρώπινης μικροχλωρίδας ξεκινά από τη γέννηση και επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως ο τρόπος τοκετού (κολπικός τοκετός έναντι καισαρικής τομής), ο θηλασμός και η πρόωμη

έκθεση σε περιβαλλοντικά μικρόβια. Η μικροχλωρίδα εξελίσσεται καθ 'όλη τη διάρκεια της ζωής. Υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που μπορεί να μεταβάλλουν την μικροχλωρίδα. Κάποιοι απ αυτούς σχετίζονται με την ηλικία, ειδικά στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Αν και υπάρχουν κοινά πρότυπα στην ανθρώπινη μικροχλωρίδα, υπάρχουν επίσης ατομικές διαφοροποιήσεις οι οποίες επηρεάζονται από γενετικούς, διατροφικούς παράγοντες, αλλά και τον τρόπο ζωής.

Η συνεχής έρευνα στον τομέα της μικροβιολογίας οδηγεί συνεχώς σε νέες ιδέες για την ανθρώπινη μικροχλωρίδα και τον ρόλο της στην υγεία και τις ασθένειες. Η κατανόηση της πολυπλοκότητας του ανθρώπινου μικροβιώματος υπόσχεται την ανάπτυξη υγειονομικών παροχών εξατομικευμένης ιατρικής και παρεμβάσεων που μπορούν να επηρεάσουν θετικά την ανθρώπινη υγεία με βάση τη μοναδική μικροβιακή σύνθεση ενός ατόμου. (Lloyd-Price et al, 2016)

2. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί οι αυτοάνοσες διαταραχές και πλέον θεωρείται πως υπάρχει μία γενετική ευαισθησία που διακόπτει την ανοσολογική ανοχή, ενισχύονται τα αυτοαντιγόνα και οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα που είναι μολυσμένα μεταφέρουν μικρόβια σε όλο το σώμα καθώς και τους μεταβολίτες τους. Μέσα από τις μεταλλάξεις ένας υποδοχέας μίας ορμόνης του ξενιστή μπορεί να εξελιχθεί και να δεσμεύει τον μικροβιακό μεταβολίτη που ρυθμίζει την μεταγραφική του δραστηριότητα. Γίνεται συνεπώς αντιληπτό ότι οι μικροβιακοί μεταβολίτες και τα μικροβιακά προϊόντα επηρεάζουν την λειτουργία του κυττάρου και δίνεται μεγάλη βάση στα ενδοκυτταρικά μικρόβια καθώς αυτά επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων και πρωτεϊνών. Παράδειγμα αποτελεί υποδοχέας της βιταμίνης D, ο οποίος αφορά την έκφραση πολλών γονιδίων του ανοσοποιητικού. Έχει παρατηρηθεί πως πολλοί ιοί, όπως ο Epstein Barr και ο κυτταρομεγαλοϊός μειώνουν την έκφραση των υποδοχέων της βιταμίνης D και έτσι επηρεάζεται η ανοσία του ξενιστή. (Shiv Pillai 2013)

Στον ανθρώπινο γαστρεντερικό σωλήνα αποικίζεται μία τεράστια ποικιλία μικροβίων η οποία αναφέρεται ως εντερική μικροχλωρίδα. Η μικροχλωρίδα αυτή και τα προϊόντα της βοηθούν στην λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και οποιαδήποτε διαταραχή τους μπορεί να έχει πολλές επιπτώσεις στην υγεία του εντέρου, καθώς ακόμα και σε ολόκληρο τον ανθρώπινο οργανισμό. Μέσα από την εξέλιξη του ανθρώπου, έχουν βρεθεί ωφέλιμα μικρόβια, που ονομάζονται commensals.

Η πρώτη γραμμή άμυνας στον ξενιστή βασίζεται σε έμφυτες ανοσοαποκρίσεις που πραγματοποιούνται από μία οικογένεια γνωστών υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (PRRs) συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων τύπου Toll (TLRs) και των υποδοχέων που μοιάζουν με νουκλεοτίδια ολιγομερισμού. Παρατηρείται ότι τόσο τα παθογόνα όσο και τα μη παθογόνα μικρόβια αλληλεπιδρούν με το ανοσοποιητικό σύστημα και έτσι καταλήγουμε ότι το ανοσοποιητικό μπορεί και διαφοροποιεί τα παθογόνα με τα μη παθογόνα μέσα από τα μικροβιακά ερεθίσματα που συμβαίνουν συνεχώς.

Με μια υπερευαίσθησία του ανοσοποιητικού συστήματος, ο ξενιστής για να παρακάμψει τις βλάβες που θα δημιουργηθούν κατέχει μία ποικιλία ρυθμιστικών μηχανισμών για την διατήρηση της ομοιόστασης των οργάνων. Μία ομάδα κυττάρων που πραγματοποιεί την παραπάνω διαδικασία είναι τα ρυθμιστικά T κύτταρα, τα οποία με ανοσοκατασταλτικές δράσεις επηρεάζουν τα δενδριτικά και τα τελεστικά κύτταρα. Τα ανώριμα δενδριτικά κύτταρα υπάρχουν σε διάφορους ιστούς και είναι ελάχιστα ανοσογόνα, μπορούν όμως να αναγνωρίζουν παθογόνα μικροβιακά σήματα και να μετατρέπονται από ανώριμα σε ώριμα. Τα δενδριτικά κύτταρα του εντέρου μαζί με τα μακροφάγα και τα επιθηλιακά καταφέρνουν να δρουν ως φρουροί στο μικροβιακό περιβάλλον του εντέρου. Ένας βακτηριακός ρυθμιστικός μηχανισμός για την αντίληψη και την προώθηση συγχρονισμένα συμπεριφορών είναι η ανίχνευση απαρτίας η οποία βασίζεται στον βακτηριακό πληθυσμό. Η μικρομοριακές ενώσεις, σήματα QS, χρησιμοποιούνται από τα παθογόνα για την έκφραση των παραγόντων λοιμογόνου δράσης και έτσι πραγματοποιείται εισβολή και αποικισμός τους.

Η πεπτική οδός των θηλαστικών έχει αναπτύξει μία ποικιλία χαρακτηριστικών για την άμυνα έναντι των μικροβιακών μολύνσεων. Σε αυτήν, έχει αναπτυχθεί μία μονοστοιβάδα από εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και μέσω αυτής ευθυγραμμίζεται το λεπτό και το παχύ έντερο καθώς και οι περιοχές του επιθέματος Peyer. Τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα αποτελούν φράγμα του εντερικού αυλού και το συνδετικών ιστών και δέχονται συνεχώς πολλά ανοσολογικά ερεθίσματα, ωστόσο οι στενές συνδέσεις τους περιορίζουν την διάχυση μικροβίων. Ένας επιθηλιακός φραγμός ο οποίος δε λειτουργεί σωστά μπορεί να σχετίζεται με χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές και με καρκίνους. Έτσι τα φλεγμονώδη κύτταρα που βρίσκονται πάνω στην επιθηλιακή στοιβάδα ενεργοποιούνται μέσω των παθογόνων εισβολέων και σε συνδυασμό με την μη σωστή λειτουργία των φυσιολογικών ρυθμιστικών μηχανισμών δεν ενεργοποιούνται τα απαραίτητα λευκοκύτταρα με αποτέλεσμα να προκύπτει μία χρόνια φλεγμονή.

Η μικροχλωρίδα κάθε οργανισμού είναι απαραίτητη για την ομοιόσταση του καθώς οι διαταραχές της μπορούν να οδηγήσουν σε πολλά νοσήματα. Η ηπατική ίνωση αποτελεί χρόνια ηπατική ασθένεια και βασίζεται σε βακτηριακά προϊόντα του εντέρου και η εξέλιξη της σχετίζεται με την βακτηριακή μετατόπιση κατά την διάρκεια της και μπορεί να είναι κρίσιμη. (Lin, L.A., 2018)

2.1 ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΒΡΕΦΟΥΣ

Ο αρχικός ενοφθαλμισμός του βρέφους πραγματοποιείται στον τοκετό κατά τον οποίο παίζει ρόλο ο τρόπος με τον οποίο θα γεννηθεί ένα νεογνό, δηλαδή με καισαρική τομή ή κολπικά. Τα βρέφη που γεννιούνται με καισαρική παρουσιάζουν ευκαιριακά παθογόνα που αφορούν το νοσοκομειακό περιβάλλον και αποικίζονται από κοινό δέρμα δηλαδή σταφυλόκοκκοι , στρεπτόκοκκοι κ.α. Η διαφορά στο μικροβίωμα που αναπτύσσεται ανάλογα με τον τρόπο τοκετού έχει συνέπειες στην ανοσία καθώς ο βακτηριακός αποικισμός είναι πολύ σημαντικός για την ανάπτυξη και την ρύθμιση του ανοσοποιητικού. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η καισαρική σχετίζεται με χρόνιες διαταραχές όπως είναι το άσθμα και κατ' επέκταση αύξηση κινδύνου σε ιογενής λοιμώξεις. Με την αντιμετώπιση του πρώτου βακτηριακού αποικισμού με προβιοτικά φαίνεται πως μειώνονται οι επιπτώσεις ορισμένων ασθενειών όπως είναι η ατοπική δερματίτιδα και το άσθμα.

Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του μικροβιώματος ενός νεογνού παίζει η σίτιση του η οποία πραγματοποιείται είτε με μητρικό γάλα είτε με το κοινό γάλα . Το ανθρώπινο γάλα είναι ένα πολύπλοκο υγρό και περιέχει πολλούς μικροοργανισμούς, υδατάνθρακες και βιοδραστικά συστατικά. Κάποια από τα βακτηριακά είδη που βρίσκονται στο μητρικό γάλα είναι οι *Lactobacillus spp.* και οι *Bifidobacterium spp.* Τα οποία μπορούν να μεταφερθούν από τη μητέρα στο νεογνό μέσω μίας οδού και να προστατευτεί το νεογνό από διάφορες αναπνευστικές και γαστρεντερικές λοιμώξεις. Επιπλέον το γάλα περιέχει διάφορους τύπους ολιγοσακχαριτών οι οποίοι προάγουν την ανάπτυξη διαφόρων βακτηριοειδών τα οποία δεν αφομοιώνονται από το έντερο του βρέφους. Η ολιγοσακχαρίτες αφομοιώνονται σε ένα ποσοστό στο λεπτό έντερο και φτάνουν στο κόλον, στο οποίο ζυμώνονται και προκύπτουν λιπαρά οξέα βραχεία αλυσίδας. Οι μεταβολίτες που προκύπτουν δημιουργούν ένα όξινο pH το οποίο αδρανοποιεί κοινού εντερικούς ιούς και έτσι το ανοσοποιητικό του νεογνού ωριμάζει.

Όσο μεγαλώνει ο άνθρωπος οι λειτουργίες του σώματος αρχίζουν να μειώνονται σταδιακά. Η μείωση των λειτουργιών οφείλεται στον τρόπο ζωής, για παράδειγμα στη διατροφή, καθώς και στην κατάσταση της υγείας του ανθρώπου. Πέρα από την μείωση κινητικότητας και την γνωστική λειτουργία παρατηρείται διάφορα στη δραστηριότητα του εντερικού μικροβιώματος και των ανοσολογικών αποκρίσεων. Παράδειγμα αποτελεί η μείωση των οργανισμών από το σύμπλεγμα

Clostridium που παράγουν βουτυρικό οξύ στα κόπρανα που βοηθούν στην υγιή γήρανση του ανθρώπου . Με την μείωση της ανοσοποιητικής λειτουργίας μειώνεται η έμφυτη ανοσία και έτσι τα φυσικά κυτταροκτόνα αποκτούν μειωμένη δραστηριότητα και μειώνεται η φαγοκυτταρική δραστηριότητα. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση της απόκρισης σε ιογενείς λοιμώξεις καθώς και σε εμβολιασμούς. Το μικροβίωμα του εντέρου θεωρείται βασικό για την συντήρηση του εντερικού φραγμού μέσω μηχανισμών, όπως είναι η παραγωγή μεταβολικών τρυπτοφάνης. Με την διαταραχή του εντερικού φραγμού μεταφέρονται διάφορα προϊόντα από βακτήρια, όπως είναι η λιποπολυσακχαρίτες. Λόγω της προηγούμενης διαδικασίας παρατηρείται αύξηση της ιντερλευκίνης, η οποία αποτελεί ανταγωνιστή των υποδοχέων των IL-1, IL-8, IL-6 , IL-13 , IL-18 , CRP και οι TNF οι οποίοι αποτελούν φλεγμονώδεις δείκτες. Σε μία χρόνια τέτοια κατάσταση η διαπερατότητα του εντερικού φραγμού αυξάνεται και μειώνει την λειτουργία των T κυττάρων. Για την αντιμετώπιση της αύξησης της διαπερατότητας γίνεται η χρήση προβιοτικών και ενισχύεται η ανοσολογική απόκριση σε πιθανές λοιμώξεις.(Asthon harper et al, 2021)

2.2 Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

Μετά από μία μόλυνση πραγματοποιείται παραγωγή T κυττάρων τα οποία θα διαφοροποιηθούν ώστε να καταπολεμήσουν τον παθογόνο μικροοργανισμό. Μία ομάδα T κυττάρων καταφέρνει να επιβιώνει σε μεγάλα χρονικά διαστήματα και ωριμάζει σε T κύτταρα μνήμης τα οποία παρέχουν μία μακροπρόθεσμη ανοσία. Τα CD4 + T κύτταρα είναι απαραίτητα για την παραγωγή των CD8+ T κυττάρων μνήμης μετά από μια μόλυνση. Τα CD8+T μνήμης αποτελούν βασικό συστατικό για την ανοσία έναντι ενδοκυτταρικών παθογόνων όπως είναι οι ιοί . Χαρακτηριστικό τους αποτελεί ο ισχυρός και γρήγορος πολλαπλασιασμός τους καθώς και η μακροπρόθεσμη επιβίωσή τους κατά την έκθεση σε ένα αντίγονο για δεύτερη φορά. Τα T κύτταρα μπορούν να θανατώσουν ένα μολυσμένο κύτταρο μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως είναι η έκφραση γρανζύμων και περφορίνης, η παραγωγή κυτοκινών όπως είναι η ιντερφερόνη γ και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNFα) . Τα CD 8+ T κύτταρα ανταποκρίνονται σε πεπτιδικές ειδικές αλληλουχίες που υπάρχουν πάνω στην επιφάνεια κυττάρων που παρουσιάζουν ένα αντίγονο . Με αυτό τον τρόπο αναγνωρίζουν τις πρωτεΐνες που υπάρχουν εσωτερικά σε ένα παθογόνο

καθώς αυτές έχουν μικρότερη εξελικτική πίεση και έτσι διατηρούνται περισσότερο στον χρόνο. (Brian J. Laidlaw et al, 2016)

Σε μία οξεία λοίμωξη η απόκριση των T κυττάρων γίνεται σε τρεις φάσεις . Στην αρχική φάση τα πρωτογενής CD8+ T κύτταρα διαφοροποιούνται σε τελεστικά κύτταρα και παράγουν την ιντερφερόνη γ , τον TNF α και κυτταροτοξικές πρωτεΐνες. Όταν πλέον ο ιός έχει υποχωρήσει ακολουθεί η συστολή και διαχωρισμός όπου στα περισσότερα CD8+T κύτταρα πεθαίνουν και 5-10% αυτών επιβιώνουν. Αυτά που επιβιώνουν έρχονται στο τρίτο στάδιο που είναι η φάση της μνήμης και διατηρούνται μακροπρόθεσμα. Τα CD8+T κύτταρα χωρίζονται σε μόνιμα (T_{hm}), τελεστές(T_{em}) και κεντρικά (T_{cm}). Τα κύτταρα T_{hm} βρίσκονται σε βλεννογόνους και σε τοποθεσίες όπως είναι οι πνεύμονες, η αναπαραγωγική οδός και το δέρμα και δεν εισέρχονται ξανά στην κυκλοφορία. Αυτά έχουν υψηλή έκφραση των CD 103,69 τα οποία λειτουργούν ως φρουροί και έχουν άμεση προστασία κατά την δευτερογενή μόλυνση. Τα T_{em} μεταναστεύουν μεταξύ ιστών και άλλων λεμφικών οργάνων και είναι υπεύθυνοι για την ανοσολογική επιτήρηση. Τα T_{cm} βρίσκονται σε δευτερεύοντα λεμφοειδή όργανα και χαρακτηρίζονται από έκφραση των μορίων που απαιτούνται για την είσοδο σε αυτά. Επιπλέον έχουν τη μεγαλύτερη πολλαπλασιαστική ικανότητα μεταξύ όλων των υπολοίπων T κυττάρων μνήμης και έτσι μπορούν να επεκταθούν και να διαφοροποιηθούν πολύ πιο γρήγορα.

Μετά την ανοσοποίηση τα CD4+T κύτταρα αλληλεπιδρούν με δενδριτικά κύτταρα και αδειοδοτούνται με τη βοήθεια του CD40. Τα αδειοδοτημένα δενδριτικά κύτταρα (DC) εκφράζουν υψηλά επίπεδα μορίων MHC τα οποία στρατολογούν παρθένα CD8+T κύτταρα με το συγγενές τους δενδριτικό κύτταρο με τη βοήθεια χημειοκινών όπως η CCL3,4,5. Τα δενδριτικά κύτταρα εκκρίνουν επίσης IL-12 και IL-15, τα οποία βοηθούν στην έκφραση του CD25 και διευκολύνεται η απόκριση των CD8+T κυττάρων στην IL-2 και προάγεται κατ'αυτόν τον τρόπο η επιβίωση των CD8+T κυττάρων και ικανότητά τους να πολλαπλασιάζονται όταν βρεθούν σε μία δευτερογενής συνάντηση με το αντιγόνο. (Brian J. Laidlaw et al, 2016)

Στην αδειοδότηση των δενδριτικών κυττάρων βοηθούν τα CD4+T κύτταρα έτσι ώστε να αυξηθεί η αντιγονοπαρουσίαση και η συνδιεγερτική τους ικανότητα με σκοπό να παραχθούν περισσότερα CD8+T κύτταρα. Για την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων μεσολαβούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των CD40 και CD40L μεταξύ του δενδριτικού κυττάρου και του συγγενούς κυττάρου CD4+T. Τα CD8+T κύτταρα βρίσκονται στον λεμφαδένα παροχετεύσης και ρυθμίζουν τον υποδοχέα

χημειοκίνης CCR5 προς τα επάνω. Στη συνέχεια μεταναστεύουν προς την θέση που θα αλληλεπιδράσουν τα DC και CD4+T κύτταρα λόγω της παραγωγής των χημειοκινών από τα αδειοδοτημένα δενδριτικά κύτταρα. Αναγνωρίζοντας ένα αντίγονο, τα CD4+ T κύτταρα διαφοροποιούνται σε διάφορους τύπους βοηθητικών κυττάρων T, ανάλογα με το περιβάλλον και τον τύπο του παθογόνου. Κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων, παράγονται προφλεγμονώδεις κυττοκίνες όπως η IL-12 και η IFN γ . Σε περίπτωση λοίμωξης από ελμινθίαση ή αλλεργικές αντιδράσεις, διαφοροποιούνται κύτταρα Th2. Οι μυκητιασικές μολύνσεις ενεργοποιούν την παραγωγή TGF β και IL-6, προωθώντας τη διαφοροποίηση κυττάρων TH17. Η διαφοροποίηση των κυττάρων T ωοθυλακίων εξαρτάται από κυτοκίνες STAT 3, όπως η IL-6 και η IL-21.

Τα ρυθμιστικά κύτταρα CD4+ T (Treg) είναι υπεύθυνα για την ανακούφιση ανοσοπαθολογίας και αυτοανοσίας, εκφράζοντας τον παράγοντα FoxP3. Κατά τη διάρκεια λοίμωξης, τα Treg κύτταρα μεταβάλλουν την έκφραση των μορίων CD62 L, CD69 και KLRG1. Κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησής τους, παράγουν κατασταλτικές κυτταρικές κυτοκίνες, όπως η IL-10 και η CTLA-4. (Brian J. Laidlaw et al, 2016)

2.3 ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Τα δενδριτικά κύτταρα αποτελούν βασικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς είναι υπεύθυνα για την γεφύρωση του χάσματος ανάμεσα στην έμφυτη και στην προσαρμοστική ανοσία. Τα δενδριτικά κύτταρα προέρχονται από προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών τα οποία είναι γνωστά ως μυελοειδείς πρόγονοι (CMP). Η έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα Nur77 διαφοροποιεί τους μυελοειδείς πρόγονους σε μονοκύτταρα τα οποία μπορούν στην συνέχεια να γίνουν μονοκύτταρα DCs σε καταστάσεις φλεγμονής. Με την έλλειψη του παράγοντα Nur77, οι μυελοειδείς πρόγονοι διαφοροποιούνται σε προγονικά κοινά δενδριτικά κύτταρα (CDP) τα οποία δημιουργούν πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα (pDCs) αλλά και συμβατικά δενδριτικά κύτταρα (cDCs). Τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα είναι στην αρχή ανώριμα και χρειάζονται σήματα ωρίμανσης τα οποία προέρχονται από παθογόνα ώστε να ξεκινήσει μία ανοσολογική απόκριση. Στο στάδιο της ωρίμανσης και της ενεργοποίησης τα δενδριτικά κύτταρα ρυθμίζουν την φαγοκυττάρωση προς τα κάτω και αυξάνουν την έκφραση των μορίων MHC και του συνδιεργετικού μορίου. Επιπροσθέτως αυξάνεται η παραγωγή κυτοκινών και

ενισχύεται η μετανάστευση τους στον λεμφαδένα, λόγω αυξημένης παραγωγής του υποδοχέα χημειοκίνης CC7. Αυτές οι αλλαγές έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των T κυττάρων και έτσι ξεκινάει η προσαρμοστική ανοσοαπόκριση. (Alycia Gardner et al,2020)

Τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα μπορεί να χωριστούν σε δύο κατηγορίες τύπου ένα και τύπου δύο. Το δενδριτικά κύτταρα τύπου 1 εξαρτώνται από τους παράγοντες BATF3 και IRF8 για την ανάπτυξη και εκφράζουν και τους δείκτες επιφανειακούς μεταξύ των ειδών όπως είναι οι XCR1, CLEC9A, CADM1, BTLA και CD26 . Τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 2 αναγνωρίζονται καλύτερα απουσία δεικτών των συμβατικών δενδριτικών κυττάρων τύπου 1 αλλά έχουν υψηλότερη έκφραση CD11b, CD1c και SIRPα και χρησιμοποιούνται συχνά για την διάκριση των πληθυσμών. Για την διάκριση ανάμεσα σε μεταναστευτικούς και μόνιμους πληθυσμούς συμβατικών δενδριτικών κυττάρων τύπου 2 δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι δείκτες αλλά διαφορετική έκφραση των CD11c και MHCII χρησιμοποιείται για την διάκριση.

Τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 1 (cDC1) έχουν την ικανότητα να μεταφέρουν αντιγόνο από όγκους σε λεμφαδένα που παροχετεύουν, με τα μεταναστευτικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 1 να είναι το μόνο υποσύνολο του ανοσοποιητικού το οποίο μπορεί να προκαλέσει ισχυρή ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των CD8+ T κυττάρων. Σύμφωνα με μία μελέτη που έγινε σε ποντίκια τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 1 έχουν την ικανότητα να διακινούνται στους λεμφαδένα και δημιουργούν συστηματική αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση μέσω της έκφρασης του CCR7. Τα ποντίκια που δεν είχαν συμβατικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 1 που να εκφράζουν τον παράγοντα CCR7 δεν κατάφεραν να παράγουν CD8+ T κύτταρα έναντι του όγκου και τα T κύτταρα που υπήρχαν στο περιβάλλον δεν κατάφεραν να πολλαπλασιαστούν με αποτέλεσμα να μην υπήρχε ανοσολογικός έλεγχος. Η παρουσίαση από τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 1 ενισχύεται επίσης και από την σηματοδότηση της ιντερφερόνης τύπου 1 όπου με την απουσία της στο μικροπεριβάλλον του όγκου ή όταν τα δενδριτικά κύτταρα αδυνατούν να την εντοπίσουν επηρεάζεται η ανάπτυξη και η απόκριση των CD8+T κυττάρων. Είναι πλέον αποδεκτό πως τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 1 είναι πολύ σημαντικά για την διατήρηση και λειτουργία των CD8+T κυττάρων στους όγκους όπως επίσης και σε δευτερογενή λεμφοειδή όργανα που δεν έχουν όγκο είναι απαραίτητη η οργάνωση των κυττάρων για την αποτελεσματική

σηματοδότηση.

Επιπλέον τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 1 εντός των όγκων αλληλοεπιδρούν με τα NK cells καθώς φαίνεται πως στρατολογούν τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 1 στο μικροπεριβάλλον του όγκου με τη βοήθεια είτε του σύνδεση τυροσινικής κινάσης 3 είτε των CCL5 και XCL1. Η παραγωγή IL-12 από πληθυσμούς συμβατικών δενδριτικών κυττάρων τύπου 1 οδηγεί σε παραγωγή IFN γ από NK cells. Παρότι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει σε πληθυσμούς συμβατικών δενδριτικών κυττάρων τύπου 1 ποντικών έχει αποδειχθεί ότι υπάρχουν πολλές ομοιότητες μεταξύ αυτών του ανθρώπου και του ποντικού. Τα γονίδια των συμβατικών δενδριτικών κυττάρων τύπου 1 βρέθηκε ότι σχετίζονται με θετική πρόγνωση σε ανθρώπινους όγκους όπως είναι αυτός του πνεύμονα, σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο, σε καρκίνο του μαστού και σε καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων κεφαλής και τραχήλου. (Alycia Gardner et al,2020)

Τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 2 (cDC2) είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των CD8+T κυττάρων σε ορισμένους όγκους σύμφωνα με συγκεκριμένα μοντέλα και θεραπείες που έχουν εξετασθεί. Σύμφωνα με μελέτες, έχουν γίνει αναφορές πως τα ανθρώπινα CD4+T κύτταρα αναγνωρίζουν καρκινικά αντιγόνα. Μετά την εξάντληση των ρυθμιστικών T κυττάρων, ένα υποσύνολο συμβατικών δενδριτικών κυττάρων τύπου 2 προκαλεί ενδοκαρκινικές CD4 αποκρίσεις T κυττάρων. Μετά από την εξάντληση των Treg, τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 2, μεταναστεύουν στο λεμφαδένα παροχέτευσης και επάγουν αποτελεσματικά την διαφοροποίηση των CD4+T κυττάρων. Η παρουσία του γονιδίου cDC2 έχει συσχετιστεί με την πρόγνωση σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα και αφορά την θετική πρόγνωση. Επιπλέον με υψηλά επίπεδα συμβατικών δενδριτικών κυττάρων τύπου 2 σε όγκους των πλακωδών κυττάρων κεφαλής και τραχήλου και μελανώματος, άμα συνδυαστούν με χαμηλά επίπεδα ρυθμιστικών T κυττάρων προκύπτει μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και εμφανίζονται μεγαλύτερα επίπεδα διήθησης κυττάρων CD4+T.

Τα πλασματοκύτταροειδή δενδριτικά κύτταρα (pDCs) συνδέονται με την απόκριση στο ιικό RNA και DNA με την παραγωγή υψηλών επιπέδων IFN τύπου I καθώς και φλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-6 και ο TNF α . Τα

πλασματοκύτταροειδή δενδριτικά κύτταρα εκφράζουν μόρια MHC τύπου II και συνδιεργετικά μόρια κι έτσι θα μπορούσαν να δράσουν ως κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο, αν και δεν είναι ακόμα σαφείς οι επεξεργασίες που γίνονται από τα κύτταρα στο αντίγονο. Τα πλασματοκύτταροειδή δενδριτικά κύτταρα διαφοροποιούνται από τα μυελοειδή CDP(πρόδρομος κύτταρο στην αιμοποιητική διαδικασία) και από λεμφοειδής προγόνους κι έτσι είναι φαινοτυπικά παρόμοια αλλά έχουν διαφορετικές λειτουργικές ικανότητες.

Τα πλασματοκύτταροειδή δενδριτικά κύτταρα των ποντικών έχουν μελετηθεί πολύ παραπάνω από αυτά των ανθρώπων ωστόσο όπως και τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 1,2 των ποντικών είναι παρόμοια με του ανθρώπου αφού έχει αποδειχτεί μέσω scRNAseq, έτσι και τα πλασματοκύτταροειδή δενδριτικά κύτταρα του ανθρώπου και του ποντικού είναι παρόμοια . Το ανθρώπινο γονίδιο *pdcd* σχετίζεται με θετική πρόγνωση στο αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, σε μικρότερο βαθμό από τα CDC 1,2 αλλά αντιθέτως σε όγκους του μαστού με τη βοήθεια ανοσοιστοχημικής χρώσης, αποτελεί κακή πρόγνωση η παρουσία των πλασματοκύτταροειδών δενδριτικών κυττάρων. (Alycia Gardner et al,2020)

2.4 ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ

Τα μακροφάγα αποτελούν πληθυσμό ανοσοκυττάρων και εκτελούν εξειδικευμένες λειτουργίες όπως είναι οι ομοιοστατικές, η απομάκρυνση κυτταρικών υπολειμμάτων, η επεξεργασία σιδήρου, η επιτήρηση της ανοσολογική δράσης, η απόκριση σε μία μόλυνση και η καταπολέμηση μια φλεγμονής. Τα μακροφάγα παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια ανάλογα με το περιβάλλον στο οποίο βρίσκονται και δρουν ανάλογα με την προέλευση τους. Παρόλα αυτά, χαρακτηρίζονται ως ανοσοφρουροί και βρίσκονται στην πρώτη γραμμή άμυνας των ιστών και δρουν σε καταστάσεις φλεγμονής από κάποιο παθογόνο.

Η πρώτη αναφορά των μακροφάγων έγινε από τον Elie Metchnikoff τον 19ο αιώνα ο οποίος ανέφερε την φαγοκυτταρική ιδιότητα των κυττάρων . Τα μακροφάγα εντάχθηκαν στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, το οποίο αποτελείται από ενδοθήλια και δικτυοενδοθήλια, και χαρακτηρίστηκαν τα μακροφάγα ως δικτυοενδοθήλια καθώς ανταποκρινόντουσαν στις τότε φαινοτυπικές λειτουργίες. Με την εξέλιξη της

μέτρησης της φαγοκυττάρωσης βγήκε το συμπέρασμα πως τα μακροφάγα παρουσίαζαν μορφολογικές και λειτουργικές διαφορές μεταξύ των δικτυοενδοθηλιακών κυττάρων και έτσι προέκυψε προβληματισμός ότι μπορεί να είναι διαφορετικής προέλευσης κύτταρα και παρουσιάζουν διαφορετικές ρυθμίσεις ανάλογα με το περιβάλλον στο οποίο βρίσκονται. (Luke C. Davies et al, 2013)

Οι Furth και Cohn, το 1968, απέδειξαν πως τα μακροφάγα προκύπτουν από τα μονοκύτταρα του αίματος και έτσι καθιερώθηκε το σύστημα μονοπύρηνων φαγοκυττάρων(MPS). Το MPS αποτελεί ένα μοντέλο στο οποίο δεσμευμένοι πρόδρομοι μυελού των οστών εξελίσσονται σε μονοκύτταρα αίματος και προκύπτουν τα μακροφάγα του ιστού. Το μοντέλο αυτό αμφισβητήθηκε εκείνη την περίοδο λόγω διαφόρων στοιχείων για τον πολλαπλασιασμό των μακροφάγων αλλά οι διαθέσιμες τεχνολογίες ήταν αυτές που οδήγησαν τελικά στην μη απόρριψη του μοντέλου.

Ύστερα από πρόσφατες μελέτες χαρτογράφησης και αναλύσεις μεμονωμένων κυττάρων σε ποντίκια έχει αποδεχτεί πως τα μακροφάγα προέρχονται νωρίς στην εμβρυογένεση και μπορούν να συνεισφέρουν σε ενήλικα μακροφάγα όπως είναι τα κύτταρα Langerhans και τα μικρογλοία. Τα κύτταρα Langerhans προέρχονται από το εμβρυϊκό ήπαρ ενώ τα μικρογλοία από κύτταρα του λεκιθικού σάκου. Την νεογνική περίοδο υπάρχει πολύ μεγάλη πολλαπλασιαστική και επεκτατική φάση των μακροφάγων. Με τον τρόπο αυτό διατηρούνται μέχρι την ενηλικίωση διατηρώντας πολύ χαμηλό επίπεδο αυτοανανέωσης. Σε μία φλεγμονή, παρατηρείται πολλαπλασιασμός των μακροφάγων ώστε να μπορεί να αποκατασταθεί και να ενισχυθεί ο πληθυσμός που βρίσκονται στον ιστό αυτό. Στο περιβάλλον που σχετίζονται με τη μόλυνση από ένα παράσιτο, ο πολλαπλασιασμός εξαρτάται από την IL-4 Και με αυτό τον τρόπο επεκτείνεται ο αριθμός των εγκατεστημένων μακροφάγων στον ιστό και υπερβαίνει τον αριθμό που παρατηρείται συνήθως.

Τα κύτταρα Langerhans διαθέτουν μεγάλη πολλαπλασιαστική ικανότητα, και έχει επιβεβαιωθεί πως τα κύτταρα που έρχονται από μεταμοσχεύσεις έχουν την ικανότητα αυτή ακόμη και 4,5 χρόνια μετά. Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν πως τα κύτταρα Langerhans προκαλούν τοπική επέκταση των κυττάρων Langerhans στο νεογνό και φαίνεται πως τα μικρογλοία του εγκεφάλου επεκτείνονται τοπικά με πολλαπλασιασμό. Επιπλέον έχει μελετηθεί πως τα μικρογλοία και τα κύτταρα Langerhans προέρχονται από μονοκύτταρα του αίματος αλλά υπό συγκεκριμένες

συνθήκες. Μία πειραματική αφαίρεση των μακροφάγων απέδειξε πως τα κύτταρα έχουν την ικανότητα να αντικαθιστούν τα αυτοανανεούμενα μόνιμα κύτταρα υπό συγκεκριμένες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Ωστόσο δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμη αν τα μετατρεπόμενα κύτταρα αντικαθιστούν πλήρως τις λειτουργίες των αφαιρούμενων μακροφάγων καθώς δεν υπάρχουν οι απαραίτητοι δείκτες. (Luke C. Davies et al , 2013)

Τα μακροφάγα παίζουν σημαντικό ρόλο στην κάθαρση, την ανάπτυξη και τη ρύθμιση του μεταβολισμού του ιστού. Κατά την επίλυση της φλεγμονής, βοηθούν στην απομάκρυνση αποπτωτικών κυττάρων και υπολειμμάτων. Επίσης, συμμετέχουν στην επούλωση των πληγών. Ορισμένοι μακροφάγοι μπορούν να σχηματίσουν αγγειωμένο κοκκιώδες ιστό και να μειώσουν τον σχηματισμό ουλής. Επιπλέον, εκτελούν ρόλο στην κάθαρση των αποπτωτικών κυττάρων μετά τη φλεγμονή, ενώ στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, τα μικρογλία αναλαμβάνουν καθήκοντα ανοσολογικής επιτήρησης, καθαρισμού των κυτταρικών υπολειμμάτων και παραγωγής αυξητικών παραγόντων για τη διατήρηση της νευρικής ακεραιότητας. Παρά τη σημασία τους, τα μικρογλία μπορεί να επιβλαβούν στους ιστούς σε παθολογικές συνθήκες παρά τη συμμετοχή των μακροφάγων στην επούλωση του τραύματος.

Τα μακροφάγα είναι υπεύθυνα για την κάθαρση των αποπτωτικών κυττάρων σε διάφορους ιστούς κατά την μη φλεγμονώδη κατάσταση. Μελέτες έχουν δείξει πως έχει γίνει ανάπτυξη διάθεσης αποβλήτων της αυτονοσίας κατά την οποία υπάρχει ελαττωματική κάθαρση των αυτοαντιγόνων στα αποπτωτικά κύτταρα κι έτσι προκύπτει ανάπτυξη νόσου. Παρόλο που τα μακροφάγα που έρχονται από φλεγμονώδη μονοκύτταρα είναι λιγότερο αποτελεσματικά και υπερτερούν από τα μόνιμα καθώς θα εξακολουθήσουν να φαγοκυτταρώνουν σε μεγάλο βαθμό αποπτωτικά κύτταρα. Τα ερυθροειδείς κύτταρα γίνονται εκφυληνόμενα ερυθροκύτταρα κατά την ερυθροποίηση όπου εμφανίζεται στο μυελό των οστών και στο ήπαρ του εμβρύου σε νησίδες αίματος. Τα μακροφάγα που βρίσκονται ανάμεσα στις νησίδες υποστηρίζουν την ερυθροποίηση και φαγοκυτταρώνουν τους πυρήνες που αποβάλλονται. (Luke C. Davies et al , 2013)

2.4.1 Ανοσολογική επιτήρηση και πρόκληση φλεγμονής

Τα μακροφάγα αναγνωρίζουν ένα μεγάλο φάσμα υποδοχέων όπως είναι οι υποδοχείς τύπου Toll, NOD-, λεκτικές κ.α. για την αναγνώριση των PAMPS(παθογόνα μοριακά μοτίβα) και DAMP(μοριακά μοτίβα που αφορούν τον κίνδυνο). Η μεγάλη ποικιλία υποδοχέων οδηγεί σε ετερογενή υποσύνολα μακροφάγων κι έτσι ενεργοποιούνται διαφορετικές κατηγορίες ανοσοαπόκρισης σε μικρόβια και σε ιούς. Κατά την είσοδο του μικροοργανισμού και ύστερα από την αναγνώριση του δημιουργείται μία αντίδραση και τα μόνιμα μακροφάγα μαζί με μαστοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα στρωματικά κύτταρα που βρίσκονται στον ιστό αυτό οδηγούν σε εισροή φλεγμονοδών λευκοκυττάρων και ουδετερόφιλων. Η παρουσία των μόνιμων μακροφάγων απεικονίζεται από μελέτες και αφού εξαντληθούν τα μόνιμα μακροφάγα επηρεάζεται η παραγωγή χημειοκινών και η ζωή των ουδετερόφιλων σε πειραματική φλεγμονή. Τέλος, ο ρόλος των μόνιμων μακροφάγων εξαρτάται από τη φύση της προσβολής και το μέγεθος της φλεγμονής. (Luke C. Davies et al , 2013)

2.5 ΜΟΡΙΑ MHC

Το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα αποτελεί έναν πολύπλευρο αμυντικό μηχανισμό, προστατεύοντας τον οργανισμό από διάφορες πιθανές απειλές, συμπεριλαμβανομένων παθογόνων και περιβαλλοντικών κινδύνων. Κεντρική θέση σε αυτή την περίπλοκη αμυντική ορχήστρα είναι το Major Histocompatibility Complex (MHC), ένα σύμπλεγμα γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες κυτταρικής επιφάνειας ζωτικής σημασίας για την παρουσίαση αντιγόνου και τη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης (Smith et al, 2019). Τα μόρια MHC τάξης II, ένα υποσύνολο αυτού του γενετικού συνόλου, έχουν αναδειχθεί ως σημαντικοί παράγοντες στις προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις.

Το ανθρώπινο μικροβίωμα, που περιλαμβάνει βακτήρια, ιούς, μύκητες και άλλους μικροοργανισμούς, έχει κερδίσει εξέχουσα θέση για τον ουσιαστικό αντίκτυπό του στην υγεία και τις ασθένειες(Lloyd-Price et al,2016). Αυτή η μικροβιακή κοινοπραξία συνεργάζεται με τον ξενιστή για τη διατήρηση της ομοιόστασης και διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη γαστρεντερική οδό όπου

αλληλεπιδρά στενά με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, επηρεάζοντας έτσι την ωρίμανση και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Μια αξιοσημείωτη πλευρά αυτής της αλληλεπίδρασης περιλαμβάνει την εκκίνηση των μορίων MHC τάξης II, που εκφράζονται κυρίως σε κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο όπως δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα και Β κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα είναι υπεύθυνα για την σύλληψη, επεξεργασία και παρουσίαση αντιγονικών πεπτιδίων στα βοηθητικά Τ κύτταρα. Αυτή η παρουσίαση χρησιμεύει ως βασικό βήμα για την αναγνώριση, την ενεργοποίηση και την ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, διαμορφώνοντας το θεμέλιο των αποτελεσματικών ανοσολογικών αποκρίσεων (Neefjes et al, 2011).

Η διαδικασία εκκίνησης (priming) μορίων MHC τάξης II εξαρτάται από την αναγνώριση και την επεξεργασία μικροβιακών αντιγόνων που προέρχονται από το ανθρώπινο μικροβίωμα. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα συλλαμβάνουν κοινούς μικροοργανισμούς και παθογόνα μέσα στο σώμα, διασπώντας στη συνέχεια τα αντιγόνα σε μικρότερα πεπτίδια. Αυτά τα πεπτίδια παρουσιάζονται στη συνέχεια σε μόρια MHC τάξης II, προσφέροντας ένα ενημερωτικό στιγμιότυπο των μικροοργανισμών που συναντώνται. Αυτή η αλληλεπίδραση έχει μεγάλη σημασία για την εκπαίδευση του ανοσοποιητικού συστήματος σχετικά με τις διαφορετικές οντότητες που συνυπάρχουν στο περιβάλλον του σώματος. Η συνεργασία μεταξύ της εκκίνησης MHC τάξης II και του ανθρώπινου μικροβιώματος απαιτεί μια μεγάλη και λεπτή ισορροπία. Το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να διακρίνει τους παθογόνους μικροοργανισμούς από τους καλοήθεις συμπαθητικούς μικροοργανισμούς. Μια υπερβολική ανοσοαπόκριση έναντι αβλαβών συστατικών μπορεί να επισπεύσει αυτοάνοσες ασθένειες, ενώ μια ανεπαρκής αντίδραση έναντι παθογόνων θα μπορούσε να προκαλέσει λοιμώξεις. Ο μηχανισμός εκκίνησης οδηγεί σε μια βαθμονομημένη ανοσοαπόκριση, ενδυναμώνοντας τα βοηθητικά Τ κύτταρα να αμυνθούν ενάντια σε πιθανές απειλές, διατηρώντας παράλληλα την ανοχή έναντι αβλαβών μικροοργανισμών.

Η συνεξέλιξη, ένας κρίσιμος καθοριστικός παράγοντας αυτής της αλληλεπίδρασης, έχει διαμορφώσει την περίπλοκη σχέση μεταξύ των μορίων MHC κατηγορίας II και του ανθρώπινου μικροβιώματος. Καθώς το μικροβίωμα προσαρμόζεται στον ανθρώπινο ξενιστή, ορισμένοι μικροοργανισμοί θα μπορούσαν να δημιουργήσουν μόρια που επηρεάζουν την έκφραση του MHC και την παρουσίαση αντιγόνου. Αυτή η δυναμική διαδικασία διαμορφώνει δυναμικά τις

ανοσολογικές αποκρίσεις. Αντίθετα, το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή ασκεί επιλεκτική πίεση στο μικροβίωμα, επηρεάζοντας τη σύνθεσή του σε διαδοχικές γενιές (McFall-Ngai et al, 2013).

Συμπερασματικά, η εκκίνηση των μορίων MHC κατηγορίας II διαπλέκεται με το ανθρώπινο μικροβίωμα και αποτελούν έναν μηχανισμό ανοσολογικής εκπαίδευσης, ρύθμισης και συνεξέλιξης. Αυτή η δυναμική αλληλεπίδραση υπογραμμίζει την περίπλοκη ισορροπία που απαιτείται για τη διατήρηση της υγείας.

2.5.1 Τρογοκυττάρωση

Σε μια μελέτη που έκανε ο Cone πριν 40 χρόνια, παρατηρήθηκε εξωκυτταρική μεταφορά των μορίων MHC, δηλαδή τα T κύτταρα ενός ποντικού μεταφέρθηκαν θετικά σε ποντίκια που δεν είχαν ταιριαστά MHC και το αποτέλεσμα ήταν πως βρέθηκαν τα MHC των ποντικών – λήπτες σε μεταφερθέντων T κύτταρα. Μέσα από μελέτες έχει παρατηρηθεί πως στην περιοχή επαφής των κυττάρων ο υποδοχέας T κυττάρων (TCR) αποκτά γρήγορα μόρια MHC που έχουν αντιγόνο μέσω της ανοσολογικής σύναψης που προκύπτει και το φαινόμενο αυτό επηρεάζει την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Η διαδικασία αυτή έχει ονομαστεί τρογοκυττάρωση και εμφανίζεται μεταξύ των T λευκοκυττάρων και APCS (*Antigen-Presenting Cells*), μεταξύ των APCS (APCS-APCS), μεταξύ APCS και φονικών κυττάρων (*NK CELLS*) και άλλων κυτταρικών τύπων .

Η μεταφορά των μορίων MHC δεν πραγματοποιείται μόνο με τρογοκυττάρωση αλλά και μέσω εξωσωμάτων, δηλαδή κυστιδίων μεμβράνης μικρού μεγέθους τα οποία απελευθερώνονται μέσα στα διάφορα κύτταρα. Με την τρογοκυττάρωση ή την μεταφορά μέσω εξωσώματος δημιουργούνται κύτταρα επικαλυμμένα με MHC που είναι υπεύθυνα για την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Παράδειγμα αποτελούν CD8+ κυτταροτοξικά T κύτταρα τα οποία είναι επικαλυμμένα με MHCI που προέρχονται από APC και λύνονται από CTL. Τα CD4+T κύτταρα είναι επικαλυμμένα με MHCII και προέρχονται από δενδριτικά κύτταρα και λειτουργούν κατασταλτικά APC (Masafumi Nakayama, 2015).

2.5.2 Αντιγονοπαρουσίαση MHCII

Τα μόρια MHCII εντοπίζονται στα CD4+ T κύτταρα και παρατηρείται πως στο θυμό αδένα γίνεται η διακυτταρική μεταφορά τους ανάμεσα στα μυελικά επιθηλιακά κύτταρα και στα δενδριτικά κύτταρα. Το TCR στα CD4+T κύτταρα τρωγοκυτταρώνει τα MHCII μετά από αλληλεπίδραση μεταξύ των APC και CD4+T κυττάρων. Τα επικαλυμμένα με MHCII CD4+ T κύτταρα επάγουν ανοχή στα γύρω CD4+ T κύτταρα καθώς τα T λεμφοκύτταρα δεν έχουν συνδιεργετικά μόρια. Έχει παρατηρηθεί πως τα CD4+ T κύτταρα δεν τρωγοκυτταρώνουν μόνο τα MHCII αλλά και το CD80 με αποτέλεσμα να λειτουργούν ως APC κι έτσι ενισχύεται ο πολλαπλασιασμός των CD4+ T κυττάρων. (Masafumi Nakayama, 2015).

3. ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ

Το ανθρώπινο σώμα χρησιμεύει ως βιότοπος για έναν μεγάλο αριθμό μικροοργανισμών που σχηματίζουν ένα ποικιλόμορφο οικοσύστημα, το οποίο αναφέρεται συλλογικά ως μικροβίωμα. Το μικροβίωμα δεν περιορίζεται σε μία μόνο θέση αλλά κατοικεί σε μια ποικιλία από κόγχες σε όλο το σώμα. Βασικές θέσεις που σχηματίζουν αποικίες περιλαμβάνουν το δέρμα, τη στοματική κοιλότητα, το γαστρεντερικό σύστημα, τα αναπαραγωγικά όργανα και το αναπνευστικό σύστημα. Καθένα από αυτά τα σημεία φιλοξενεί ξεχωριστές μικροβιακές κοινότητες που συμβάλλουν στη συνολική υγεία και λειτουργία του σώματος.

Όσον αφορά το δερματικό μικροβίωμα το δέρμα λειτουργεί ως η πρώτη γραμμή άμυνας του σώματος έναντι των εξωτερικών απειλών. Το μικροβίωμα του δέρματος, που αποτελείται από βακτήρια όπως οι σταφυλόκοκκοι και οι στρεπτόκοκκοι, καταλαμβάνει μια οικολογική θέση και συμβάλλει στην προστασία από την εισβολή παθογόνων παραγόντων παράγοντας αντιμικροβιακές ουσίες. Σχετικά με το στοματικό μικροβίωμα, η στοματική κοιλότητα φιλοξενεί διάφορους μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων βακτηρίων όπως ο *Streptococcus mutans* και ο *Lactobacillus*. Αυτοί οι μικροοργανισμοί παίζουν ρόλο στη στοματική υγεία βοηθώντας την πέψη μέσω της αρχικής διάσπασης της τροφής, αλλά μπορούν να προκαλέσουν καταστάσεις όπως η τερηδόνα και η ασθένεια των ούλων όταν δεν

βρίσκονται σε ισορροπία. Ο εντερικός μικροβιακός κόσμος είναι ίσως ο πιο ευρέως μελετημένος και έχει βαθιά επίδραση στην ανθρώπινη υγεία. Αποτελείται από μια ποικιλία βακτηρίων(π.χ. *Bacteroides*, *Firmicutes*) και ιών και συμβάλλει στη ρύθμιση της πέψης, της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών, ακόμη και του ανοσοποιητικού συστήματος. Μια ισορροπημένη εντερική μικροβιακή χλωρίδα είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της συνολικής υγείας. Σχετικά με το αναπαραγωγικό μικροβίωμα, τα αναπαραγωγικά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του γυναικείου κόλπου, περιέχουν μια μοναδική μικροβιακή κοινότητα. Τα είδη *Lactobacillus* κυριαρχούν στο κολπικό μικροβίωμα ,δημιουργώντας ένα όξινο περιβάλλον που εμποδίζει την ανάπτυξη επιβλαβών μικροοργανισμών. Αυτό το οικοσύστημα είναι απαραίτητο για τη διατήρηση ενός υγιούς αναπαραγωγικού συστήματος. Τέλος, το αναπνευστικό σύστημα παραδοσιακά θεωρείται στείρο, αλλά πρόσφατες μελέτες έχουν αποκαλύψει την παρουσία ποικίλων μικροβιακών κοινοτήτων στους πνεύμονες. Αυτές οι κοινότητες μπορούν να επηρεάσουν την υγεία του αναπνευστικού συστήματος και οι ανισορροπίες μπορούν να οδηγήσουν σε καταστάσεις όπως το άσθμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). (Yasmine Belkaid et al , 2015)

Το ανθρώπινο μικροβίωμα διαδραματίζει έναν καίριο ρόλο στη διατήρηση της ανθρώπινης υγείας, επηρεάζοντας πολλές φυσιολογικές διεργασίες. Αρχικά, συμβάλλει στην πέψη και τον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών, διασπώντας πολύπλοκα υδατάνθρακες, τρέφοντας τα κύτταρα του παχέος εντέρου και παράγοντας λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας που επηρεάζουν το μεταβολισμό. Ακόμη, ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα καθώς οι μικροοργανισμοί του μικροβιώματος αλληλεπιδρούν με το ανοσοποιητικό σύστημα και εκπαιδεύουν το ανοσοποιητικό σύστημα να διακρίνει μεταξύ ωφέλιμων και βλαβερών ουσιών. Το ανθρώπινο μικροβίωμα , προστατεύει τον οργανισμό από παθογόνα, δημιουργώντας ένα ανταγωνιστικό περιβάλλον που περιορίζει την ανάπτυξη επιβλαβών βακτηρίων και ιών. Τέλος, η σύνδεση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και του κεντρικού νευρικού συστήματος υποδεικνύει πιθανή επίδραση στη νευρολογική και ψυχική υγεία, περιλαμβάνοντας τη διάθεση, τη συμπεριφορά και την ψυχική υγεία. (Yasmine Belkaid et al , 2015)

3.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την φυσιολογική μικροβιακή κοινότητα

Μία ανισορροπία στη σύνθεση του μικροβιώματος, γνωστή ως δυσβίωση, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ασθενειών. Κάποιοι από τους παράγοντες που επηρεάζουν την αρμονία του ανθρώπινου μικροβιώματος είναι η διατροφή, η χρήση αντιβιοτικών και φαρμάκων, ο τρόπος ζωής, η ηλικία και διάφοροι άλλοι αναπτυξιακοί παράγοντες. Η διαίτα αποτελεί σημαντικό παράγοντα της σύνθεσης του μικροβιώματος. Οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε φυτικές ίνες και φυτικές τροφές προάγουν την ανάπτυξη ωφέλιμων βακτηρίων, ενώ δίαιτες που είναι πλούσιες σε επεξεργασμένα τρόφιμα και ζάχαρη οδηγούν στην ανάπτυξη επιβλαβούς μικροβιακού κόσμου. Οι διατροφικές αλλαγές μεταβάλλουν τη διαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών από τα οποία εξαρτώνται τα διάφορα μικροβιακά είδη, διαμορφώνοντας την ποικιλομορφία και τη λειτουργία του μικροβιώματος. Τα αντιβιοτικά είναι σημαντικά για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, αλλά μπορούν επίσης να διαταράξουν το μικροβίωμα στοχεύοντας αδιακρίτως τόσο τα επιβλαβή όσο και τα ωφέλιμα βακτήρια. Η διαταραχή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της μικροβιακής ποικιλομορφίας και σε υπερανάπτυξη ευκαιριακών παθογόνων μικροοργανισμών. Επιπλέον, άλλα φάρμακα, όπως οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, μπορούν επίσης να επηρεάσουν την ισορροπία του μικροβιώματος. Οι σύγχρονες πρακτικές υγιεινής, αν και απαραίτητες για την πρόληψη των λοιμώξεων, ενδέχεται να επηρεάσουν την ποικιλομορφία του μικροβιώματος. Η υπερβολική χρήση αντιμικροβιακών προϊόντων και ο υπερβολικός καθαρισμός μπορεί να μειώσουν την έκθεση σε ωφέλιμους μικροοργανισμούς και να μειώσουν την ποικιλομορφία και την ανοχή του μικροβιώματος. Οι συνήθειες του τρόπου ζωής, όπως το άγχος, η έλλειψη ύπνου και η έλλειψη άσκησης, μπορούν επίσης να επηρεάσουν τη σύνθεση του μικροβιώματος. Το μικροβίωμα αλλάζει σημαντικά κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου καθώς από τη βρεφική έως την πρώιμη παιδική ηλικία, το μικροβίωμα εγκαθίσταται γρήγορα, επηρεαζόμενο από παράγοντες όπως ο τρόπος τοκετού (κολπική ή καισαρική τομή) και ο θηλασμός. Η γήρανση προκαλεί επίσης αλλαγές στο μικροβίωμα, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με μεταβαλλόμενη ανοσολογική λειτουργία και ευαισθησία σε ασθένειες. (Rosier et al,2018)

3.2 Δερματικό μικροβίωμα και ποικιλομορφία

Το μεγαλύτερο και πιο ορατό όργανό μας, το δέρμα, δεν είναι μια μοναχική οντότητα, αλλά μάλλον ένα πολυσύχναστο οικοσύστημα που κατοικείται από πολλούς μικροοργανισμούς. Το φυσικό μικροβίωμα του δέρματος είναι μια πολύπλοκη κοινότητα βακτηρίων, μυκήτων, ιών και άλλων μικροοργανισμών που συνυπάρχουν αρμονικά με τον ανθρώπινο ξενιστή. Το ανθρώπινο δέρμα διαθέτει πολλά μικροπεριβάλλοντα, που κυμαίνονται από υγρό έως ξηρό, όξινο έως αλκαλικό, παρέχοντας ένα ποικίλο περιβάλλον για τους μικροοργανισμούς. Το μικροβίωμα του δέρματος αποτελείται από διάφορες ταξινομικές ομάδες, με βακτήρια όπως *Firmicutes*, *Actinomycetes* και *Proteobacteria*, και μύκητες όπως *Malassezia* και *Candida* να καταλαμβάνουν διακριτές θέσεις. Αυτοί οι μικροοργανισμοί σχηματίζουν ένα πολύπλοκο δίκτυο αλληλεπιδράσεων που επηρεάζουν τη φυσιολογία και την υγεία του δέρματος. (Grice and Serge,2011)

Οι μικροοργανισμοί του δέρματος παίζουν σημαντικό ρόλο στην σωστή λειτουργία φραγμού καθώς τα κοινά βακτήρια στην επιφάνεια του δέρματος συμβάλλουν στη λειτουργία του δερματικού φραγμού ανταγωνιζόμενα για χώρο και πόρους με δυνητικά επιβλαβείς μικροοργανισμούς. Αυτό συμβάλλει στην πρόληψη της εισόδου παθογόνων μικροοργανισμών και στη διατήρηση της υγείας του δέρματος. Τα μικρόβια εντός του μικροβιώματος του δέρματος αλληλεπιδρούν ενεργά με το ανοσοποιητικό σύστημα και συμβάλλουν στην ανάπτυξη και τη ρύθμισή του. Η παρουσία των συμφερόντων βοηθά στην εκπαίδευση του ανοσοποιητικού συστήματος να διακρίνει μεταξύ αβλαβών και βλαβερών ουσιών. Ορισμένοι μικροοργανισμοί του δέρματος παράγουν μεταβολίτες που επηρεάζουν το pH του δέρματος. Αυτό είναι απαραίτητο για τη διατήρηση ενός περιβάλλοντος που υποστηρίζει τους ωφέλιμους μικροοργανισμούς, ενώ παράλληλα αναστέλλει την ανάπτυξη πιθανών παθογόνων μικροοργανισμών. Τα μικρόβια εντός του μικροβιώματος του δέρματος μπορούν να μεταβολίζουν το σμήγμα και άλλα συστατικά του δέρματος για να παράγουν υποπροϊόντα που επηρεάζουν την υγεία και την εμφάνιση του δέρματος. Συνεπώς, το μικροβίωμα του δέρματος δεν είναι μια στατική οντότητα. Η σύνθεσή του επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ηλικία, η γενετική, οι πρακτικές υγιεινής και οι περιβαλλοντικές εκθέσεις. Οι περισσότερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μικροβιώματος του δέρματος και του ξενιστή είναι ευεργετικές, αλλά οι ανισορροπίες στο μικροβίωμα μπορούν να οδηγήσουν σε δερματικές ασθένειες και παθήσεις. (Prohic et al,2013)

3.2.1 *Acne vulgaris*

Η *Acne vulgaris*, που συνήθως αναφέρεται ως ακμή, είναι μια κοινή δερματική διαταραχή που επηρεάζει όλες τις ηλικιακές ομάδες, ιδίως τους εφήβους. Αυτή η δερματική διαταραχή χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό σπυριών, μαύρων και λευκών στιγμάτων και, σε σοβαρές περιπτώσεις, κύστεων. Οι σωματικές και ψυχολογικές επιπτώσεις της ακμής στα πάσχοντα άτομα απαιτούν μια ολοκληρωμένη κατανόηση των αιτιών, των συμπτωμάτων και της πρόληψής της.

Η ανάπτυξη της ακμής γενικά είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων. Ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ακμής είναι η υπερβολική έκκριση σμήγματος, κατά την οποία οι σμηγματογόνοι αδένες εκκρίνουν σμήγμα, μια λιπαρή ουσία που βοηθά στην προστασία και την ενυδάτωση του δέρματος. Όταν οι σμηγματογόνοι αδένες είναι υπερδραστήριοι, συσσωρεύεται υπερβολικό σμήγμα, προκαλώντας απόφραξη των τριχοθυλακίων και προάγοντας την ανάπτυξη βακτηρίων που προκαλούν ακμή. Σημαντική είναι η βακτηριακή δράση κατά την οποία τα βακτήρια της ακμής ζουν στο δέρμα και τρέφονται με σμήγμα. Όταν οι θύλακες των τριχών μπλοκάρονται, τα βακτήρια της ακμής πολλαπλασιάζονται, προκαλώντας φλεγμονή και σχηματίζοντας βλάβες ακμής (Jones and Brown, 2015). Επιπλέον, οι ορμονικές μεταβολές, ιδίως κατά την εφηβεία, την εμμηνορρύση και την εγκυμοσύνη, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ακμής. Τα ανδρογόνα, που συχνά αναφέρονται ως ανδρικές ορμόνες, διεγείρουν την παραγωγή σμήγματος και μπορούν να συμβάλουν στην έξαρση της ακμής. Τέλος, τα άτομα με τάση ακμής τείνουν να έχουν μη φυσιολογική αποβολή των δερματικών κυττάρων που επενδύουν τους θύλακες των τριχών, τα οποία αναμειγνύονται με το σμήγμα και σχηματίζουν βύσματα που φράζουν τους πόρους. Αυτή η διαδικασία, γνωστή ως θυλακική υπερκερατίνη, μπορεί να προάγει την ανάπτυξη βλαβών ακμής. (Siri Knutsen-Larson et al, 2012)

Η κλινική εικόνα της κοινής ακμής ποικίλλει από ήπια έως σοβαρή και χαρακτηρίζεται από την παρουσία διαφόρων τύπων βλαβών όπως είναι οι κομεδόνες, οι οποίες είναι μη φλεγμονώδεις βλάβες, εμφανίζονται ως μαύρες ή λευκές κηλίδες και όταν οι θύλακες των τριχών φράζουν με σμήγμα και νεκρά κύτταρα του δέρματος. Επιπλέον, εμφανίζονται βλατίδες και φλύκταινες όπου οι βλατίδες είναι

μικρές, ανάγλυφες κόκκινες βλάβες, ενώ οι φλύκταινες μοιάζουν παρόμοιες αλλά έχουν λευκό ή κίτρινο πύον στο κέντρο. Και οι δύο είναι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις που προκαλούνται από βακτηριακή ανάπτυξη μέσα σε ένα φραγμένο θύλακα. Σε μία σοβαρή ακμή σχηματίζονται οζίδια και κύστες κάτω από την επιφάνεια του δέρματος. Αυτές οι βλάβες είναι επιρρεπείς σε ουλές και απαιτούν ιατρική παρέμβαση. (Siri Knutsen-Larson et al,2012)

Παρόλο που υπάρχει μια γενετική συνιστώσα για την εμφάνιση ακμής, υπάρχουν πολλά αποτελεσματικά προληπτικά μέτρα που μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τα ξεσπάσματα ακμής. Ο απαλός καθαρισμός δύο φορές την ημέρα με ένα ήπιο καθαριστικό μπορεί να απομακρύνει το υπερβολικό σμήγμα, τη βρωμιά και τα νεκρά κύτταρα του δέρματος που προκαλούν ακμή. Αντίθετα με τη δημοφιλή πεποίθηση, η ενυδάτωση είναι επίσης απαραίτητη για το δέρμα που είναι επιρρεπές στην ακμή. Οι μη παχυντικές ενυδατικές κρέμες χωρίς λιπαρές ουσίες μπορούν να βοηθήσουν στη διατήρηση της ενυδάτωσης του δέρματος χωρίς να φράζουν τους πόρους. Επιπλέον, ορισμένοι παράγοντες, όπως η εκτομή ή η πίεση στις βλάβες της ακμής, μπορούν να επιδεινώσουν τη φλεγμονή και να αυξήσουν τον κίνδυνο ουλής. Πρέπει επίσης να αποφεύγεται το άγγιγμα του προσώπου με άπλυτα χέρια. Μια διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης και άπαχη πρωτεΐνη υποστηρίζει τη συνολική υγεία του δέρματος. Ορισμένες τροφές δεν προκαλούν ακμή, αλλά ορισμένες διατροφικές επιλογές μπορούν να επηρεάσουν την κατάσταση του δέρματος ορισμένων ανθρώπων. Απαραίτητη είναι η ορμονική ρύθμιση για την ακμή που προκαλείται από ορμόνες με την συμβολή γιατρού για την φαρμακευτική αγωγή. Πέρα από συνταγογραφούμενα φάρμακα υπάρχουν τα μη συνταγογραφούμενα προϊόντα που περιέχουν συστατικά όπως το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου, το σαλικυλικό οξύ και τα άλφα υδροξυοξέα μπορούν να βοηθήσουν στην αποσυμφόρηση των πόρων και στη μείωση της φλεγμονής. (Siri Knutsen-Larson et al,2012)

3.2.2 Ατοπική δερματίτιδα

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ), ευρέως γνωστή ως έκζεμα, είναι μια χρόνια φλεγμονώδης δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από κνησμό, ερυθρότητα και δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού. Αυτή η πολύπλευρη νόσος έχει προσελκύσει

σημαντική προσοχή λόγω του αυξανόμενου επιπολασμού της και του σημαντικού αντίκτυπού της στην ποιότητα ζωής των προσβεβλημένων ατόμων.

Η αιτιολογία της ατοπικής δερματίτιδας εξαρτάται από ένα συνδυασμό γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι ερευνητές έχουν εντοπίσει αρκετούς σημαντικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας. Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην προδιάθεση για ατοπική δερματίτιδα. Ορισμένες γενετικές παραλλαγές, όπως αυτές που σχετίζονται με τη φιλαγρίνη, μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στη λειτουργία του δερματικού φραγμού, συνδέονται με αυξημένη ευαισθησία στην ατοπική δερματίτιδα. Αυτή η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος συμβάλλει στη χρόνια φλεγμονή που παρατηρείται στα πάσχοντα άτομα. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη και την επιδείνωση της ατοπικής δερματίτιδας. Τα αλλεργιογόνα, οι ερεθιστικοί παράγοντες, η κλιματική αλλαγή και η έκθεση σε μικροοργανισμούς μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τα συμπτώματα στα πάσχοντα άτομα.

Η κλινική εικόνα της ατοπικής δερματίτιδας ποικίλλει ευρέως μεταξύ ατόμων και ηλικιακών ομάδων. Τα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν έντονο κνησμό ο οποίος είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ατοπικής δερματίτιδας και συχνά προηγείται της εμφάνισης δερματικών αλλοιώσεων. Οι προσβεβλημένες περιοχές του δέρματος μπορεί να γίνουν κόκκινες και φλεγμονώδεις λόγω φλεγμονώδους αντίδρασης. Επιπλέον, το δέρμα μπορεί να αναπτύξει εκζεματικές αλλοιώσεις και χαρακτηρίζονται από ξηρές φολιδωτές κηλίδες, εξιδρωματικές ή κρουστικές περιοχές και, σε χρόνιες περιπτώσεις, λειχηνοποίηση (παχύ, δερματώδες δέρμα). Τέλος, οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν συχνά ξηρό δέρμα, το οποίο συμβάλλει στη συνολική δυσφορία τους.

Αν και η ατοπική δερματίτιδα δεν μπορεί να προληφθεί πλήρως, οι ακόλουθες στρατηγικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαχείριση των συμπτωμάτων και τη μείωση της συχνότητας των εξάρσεων. Αρχικά, βασική είναι η τακτική εφαρμογή ενυδατικών κρέμων βοηθά στη βελτίωση της λειτουργίας του δερματικού φραγμού και στην ελαχιστοποίηση της ξηρότητας, μειώνοντας την πιθανότητα έξαρσης. Επιπλέον, ο εντοπισμός και η αποφυγή πιθανών εκλυτικών παραγόντων, όπως ορισμένα αλλεργιογόνα, σκληρά απορρυπαντικά και ακραίες καιρικές συνθήκες, μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη των εξάρσεων. Απαραίτητη είναι η χρήση μαλακών, αναπνέοντων ρούχων από φυσικές ίνες μπορεί να μειώσει τον ερεθισμό και

την τριβή του δέρματος. Αυτό μπορεί να μειώσει τον ερεθισμό και την τριβή. Σημαντικός παράγοντας είναι το στρες το οποίο μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας. Οι τεχνικές μείωσης του στρες, όπως ο διαλογισμός και η βαθιά αναπνοή, μπορούν να βοηθήσουν. Για τοπικές θεραπείες τα μαλακτικά, τα κορτικοστεροειδή και οι αναστολείς της καλσινευρίνης είναι συνήθως συνταγογραφούμενες τοπικές θεραπείες για την ανακούφιση της φλεγμονής και τη διαχείριση των συμπτωμάτων. (Bieber T., 2008)

3.2.3 Ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια δερματική ασθένεια που πλήττει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, προκαλώντας σωματική δυσφορία και συναισθηματική οδύνη. Αν και δεν υπάρχει θεραπεία, η κατανόηση των συμπτωμάτων, των αιτιών και των μεθόδων πρόληψης μπορεί να βοηθήσει τους ανθρώπους να διαχειριστούν αποτελεσματικά αυτή την πάθηση και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους.

Η ακριβής αιτία της ψωρίασης είναι ακόμη άγνωστη, αλλά πιστεύεται ότι οφείλεται σε συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η γενετική προδιάθεση παίζει σημαντικό ρόλο και το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το ψυχολογικό στρες, οι λοιμώξεις (ιδίως οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις) και ορισμένα φάρμακα μπορούν να επιδεινώσουν ή να προκαλέσουν την εμφάνιση ψωρίασης. (Gupta and Gupta, 2015)

Η ψωρίαση παρουσιάζει μια ποικιλία συμπτωμάτων, η σοβαρότητα των οποίων ποικίλλει από άτομο σε άτομο. Τα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν κόκκινο, φλεγμονώδες δέρμα, συχνά καλυμμένο με ασημένια λέπια, που εμφανίζεται στους αγκώνες, τα γόνατα, το τριχωτό της κεφαλής και το κάτω μέρος της πλάτης. Ο κνησμός, η φλεγμονή και ο πόνος είναι κοινές αισθήσεις που βιώνουν οι ασθενείς. Επιπλέον, η ψωρίαση μπορεί να εμφανιστεί και στα νύχια, προκαλώντας σκασίματα, αποχρωματισμό και αποκόλληση από την κοίτη των νυχιών. Άλλοι βιώνουν πόνο στις αρθρώσεις και πρήξιμο λόγω αρθρίτιδας.

Η ψωρίαση είναι δύσκολο να προληφθεί πλήρως, αλλά τα προληπτικά μέτρα μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση των συμπτωμάτων και στη μείωση των εξάρσεων. Το τακτικό απαλό μπάνιο με σαπούνι χωρίς άρωμα και η σωστή υγιεινή του δέρματος είναι σημαντικά. Η τακτική ενυδάτωση διατηρεί το φράγμα υγρασίας

του δέρματος και ανακουφίζει από την ξηρότητα. Ο εντοπισμός και η αποφυγή εκλυτικών παραγόντων όπως το στρες και οι λοιμώξεις μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της επιδείνωσης της κατάστασης. Η προστασία από την ηλιακή ακτινοβολία είναι απαραίτητη. Η μέτρια έκθεση στον ήλιο μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα, αλλά η υπερβολική έκθεση μπορεί να προκαλέσει έξαρση. Ένας υγιεινός τρόπος ζωής, που περιλαμβάνει ισορροπημένη διατροφή, άσκηση και τεχνικές μείωσης του στρες, μπορεί να βελτιώσει τη γενική υγεία και να ανακουφίσει τα συμπτώματα της ψωρίασης. Είναι σημαντική η επίσκεψη σε έναν γιατρό για ένα εξατομικευμένο σχέδιο θεραπείας, που περιλαμβάνει τοπικές κρέμες, φάρμακα από το στόμα και φωτοθεραπεία. (Menter et al, 2019)

3.3 Στοματικό μικροβίωμα

Η στοματική κοιλότητα είναι ένα μοναδικό οικοσύστημα που κατοικείται από μια ποικιλία μικροοργανισμών, οι οποίοι μαζί αποτελούν το στοματικό μικροβίωμα. Η στοματική κοιλότητα περιέχει πολλά ξεχωριστά μικροβιακά ενδιαιτήματα, συμπεριλαμβανομένων των δοντιών, της ουλικής αύλακας, της γλώσσας, των μάγουλων, των χειλιών, του σκληρού και του μαλακού ουρανίσκου. Προέκταση της στοματικής κοιλότητας είναι οι αμυγδαλές, ο φάρυγγας, ο οισοφάγος, η ευσταχιανή σάλπιγγα, το μέσο αυτί, η τραχεία, οι πνεύμονες, η ρινική κοιλότητα και τα ιγμόρεια. Ορίζουμε το ανθρώπινο στοματικό μικροβίωμα ως όλους τους μικροοργανισμούς που υπάρχουν ή εντοπίζονται στην ανθρώπινη στοματική κοιλότητα και τις συνεχόμενες προεκτάσεις της (μέχρι τον απομακρυσμένο οισοφάγο), αν και οι περισσότερες από τις μελέτες και τα δείγματά μας λαμβάνονται από τη στοματική κοιλότητα. Η στοματική κοιλότητα είναι μια σημαντική πύλη προς το ανθρώπινο σώμα. Η τροφή εισέρχεται από το στόμα, μασάται, αναμιγνύεται με το σάλιο και πηγαίνει στο στομάχι και στον εντερικό σωλήνα. Ο αέρας περνάει από τη μύτη και το στόμα στην τραχεία και τους πνεύμονες. Οι μικροοργανισμοί που εγκαθίστανται σε ένα τμήμα της στοματικής κοιλότητας είναι πιθανό να εξαπλωθούν στις επιθηλιακές επιφάνειες των γειτονικών περιοχών.

Έχει αποδειχθεί ότι οι μικροοργανισμοί στη στοματική κοιλότητα προκαλούν διάφορες στοματικές λοιμώξεις, όπως η τερηδόνα (τερηδόνα), η περιοδοντίτιδα (νόσος των ούλων), η ενδοδοντική (ριζική) λοίμωξη, η οστεΐτιδα και η αμυγδαλίτιδα. Οι μικροοργανισμοί που κατοικούν στη στοματική κοιλότητα επιτελούν πολλές

λειτουργίες. Τα βακτήρια συμβάλλουν στην πέψη μέσω του μεταβολισμού των υδατανθράκων και βοηθούν στη διατήρηση της ισορροπίας του pH. Τα χρήσιμα βακτήρια συμβάλλουν στην πρόληψη της εγκατάστασης επιβλαβών παθογόνων μικροοργανισμών. Οι ιοί, ιδίως οι βακτηριοφάγοι, ρυθμίζουν τους βακτηριακούς πληθυσμούς θηρεύοντας ορισμένα βακτήρια. Οι μύκητες παίζουν ρόλο στην ανοσορρύθμιση και τα αρχαία συμβάλλουν σε μεταβολικές οδούς. Τα μικρόβια του στοματικού μικροβιώματος συμμετέχουν σε πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν τη δομή και τη λειτουργία της κοινότητας. Η συμβίωση, ο ανταγωνισμός και η θήρευση διαμορφώνουν το στοματικό μικροβιακό τοπίο. Για παράδειγμα, το γένος *Streptococcus*, μέσω της μεταβολικής συνεργασίας, δημιουργεί ένα περιβάλλον ευνοϊκό για την ανάπτυξη άλλων βακτηρίων. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις συμβάλλουν στη σταθερότητα του στοματικού οικοσυστήματος. Η ισορροπία μεταξύ των κατοίκων της στοματικής μικροχλωρίδας είναι ζωτικής σημασίας για τη στοματική υγεία. Η διαταραχή αυτής της ισορροπίας μπορεί να οδηγήσει σε ασθένειες όπως η τερηδόνα, η περιοδοντική νόσος και η στοματική καντιντίαση. Η αποβλάκωση, που χαρακτηρίζεται από ανισορροπία στη μικροβιακή σύνθεση, μπορεί να προωθήσει την ανάπτυξη παθογόνων ειδών και να γείρει την ισορροπία προς την ανάπτυξη ασθενειών. (Floyd E. Dewhirst et al, 2010)

3.3.1 Ουλίτιδα και περιοδοντίτιδα

Η περιοδοντική νόσος περιλαμβάνει μια σειρά στοματικών ασθενειών που επηρεάζουν τις δομές γύρω από τα δόντια, συμπεριλαμβανομένων των ούλων, των οστών και του συνδετικού ιστού. Η ουλίτιδα είναι η πιο ήπια μορφή περιοδοντικής νόσου και χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των ούλων. Στην ουλίτιδα παρατηρούνται κόκκινα και πρησμένα ούλα και πολλές φορές αιμορραγία ούλων, ειδικά κατά το βούρτσισμα ή το νήμα. Σύμπτωμα αποτελεί επίσης η δυσσομία του στόματος ή αλλιώς χαλίτωση. Σχετικά με την περιοδοντίτιδα παρατηρείται επίμονη κακοσμία του στόματος αλλά και υποχώρηση των ούλων. Ταυτόχρονα σχηματίζονται «τσέπες» ανάμεσα στα δόντια και τα ούλα και ο πόνος και η ευαισθησία στα δόντια είναι έντονος. Σε μία χρόνια κατάσταση τα δόντια αποσταθεροποιούνται και μετατοπίζονται εύκολα και υπάρχουν αλλαγές στο δάγκωμα ή την ευθυγράμμιση.

Μία από τις αιτίες της περιοδοντικής νόσου και της ουλίτιδας αποτελεί η κακή στοματική υγιεινή η οποία επιτρέπει τη συσσώρευση πλάκας (ένα κολλώδες φιλμ

βακτηρίων) στα δόντια και τα ούλα, προκαλώντας φλεγμονή. Η πλάκα σκληραίνει σε πέτρα (ασβέστη) εάν δεν αφαιρεθεί αμέσως και μπορεί να αφαιρεθεί μόνο από οδοντίατρο. Η οδοντική πλάκα παρέχει ένα προστατευτικό περιβάλλον για τον πολλαπλασιασμό των επιβλαβών βακτηρίων, οδηγώντας σε υπερανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων, όπως ο *Streptococcus mutans*. Το κάπνισμα επίσης συμβάλλει στην εμφάνιση της περιοδοντίτιδας και της ουλίτιδας καθώς ο καπνός μειώνει την ανοσία και παρεμβαίνει στην επούλωση του περιοδοντικού ιστού, καθιστώντας πιο πιθανή την εμφάνιση νόσου των ούλων. Σύμφωνα με έρευνες ορισμένοι άνθρωποι έχουν γενετική προδιάθεση για ασθένειες των ούλων αλλά και ασθένειες όπως ο διαβήτης και οι διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος αυξάνουν την ευαισθησία στις μολύνσεις των ούλων. Τέλος, οι ορμονικές αλλαγές κατά την εγκυμοσύνη, την έμμηνο ρύση και την εμμηνόπαυση αυξάνουν τον κίνδυνο ευαισθησίας και φλεγμονής των ούλων.

Για την πρόληψη από την περιοδοντίτιδα και την ουλίτιδα είναι βασική η διατήρηση της καλής στοματικής υγιεινής και ο υγιεινός τρόπος ζωής καθώς μπορούν να μειωθούν σημαντικά οι κίνδυνοι εμφάνισης νόσου των ούλων. Απαραίτητο είναι το βούρτσισμα των δοντιών δύο φορές την ημέρα με φθοριούχο οδοντόκρεμα. Το βούρτσισμα πρέπει να γίνεται με οδοντόβουρτσα με μαλακές τρίχες κάνοντας απαλές και κυκλικές κινήσεις. Το οδόντικό νήμα απομακρύνει την πλάκα και τα υπολείμματα μεταξύ των δοντιών και στην γραμμή των ούλων. Απαραίτητες είναι οι τακτικές οδοντιατρικές επισκέψεις, οι τακτικές εξετάσεις και οι επαγγελματικοί καθαρισμοί για την απομάκρυνση της πέτρας και την ανίχνευση πρώιμων σημείων ουλίτιδας. Σημαντικό αίτιο αποτελεί η κακή διατροφή οπότε είναι σημαντική η εφαρμογή μιας ισορροπημένης διατροφής πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης, άπαχη πρωτεΐνη και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλών λιπαρών. Τέλος, η διακοπή του καπνίσματος και της χρήσης καπνού θα βελτιώσει τη στοματική και τη γενική υγεία. (Κλινική Mayo,2021)

3.3.2 Στοματική καντιντίαση

Η στοματική καντιντίαση, είναι μια μυκητιασική λοίμωξη που χαρακτηρίζεται από υπερανάπτυξη ειδών *Candida* (κυρίως *Candida albicans*) στη στοματική κοιλότητα. Οι λοιμώξεις κυμαίνονται από ήπιες έως σοβαρές και προσβάλλουν μια μεγάλη ποικιλία ανθρώπων, ιδίως εκείνων με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα.

Η κατανόηση των συμπτωμάτων, των αιτιολογικών παραγόντων και της πρόληψης της στοματικής καντιντίασης είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της καλής στοματικής υγείας.

Η κλινική εικόνα της στοματικής καντιντίασης είναι ποικίλη και περιλαμβάνει πολλά συμπτώματα. Αρχικά μπορεί να εμφανίζεται ως λευκές κηλίδες που μοιάζουν με τυρόπηγμα στο στοματικό βλεννογόνο, συμπεριλαμβανομένης της γλώσσας, του ουρανίσκου και του στοματικού βλεννογόνου. Αυτές οι πλάκες μπορεί να σκουπίζονται, αφήνοντας ερυθματώδεις ή αιμορραγικές περιοχές. Ταυτόχρονα, οι προσβεβλημένες περιοχές παρουσιάζουν συχνά πόνο, μυρμήγκιασμα ή αίσθημα καύσου, το οποίο εντείνεται όταν τρώτε, πίνετε ή καταπίνετε. Η στοματική καντιντίαση μπορεί να προκαλέσει δυσφαγία λόγω φλεγμονής και δυσφορίας στο στόμα. Η δυσφαγία μπορεί να προκληθεί από ερεθισμό του στόματος, φλεγμονή ή πόνο: οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν δυσγευσία ή απώλεια της γεύσης λόγω μυκητιασικής λοίμωξης. Τέλος, η ξηροστομία εμφανίζεται σε περιπτώσεις στοματικής καντιντίασης και υπάρχει μεγάλος κίνδυνος εμφάνισης μυκητιασικού αποικισμού.

Αρκετοί είναι οι παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της στοματικής καντιντίασης και ένας από αυτούς είναι η ανοσοκαταστολή ενός ανθρώπου. Οι ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, όπως οι ασθενείς με HIV/AIDS, οι λήπτες μεταμοσχεύσεων οργάνων και οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, είναι πιο ευάλωτοι λόγω μειωμένης ανοσολογικής απόκρισης. Επιπλέον, η παρατεταμένη ή αδιάκριτη χρήση αντιβιοτικών μπορεί να διαταράξει τη στοματική μικροχλωρίδα και να συμβάλει στην υπερανάπτυξη της *Candida*. Σχετικά με τις οδοντοστιχίες, οι λανθασμένα προσαρμοσμένες οδοντοστοιχίες, η κακή στοματική υγιεινή και ο ανεπαρκής καθαρισμός των οδοντοστοιχιών μπορεί να δημιουργήσουν ένα περιβάλλον που ευνοεί τον αποικισμό της *Candida*. Επιπρόσθετα, ο κακός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη συνδέεται συχνά με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο σάλιο, τα οποία ευνοούν την ανάπτυξη της *Candida*. Με την μειωμένη παραγωγή σάλιου λόγω ιατρικών παθήσεων, φαρμάκων και γήρανσης μπορεί να ευνοήσει την προσκόλληση και ανάπτυξη μυκήτων.

Οι προσπάθειες για την πρόληψη της στοματικής καντιντίασης περιλαμβάνουν μια πολύπλευρη στρατηγική η οποία αποτελεί την διατήρηση της βέλτιστης στοματικής υγιεινής με το τακτικό βούρτσισμα, το οδοντικό νήμα και ο καθαρισμός της γλώσσας. Οι διαδικασίες αυτές είναι θεμελιώδους σημασίας για την

ελαχιστοποίηση του μικροβιακού φορτίου στη στοματική κοιλότητα. Σημαντική είναι η διασφάλιση της σωστής τοποθέτησης και του τακτικού καθαρισμού των οδοντοστοιχιών είναι απαραίτητη για την πρόληψη της προσκόλλησης και της υπερανάπτυξης της *Candida*. Για τους ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς είναι σημαντική η σωστή διαχείριση της νόσου που τους απασχολεί για την αποφυγή εμφάνιση καντιντίασης. Σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπως οι ανοσοκατεσταλαμένοι ασθενείς, μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση αντιμυκητιασικής φαρμακευτικής αγωγής για την πρόληψη της καντιντίασης. Για την αποφυγή της ξηροστομίας είναι απαραίτητη η ενυδάτωση με νερό και άλλα πόσιμα, η χρήση τσίγλας χωρίς ζάχαρη και το τεχνητό σάλιο. (Taissa Villa et al, 2020)

3.3.3 Κακοσμία στόματος

Η κακοσμία του στόματος είναι ένα ευρέως διαδεδομένο πρόβλημα που επηρεάζει ένα ευρύ φάσμα ανθρώπων και αναφέρεται στην αντίληψη της δυσάρεστης οσμής της αναπνοής. Η πάθηση μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε στοματικές και μη στοματικές αιτίες, καθεμία από τις οποίες έχει διακριτούς αιτιολογικούς παράγοντες. Το παρόν δοκίμιο θα παράσχει μια διεξοδική ανασκόπηση των συμπτωμάτων, των υποκείμενων αιτιών και των προληπτικών μέτρων που σχετίζονται με την κακοσμία της αναπνοής.

Η κακοσμία του στόματος εκδηλώνεται με ποικίλα συμπτώματα, επηρεάζοντας την προσωπική ευεξία και τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις. Χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι η δυσάρεστη οσμή από το στόμα, που συχνά προκαλεί ανασφάλεια και κοινωνική δυσφορία. Ακόμη, η κακοσμία του στόματος μπορεί να συνοδεύεται από ξηροστομία λόγω μειωμένης παραγωγής σάλιου. Οι λευκές ή κιτρινωπές εναποθέσεις στη γλώσσα αποτελούν συχνά ένδειξη κακοσμίας του στόματος. Τέλος, ορισμένα άτομα με κακοσμία του στόματος έχουν μεταλλική ή ξινή γεύση στο στόμα.

Η κακοσμία του στόματος προκαλείται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων στοματικών και μη στοματικών παραγόντων. Αναφορικά με τις στοματικές αιτίες χαρακτηριστική είναι η κακή στοματική υγιεινή όπου το ανεπαρκές βούρτσισμα και η χρήση οδοντικού νήματος επιτρέπουν στα βακτήρια να πολλαπλασιάζονται, απελευθερώνοντας πτητικές ενώσεις θείου (VSC) που προκαλούν κακοσμία. Επιπλέον, τα βακτήρια του στόματος που τρέφονται με

υπολείμματα τροφής στις κοιλότητες απελευθερώνουν δύσσομα αέρια, συμβάλλοντας στην κακοσμία του στόματος. Η μειωμένη ποσότητα σάλιου προκαλεί πολλαπλασιασμό των βακτηρίων, μειώνοντας τον καθαρισμό και επιδεινώνοντας την κακοσμία του στόματος.

Στα μη στοματικά αίτια περιλαμβάνονται οι συστηματικές παθήσεις όπως είναι οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, οι ηπατικές παθήσεις, ο διαβήτης και οι νεφροπάθειες μπορούν να προκαλέσουν κακοσμία του στόματος. Ορισμένα φάρμακα, ιδίως αυτά που προκαλούν ξηροστομία, μπορεί να προκαλέσουν κακοσμία του στόματος. Στους διατροφικούς παράγοντες κατατάσσεται η κατανάλωση τροφών με έντονη οσμή, όπως σκόρδο, κρεμμύδια και πικάντικα φαγητά, μπορεί να προκαλέσει παροδική κακοσμία του στόματος. Τέλος, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να προκαλέσουν χρόνια κακοσμία λόγω της ξηραντικής τους επίδρασης και της επακόλουθης ανάπτυξης βακτηρίων.

Για την πρόληψη της κακοσμίας του στόματος απαιτεί συνδυασμό πρακτικών στοματικής υγιεινής και προσαρμογών στον τρόπο ζωής. Αρχικά, το τακτικό βούρτσισμα, το οδοντικό νήμα και ο καθαρισμός της γλώσσας είναι απαραίτητα για την ελαχιστοποίηση της συσσώρευσης βακτηρίων. Βασικοί είναι οι επαγγελματικοί καθαρισμοί και οι οδοντιατρικοί έλεγχοι μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό και τη διαχείριση στοματικών καταστάσεων που προκαλούν κακοσμία. Η επαρκής πρόσληψη υγρών διατηρεί τη ροή του σάλιου και ελαχιστοποιεί την ανάπτυξη βακτηρίων αλλά και την ξηροστομία. Τέλος, η διατήρηση μιας ισορροπημένης διατροφής και η αποφυγή καπνού και αλκοόλ θα βελτιώσουν τη στοματική υγεία και θα μειώσουν τον κίνδυνο κακοσμίας. (Bahadır Ugur Aylikci, 2013)

3.3.4 Τερηδόνα

Η τερηδόνα είναι μια δυναμική και πολυπαραγοντική διαδικασία που θέτει σημαντικές προκλήσεις για τη στοματική υγεία παγκοσμίως. Η οδοντική τερηδόνα παρουσιάζει ποικίλα κλινικά συμπτώματα, που επηρεάζουν τη στοματική και τη συστηματική υγεία όπως είναι η ευαισθησία των δοντιών. Στα αρχικά στάδια της τερηδόνας, η ευαισθησία σε ζεστά, κρύα, γλυκά ή όξινα ερεθίσματα μπορεί να αυξηθεί. Παρατηρείται ορατός αποχρωματισμός καθώς τα προσβεβλημένα δόντια μπορεί να παρουσιάζουν λευκό, καφέ ή μαύρο αποχρωματισμό της επιφάνειας της αδαμαντίνης. Καθώς η τερηδόνα εξελίσσεται, μπορεί να παρουσιαστεί τοπικός πόνος

και δυσφορία, ιδίως κατά τη μάσηση και το δάγκωμα. Όταν η νόσος διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα παρατηρείται φθορά των δοντιών και μπορεί να δημιουργηθούν κοιλότητες ή τρύπες στην επιφάνεια των δοντιών.

Η τερηδόνα είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια που επηρεάζεται από ένα συνδυασμό παραγόντων όπως είναι οι μικροοργανισμοί, η διατροφή κ.α. Τα βακτήρια του στόματος, ιδίως εκείνα των γενών *Streptococcus mutans* και *Lactobacillus*, μεταβολίζουν το διαιτητικό σάκχαρο για να παράγουν οξύ, το οποίο απομεταλλώνει το σμάλτο των δοντιών. Ακόμη, η συχνή κατανάλωση ζαχαρούχων και όξινων τροφών δημιουργεί ένα περιβάλλον που ευνοεί την παραγωγή οξέων και συμβάλλει στην απομετάλλωση του σμάλτου. Βασική αιτία αποτελεί η κακή στοματική υγιεινή μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση πλάκας, η οποία αποτελεί υπόστρωμα για την ανάπτυξη βακτηρίων και την παραγωγή οξέων. Τα μειωμένα επίπεδα σάλιου, συχνά λόγω ιατρικών καταστάσεων ή φαρμάκων, επηρεάζουν τη φυσική διαδικασία επαναμεταλλοποίησης, καθιστώντας τα δόντια πιο ευάλωτα στην τερηδόνα. Τέλος, υπάρχουν αναφορές για κληρονομικά αίτια καθώς, οι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την ευαισθησία στην τερηδόνα, συμπεριλαμβανομένης της ποιότητας του σμάλτου και της σύνθεσης του σάλιου.

Η πρόληψη της τερηδόνας απαιτεί μια πολύπλευρη προσέγγιση που συνδυάζει πρακτικές στοματικής υγιεινής και διατροφικές προσαρμογές. Απαραίτητο θεωρείται το βούρτσισμα δύο φορές την ημέρα με φθοριούχο οδοντόκρεμα και χρησιμοποιήστε οδοντικό νήμα καθημερινά για να απομακρυνθεί η πλάκα και να αποτραπεί η παραγωγή οξέων. Με την ισορροπημένη διατροφή ελαχιστοποιείται η παραγωγή οξέων και ο σχηματισμός πλάκας μειώνοντας την πρόσληψη ζαχαρούχων και όξινων τροφίμων και ποτών. Το φθόριο ενισχύει το σμάλτο και προάγει την επαναμεταλλοποίηση. Η φθοριούχος οδοντόκρεμα, το νερό και η επαγγελματική φθορίωση είναι απαραίτητα όπως και η τακτική επίσκεψη σε οδοντιάτρους. Σε πολύ έντονες περιπτώσεις είναι απαραίτητα τα οδοντιατρικά σφραγισματα τα οποία μπορούν να εφαρμοστούν σε ευάλωτες επιφάνειες των δοντιών, όπως οι γομφίοι, για να δημιουργήσουν ένα φυσικό φράγμα ενάντια στα οξέα και τα βακτήρια. (Ruta Grigalauskiene et al, 2017)

3.3.5 Στοματικά έλκη

Τα στοματικά έλκη και οι βλάβες περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα βλεννογονικών ανωμαλιών που επηρεάζουν τη στοματική κοιλότητα. Συχνά παρουσιάζουν προκλήσεις όσον αφορά τη διάγνωση, τη διαχείριση και τη συνολική στοματική υγεία.

Τα στοματικά έλκη και οι βλάβες μπορεί να παρουσιάσουν ποικίλα συμπτώματα, επηρεάζοντας τη στοματική και τη γενική υγεία όπως είναι ο πόνος, η δυσφορία κ.α. Προκαλούν τοπικό πόνο και δυσφορία, που συχνά επιδεινώνεται με το φαγητό, την ομιλία ή το άγγιγμα της πληγείσας περιοχής. Οι βλάβες μπορεί να εμφανίζονται ως λευκές ή κόκκινες κηλίδες στον βλεννογόνο του στόματος, που ποικίλλουν σε μέγεθος και σχήμα και μπορεί να προκύψει και αιμορραγία όταν βρίσκεται μεγάλη φλεγμονή. Οι αλλαγές στην υφή, όπως τραχύτητα ή ανυψωμένες περιοχές, είναι κοινά συμπτώματα ορισμένων στοματικών βλαβών.

Η στοματίτιδα και οι βλάβες μπορεί να προκληθούν από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των λοιμωδών, φλεγμονωδών και συστηματικών αιτιών. Στα λοιμώδη αίτια κατατάσσονται οι ιογενείς λοιμώξεις όπως είναι αυτές από τον ιό του απλού έρπητα (HSV) και τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) προκαλούν στοματικά έλκη και βλάβες. Ακόμη, τα είδη *Candida* μπορούν να προκαλέσουν λευκές κηλίδες που μοιάζουν με έλκη, κοινώς γνωστές ως στοματική καντιντίαση. Στα φλεγμονώδη αίτια παρατηρούνται έλκη με φυσαλίδες τα οποία είναι επώδυνα, υποτροπιάζοντα έλκη, που σχετίζονται με δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο συστηματικός λειχήνας είναι μια νόσος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, με αποτέλεσμα λευκές δικτυωτές πλάκες ή διαβρώσεις. Επιπλέον, άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η πέμφιγα και το πεμφιγοειδές προκαλούν φουσκάλες και διαβρώσεις στη στοματική κοιλότητα. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζονται ψευδομονάδες λόγω ανεπάρκειας βιταμινών (π.χ. B12, φιλικό οξύ) και μπορεί να προκαλέσουν στοματικές αλλοιώσεις.

Η αντιμετώπιση των υποκείμενων αιτιών και η ανάπτυξη αποτελεσματικών πρακτικών στοματικής υγιεινής είναι σημαντικές για την πρόληψη των στοματικών ελκών και των στοματικών βλαβών. Η καλή στοματική υγιεινή με τακτικό βούρτσισμα και χρήση οδοντικού νήματος μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της φλεγμονής που προκαλεί βλάβες. Σημαντική είναι η ελαχιστοποίηση επαφής με τον καπνό, το αλκοόλ και άλλους ερεθιστικούς παράγοντες. Πολύ συχνά, η εμφάνιση στοματικών ελκών στην στοματική κοιλότητα μπορεί να οφείλεται σε αυξημένο

άγχος κι έτσι οι τεχνικές μείωσης του άγχους μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη της ανάπτυξης έλκους στα πόδια και άλλων καταστάσεων. Η ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε βιταμίνες και μέταλλα υποστηρίζει τη συνολική στοματική υγεία αλλά και οι τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις μπορούν να βοηθήσουν στην έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των στοματικών βλαβών. (Gasmi Benahmed et al ,2021)

3.3.6 Καρκίνος στοματικής κοιλότητας

Ο καρκίνος του στόματος, ο οποίος περιλαμβάνει κακοήθειες της στοματικής κοιλότητας και των παρακείμενων δομών, αποτελεί σημαντική επιβάρυνση για τη δημόσια υγεία. Η βαθιά κατανόηση των αιτιών, των συμπτωμάτων, της έγκαιρης ανίχνευσης και των στρατηγικών θεραπείας είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική διαχείριση. Ο καρκίνος του στόματος είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης διαφόρων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του περιβάλλοντος. Η βαριά χρήση καπνού και το αλκοόλ παραμένουν οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του στόματος, συμβάλλοντας σε γονιδιακές μεταλλάξεις και καρκινογένεση. Πολλές περιπτώσεις καρκίνου του στόματος σχετίζονται με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων. Τέλος, η λανθασμένη διατροφή και η χρόνια έκθεση στον ήλιο φαίνεται πως αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του στόματος.

Ο καρκίνος του στόματος προσβάλλει τόσο τη στοματική κοιλότητα όσο και τις γύρω δομές και παρουσιάζεται με ποικίλα συμπτώματα. Αρχικά, εμφανίζονται στοματικές αλλοιώσεις όπως είναι τα έλκη, οζίδια ή λευκές/κόκκινες κηλίδες στα χείλη, τη γλώσσα, τα μάγουλα και τα ούλα είναι συχνές. Συχνά εμφανίζονται ανεξήγητα στοματικά, φαρυγγικά ή προσώπου πρηξίματα ή εξογκώματα θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά και μπορεί να παρατηρηθεί και δυσφαγία από τον ασθενή.

Η έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του στόματος είναι ζωτικής σημασίας για ένα καλό αποτέλεσμα. Μια διαγνωστική μέθοδος αποτελεί η οπτική εξέταση όπου ο οδοντίατρος πραγματοποιεί μια συνήθη στοματική εξέταση για τον εντοπισμό ύποπτων αλλοιώσεων. Σημαντική είναι και η εφαρμογή της βιοψίας σε ύποπτες αλλοιώσεις αλλά και η απεικόνιση, δηλαδή οι ακτινογραφίες, οι αξονικές τομογραφίες, οι μαγνητικές τομογραφίες και οι τομογραφίες PET που μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό της έκτασης του καρκίνου και της βλάβης.

Η θεραπεία για τον καρκίνο του στόματος περιλαμβάνει την χειρουργική επέμβαση κατά την οποία γίνεται η χειρουργική αφαίρεση του όγκου και των

προσβεβλημένων ιστών είναι η συνήθης μέθοδος, συχνά σε συνδυασμό με επανορθωτική χειρουργική. Επιπλέον, με την ακτινοθεραπεία γίνεται χρήση ακτινοβολίας υψηλής ενέργειας η οποία στοχεύει τα καρκινικά κύτταρα και χρησιμοποιείται ως κύρια θεραπεία ή σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση. Από τις πιο γνωστές θεραπείες έναντι του καρκίνου είναι η χημειοθεραπεία η οποία είναι φαρμακευτικές θεραπείες που στοχεύουν στα ταχέως διαιρούμενα καρκινικά κύτταρα. Τέλος, υπάρχουν ακόμη κι άλλες στοχευμένες θεραπείες και ανοσοθεραπείες που στοχεύουν συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις ή ενισχύουν την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στον καρκίνο. (Tsc Wong, 2018)

3.4 ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Ο εντερικός μικροβιόκοσμος είναι ένα δυναμικό και ποικιλόμορφο σύνολο μικροοργανισμών, το οποίο εκτιμάται ότι περιέχει τρισεκατομμύρια μεμονωμένα κύτταρα. Η σύνθεσή του ποικίλλει ευρέως από άτομο σε άτομο, αλλά τα βακτήρια αποτελούν την πλειονότητα. Τα δύο άφθονα φύλα στο ανθρώπινο έντερο είναι το φύλο *Firmicutes* και *Bacteroidetes*, με μικρότερες συνεισφορές από τα *Actinobacteria*, *Proteobacteria* και *Velcomicrobia*. Αυτή η ποικιλομορφία επεκτείνεται σε επίπεδο ειδών, με χιλιάδες διαφορετικά μικροοργανισμούς. Το μικροβίωμα του εντέρου περιέχει μια ποικιλία μικροοργανισμών εκτός από βακτήρια. Μύκητες όπως οι *Saccharomyces* και *Candida* συνυπάρχουν με τα βακτήρια και οι αλληλεπιδράσεις τους επηρεάζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις και την υγεία του εντέρου. Μερικοί μύκητες μπορεί να είναι ευκαιριακά παθογόνα, αλλά γενικά διατηρούνται υπό έλεγχο από το υγιές μικροβίωμα. Οι ιοί, γνωστοί ως βακτηριοφάγοι, κατοικούν στο έντερο, ελέγχουν τον βακτηριακό πληθυσμό και συμβάλλουν στη μικροβιακή ποικιλομορφία. Αν και δεν είναι καλά κατανοητοί, έχουν επίσης εντοπιστεί αρχαία στο έντερο, όπως είναι το *Methanobrevibacter smithii*, και μπορεί να εμπλέκονται στο μεταβολισμό του μεθανίου και σε άλλες λειτουργίες.

Το μικροβίωμα του εντέρου δεν είναι απλώς ένας παθητικός κάτοικος του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλά συμμετέχει δυναμικά και ενεργά σε πολλές φυσιολογικές διεργασίες. Οι κύριες λειτουργίες του μικροβιώματος του εντέρου περιλαμβάνουν την πέψη και απορρόφηση θρεπτικών συστατικών καθώς τα βακτήρια του εντέρου βοηθούν στην πέψη των υδατανθράκων διασπώντας τους σύνθετους

υδατάνθρακες σε απλούστερες ενώσεις που απορροφώνται από τον ξενιστή. Η διαδικασία αυτή παρέχει μια πρόσθετη πηγή ενέργειας και θρεπτικών συστατικών. Ταυτόχρονα βοηθά στην ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, δηλαδή στη διάκριση μεταξύ παθογόνων και αβλαβών αντιγόνων, αποτρέποντας τις ακατάλληλες ανοσολογικές αντιδράσεις και τις αυτοάνοσες ασθένειες. Επιπλέον, ο εντερικός μικροβιόκοσμος ανταγωνίζεται τα επιβλαβή παθογόνα για πόρους και χώρο, ενισχύοντας την άμυνα του ξενιστή κατά της λοίμωξης. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο εντερικός μικροβιακός κόσμος επηρεάζει τον μεταβολισμό και την ενεργειακή ισορροπία του ξενιστή και συμβάλλει στην ανάπτυξη ασθενειών όπως η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο. Ορισμένα βακτήρια του εντέρου συνθέτουν βιταμίνες και θρεπτικά συστατικά απαραίτητα για τη συνολική υγεία, όπως η βιταμίνη K και ορισμένες βιταμίνες του συμπλέγματος B. Τέλος, σημαντική λειτουργία αποτελεί η προστασία από παθογόνους μικροοργανισμούς όπου ένας υγιής εντερικός μικροβιακός κόσμος μπορεί να αποτρέψει την εγκατάσταση επιβλαβών παθογόνων μικροοργανισμών ανταγωνιζόμενος για χώρο και πόρους στο έντερο.

Η έρευνα σχετικά με τον εντερικό μικροβιόκοσμο αποτελεί αναπτυσσόμενο τομέα με σημαντικές εφαρμογές στην ιατρική. Η προσαρμογή ιατρικών παρεμβάσεων με βάση το μοναδικό εντερικό μικροβιακό προφίλ κάθε ατόμου μπορεί να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικές θεραπείες και προσαρμοσμένες διατροφικές συστάσεις. Επιπλέον, τα προβιοτικά και η μεταμόσχευση κοπρανόδους μικροβιόκοσμου (FMT) εξετάζονται ως πιθανές θεραπείες για διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των γαστρεντερικών και μεταβολικών διαταραχών. Επιπρόσθετα, διεξάγονται έρευνες για την ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να ρυθμίσουν εκλεκτικά το εντερικό μικροβίωμα, προσφέροντας θεραπεία για ποικίλες ασθένειες. (Eckburg P.B. et al , 2005)

3.4.1 Σύνδρομο Crohn

Το σύνδρομο Crohn είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου με σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής. Η κατανόηση των αιτιών, συμπτωμάτων και προληπτικών μέτρων είναι ουσιώδης τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους επαγγελματίες υγείας. Η νόσος εξελίσσεται με πολύπλοκες αλλαγές στη φλεγμονώδη απόκριση, περιλαμβανομένης της αλλαγής της ανοσίας του εντερικού βλεννογονικού φραγμού και αναδιαμόρφωσης της εξωκυττάριας μήτρας. Αυτές οι αλλαγές προάγουν

τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων σε φλεγμονώδεις περιοχές και την απάντηση TH1 μέσω της παραγωγής κυτταροκινών όπως η IL-12 και ο TNF- α . Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει στόχους όπως οι IL-12 και IL-23, ενώ σε περιπτώσεις ανεπάρκειας ιατρικής θεραπείας, χρησιμοποιούνται χειρουργικές προσεγγίσεις για την πρόληψη της υποτροπής.

Το σύνδρομο Crohn επηρεάζει κυρίως το γαστρεντερικό σύστημα και προκαλεί μια σειρά από συμπτώματα. Τα συμπτώματα ποικίλλουν σε σοβαρότητα από ήπια έως σοβαρά και περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος και κράμπες τα οποία αποτελούν τα κύρια συμπτώματα της νόσου του Crohn.. Η συχνή και αρκετές φορές αιματηρή διάρροια είναι ένα άλλο κοινό σύμπτωμα και μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση και διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών. Αποτέλεσμα των παραπάνω μπορεί να είναι η υπερβολική αρτηριακή πίεση και μη φυσιολογική ροή αίματος καθώς η συνεχιζόμενη φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να οδηγήσει σε κακή απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, οδηγώντας σε ακούσια απώλεια βάρους και υποσιτισμό. Σε μία χρόνια φλεγμονή και σε συνδιασμό με τον υποσιτισμό μπορεί να εμφανιστεί το αίσθημα της κόπωσης και της αδυναμίας. Ορισμένοι ασθενείς με σύνδρομο Crohn μπορεί να αναπτύξουν χαμηλό πυρετό κατά τη διάρκεια περιόδων ενεργού φλεγμονής. Ακόμη, η νόσος του Crohn μπορεί να προκαλέσει περιφερικές επιπλοκές, όπως συρίγγια, αποστήματα, πρωκτικές σχισμές και μπορεί να αναπτύξουν πόνο στις αρθρώσεις, γνωστό ως αρθραλγία και διάφορες δερματικές διαταραχές όπως το οζώδες ερύθημα και το γαγγραινώδες πυόδερμα. (Francis Ha et al,2015)

Η ακριβής αιτία του συνδρόμου Crohn είναι άγνωστη, αλλά πιστεύεται ότι ορισμένοι παράγοντες όπως οι παρακάτω συμβάλλουν στην ανάπτυξή του. Αρχικά , φαίνεται πως υπάρχει μία γενετική προδιάθεση καθώς τα στοιχεία δείχνουν ότι η κληρονομικότητα παίζει σημαντικό ρόλο στη νόσο του Crohn.. Το σύνδρομο Crohn θεωρείται αυτοάνοσο νόσημα στο οποίο το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται ακούσια στον πεπτικό σωλήνα, προκαλώντας χρόνια φλεγμονή. Ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε επεξεργασμένα τρόφιμα και η έκθεση στον καπνό, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Crohn. Ακόμη, μια ανισορροπία στον μικροβίωμα του εντέρου, που συχνά αναφέρεται ως δυσβίωση, μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τη φλεγμονή του πεπτικού συστήματος. Το κάπνισμα αποτελεί αποδεδειγμένο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου του Crohn και

μπορεί να επιδεινώσει τη σοβαρότητα της νόσου σε άτομα που έχουν ήδη διαγνωστεί με νόσο του Crohn.

Το σύνδρομο Crohn δεν μπορεί να προληφθεί πλήρως, αλλά ορισμένα προληπτικά μέτρα μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της πάθησης και στον έλεγχο των συμπτωμάτων. Μια ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και φυτικές ίνες και η αποφυγή επεξεργασμένων τροφίμων μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της υγείας του εντέρου και στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου Crohn. Είναι σημαντικό για τα άτομα που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Crohn και τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό της νόσου να αποφεύγουν το κάπνισμα, καθώς αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου. Το χρόνιο άγχος μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα, οπότε τεχνικές μείωσης του άγχους, όπως ο διαλογισμός, η γιόγκα και η τακτική άσκηση, μπορεί να είναι χρήσιμες. Τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό νόσου του Crohn ή επίμονα γαστρεντερικά συμπτώματα θα πρέπει να αναζητούν ιατρική συμβουλή και να λαμβάνουν έγκαιρη διάγνωση. (Baumgart DC et al,2012)

3.4.2 Ελκώδης Κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD) που προσβάλλει το παχύ έντερο και το ορθό, προκαλεί μια σειρά ενοχλητικών συμπτωμάτων. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν πρόσφατο ιστορικό λοίμωξης από σαλμονέλα ή καμπυλοβακτηρίδιο, διαβίωση σε δυτικές βιομηχανικές χώρες ή υψηλά γεωγραφικά πλάτη και οικογενειακό ιστορικό. Η αιχμή της εκδήλωσης είναι στην πρώιμη ενήλικη ζωή, αλλά η εκδήλωση μπορεί να συμβεί από την πρώιμη παιδική ηλικία έως την ενήλικη ζωή. Ο επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας είναι παρόμοιος μεταξύ ανδρών και γυναικών, σε αντίθεση με τη νόσο του Crohn, η οποία είναι πιο συχνή στις γυναίκες. Στις ΗΠΑ, η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας δεν διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τη φυλή. Οι καπνιστές και τα άτομα που έχουν υποβληθεί σε σκωληκοειδεκτομή είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν ελκώδη κολίτιδα. Η ελκώδης κολίτιδα μπορεί να ξεκινήσει από τη βρεφική ηλικία, αλλά ο κίνδυνος αυξάνεται δραματικά στην πρώιμη ενήλικη ζωή και τείνει να μειώνεται κάπως στη συνέχεια. Παλαιότερα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου θεωρούνταν ότι έχει διπολική κατανομή, με μέγιστη συχνότητα εμφάνισης στα τέλη της εφηβείας και στις αρχές της εικοσαετίας και επιστροφή της νόσου σε μεγαλύτερη ηλικία.

Η ελκώδης κολίτιδα μπορεί να παρουσιάσει μια σειρά συμπτωμάτων από ήπια έως σοβαρά. Τα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος και κράμπες, τα οποία οι ασθενείς εμφανίζουν επίμονα. Η συχνή και επείγουσα αφόδευση είναι ένα χαρακτηριστικό σύμπτωμα, συχνά με αίμα ή βλέννα στα κόπρανα. Το αίμα στα κόπρανα μπορεί να ποικίλλει από μικρές έως μεγάλες ποσότητες, ανάλογα με το βαθμό της φλεγμονής. Επιπλέον, με μια χρόνια φλεγμονή και την δυσαπορρόφηση μπορεί να προκαλέσουν ακούσια απώλεια βάρους και υποσιτισμό αλλά και ο συνδυασμός φλεγμονής, διάρροιας και υποσιτισμού μπορεί να οδηγήσει σε επίμονη κόπωση και αδυναμία. Με την χρόνια απώλεια αίματος από τον φλεγμονώδη ιστό του εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία, με αποτέλεσμα αδυναμία, ωχρότητα και δύσπνοια. Τέλος, ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν πόνο στις αρθρώσεις παρόμοιο με τα συμπτώματα της αρθρίτιδας. (Khor B et al ,2011)

Αν και δεν υπάρχει σίγουρος τρόπος για την πρόληψη της ελκώδους κολίτιδας, υπάρχουν ορισμένες στρατηγικές μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση του κινδύνου ή στη διαχείριση της πάθησης. Αρχικά, μια ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, φυτικές ίνες και άπαχη πρωτεΐνη μπορεί να προάγει την υγεία του εντέρου και να μειώσει τον κίνδυνο ελκώδους κολίτιδας. Το χρόνια άγχος μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα, οπότε η εφαρμογή τεχνικών μείωσης του άγχους, ο διαλογισμός και η τακτική άσκηση, μπορεί να είναι χρήσιμη. Ακόμη, το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ελκώδη κολίτιδα και συνιστάται η διακοπή του καπνίσματος. Τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό ελκώδους κολίτιδας ή επίμονα γαστρεντερικά συμπτώματα θα πρέπει να διαγιγνώσκονται και να διαγιγνώσκονται έγκαιρα από γιατρό, καθώς η έγκαιρη θεραπεία βοηθά στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση. (Kaplan GG et al ,2017)

3.4.3 Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου

Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου προσβάλλει το 5% έως 10% των υγιών ανθρώπων και οι περισσότεροι εξελίσσονται με επαναλαμβανόμενα επεισόδια. Αν και η παθοφυσιολογία του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου δεν είναι πλήρως κατανοητή, είναι γνωστό ότι η επικοινωνία μεταξύ του εντέρου και του εγκεφάλου είναι διαταραγμένη, οδηγώντας σε δυσκινησία, σπλαχνική ευερεθιστότητα και αλλοιωμένη επεξεργασία από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από μια σειρά δυσάρεστων συμπτωμάτων και έχει σημαντικό

αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ατόμου. Συνεπώς, μπορεί να παρουσιάσει μια ποικιλία συμπτωμάτων, η σοβαρότητα των οποίων μπορεί να ποικίλλει με την πάροδο του χρόνου. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου συχνά εμφανίζουν επαναλαμβανόμενο κοιλιακό άλγος ή δυσφορία, που συνήθως ανακουφίζεται από τα αέρια ή τις κινήσεις του εντέρου. Ταυτόχρονα, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου, όπως διάρροια ή δυσκοιλιότητα ή εναλλαγή μεταξύ των δύο αλλά ακόμη πολλά αναφέρουν φούσκωμα και αυξημένη παραγωγή αερίων, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν δυσφορία και φούσκωμα. Ορισμένοι ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου παρατηρούν βλέννα στα κόπρανά τους και συνήθως η επείγουσα αποβολή είναι ένα κοινό σύμπτωμα, που συχνά συνοδεύεται από αίσθημα ατελούς αποβολής.

Η ακριβής αιτία του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου είναι άγνωστη, αλλά πιστεύεται ότι ορισμένοι παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξή του όπως είναι η μη φυσιολογική κινητικότητα του εντέρου αφού οι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό εμφανίζουν μη φυσιολογικές συσπάσεις του εντέρου, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε συμπτώματα όπως διάρροια και δυσκοιλιότητα. Αξίζει να σημειωθεί ιδιαίτερα, η δυσλειτουργία του άξονα έντερο-εγκέφαλος καθώς στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, η αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του εντέρου και του εγκεφάλου είναι διαταραγμένη, οδηγώντας σε αλλοιωμένη λειτουργία του εντέρου και αυξημένη ευαισθησία στον πόνο. Συνάμα, το στρες, το άγχος και η κατάθλιψη μπορούν να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου και να συμβάλουν στην ανάπτυξή του. Τέλος, τρόφιμα και ποτά με υψηλή περιεκτικότητα σε ζυμωμένους υδατάνθρακες (FODMAPs), καφεΐνη και τεχνητά γλυκαντικά μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου σε ευερέθιστα άτομα. (Lekha Saha.,2014)

Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου δε έχει εξακριβωμένα μέτρα πρόληψης ωστόσο μια σειρά οδηγιών μπορεί να ακολουθηθεί για την ελαχιστοποίηση εμφάνισής του. Μια ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες και χαμηλή σε τροφές που προκαλούν το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, όπως οι ζυμωμένοι υδατάνθρακες, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των συμπτωμάτων του. Επιπλέον, η εξάσκηση τεχνικών μείωσης του άγχους, όπως η γιόγκα, ο διαλογισμός και η βαθιά αναπνοή, μπορεί να βοηθήσει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων που προκαλούνται ή επιδεινώνονται από το άγχος. Η τακτική άσκηση μπορεί να βοηθήσει

στη διατήρηση της υγιούς λειτουργίας του εντέρου και στη μείωση των συμπτωμάτων. Η επαρκής ενυδάτωση είναι απαραίτητη στο σύνδρομο αυτό κι έτσι η κατανάλωση άφθονου νερού μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της δυσκοιλιότητας και στην προώθηση της συνολικής υγείας του πεπτικού συστήματος. Ορισμένοι άνθρωποι διαπιστώνουν ότι η ενσωμάτωση προβιοτικών, τα οποία βοηθούν στην ισορροπία των βακτηρίων στο έντερο, μπορεί να ανακουφίσει τα συμπτώματα του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου. Εν κατακλείδι, η κατανάλωση του φαγητού αργά και προσεκτικά και η αποφυγή μεγάλων γευμάτων μπορεί να βοηθήσει την πέψη και να ελαχιστοποιήσει τις ενοχλήσεις. (Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, et al ,2018)

3.4.4 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II είναι μια χρόνια μεταβολική νόσος που χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία. Ο εντερικός μικροβιόκοσμος είναι η ποικιλόμορφη μικροβιακή κοινότητα, συμπεριλαμβανομένων βακτηρίων, ιών, μυκήτων και άλλων μικροοργανισμών που κατοικούν στον γαστρεντερικό σωλήνα. Με την πάροδο των ετών, η έρευνα αποκάλυψε σταδιακά ότι ο μικροβιακός κόσμος του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη αυτής της νόσου. Η επιδημία του διαβήτη αποτελεί σοβαρό πρόβλημα στις σύγχρονες κοινωνίες παγκοσμίως. Η αποτελεσματική πρόληψη και θεραπεία της νόσου δεν έχει ακόμη καθιερωθεί. Ένας λόγος για τη δυσκολία αυτή μπορεί να είναι η ποικιλομορφία των κλινικών και παθοφυσιολογικών υποβάθρων. Η ετερογένεια αυτή μπορεί να επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τις διαφορές στην εθνικότητα και τον τρόπο ζωής. Η περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και η ανεπάρκεια ινσουλίνης αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά του σακχαρώδη διαβήτη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με υψηλό δείκτη μάζας σώματος. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αποτελούν χαρακτηριστικό του σακχαρώδη διαβήτη και προκαλούν συμπτώματα όπως δίψα, συχνή ούρηση και ανεξήγητη απώλεια βάρους. Ταυτόχρονα, παρατηρείται επίμονη κόπωση και η αδυναμία αλλά και φαίνεται πως το υψηλό σάκχαρο στο αίμα μπορεί να επηρεάσει τα μάτια, προκαλώντας θολή όραση. Οι πληγές και οι λοιμώξεις μπορεί να χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να επουλωθούν και τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι πιο επιρρεπή σε λοιμώξεις, ιδίως στο ουροποιητικό σύστημα και στο δέρμα. (Yanling Wu ,Yanping Ding et al, 2014)

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει έρευνες που μελετούν τα πολυποίκιλα αίτια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και φαίνεται πως σχετίζονται με διάφορους παράγοντες όπως είναι η κληρονομικότητα, η παχυσαρκία κ.α. Σχετικά με την κληρονομικότητα, το οικογενειακό ιστορικό και η γενετική παίζουν σημαντικό ρόλο στην ευαισθησία στον σακχαρώδη διαβήτη κι έτσι τα άτομα με ιστορικό θα πρέπει να κάνουν συχνά ελέγχους για την εξακρίβωση της νόσου. Με την πάροδο του χρόνου, τα κύτταρα του σώματος γίνονται ανθεκτικά στη δράση της ινσουλίνης, της ορμόνης που είναι υπεύθυνη για την πρόσληψη της γλυκόζης κι έτσι είναι πιθανή η εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη. Ακόμη, το υπερβολικό σωματικό λίπος, ιδίως το σπλαχνικό λίπος και η καθιστική ζωή οδηγούν σε παχυσαρκία και συμβάλλουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη και οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη, κορεσμένα λιπαρά και επεξεργασμένα τρόφιμα αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη.

Με πρόσφατες μελέτες έχει αποδειχθεί η σχέση και η αλληλεπίδραση του μικροβιώματος του εντέρου με τον σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχουν συχνά έναν ανισόρροπο εντερικό μικροβιακό κόσμο, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ποικιλομορφία ειδών και υπερανάπτυξη δυνητικά επιβλαβών μικροοργανισμών. Οι μεταβολικές ανωμαλίες του εντερικού μικροβιώματος μπορούν να επηρεάσουν τον μεταβολισμό καθώς οι επιβλαβείς μικροοργανισμοί μπορεί να παράγουν ενώσεις που προκαλούν φλεγμονή και αντίσταση στην ινσουλίνη. Τέλος, ορισμένα βακτήρια του εντέρου παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs), τα οποία, όταν υπάρχουν σε επαρκείς ποσότητες, βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνουν τη φλεγμονή.

Αναφορικά με την πρόληψη για τον διαβήτη τύπου 2 πρέπει ο εντερικός μικροβιακός κόσμος να διαμορφωθεί ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος. Αυτό επιτυγχάνεται με την διατροφική παρέμβαση καθώς είναι απαραίτητη η κατανάλωση τροφών πλούσιες σε φυτικές ίνες αφού προάγουν την ανάπτυξη των ωφέλιμων βακτηρίων του εντέρου και την παραγωγή SCFAs. Η πρόσληψη προβιοτικών (ωφέλιμα βακτήρια) και πρεβιοτικών (τροφή για τα ωφέλιμα βακτήρια) μπορεί να συμβάλει στη διατήρηση ενός υγιούς μικροβιώματος του εντέρου αλλά και η άσκηση βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και συμβάλλει στη διατήρηση ενός υγιούς βάρους. Σημαντικό θεωρείται επίσης, η διαχείριση του χρόνιου στρες καθώς μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στο μικροβίωμα του εντέρου. Τεχνικές, όπως ο διαλογισμός, μπορούν να μετριάσουν το στρες και τις επιπτώσεις του στην υγεία του εντέρου. Η διατήρηση ενός υγιούς βάρους μέσω μιας ισορροπημένης διατροφής και

τακτικής άσκησης είναι απαραίτητη για την πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη. (Yanling Wu ,Yanping Ding et al, 2014)

3.4.5 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία ορίζεται συνήθως ως το υπερβολικό βάρος που προκαλείται από μια χρόνια θερμιδική ανισορροπία, όπου καταναλώνονται περισσότερες θερμίδες από όσες καταναλώνονται σε μια ημέρα. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) είναι ένα μέτρο που χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση των παιδιών ως υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Ένα z-score υπολογίζεται από το βάρος και το ύψος ενός παιδιού και το σκορ συγκρίνεται με κριτήρια που βασίζονται σε εκατοστημόρια ηλικίας και φύλου για τον προσδιορισμό της κατάστασης βάρους. Τα Κέντρα Ελέγχου Ασθενειών των ΗΠΑ χρησιμοποιούν το 85ο και το 95ο εκατοστημόριο ως τιμές αποκοπής για την ταξινόμηση των παιδιών ως υπέρβαρα και παχύσαρκα, αντίστοιχα. Ο εντερικός μικροβιακός κόσμος, η ποικιλόμορφη μικροβιακή κοινότητα που κατοικεί στο γαστρεντερικό σωλήνα, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Μελέτες δείχνουν ότι η σύνθεση και η λειτουργία του εντερικού μικροβιόκοσμου επηρεάζει τον ενεργειακό μεταβολισμό, τη ρύθμιση της όρεξης και τη φλεγμονή, τα οποία εμπλέκονται στην παχυσαρκία. (Kishore M. Gadde et al,2018)

Η παχυσαρκία εκδηλώνεται με ποικίλα συμπτώματα, όπως η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), που συχνά οδηγεί σε σωματική δυσφορία και μειωμένη κινητικότητα. Ακόμη, η υπερβολική συσσώρευση λίπους, ιδίως γύρω από την κοιλιά (σπλαχνικό λίπος), αποτελεί χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας και αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως η καρδιοπάθεια και η υπέρταση. Όπως προαναφέρθηκε, η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη. Παράλληλα, το υπερβολικό βάρος επιβαρύνει τις αρθρώσεις, οδηγώντας σε καταστάσεις όπως η οστεοαρθρίτιδα αλλά μπορεί ακόμη να παρατηρηθεί και δύσπνοια καθώς η παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει διαταραχές της αναπνοής, όπως η άπνοια στον ύπνο.

Η παχυσαρκία είναι μια σύνθετη κατάσταση που επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες που αφορούν κυρίως τις διατροφικές συνήθειες, τον τρόπο ζωής, την κληρονομικότητα αλλά και περιβαλλοντικά αίτια. Σχετικά με την διατροφή, τροφές

με πολλές θερμίδες, φτωχές σε θρεπτικά συστατικά και υπερβολική πρόσληψη ζάχαρης και λίπους μπορούν να προκαλέσουν αύξηση του σωματικού βάρους. Ακόμη, ο καθιστικός τρόπος ζωής και η έλλειψη άσκησης μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του σωματικού βάρους και παχυσαρκία. Σε πολλές οικογένειές και σε διάφορους γεωγραφικούς πληθυσμούς, ύστερα από μελέτες, έχει αποδεχθεί η σχέση της παχυσαρκίας με τη κληρονομικότητα κι έτσι είναι βασική η πρόληψη και η προσοχή των διατροφικών συνηθειών από τα άτομα αυτά. Παράγοντα αποτελεί συνάμα, η εύκολη πρόσβαση σε ανθυγιεινά τρόφιμα και οι σύγχρονες ανέσεις που μειώνουν τη σωματική δραστηριότητα προάγουν την παχυσαρκία.

Ο ρόλος του εντερικού μικροβιακού κόσμου στην παχυσαρκία είναι πολύπλευρος και φαίνεται πως τα παχύσαρκα άτομα έχουν συχνά τροποποιημένο εντερικό μικροβιακό κόσμο, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ποικιλομορφία ειδών και υπερανάπτυξη δυνητικά επιβλαβών βακτηρίων. Επιπρόσθετα, η δυσβίωση του εντέρου επηρεάζει την εξαγωγή ενέργειας από την τροφή, οδηγώντας σε αυξημένη απορρόφηση θερμίδων και αποθήκευση ως λίπος. Μία διαταραχή του εντέρου που σχετίζεται με την παχυσαρκία οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή, συμβάλλοντας στην αντίσταση στην ινσουλίνη και σε άλλες μεταβολικές διαταραχές. Για την διατήρηση της σωστής λειτουργίας του εντερικού μικροβιώματος και για την πρόληψη από την παχυσαρκία υπάρχουν διάφορες στρατηγικές που θα πρέπει να ακολουθηθούν από τον άμεσα ενδιαφερόμενο αλλά και από τον πληθυσμό γενικά. Αρχικά, σημαντική είναι η διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες η οποία προάγει την ανάπτυξη των ωφέλιμων βακτηρίων του εντέρου και βοηθά στη διαχείριση του βάρους. Η εισαγωγή ωφέλιμων βακτηρίων και η παροχή τροφής μέσω των προβιοτικών και των πρεβιοτικών μπορεί να αποκαταστήσει έναν υγιή μικροβιόκοσμο του εντέρου. Χρειάζεται επίσης να σημειωθεί πως η τακτική άσκηση ρυθμίζει την όρεξη και το μεταβολισμό και βοηθά στη διαχείριση του βάρους σε συνδιασμό με την παρακολούθηση του μεγέθους των μερίδων και η προσεκτική κατανάλωση φαγητού η οποία μπορεί να αποτρέψει την υπερφόρτωση με θερμίδες. Εν κατακλείδι, η μείωση του χρόνιου στρες μέσω τεχνικών χαλάρωσης μπορεί να αποτρέψει τη συναισθηματική κατανάλωση τροφής και ο καλής ποιότητας ύπνος είναι απαραίτητος για τη μεταβολική υγεία και βοηθά στη διαχείριση του βάρους. (Kishore M. Gadde et al,2018)

3.4.6 Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια αυτοάνοση ασθένεια που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αρθρώσεων, προκαλώντας πόνο, πρήξιμο και αναπηρία, καταστρέφει τους χόνδρους και τα οστά και προκαλεί αναπηρία. Αρκετές κυτταροκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία της νόσου, συμπεριλαμβανομένων του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF)-α, της ιντερλευκίνης (IL)-1, της IL-6, της IL-17 και των μακροφάγων. Οι οστεοκλάστες ενεργοποιούνται επίσης από τις κυτταροκίνες και προκαλούν οστική αποδόμηση. Οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι περιλαμβάνουν τη μέτρηση της δραστηριότητας της νόσου με σύνθετους δείκτες, την εφαρμογή στρατηγικών θεραπείας βάσει στόχων και τη χρήση συμβατικών, βιολογικών και νέων μη βιολογικών τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων. Η μείωση της δόσης θα πρέπει να επιχειρείται εάν διατηρείται ο θεραπευτικός στόχος της αυστηρής ύφεσης (ή τουλάχιστον της χαμηλής δραστηριότητας της νόσου).

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα παρουσιάζεται με μια ποικιλία συμπτωμάτων, όπως είναι ο πόνος και δυσκαμψία των αρθρώσεων. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα συχνά ξεκινά με πόνο σε πολλές αρθρώσεις και πρωινή δυσκαμψία, η οποία συνήθως επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου. Όταν ο αρθρικός υμένας φλεγμαίνει, η άρθρωση διογκώνεται και η πληγείσα περιοχή αισθάνεται ζεστή. Ορισμένα άτομα με ρευματοειδής αρθρίτιδα εμφανίζουν πυρετό, απώλεια βάρους και γενική κακουχία. Από πολλές κλινικές εικόνες που έχουν μελετηθεί η ρευματοειδής αρθρίτιδα παρουσιάζει συμμετρία και άρα προσβάλλει συνήθως τις αρθρώσεις και στις δύο πλευρές του σώματος, όπως οι καρποί και τα γόνατα. (M. Kristen Demoruelle et al , 2014)

Η ακριβής αιτία της ρευματοειδής αρθρίτιδας είναι άγνωστη, αλλά αξίζουν να σημειωθούν ορισμένα ευρήματα σχετικά με την αιτιολογία που θεωρούν πως η ρευματοειδής αρθρίτιδα βασίζεται σε κληρονομικά αίτια, σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, σε αυτοάνοσες αντιδράσεις αλλά και ορμονικές επιδράσεις. Η γενετική προδιάθεση, ιδίως ορισμένα γονίδια του ανθρώπινου λευχαιμικού αντιγόνου (HLA), αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της ρευματοειδής αρθρίτιδας. Επίσης, η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα, οι λοιμώξεις και οι ορμονικές αλλαγές, μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τη ρευματοειδή αρθρίτιδα σε άτομα που είναι γενετικά επιρρεπή σε αυτήν. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια

αυτοάνοση νόσος, κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται ακούσια στο αρθρικό υμένα που περιβάλλει τις αρθρώσεις. Τέλος, ορισμένες ορμονικές αλλαγές συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ιδίως στις γυναίκες. Κάποιες από τις εργαστηριακές διερευνήσεις που πραγματοποιούνται για την διάγνωση της ρευματοειδής αρθρίτιδας είναι η γενική αίματος, δείκτες φλεγμονής οι οποίοι αποτελούνται από την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), την C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) , ο ρευματοειδής παράγοντας RF και τα αυτοαντισώματα τα οποία είναι αντισώματα έναντι του κυκλικού κιτρουλλινιωμένου πεπτιδίου (anti-CCP).

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν συχνά τροποποιημένο εντερικό μικροβιόκοσμο που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ποικιλομορφία ειδών και υπερανάπτυξη δυνητικά επιβλαβών βακτηρίων. Ο εντερικός μικροβιακός κόσμος μπορεί να διαμορφώνει το ανοσοποιητικό σύστημα και οι ανισορροπίες των βακτηρίων του εντέρου μπορεί να συμβάλλουν στις αυτοάνοσες αντιδράσεις που παρατηρούνται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αξίζει να σημειωθεί το σύνδρομο διαρρέοντος εντέρου κατά το οποίο η αυξημένη εντερική διαπερατότητα, που συχνά αναφέρεται ως "διαρρέον έντερο", μπορεί να επιτρέψει σε τοξικές ουσίες να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος και να προκαλέσουν αυτοάνοσες αντιδράσεις.(van der Woude D ,2018)

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα δεν μπορεί να προληφθεί εντελώς, αλλά ο κίνδυνος μπορεί να αντιμετωπιστεί και να μειωθεί όταν ο άνθρωπος παίρνει συγκεκριμένα μέτρα για την διατήρηση της υγείας του. Αρχικά, σημαντικές είναι οι αντιφλεγμονώδεις δίαιτες στις οποίες περιλαμβάνονται μεγάλες περιεκτικότητες σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της φλεγμονής. Η χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών σύμφωνα με πολλούς ιατρούς φαίνεται να μπορούν να υποστηρίξουν την υγεία του εντέρου και να ενισχύσουν την φυσιολογική μικροχλωρίδα του. Ταυτόχρονα, η άσκηση διατηρεί τη λειτουργία των αρθρώσεων και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδής αρθρίτιδας και οι τεχνικές μείωσης του άγχους, όπως ο διαλογισμός μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση των επιπτώσεων του άγχους στην αυτοάνοση νόσο καθώς ο οργανισμός βρίσκεται σε ηρεμία και αποτρέπονται έτσι οι διαταραχές. Τέλος, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδής αρθρίτιδας μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της βλάβης των αρθρώσεων και στη βελτίωση της πρόγνωσης συνεπώς άτομα με κληρονομικές προδιαθέσεις ή εμφανή πιθανά

συμπτώματα πρέπει άμεσα να συμβουλευόνται τον αρμόδιο κλινικό ιατρό. (Kevin D. Deane ,2020)

3.4.7 Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι μια προοδευτική αυτοάνοση νευρολογική νόσος που προκαλείται από αυτοάνοση επίθεση στη λευκή ουσία του κεντρικού νευρικού συστήματος. Είναι η κύρια αιτία νευρολογικών συμπτωμάτων σε νεαρούς ενήλικες και οι νέες θεραπείες αποσκοπούν στον έλεγχο των συμπτωμάτων μέσω της ρύθμισης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Αν και ορισμένες περιβαλλοντικές εκθέσεις αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, μεγάλο μέρος του συνολικού κινδύνου είναι γενετικό και οφείλεται σε εκατοντάδες κοινές γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν τη ρύθμιση γονιδίων σε συγκεκριμένα υποσύνολα ανοσοποιητικού συστήματος. Οι βλάβες που σχηματίζονται σε νεότερα άτομα μπορεί να επιδιορθώνονται πιο αποτελεσματικά, σύμφωνα με προκλινικές μελέτες που δείχνουν ότι η ηλικία ρυθμίζει έντονα την ανοσοεπαγόμενη αναγεννητική διαδικασία. Αυτό που δεν είναι σαφές είναι αν οι βλάβες αρχίζουν να υπάρχουν πολλά χρόνια μετά την επαναμυελίνωση και εάν η απομυελίνωση είναι πιο πιθανό να επανεμφανιστεί σε επαναμυελισμένες βλάβες. Η μαγνητική τομογραφία είναι ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για τη μη επεμβατική σταδιοποίηση των βλαβών και μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ της έκβασης της βλάβης και της κλινικής κατάστασης.

Η μυελίνη δεν αφορά αποκλειστικά τη λευκή ουσία αλλά η απομυελίνωση στη σκλήρυνση κατά πλάκας επεκτείνεται και στη φαιά ουσία. Συχνά, τα φλεγμονώδη αγγεία βρίσκονται κοντά στη διασταύρωση λευκής ουσίας-φλοιού και η απομυελίνωση επηρεάζει τόσο τη φαιά όσο και τη λευκή ουσία. Περιστασιακά, εμπλέκονται μικρά διεισδυτικά φλοιώδη αγγεία και μπορεί να προσβληθεί μόνο το κεντρικό φλοιώδες στρώμα. Οι φλοιώδεις βλάβες είναι λιγότερο φλεγμονώδεις από τις βλάβες της λευκής ουσίας και έχουν σημαντικά χαμηλότερη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Τα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν την επίμονη και υπερβολική κόπωση και συχνά επηρεάζει την καθημερινή ζωή. Επιπλέον, παρατηρείται μυϊκή αδυναμία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συντονισμένη κίνηση και κινητικότητα. Οι

ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί να εμφανίζουν μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αίσθηση σαν βελόνα σε διάφορα σημεία του σώματος. Μπορεί συνάμα να εμφανιστούν οπτικές διαταραχές όπως θολή όραση, διπλωπία ή μερική απώλεια όρασης και διαταραχή του συντονισμού η οποία μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στη βάρδιση και την ισορροπία. Συνεπώς, ο χρόνιος πόνος, όπως οι πονοκέφαλοι και οι μυϊκοί πόνοι, είναι συχνός στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.

Ο τραυματισμός του νωτιαίου μυελού αποτελεί σημαντική αιτία κλινικής αναπηρίας. Η περιαγγειακή και περιφερική απομυελίνωση είναι συχνά έντονα φλεγμονώδης και μπορεί να περιλαμβάνει τη φαιά ουσία. Η ατροφία του νωτιαίου μυελού είναι αποτέλεσμα τοπικής φλεγμονώδους απομυελίνωσης και απομακρυσμένης νευροαξονικής εκφύλισης. Η ατροφία του νωτιαίου μυελού είναι ανιχνεύσιμη στη μαγνητική τομογραφία, οπότε η διατομή του νωτιαίου μυελού είναι ένα πολλά υποσχόμενο μέτρο έκβασης σε κλινικές δοκιμές. Αν και δεν καθορίζεται αποκλειστικά από τη γενετική, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η γενετική ευαισθησία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σκλήρυνσης κατά πλάκας. Ακόμη, οι ιογενείς λοιμώξεις, η έκθεση σε ορισμένες τοξίνες και τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Τέλος, νέες έρευνες δείχνουν ότι οι ανισορροπίες στον μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και τη φλεγμονή και μπορεί να εμπλέκονται στην ανάπτυξη ή την επιδείνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας παρατηρείται ό τι έχουν διαταραχές στο μικροβίωμα του εντέρου και αυτός επηρεάζει τις ανοσολογικές αποκρίσεις και τη φλεγμονή, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη της σκλήρυνση κατά πλάκας (Donald H Gilden, 2005)

Για την πρόληψη από την νόσο της σκλήρυνσης κατά πλάκας μία διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα διατηρεί την υγεία του εντέρου και μειώνει τη φλεγμονή. Όπως και στην ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά και σε άλλες αυτοάνοσες ασθένειες που σχετίζονται με το εντερικό μικροβίωμα η χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών διατηρεί την φυσιολογική χλωρίδα και προστατεύει το εντερικό μικροβίωμα από διαταραχές. Έχει παρατηρηθεί πως έχει μεγάλη αξία η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D μέσω της ασφαλούς έκθεσης στον ήλιο και της λήψης συμπληρωμάτων είναι ιδιαίτερα σημαντική για τα άτομα με

οικογενειακό ιστορικό σκλήρυνση κατά πλάκας. Ταυτόχρονα, η άσκηση προάγει τη γενική υγεία, βελτιώνει τη διάθεση και μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης σκλήρυνση κατά πλάκας και το χρόνιο άγχος μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, γι' αυτό είναι σημαντικό να διαχειρίζεστε το άγχος χρησιμοποιώντας τεχνικές χαλάρωσης. Τέλος, η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη θεραπεία μπορούν να βοηθήσουν στην επιβράδυνση της εξέλιξης της σκλήρυνσης κατά πλάκας και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. (Paolo Riccio and Rocco Rossano ,2018)

3.4.8 Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, κοινώς αναφερόμενος ως λύκος, είναι μια σύνθετη αυτοάνοση ασθένεια που επηρεάζει πολλά οργανικά συστήματα του σώματος όπως είναι το δέρμα, οι αρθρώσεις, τα νεφρα, οι πνευμόνες και το νευρικό σύστημα, με περιόδους ύφεσης και παροξύνσεων. Είναι ένα από τα πιο συχνά αυτοάνοσα νοσήματα, ιδίως στους Αφροαμερικανούς, τους ισπανόφωνους και τους Ασιάτες. Η έναρξη μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι ιδιαίτερα συχνή στις γυναίκες κατά τη διάρκεια των πέντε πρώτων ετών της ζωής και ιδιαίτερα κατά την επόμενη δεκαετία.

Τα συμπτώματα του συστηματικού ερυθματώδης λύκου είναι ποικίλα και εξατομικευμένα και περιλαμβάνουν το δερματικό εξάνθημα όπου πολλοί ασθενείς έχουν ένα χαρακτηριστικό δερματικό εξάνθημα σε σχήμα πεταλούδας στα μάγουλα και τη μύτη. Οι περισσότεροι παρουσιάζουν γενικά συμπτώματα φλεγμονής καθώς παραπονιούνται για πόνο και πρήξιμο στις αρθρώσεις, αρθραλγία ή αρθρίτιδα. Έντονο φαίνεται να είναι σε πολλούς το αίσθημα της κόπωσης η οποία είναι έντονη και επίμονη και συχνά παρεμβαίνει στην καθημερινή ζωή. Πολλές φορές παρατηρείται επαναλαμβανόμενος πυρετός χωρίς προφανή αιτία και φωτοευαισθησία ή υπερευαισθησία στην ηλιακή ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει δερματικά εξανθήματα και άλλα συμπτώματα. Ακόμα, μπορεί να αναπτυχθούν επώδυνα έλκη στο στόμα και τη μύτη που ταλαιπωρούν ιδιαίτερα τον ασθενή και δείχνουν την αδυναμία του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη, μπορεί να υπάρξει πρωτεϊνουρία και υπέρταση αλλά και νευρολογικά συμπτώματα καθώς σε ορισμένα άτομα μπορεί να εμφανιστούν γνωστικές διαταραχές, πονοκέφαλοι και επιληπτικές κρίσεις.

Αναφορικά με τους αιτιολογικούς παράγοντες του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου, όπως η κάθε κλινική εικόνα είναι διαφορετική έτσι και τα αίτια ποικίλουν. Πολλές αναφορές έχουν γίνει για την κληρονομικότητα της νόσου καθώς υπάρχει υποψία γενετικής προδιάθεσης εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό. Ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος είναι πιο συχνός στις γυναίκες, γεγονός που υποδηλώνει ορμονική επίδραση. Αιτιολογικό παράγοντα αποτελεί επιπλέον, η υπεριώδης ακτινοβολία, ορισμένα φάρμακα και λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τον συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο. Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και οι μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα παίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη του συστηματικού ερυθρηματώδης λύκου.

Αν και ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος δεν μπορεί να προληφθεί πλήρως, μπορούν να εξεταστούν οι ακόλουθες στρατηγικές για τη διαχείριση του κινδύνου και την προαγωγή της γενικής υγείας όπως είναι η ισορροπημένη διατροφή με φρούτα, δημητριακά ολικής αλέσεως, λαχανικά και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα υποστηρίζει την υγεία του εντέρου και μειώνει τη φλεγμονή όπως και η λήψη προβιοτικών και πρεβιοτικών. Σημαντική είναι η προστασία του δέρματος από την υπερβολική έκθεση στον ήλιο και η χρήση αντηλιακών μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση της φωτοευαισθησίας. Το χρόνια στρες και οι ψυχολογικές επιβαρύνσεις μπορούν να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στο ανοσοποιητικό σύστημα, γι' αυτό είναι σημαντικό να πραγματοποιούνται ενέργειες για την αντιμετώπισή του στρες χρησιμοποιώντας τεχνικές χαλάρωσης. Για όσους έχουν ήδη διαγνωστεί με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, η τήρηση της συνταγογραφούμενης φαρμακευτικής αγωγής και οι τακτικές εξετάσεις είναι απαραίτητες για τη διαχείριση της νόσου. (Lingshu Zhang et al,2021)

3.4.9 Άσθμα

Το άσθμα είναι μια χρόνια αναπνευστική νόσος που πλήττει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και στένωση των αεραγωγών, προκαλώντας συμπτώματα όπως συριγμό, δύσπνοια, βήχα και σφίξιμο στο στήθος. Πρόσφατες μελέτες έχουν αποκαλύψει μια ενδιαφέρουσα σχέση μεταξύ του άσθματος και του εντερικού μικροβιώματος, αναδεικνύοντας τον ρόλο των βακτηρίων του εντέρου στην ανάπτυξη και την επιδείνωση αυτής της πολύπλοκης αναπνευστικής νόσου.

Τα συμπτώματα του άσθματος ποικίλλουν σε σοβαρότητα, αλλά γενικά περιλαμβάνουν ένα δυνατό σφυριχτό ήχο κατά την αναπνοή, ιδίως κατά την εκπνοή. Ακόμη, παρατηρείται δυσκολία στην αναπνοή, που συχνά συνοδεύεται από αίσθημα σφιξίματος στο στήθος. Οι περισσότεροι έχουν έντονο και επίμονο βήχα κυρίως την νύχτα ή νωρίς το πρωί αλλά και αίσθημα πίεσης ή σφιξίματος στο στήθος. Τέλος, παρατηρούνται εκκρίματα στους αεραγωγούς τα οποία είναι βλέννα και μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην αναπνοή.

Οι κυριότεροι παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη του άσθματος είναι γενετικοί καθώς το οικογενειακό ιστορικό άσθματος ή αλλεργικής νόσου αυξάνει την ευαισθησία στο άσθμα. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι πολλοί σημαντικοί αφού η έκθεση σε αλλεργιογόνα (π.χ. γύρη, ακάρεα σκόνης, τρίχωμα κατοικίδιων ζώων), ρύπους και λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα άσθματος. Επιπλέον παρατηρείται δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος αφού οι μη φυσιολογικές ανοσολογικές αποκρίσεις, ιδιαίτερα οι υπερβολικές Th2 ανοσολογικές αποκρίσεις, συμβάλλουν στη φλεγμονή των αεραγωγών. Με τις διαταραχές του εντερικού μικροβιώματος προκαλείται επιδείνωση του άσθματος μέσω της ανισορροπίας των βακτηρίων στην μικροβιακή χλωρίδα

Αν και μπορεί να μην είναι δυνατόν να προληφθεί εντελώς το άσθμα, τα άτομα μπορούν να εξετάσουν τις ακόλουθες στρατηγικές για τη διαχείριση του κινδύνου και τη βελτίωση της συνολικής υγείας του αναπνευστικού συστήματος. Πέρα από την ισορροπημένη διατροφή, τα προβιοτικά και πρεβιοτικά, σημαντική είναι η αποφυγή αλλεργιογόνων. Ο εντοπισμός και η αποφυγή αλλεργιογόνων και ουσιών που προκαλούν άσθμα μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των συμπτωμάτων. Η άσκηση αναπνευστικής υγιεινής, όπως η αποφυγή του καπνίσματος και η ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε ατμοσφαιρικούς ρύπους, είναι σημαντική. Επιπλέον, η σωματική δραστηριότητα μπορεί να βοηθήσει στη διατήρηση της πνευμονικής λειτουργίας και της γενικής υγείας και η διαχείριση του άγχους θεωρείται απαραίτητη καθώς το άγχος μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα του άσθματος, οπότε η διαχείριση του άγχους με τη χρήση τεχνικών χαλάρωσης μπορεί να βοηθήσει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων του άσθματος. (Tari Haahtela et al ,2013)

3.4.10 Καρκίνος παχέος εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ένας ευρέως διαδεδομένος καρκίνος που προσβάλλει το παχύ έντερο και το ορθό και αποτελεί μείζον παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Στις αρχές του 2017, ο καρκίνος του παγκρέατος ξεπέρασε τον καρκίνο του μαστού και έγινε η τρίτη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, μετά τον καρκίνο του παχέος εντέρου και τον καρκίνο του πνεύμονα. Σε αντίθεση με πολλούς άλλους καρκίνους, ο καρκίνος του παγκρέατος αυξάνεται τόσο ως προς τη συχνότητα εμφάνισης όσο και ως προς τη θνησιμότητα. Επιπλέον, το 95% των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος δεν εγγράφεται σε κλινικές δοκιμές ερευνητικών φαρμάκων για διάφορους πολύπλοκους και ατυχείς λόγους, όπως η περιορισμένη γεωγραφική πρόσβαση σε χώρους κλινικών δοκιμών, τα περιορισμένα κριτήρια επιλεξιμότητας και η λήψη αποφάσεων από τους ασθενείς.

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου μπορεί να παρουσιαστεί με μια ποικιλία συμπτωμάτων, όπως οι αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες που προκαλούν διάρροια ή δυσκοιλιότητα και μπορούν να επιμένουν ή τα κόπρανα μπορεί να αλλάξουν σύσταση. Επίσης, συχνά παρατηρείται αίμα στα κόπρανα ή αιμορραγία από το ορθό, και οι δύο περιπτώσεις αποτελούν ανησυχητικά συμπτώματα. Δύο ακόμα σημαντικά συμπτώματα είναι ο κοιλιακός πόνος αφού μπορεί να υπάρχει ανεξήγητος κοιλιακός πόνος, κράμπες ή φούσκωμα αλλά και ξαφνική ανεξήγητη απώλεια βάρους μπορεί να υποδηλώνει καρκίνο του παχέος εντέρου. Η αναιμία λόγω χρόνιας αιμορραγίας μπορεί να προκαλέσει αδυναμία και κόπωση με αποτέλεσμα να φαίνονται σιγά σιγά τα κλινικά συμπτώματα για καρκίνο. Σύμφωνα με κλινικές μελέτες αιτιολογικοί παράγοντες αποτελούν η κληρονομικότητα, η ηλικία, η διατροφή και τρόπος ζωής. Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου ή ορισμένες γενετικές μεταλλάξεις αυξάνουν τον κίνδυνο. Επίσης, ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι πιο συχνός στους ηλικιωμένους, οι περισσότεροι από τους οποίους διαγιγνώσκονται μετά την ηλικία των 50 ετών. Με μια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, χαμηλή σε φυτικές ίνες και έλλειψη φρούτων και λαχανικών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο. Σημαντικό παράγοντα αποτελεί ο τρόπος ζωής του κάθε ανθρώπου εφόσον το κάπνισμα, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και η έλλειψη άσκησης αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου.

Νέες έρευνες δείχνουν ότι οι αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου μπορεί να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου εμφανίζουν συχνά ανισορροπία στο

εντερικό μικροβίωμα, η οποία χαρακτηρίζεται από μεταβολές στη σύνθεση και την ποικιλομορφία των μικροβίων. Ο αποβιοτικός εντερικός μικροβιόκοσμος μπορεί να προάγει τη χρόνια φλεγμονή και να παράγει επιβλαβείς μεταβολίτες, οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου.

Αν και η ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου δεν μπορεί να προληφθεί πλήρως, μπορούν να εξεταστούν οι ακόλουθες στρατηγικές για τη διαχείριση του κινδύνου και την προαγωγή της συνολικής υγείας του πεπτικού συστήματος. Απαραίτητη είναι η εφαρμογή μίας διατροφής πλούσια σε φυτικές ίνες, συμπεριλαμβανομένων των φρούτων, των λαχανικών και των δημητριακών ολικής αλέσεως, μπορεί να υποστηρίξει την υγεία του εντέρου. Σχετικά με την διατροφή, η μείωση της πρόσληψης κόκκινων και επεξεργασμένων κρεάτων μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου. Για την έγκαιρη ανίχνευση είναι απαραίτητος ο τακτικός έλεγχος για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, συμπεριλαμβανομένης της κολonosκόπησης, και οδηγεί σε έγκαιρη θεραπεία και βελτιωμένη πρόγνωση. Ο περιορισμός της κατανάλωσης αλκοόλ και του καπνίσματος μπορεί να συμβάλει σε χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και η τακτική σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. (Caitlin A. Brennan, 2016)

3.4.11 Γαστρεντερική λοίμωξη από *Clostridium Difficile*

Η λοίμωξη από *Clostridium difficile* (CDI) είναι μια γαστρεντερική λοίμωξη που προκαλείται από το βακτήριο *Clostridium difficile*. Η λοίμωξη αυτή αποτελεί μείζονα πρόκληση για την υγειονομική περίθαλψη και συχνά προσβάλλει άτομα σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης και άτομα που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με αντιβιοτικά. Ο εντερικός μικροβιόκοσμος είναι απαραίτητος για τη διατήρηση της υγείας του εντέρου και την προστασία από επιβλαβή παθογόνα και αποτελείται από μια ποικιλία βακτηρίων, η ισορροπία των οποίων συμβάλλει στην πρόληψη της υπερανάπτυξης δυνητικά επιβλαβών μικροοργανισμών, όπως το *C. difficile*. Όταν αυτή η ισορροπία διαταράσσεται από τα αντιβιοτικά, μπορεί να προκύψει *Clostridium difficile*.

Η λοίμωξη από *Clostridium difficile* μπορεί να παρουσιάσει μια σειρά συμπτωμάτων από ήπια έως σοβαρά. Τα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν τη συχνή υδαρή διάρροια και μπορεί να εμφανιστούν κοιλιακές κράμπες και δυσφορία. Ακόμη άτομα που έχουν προσβληθεί εμφανίζουν χαμηλό πυρετό, ανορεξία και ναυτία αφού μπορεί ακόμα να οδηγηθεί το άτομο και σε εμετό. Αποτέλεσμα των παραπάνω, είναι πιθανή η αφυδάτωση που μπορεί να εμφανιστεί σε σοβαρές περιπτώσεις *Clostridium difficile* λόγω επίμονης διάρροιας. (Kristin E. Burke and J. Thomas Lamont , 2014)

Η νόσος αυτή προκαλείται συνήθως από τη χρήση αντιβιοτικών. Τα αντιβιοτικά μπορεί να διαταράξουν την ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας και να επιτρέψουν στο *C. difficile* να πολλαπλασιαστεί. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να την προκαλέσουν είναι η μακροχρόνια αντιβιοτική θεραπεία καθώς ορισμένα αντιβιοτικά, όπως η κλινδαμυκίνη και οι φθοριοκινολόνες, συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης του βακτηρίου. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης όπου μπορεί να ενδημεί το βακτήριο αυτό και οι ηλικιωμένοι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ιδίως εάν λαμβάνουν αντιβιοτικά. Επιπλέον, τα άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα είναι πιο ευάλωτα στη λοίμωξη καθώς τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα ενδέχεται να μην έχουν μια υγιή μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου η οποία λειτουργεί ως φραγμός και εμποδίζει το *C. difficile* να αποκτήσει έδαφος.

Για την πρόληψη της λοίμωξης από *Clostridium difficile* σημαντική είναι η προσεκτική χρήση των αντιβιοτικών. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να συνταγογραφούν τα αντιβιοτικά προσεκτικά, λαμβάνοντας υπόψη την αναγκαιότητα και τους πιθανούς κινδύνους τους. Ταυτόχρονα, το σωστό πλύσιμο των χεριών και ο έλεγχος των λοιμώξεων στους χώρους υγειονομικής περίθαλψης μπορούν να μειώσουν την εξάπλωση του *C. difficile*. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι ορισμένα προβιοτικά, όπως το *Saccharomyces boulardii*, μπορεί να βοηθήσουν στην πρόληψη της *Clostridium difficile* κατά τη διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας. Η μεταμόσχευση μικροβιόκοσμου κοπράνων FMT είναι μια αναδυόμενη θεραπεία για την υποτροπιάζουσα *Clostridium difficile*, κατά την οποία κόπρανα από υγιή δότη μεταμοσχεύονται στο παχύ έντερο του ασθενούς για την αποκατάσταση ενός ισορροπημένου εντερικού μικροβιόκοσμου. (L Clifford McDonald et al ,2018)

3.5 ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Το γεννητικό μικροβίωμα είναι ένα πολύπλοκο οικοσύστημα μικροοργανισμών που κατοικούν στο ανδρικό και γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα. Αυτό το μικροβίωμα περιλαμβάνει μια ποικιλία βακτηρίων, ιών, μυκήτων και άλλων μικροοργανισμών, καθένας από τους οποίους διαδραματίζει μοναδικό ρόλο στην υγεία και τη λειτουργία των αναπαραγωγικών οργάνων. Το αναπαραγωγικό μικροβίωμα έχει σημαντικό αντίκτυπο στην αναπαραγωγική υγεία, τη γονιμότητα, ακόμη και στη συνολική ευημερία. Συμμετέχει σε διάφορες διαδικασίες, όπως η ωρίμανση του σπέρματος, η προστασία από παθογόνους μικροοργανισμούς και η ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων στα αναπαραγωγικά όργανα.

Τα κύρια συστατικά του αναπαραγωγικού μικροβιώματος είναι τα βακτήρια. Αρκετά βακτηριακά γένη έχουν ταυτοποιηθεί τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, με το *Lactobacillus* να είναι το επικρατέστερο στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο ανδρικός αναπαραγωγικός σωλήνας περιέχει επίσης μια ποικιλία βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των *Corynebacterium* και *Staphylococcus*. Οι ιοί είναι επίσης παρόντες στο αναπαραγωγικό μικροβίωμα. Στις γυναίκες, το κολπικό μικροβίωμα είναι πλούσιο σε μια ποικιλία βακτηριοφάγων, ενώ ο ανδρικός αναπαραγωγικός σωλήνας περιέχει πολλούς τύπους ιών, συμπεριλαμβανομένων των ιών του έρπητα. Αυτοί οι ιοί μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση και τη δυναμική του μικροβιώματος. Στον ανδρικό αναπαραγωγικό σωλήνα, το μικροβίωμα συμβάλλει στην ωρίμανση του σπέρματος και στην προστασία από παθογόνα.

Η σύνθεση και η ισορροπία του μικροβιόκοσμου στο αναπαραγωγικό σύστημα έχει σημαντικές επιπτώσεις στην αναπαραγωγική υγεία. Η αποβίωση ή η μικροβιακή ανισορροπία μπορεί να οδηγήσει σε καταστάσεις όπως η βακτηριακή κολπίτιδα στις γυναίκες και να συμβάλει στην υπογονιμότητα στους άνδρες, αναδεικνύοντας τη σημασία της κατανόησης και της διατήρησης ενός υγιούς μικροβιώματος. Η κατανόηση του ρόλου του αναπαραγωγικού μικροβιώματος ανοίγει το δρόμο για θεραπευτικές παρεμβάσεις. Τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά και οι στοχευμένες αντιμικροβιακές θεραπείες διερευνώνται ως πιθανά εργαλεία για την αποκατάσταση και τη διατήρηση ενός υγιούς μικροβιώματος, ιδίως σε περιπτώσεις δυσβίωσης. (Rossella Tomaiuolo et al, 2020)

3.5.1 ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Η δυσβίωση αναφέρεται σε ανισορροπία της μικροβιακής κοινότητας στον αναπαραγωγικό σωλήνα. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν δυσβίωση, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αντιβιοτικών, των ορμονικών αλλαγών, των σεξουαλικών συνηθειών και του τρόπου ζωής. Αυτές οι διαταραχές αυτές μπορούν να οδηγήσουν στην ανδρική υπογονιμότητα. Μια ανισορροπία μεταξύ ωφέλιμου και επιβλαβούς μικροβιόκοσμου μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα και τη λειτουργία του σπέρματος, οδηγώντας τελικά σε μειωμένη γονιμότητα. Ένα από τα κύρια συμπτώματα της ανδρικής υπογονιμότητας που οφείλεται σε διαταραχές της αναπαραγωγικής μικροχλωρίδας είναι ο μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων, γνωστός και ως ολιγοσπερμία. Ο χαμηλός αριθμός σπερματοζωαρίων μειώνει τις πιθανότητες γονιμοποίησης, καθιστώντας δυσκολότερη τη σύλληψη των ζευγαριών. Η μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος ή η αδυναμία του σπέρματος να κινηθεί αποτελεσματικά είναι ένα άλλο σύμπτωμα. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε λοίμωξη ή φλεγμονώδη διαδικασία που προκαλείται από ανισορροπία στο μικροβίωμα. Οι ανωμαλίες στο μικροβίωμα των ανδρικών γεννητικών οργάνων αυξάνουν την ευαισθησία σε λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος.

Για την πρόληψη του ανδρός από την ανδρική υπογονιμότητα είναι σημαντικό να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα που αφορούν κυρίως τον τρόπο ζωής, την ασφαλή σεξουαλική επαφή και την χρήση αντιβιοτικών. Ένας υγιεινός τρόπος ζωής, που περιλαμβάνει ισορροπημένη διατροφή, τακτική άσκηση και αποφυγή του καπνίσματος και της υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ, μπορεί να συμβάλει στη διατήρηση ενός υγιούς αναπαραγωγικού μικροβιώματος. Ακόμη, η άσκηση ασφαλούς σεξ είναι ζωτικής σημασίας για τη μείωση του κινδύνου σεξουαλικά μεταδιδόμενων λοιμώξεων (ΣΜΝ). Τα ΣΜΝ μπορούν να διαταράξουν το αναπαραγωγικό μικροβίωμα και να προκαλέσουν υπογονιμότητα. Ο περιορισμός της περιττής χρήσης αντιβιοτικών και η συνετή χρήση αντιβιοτικών μπορεί να συμβάλει στη διατήρηση της ισορροπίας της μικροβιακής κοινότητας στον ανδρικό αναπαραγωγικό σωλήνα. (Stephen W. Leslie et al ,2023)

3.5.2 Λοιμώξεις ανδρικού ουροποιητικού

Οι λοιμώξεις του ανδρικού ουροποιητικού συστήματος, όπως η ουρηθρίτιδα, η επιδιδυμίτιδα και η προστατίτιδα, μπορεί να προκαλέσουν δυσφορία και σοβαρές επιπλοκές στην υγεία. Οι ασθένειες αυτές συχνά συνδέονται με διαταραχές του ανδρικού αναπαραγωγικού μικροβιόκοσμου. Η ουρηθρίτιδα είναι μια φλεγμονή της ουρήθρας, του σωλήνα μέσω του οποίου τα ούρα και το σπέρμα εγκαταλείπουν το σώμα. Προκαλείται από διάφορα παθογόνα, συμπεριλαμβανομένων βακτηρίων (π.χ. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*), ιών και μυκήτων. Τα συνήθη συμπτώματα της ουρηθρίτιδας περιλαμβάνουν πόνο ή αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, πόνο στο πέος, αυξημένη συχνότητα ούρησης, ερυθρότητα και πρήξιμο του ανοίγματος της ουρήθρας. Η επιδιδυμίτιδα είναι μια ασθένεια που προκαλεί φλεγμονή της επιδιδυμίδας, του ελικοειδούς αγωγού πίσω από τον όρχι που αποθηκεύει και μεταφέρει το σπέρμα. Συχνά προκαλείται από βακτηριακή λοίμωξη από την ουρήθρα ή την ουροδόχο κύστη. Τα συμπτώματα της επιδιδυμίδας περιλαμβάνουν πόνο και πρήξιμο των όρχεων, ερυθρότητα και κάψιμο στο όσχεο, πυρετός και ρίγη σε σοβαρές περιπτώσεις και εκκρίσεις από το πέος σε ορισμένες περιπτώσεις. Η προστατίτιδα αναφέρεται σε φλεγμονή του προστάτη και μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια. Συχνά προκαλείται από βακτηριακή λοίμωξη όπως το *E. coli*. Τα συμπτώματα της προστατίτιδας περιλαμβάνουν πόνο ή δυσφορία στην κάτω κοιλιακή χώρα ή στην περιοχή της πυέλου, πόνο κατά την ούρηση ή την εκσπερμάτιση, πόνο ή μυρμήγκιασμα κατά την ούρηση ή στην ουρήθρα και πυρετό ή ρίγη.

Το ανδρικό αναπαραγωγικό μικροβίωμα εμπλέκεται σε αυτές τις λοιμώξεις. Η ανισορροπία του μικροβιώματος και η αποσύνθεση επιτρέπουν την υπερανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων, αυξάνοντας τον κίνδυνο λοίμωξης. Επιπλέον, η σεξουαλική δραστηριότητα και η επαφή με μολυσμένους συντρόφους μπορεί να συμβάλει στη μετάδοση αυτών των λοιμώξεων και να μεταβάλλει το μικροβίωμα.

Για την αποφυγή των παραπάνω ασθενειών είναι απαραίτητη η άσκηση ασφαλών σεξουαλικών πρακτικών, όπως η χρήση προφυλακτικού και το μονογαμικό σεξ, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μετάδοσης και εξάπλωσης λοιμώξεων που προκαλούν ουρηθρίτιδα, επιδιδυμίτιδα και προστατίτιδα. Συνάμα, η καλή υγιεινή, ιδίως γύρω από την περιοχή των γεννητικών οργάνων, μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη των λοιμώξεων. Αυτό περιλαμβάνει τον τακτικό καθαρισμό, ιδίως πριν και μετά τη σεξουαλική δραστηριότητα. Οι τακτικές εξετάσεις για σεξουαλικά

μεταδιδόμενες λοιμώξεις (ΣΜΝ) μπορούν να ανιχνεύσουν και να θεραπεύσουν τις λοιμώξεις προτού οδηγήσουν σε επιπλοκές όπως ουρηθρίτιδα ή επιδιδυμίτιδα. Η διατήρηση ενός υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος μέσω μιας ισορροπημένης διατροφής, τακτικής άσκησης και επαρκούς ύπνου θα βοηθήσει τον οργανισμό να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις. (Thomas H. Trojian et al ,2009)

3.5.3 Βακτηριακή κολπίτιδα

Η βακτηριακή κολπίτιδα είναι μια κοινή γυναικολογική πάθηση που επηρεάζει εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως, προσβάλλοντας περίπου το 29% των γυναικών στις ΗΠΑ . Χαρακτηρίζεται από ανισορροπία της κολπικής χλωρίδας, με υπερανάπτυξη των επιβλαβών βακτηρίων και μείωση των ωφέλιμων γαλακτοβακίλλων. Η βακτηριακή κολπίτιδα είναι μια κολπική λοίμωξη που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του φυσιολογικού κολπικού μικροβίοκοσμου, με αποτέλεσμα την υπερανάπτυξη αναερόβιων βακτηρίων όπως *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma* ,*Prevotella* και *Atopobium*. Αυτή η ανισορροπία έχει ως αποτέλεσμα υψηλό κολπικό pH και τροποποιημένη σύνθεση του μικροβιώματος και μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες για την αναπαραγωγική και τη γενική υγεία.

Οι γαλακτοβάκιλλοι είναι ωφέλιμα βακτήρια και είναι απαραίτητα για τη διατήρηση ενός υγιούς κολπικού περιβάλλοντος με την παραγωγή γαλακτικού οξέος και τη διατήρηση ενός όξινου pH που αναστέλλει την ανάπτυξη επιβλαβών παθογόνων μικροοργανισμών. Μια ανισορροπία από την κυριαρχία των γαλακτοβάκιλλων μπορεί να οδηγήσει σε κολπίτιδα. Επιπλέον, η κολπίτιδα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, όπως πρόωρος τοκετός, φλεγμονώδης νόσος της πύελου και ευαισθησία σε άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.

Ένα από τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της κολπίτιδας είναι ένα ωχρό γκριζόλευκο ή γαλακτώδες κολπικό έκκριμα με οσμή ψαριού, ιδίως μετά τη σεξουαλική επαφή. Η βακτηριακή κολπίτιδα έχει συχνά χαρακτηριστική οσμή, η οποία μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονη μετά τη σεξουαλική επαφή και κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Ορισμένες γυναίκες με βακτηριακή κολπίτιδα εμφανίζουν κνησμό ή αίσθημα καύσου στην περιοχή του κόλπου, αν και τα συμπτώματα αυτά είναι λιγότερο συχνά. Η κύρια αιτία της BV είναι οι αλλαγές στην κολπική μικροχλωρίδα που προέρχεται από παράγοντες όπως η σεξουαλική δραστηριότητα, το μπάνιο και η χρήση αντιβιοτικών μπορεί να διαταράξουν την

ισορροπία μεταξύ ωφέλιμων και βλαβερών βακτηρίων. Η σεξουαλική δραστηριότητα, ιδίως με νέους συντρόφους ή πολλαπλούς συντρόφους, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης κολπίτιδας. Ωστόσο, η BV δεν ταξινομείται ως σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη. (Paulette Bagnall et al ,2017)

Για την πρόληψη από την βακτηριακή κολπίτιδα η άσκηση ασφαλών σεξουαλικών πρακτικών, παρόλο που η κολπίτιδα δεν είναι ένα τυπικό σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, το σεξ χωρίς προφυλάξεις μπορεί να συμβάλει στη διάσπαση του μικροβιώματος. Η αποφυγή του πλυσίματος είναι απαραίτητη, καθώς μπορεί να διαταράξει το κολπικό μικροβιόκοσμο. Ο κόλπος είναι αυτοκαθαριζόμενος και δεν χρειάζεται να πλένεται για λόγους υγιεινής. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι η τακτική κατανάλωση προβιοτικών, συμπεριλαμβανομένων των γαλακτοβακίλλων, μπορεί να συμβάλει στη διατήρηση ενός υγιούς κολπικού μικροβιώματος και να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας κολπίτιδας. (Christian T. Bautista et al ,2016)

3.5.4 Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου

Η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου είναι μια νόσος που προσβάλλει κυρίως τα γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα, συμπεριλαμβανομένης της μήτρας, των σαλπίγγων και των ωοθηκών και μπορεί να είναι χρόνια ή υποκλινική. Προκαλείται συνήθως από την εξάπλωση της λοίμωξης από το κατώτερο στο ανώτερο αναπαραγωγικό σύστημα, όπως συμβαίνει στις σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις (ΣΜΝ). Η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, επηρεάζοντας εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως- είναι συχνότερο σε σεξουαλικά ενεργές γυναίκες ηλικίας κάτω των 25 ετών. Το κολπικό μικροβίωμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των λοιμώξεων. Η διαταραχή του κολπικού μικροβιώματος, όπως η μείωση των προστατευτικών επιπέδων γαλακτοβάκίλλων, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανιούσας λοίμωξης που οδηγεί στην νόσο της πυέλου. Ένα μη ισορροπημένο μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της αντιβιοτικής θεραπείας.

Ο χρόνιος ή έντονος πόνος στην κάτω κοιλιακή χώρα είναι ένα από τα κύρια συμπτώματα και μπορεί να είναι αμβλύς, σαν κράμπα ή οξύς και μπορεί να είναι χειρότερος κατά τη διάρκεια της συνουσίας ή της εμμήνου ρύσεως. Οι γυναίκες με φλεγμονώδη νόσο της πυέλου μπορεί να εμφανίσουν μη φυσιολογικές κολπικές εκκρίσεις που ποικίλλουν από λεπτόρρευστες και υδαρείς έως παχύρρευστες και

κιτρινοπράσινες και μπορεί επίσης να έχει δυσάρεστη οσμή. Ο πόνος ή η δυσφορία κατά τη συνουσία, γνωστή ως δυσπαρευνία, είναι ένα κοινό σύμπτωμα και μπορεί να εμφανίζουν ακανόνιστη εμμηνορρυσιακή αιμορραγία, όπως έντονη εμμηνορρυσιακή ροή ή κηλίδες μεταξύ των εμμηνορρυσιακών περιόδων.

Η κύρια αιτία της είναι η αύξηση των λοιμώξεων από τον κατώτερο στον ανώτερο γεννητικό σωλήνα- τα πιο συχνά παθογόνα που προκαλούν φλεγμονώδη νόσο της πυέλου περιλαμβάνουν τα *Chlamydia trachomatis* και *Neisseria gonorrhoeae*, τα οποία μεταδίδονται μέσω της σεξουαλικής δραστηριότητας. Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι οι διαταραχές στον αναπαραγωγικό μικροβίοκοσμο μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της. Οι μεταβολές στο μικροβίωμα μπορεί να δημιουργήσουν συνθήκες που ευνοούν την ανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων στην ανώτερη αναπαραγωγική οδό.

Οι ασφαλείς σεξουαλικές πρακτικές, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης προφυλακτικού, μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της προλαμβάνοντας τη μετάδοση των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Ο τακτικός έλεγχος για ΣΜΝ και η έγκαιρη θεραπεία των λοιμώξεων είναι ουσιώδεις για την πρόληψη της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου. Η έγκαιρη θεραπεία λοιμώξεων όπως τα χλαμύδια και η γονόρροια μπορεί να αποτρέψει την εξέλιξη σε φλεγμονώδη νόσο της πυέλου. Είναι σημαντικό να αποφεύγεται το πλύσιμο, καθώς διαταράσσει τη φυσική ισορροπία του κολπικού μικροβιώματος και μπορεί να την προκαλέσει. (Amy Curry et al , 2019)

3.5.5 Γυναικεία υπογονιμότητα

Η υπογονιμότητα είναι μια σύνθετη ιατρική κατάσταση που επηρεάζει εκατομμύρια ζευγάρια παγκοσμίως. Στις γυναίκες, η υπογονιμότητα ορίζεται ως η αδυναμία σύλληψης μετά από ένα έτος τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς προφυλάξεις. Η υπογονιμότητα μπορεί να έχει διάφορες πιθανές αιτίες, συμπεριλαμβανομένων ανωμαλιών στην αναπαραγωγική μικροχλωρίδα. Η υπογονιμότητα ταξινομείται σε πρωτογενή υπογονιμότητα (όταν μια γυναίκα δεν έχει μείνει ποτέ έγκυος) και δευτερογενή υπογονιμότητα (όταν μια γυναίκα δυσκολεύεται να συλλάβει μετά από προηγούμενη εγκυμοσύνη). Η υπογονιμότητα είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα, το οποίο επηρεάζει περίπου το 10-15% των ζευγαριών.

Περίπου το ένα τρίτο των περιπτώσεων υπογονιμότητας οφείλεται σε γυναικείους παράγοντες.

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει τον σημαντικό ρόλο του αναπαραγωγικού μικροβιώματος, ιδίως του κολπικού μικροβιώματος, στη γυναικεία γονιμότητα. Ένα υγιές μικροβίωμα με υπεροχή των γαλακτοβάκιλλων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση ενός σταθερού κολπικού pH και στην πρόληψη των λοιμώξεων. Οι διαταραχές του αναπαραγωγικού μικροβιώματος, όπως η βακτηριακή κολπίτιδα (BV), μπορεί να οδηγήσουν σε φλεγμονή και μικροβιακή ανισορροπία, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπογονιμότητας. Ειδικότερα, η BV σχετίζεται με δυσμενή αποτελέσματα εγκυμοσύνης και δυσκολία σύλληψης.

Οι διαταραχές που επηρεάζουν την ωορρηξία, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) και η υποθαλαμική δυσλειτουργία, αποτελούν συχνές αιτίες υπογονιμότητας. Οι διαταραχές αυτές εμποδίζουν την τακτική απελευθέρωση των ωαρίων, καθιστώντας τη σύλληψη δύσκολη. Οι φραγμένες ή κατεστραμμένες σάλπιγγες εμποδίζουν το ωάριο να συναντήσει το σπέρμα, προκαλώντας υπογονιμότητα. Τέτοιες αποφράξεις μπορεί να προκληθούν από λοίμωξη, φλεγμονώδη νόσο της πυέλου (PID) ή προηγούμενη χειρουργική επέμβαση. Δομικά προβλήματα στη μήτρα, όπως ινομύωμα ή συγγενείς δυσπλασίες, μπορούν να επηρεάσουν την εμφύτευση και την εγκυμοσύνη.

Για την αποφυγή της γυναικείας υπογονιμότητας βασικές είναι οι ασφαλείς σεξουαλικές πρακτικές, η έγκαιρη αντιμετώπιση των ΣΜΝ και η αποφυγή μη ασφαλών σεξουαλικών πρακτικών μπορούν να αποτρέψουν λοιμώξεις και καταστάσεις που οδηγούν σε υπογονιμότητα. Η διατήρηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της ισορροπημένης διατροφής, της τακτικής άσκησης και της αποφυγής της υπερβολικής χρήσης αλκοόλ και καπνού, μπορεί να στηρίξει την αναπαραγωγική υγεία. Η έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία των καταστάσεων που επηρεάζουν τη γονιμότητα, όπως το PCOS και η θυρεοειδοπάθεια, μπορεί να αποτρέψει μακροπρόθεσμες επιπλοκές. (Sandra Ann Carson et al , 2022)

3.5.6 Ενδομητρίωση

Η ενδομητρίωση είναι μια χρόνια ασθένεια που πλήττει εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως, προκαλώντας έντονο πυελικό πόνο και υπογονιμότητα. Η ενδομητρίωση είναι μια γυναικολογική πάθηση που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδομητρικού

ιστού εκτός της μήτρας, κυρίως στην πυελική κοιλότητα. Ο ιστός αυτός μπορεί να προσκολληθεί σε όργανα όπως οι ωοθήκες, οι σάλπιγγες και το περιτόναιο της πυέλου, προκαλώντας πόνο και υπογονιμότητα. Η ενδομητρίωση είναι μια συχνή αλλά συχνά παρεξηγημένη πάθηση, η οποία προσβάλλει περίπου το 10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας.

Το πιο κοινό σύμπτωμα της ενδομητρίωσης είναι ο πυελικός πόνος, ο οποίος μπορεί να κυμαίνεται από ήπια δυσφορία έως εξουθενωτικό και έντονο πόνο. Εμφανίζεται συνήθως πριν ή κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, αλλά μπορεί επίσης να γίνει χρόνιας. Ταυτόχρονα, οι γυναίκες με ενδομητρίωση εμφανίζουν συχνά δυσμηνόρροια ή επώδυνη έμμηνο ρύση. Ο πόνος κατά την επαφή είναι ένα άλλο σύμπτωμα της ενδομητρίωσης που οφείλεται στην παρουσία ενδομητρικού ιστού στην πύελο.

Οι αναδυόμενες έρευνες δείχνουν ότι το αναπαραγωγικό μικροβίωμα μπορεί να εμπλέκεται στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της ενδομητρίωσης. Οι μεταβολές στο κολπικό και μητρικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεάζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις και τη φλεγμονή και να συμβάλλουν στη νόσο. Η διαταραχή του αναπαραγωγικού μικροβιώματος, όπως οι ανισορροπίες στις βακτηριακές κοινότητες, μπορεί να δημιουργήσει ένα περιβάλλον που ευνοεί τη φλεγμονή και την εξωμήτρια ανάπτυξη του ενδομητρικού ιστού.

Η πιο ευρέως αποδεκτή θεωρία για την παθογένεια της ενδομητρίωσης είναι η αναδρομική έμμηνο ρύση. Αυτό συμβαίνει όταν το αίμα της εμμήνου ρύσεως που περιέχει ενδομητρικά κύτταρα αδυνατεί να εξέλθει από το σώμα και ρέει πίσω στην πυελική κοιλότητα, με αποτέλεσμα την εμφύτευση ενδομητρικού ιστού στα όργανα της πυέλου. Ακόμη, ανωμαλίες του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως η μειωμένη ικανότητα αποβολής ενδομητρικού ιστού από τη μήτρα, μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη ενδομητρίωσης.

Η έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση μπορεί να συμβάλει στη διαχείριση των συμπτωμάτων και στην καθυστέρηση της εξέλιξης της ενδομητρίωσης. Οι ορμονικές θεραπείες, όπως τα αντισυλληπτικά χάπια και τα ενδομήτρια σπειράματα (IUD) που απελευθερώνουν ορμόνες, μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση των συμπτωμάτων της ενδομητρίωσης και μπορεί να αποτρέψουν την εξέλιξη της νόσου. Σε σοβαρές περιπτώσεις, απαιτείται λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση ενδομητρικού ιστού και συμφύσεων για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη

βελτίωση της γονιμότητας.(<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis/>)

3.6 Αναπνευστικό μικροβίωμα

Ενώ το μικροβίωμα του εντέρου έχει λάβει μεγάλη προσοχή, υπάρχει μια εξίσου σημαντική μικροβιακή κοινότητα στην αναπνευστική οδό, γνωστή ως αναπνευστικό μικροβίωμα. Αυτός ο δυναμικός και ποικιλόμορφος μικροβιακός πληθυσμός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας του αναπνευστικού συστήματος και παρουσιάζει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τους ερευνητές και τους κλινικούς ιατρούς. Το αναπνευστικό μικροβίωμα κατοικεί κυρίως στις ανώτερες και κατώτερες αναπνευστικές οδούς, συμπεριλαμβανομένης της ρινικής κοιλότητας, του φάρυγγα, των βρόγχων και των πνευμόνων. Αρχικά θεωρούνταν αποστειρωμένο, οι πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνολογίες αλληλούχισης αποκάλυψαν μια πολύπλοκη και ποικίλη μικροβιακή κοινότητα που κατοικεί σε αυτές τις αναπνευστικές περιοχές.

Μελέτες που χρησιμοποιούν τεχνικές όπως η αλληλούχιση 16S rRNA και η μεταγονιδιωματική έχουν αποκαλύψει την παρουσία πολυάριθμων βακτηριακών ειδών στην αναπνευστική οδό. Τα κοινά κοινόχρηστα βακτήρια περιλαμβάνουν *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Corynebacterium* και *Staphylococcus*. Η πρώιμη έκθεση σε μια ποικιλία αναπνευστικού μικροβιόκοσμου βοηθά στην εκπαίδευση και τον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της ανοσολογικής απόκρισης και στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αυτοάνοσων νοσημάτων. Ακόμη, τα κοινά βακτήρια που υπάρχουν στην αναπνευστική οδό συμβάλλουν στην άμυνα κατά της εισβολής παθογόνων, ανταγωνιζόμενα για θρεπτικά συστατικά, εκκρίνουν αντιμικροβιακές ενώσεις και διεγείρουν την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή. Ορισμένοι αναπνευστικοί μικροβιόκοσμοι είναι σε θέση να μεταβολίζουν τις γλυκοπρωτεΐνες του βλεννογόνου για την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, παρέχοντας μια πηγή ενέργειας τόσο για το μικροβίωμα όσο και για τον ξενιστή. Ο αναπνευστικός μικροβιόκοσμος διατηρεί την ακεραιότητα του φραγμού του βλεννογόνου και αποτρέπει την υπερβολική φλεγμονή και την ιστική βλάβη. Ορισμένα βακτήρια στην αναπνευστική οδό μπορούν να μεταβολίζουν τις εισπνεόμενες τοξίνες και μολυσματικές ουσίες και να μειώνουν τις βλαβερές επιπτώσεις τους στον ξενιστή.

Η κατανόηση του αναπνευστικού μικροβιώματος έχει ευρείες επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία όπως είναι οι αναπνευστικές παθήσεις. Η αποσύνθεση και οι ανισορροπίες στο αναπνευστικό μικροβίωμα συνδέονται με αναπνευστικές παθήσεις όπως το άσθμα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και η κυστική ίνωση. Οι στρατηγικές για την αποκατάσταση ενός υγιούς μικροβιώματος αποτελούν πιθανές θεραπείες. Ένα ποικιλόμορφο και ισορροπημένο αναπνευστικό μικροβίωμα μπορεί να προστατεύσει από μολυσματικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των ιογενών λοιμώξεων όπως η γρίπη και των βακτηριακών λοιμώξεων όπως η πνευμονία. Επιπλέον, η γνώση του αναπνευστικού μικροβιώματος θα μπορούσε να ανοίξει το δρόμο για την εξατομικευμένη ιατρική, όπου οι θεραπείες προσαρμόζονται με βάση το μικροβιακό προφίλ ενός ατόμου. Τέλος, η έρευνα για το αναπνευστικό μικροβίωμα έχει προκαλέσει ενδιαφέρον για την ανάπτυξη θεραπειών με βάση το μικροβίωμα, συμπεριλαμβανομένων των προβιοτικών και των μικροβιακών μεταμοσχεύσεων για τις αναπνευστικές παθήσεις. (Emily S. Charlson et al, 2011)

3.6.1 Πνευμονία

Η πνευμονία είναι μια ευρέως διαδεδομένη και δυνητικά απειλητική για τη ζωή αναπνευστική λοίμωξη που πλήττει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Η πνευμονία χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του πνευμονικού ιστού και προκαλείται κυρίως από αναρρόφηση μικροβιακών παθογόνων μικροοργανισμών, όπως βακτήρια, ιοί και μύκητες, και μερικές φορές ξένων σωμάτων. Η κατανόηση των συμπτωμάτων, των αιτιών και της πρόληψης της πνευμονίας και η συσχέτισή της με το αναπνευστικό μικροβίωμα είναι ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της πνευμονίας. Η πνευμονία είναι μια κατάσταση κατά την οποία φλεγμαίνουν οι αεροφόροι σάκοι των πνευμόνων, οι κυψελίδες, όπου γίνεται η ανταλλαγή αέρα. Όταν μολυνθούν, οι κυψελίδες γεμίζουν με πύον και άλλες φλεγμονώδεις ουσίες, προκαλώντας βήχα, δυσκολίες στην αναπνοή και μειωμένη ανταλλαγή οξυγόνου.

Ένα ισορροπημένο αναπνευστικό μικροβίωμα συμβάλλει στην προστασία από τη λοίμωξη ανταγωνιζόμενο τα παθογόνα, διεγείροντας τις ανοσολογικές αποκρίσεις και διατηρώντας ένα υγιές πνευμονικό περιβάλλον. Η δυσαναλογία ή η ανισορροπία στο αναπνευστικό μικροβίωμα μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στην πνευμονία, επιτρέποντας στα παθογόνα να πολλαπλασιαστούν.

Η πνευμονία μπορεί να παρουσιαστεί με ποικίλα συμπτώματα, όπως ο πυρετός, ρίγη και βήχας που συχνά επιμένει και μπορεί να εμπεριέχει βλέννα. Ακόμη, η αναπνοή γίνεται δύσκολη ή γρήγορη και μπορεί να εμφανιστεί οξύς ή διαπεραστικός πόνος στο στήθος, ιδίως όταν ο ασθενής βήχει ή παίρνει βαθιές ανάσες. Τέλος, η πνευμονία μπορεί να προκαλέσει σοβαρή κόπωση και αδυναμία και σε σοβαρές περιπτώσεις, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, μπορεί να εμφανιστεί σύγχυση.

Η πνευμονία μπορεί να προκληθεί από διάφορα παθογόνα όπως είναι βακτήρια σαν το *Streptococcus pneumoniae* που είναι το πιο κοινό βακτήριο, αλλά και άλλα βακτήρια όπως ο *Haemophilus influenzae* και ο *Staphylococcus aureus* μπορούν επίσης να προκαλέσουν πνευμονία. Οι ιοί της γρίπης, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) και οι αδενοϊοί είναι κοινές αιτίες ιογενούς πνευμονίας. Η πνευμονία που προκαλείται από μύκητες είναι λιγότερο συχνή και εμφανίζεται συνήθως σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Τέλος, η πνευμονία από εισρόφιση μπορεί να εμφανιστεί όταν εισπνέονται στους πνεύμονες τρόφιμα, υγρά ή άλλες ουσίες.

Η πρόληψη της πνευμονίας είναι ιδιαίτερα σημαντική για τους ευπαθείς πληθυσμούς κι έτσι ο εμβολιασμός είναι απαραίτητος. Με την εξέλιξη της τεχνολογίας έχουν κατασκευαστεί εμβόλια που είναι αποτελεσματικά κατά ορισμένων τύπων πνευμονίας, όπως το εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου και το εμβόλιο κατά της γρίπης. Ακόμη, το συχνό πλύσιμο των χεριών και η υγιεινή του αναπνευστικού συστήματος μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο μόλυνσης. Η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη της πνευμονίας και η υγιεινή διατροφή και η τακτική άσκηση μπορούν να ενισχύσουν το ανοσοποιητικό σύστημα. (J H Reynolds et al ,2010)

3.6.2 Βρογχίτιδα

Η βρογχίτιδα είναι μια κοινή αναπνευστική νόσος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των βρόγχων, των αεραγωγών που μεταφέρουν τον αέρα στους πνεύμονες και οι βρόγχοι διογκώνονται και γεμίζουν με βλέννα. Η βρογχίτιδα μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια και συχνά προκαλείται από ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις. Η βρογχίτιδα μπορεί να χωριστεί σε δύο ειδών λοιμώξεων, την οξεία και την χρόνια. Στην οξεία βρογχίτιδα, μπορεί να μεταβληθεί προσωρινά το αναπνευστικό

μικροβίωμα κι έτσι να διαταραχθεί η φυσιολογική χλωρίδα και ο οργανισμός να γίνει ευαίσθητος σε δευτερογενή βακτηριακή λοίμωξη. Η χρόνια βρογχίτιδα συνδέεται συχνά με το κάπνισμα και μπορεί να οδηγήσει σε αποβλάκωση, μια ανισορροπία στο αναπνευστικό μικροβίωμα. Αυτή η αποβίωση μπορεί να συμβάλει στη συνεχιζόμενη φλεγμονή και να επιδεινώσει τη νόσο.

Η βρογχίτιδα εκδηλώνεται με διάφορα συμπτώματα, όπως τυπικό σύμπτωμα είναι ο επίμονος βήχας με βλέννα (φλέγμα) και συχνά παρατηρείται δυσφορία και σφίξιμο στο στήθος. Επιπλέον, παρατηρείται δύσπνοια κατά τις βραδινές ώρες και κατά την άσκηση αλλά και κόπωση και αδυναμία. Η οξεία βρογχίτιδα μπορεί να προκαλέσει πυρετό και ρίγη, ειδικά αν προκαλείται από βακτηριακή λοίμωξη.

Η βρογχίτιδα μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες όπως είναι οι ιογενής, οι βακτηριακές λοιμώξεις και διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η οξεία βρογχίτιδα προκαλείται συνήθως από ιογενή λοίμωξη, όπως ο ιός της γρίπης ή ένα κρουλόγημα. Ακόμη, η βακτηριακή βρογχίτιδα είναι λιγότερο συχνή αλλά μπορεί να προκληθεί από βακτήρια όπως ο *Streptococcus pneumoniae* ή ο *Haemophilus influenzae*. Σημαντική είναι η έκθεση σε ερεθιστικούς παράγοντες όπως ο καπνός του τσιγάρου, η ατμοσφαιρική ρύπανση και οι χημικές αναθυμιάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε χρόνια βρογχίτιδα, ιδίως στους καπνιστές.

Η πρόληψη της βρογχίτιδας συχνά περιλαμβάνει τη μείωση των παραγόντων κινδύνου και την προαγωγή της συνολικής υγείας του αναπνευστικού συστήματος. Το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη χρόνια βρογχίτιδα. Η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο. Ταυτόχρονα, η ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε ερεθιστικούς παράγοντες του αναπνευστικού συστήματος, όπως η ατμοσφαιρική ρύπανση και το παθητικό κάπνισμα. Η σχολαστική υγιεινή των χεριών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ιογενών λοιμώξεων που μπορεί να προκαλέσουν οξεία βρογχίτιδα. Τέλος, τα εμβόλια κατά της γρίπης και της πνευμονίας μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο βρογχιολίτιδας που προκαλείται από αυτές τις λοιμώξεις. (Scott Kinkade et al, 2016)

3.6.3 Αλλεργικό άσθμα

Το αλλεργικό άσθμα είναι μια συχνή, χρόνια αναπνευστική νόσος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και στένωση των αεραγωγών ως απάντηση στα αλλεργιογόνα. Εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από άσθμα και έχει

σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής. Το αλλεργικό άσθμα είναι ένας τύπος άσθματος που χαρακτηρίζεται από υπερευαισθησία σε ορισμένα αλλεργιογόνα. Όταν εκτίθενται σε αυτά τα αλλεργιογόνα, οι αλλεργικοί ασθματικοί εμφανίζουν φλεγμονή των αεραγωγών, βρογχοσυστολή και αυξημένη παραγωγή βλέννας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα συμπτώματα όπως συριγμός, βήχας και δύσπνοια. Η πρόωμη έκθεση σε ένα ποικιλόμορφο αναπνευστικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος και να μειώσει τον κίνδυνο αλλεργικού άσθματος. Οι ανισορροπίες στο αναπνευστικό μικροβίωμα, γνωστές ως *disbiosis*, μπορεί να επηρεάσουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις και να συμβάλουν στη φλεγμονή των αεραγωγών και στις παροξύνσεις του άσθματος

Το αλλεργικό άσθμα παρουσιάζεται με μια ποικιλία συμπτωμάτων, όπως είναι ένας δυνατός σφυριχτός ήχος κατά την αναπνοή, ιδίως κατά την εκπνοή. Πολλοί οργανισμοί ταλαιπωρούνται από επίμονο βήχα, ιδίως τη νύχτα και νωρίς το πρωί και συνήθως μπορεί να παρουσιάζουν δυσκολίες στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος και δύσπνοια. Ακόμη, μπορεί να παρουσιάσουν αίσθημα σφιξίματος ή δυσφορίας στο στήθος και αυξάνεται η έκκριση βλέννας στους αεραγωγούς.

Η κύρια αιτία του αλλεργικού άσθματος είναι η αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού σε ορισμένα αλλεργιογόνα. Οι συνήθεις εκλυτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την γύρη από τα δέντρα, το γρασίδι και τα ζιζάνια μπορεί να προκαλέσει αλλεργικό άσθμα σε ορισμένους ανθρώπους. Μετά από έρευνες έχει παρατηρηθεί πως τα μικρά ακάρεα και οι εκκρίσεις τους είναι κοινά αλλεργιογόνα εσωτερικών χώρων. Ακόμη, οι πρωτεΐνες στα κύτταρα του δέρματος των κατοικίδιων ζώων, τα ούρα και το σάλιο μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα άσθματος και η έκθεση σε αλλεργιογόνα κατσαρίδων μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα άσθματος. Τέλος, οι σπόροι μούχλας που μεταφέρονται στον αέρα μπορούν να προκαλέσουν άσθμα.

Η αποφυγή της έκθεσης σε αλλεργιογόνα είναι ο κύριος τρόπος πρόληψης του αλλεργικού άσθματος και είναι σημαντικό να εντοπίζονται και να αποφεύγονται συγκεκριμένα αλλεργιογόνα που προκαλούν συμπτώματα. Για την αποφυγή τους είναι απαραίτητο να εφαρμόζονται τα κατάλληλα μέτρα, όπως η χρήση προστατευτικών καλυμμάτων για μαξιλάρια και στρώματα μπορούν να μειώσουν την έκθεση. Ακόμη, φάρμακα όπως τα κορτικοστεροειδή και τα αντιισταμινικά μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση των συμπτωμάτων αλλά και η ανοσοθεραπεία

αλλεργιογόνων, κοινώς γνωστή ως ενέσεις αλλεργίας, μπορεί να συνιστάται για ασθενείς με σοβαρό αλλεργικό άσθμα. (Rina Chabra et al, 2023)

3.6.4 Χρόνια αποφρακτική νόσος

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια προοδευτική και εξουθενωτική αναπνευστική νόσος και χαρακτηρίζεται από επίμονο περιορισμό της ροής του αέρα και χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η ΧΑΠ είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ομάδα προοδευτικών πνευμονικών παθήσεων, κυρίως τη χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα. Η χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα είναι οι κύριες ασθένειες, οι οποίες εμποδίζουν τη ροή του αέρα και δυσχεραίνουν την αναπνοή. Οι ανισορροπίες στο αναπνευστικό μικροβίωμα που χαρακτηρίζονται από αλλαγές στη βακτηριακή σύνθεση σχετίζονται με τη ΧΑΠ και η δυσβίωση του αναπνευστικού μικροβιώματος μπορεί να συμβάλει στις παροξύνσεις της ΧΑΠ και να επιδεινώσει τη σοβαρότητά τους. Το αναπνευστικό μικροβίωμα αλληλεπιδρά με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της νόσου και τις παροξύνσεις.

Η ΧΑΠ εκδηλώνεται με ποικίλα συμπτώματα, όπως είναι ο χρόνιος βήχας που συχνά ακολουθείται με βλέννα και σε σοβαρή κατάσταση παρατηρείται δύσπνοια, ιδίως κατά τη διάρκεια της άσκησης, είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα. Κατά την αναπνοή μπορεί να ακούγεται ένας δυνατός σφυριχτός ήχος και πολλές φορές άτομα με ΧΑΠ συχνά βιώνουν ένα αίσθημα σφιξίματος ή δυσφορίας στο στήθος. Τα άτομα με ΧΑΠ είναι πιο ευάλωτα σε αναπνευστικές λοιμώξεις καθώς το αναπνευστικό τους έχει πέσει.

Η κύρια αιτία της ΧΑΠ είναι η μακροχρόνια έκθεση σε ερεθιστικούς παράγοντες που βλάπτουν τους πνεύμονες. Οι συνήθεις αιτίες περιλαμβάνουν τον καπνό και κυρίως το κάπνισμα είτε σε παθητική είτε σε ενεργητική μορφή. Ακόμη, η παρατεταμένη έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση, τη σκόνη και τις χημικές ουσίες στο χώρο εργασίας αποτελούν αιτίες. Σύμφωνα με μελέτες έχουν παρατηρηθεί γενετικοί παράγοντες που προκαλούν την ΧΑΠ και αναφέρονται στην ανεπάρκεια της α1-αντιθρυψίνης που προδιαθέτει για ΧΑΠ.

Ο κύριος τρόπος πρόληψης της ΧΑΠ είναι η μείωση των παραγόντων κινδύνου όπως είναι η διακοπή του καπνίσματος και αποτελεί τον πιο αποτελεσματικό τρόπο πρόληψης. Βασικό μέτρο πρόληψης αποτελεί η ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε εσωτερικούς και εξωτερικούς ατμοσφαιρικούς ρύπους και χημικές ουσίες στο χώρο εργασίας είναι σημαντική. Τέλος, τα εμβόλια κατά της γρίπης και του πνευμονιόκοκκου μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος που μπορεί να επιδεινώσουν τη ΧΑΠ. (https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf)

3.6.5 Κυστική ίνωση

Η κυστική ίνωση είναι μια γενετική ασθένεια που επηρεάζει το αναπνευστικό, το πεπτικό και το αναπαραγωγικό σύστημα, προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο CFTR και παράγει παχιά, κολλώδη βλέννα σε διάφορα όργανα, ιδιαίτερα στους πνεύμονες. είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική διαχείριση. Η κυστική ίνωση είναι μια γενετική διαταραχή που επηρεάζει κυρίως τους πνεύμονες και το πεπτικό σύστημα και προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), το οποίο οδηγεί σε απόφραξη των αεραγωγών, απόφραξη του παγκρέατος παράγεται παχιά, κολλώδης βλέννα, η οποία μπορεί να φράξει τους αεραγωγούς και να φράξει το πάγκρεας.

Το αναπνευστικό μικροβίωμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ΚΙ και έχει παρατηρηθεί πως οι πνεύμονες της κυστικής ίνωσης έχουν μια μοναδική μικροβιακή κοινότητα, στην οποία συχνά κυριαρχούν παθογόνα όπως η *Pseudomonas aeruginosa*. Οι ανισορροπίες στο αναπνευστικό μικροβίωμα σχετίζονται με την εξέλιξη και την επιδείνωση της νόσου στην κυστική ίνωση και το αναπνευστικό μικροβίωμα αλληλεπιδρά με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και μπορεί να επηρεάσει την πορεία της πνευμονικής νόσου στην κυστική ίνωση.

Η κυστική ίνωση συνδέεται με μια σειρά συμπτωμάτων, τα οποία ποικίλλουν σε σοβαρότητα ανάλογα την κλινική εικόνα και το ανοσοποιητικό του ασθενή. Οι ασθενείς με κυστική ίνωση έχουν συχνά χρόνια βήχα, συριγμό και επαναλαμβανόμενες πνευμονικές λοιμώξεις, όπως πνευμονία και βρογχίτιδα. Ακόμη, η κυστική ίνωση μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικά προβλήματα, όπως καχεξία,

υποσιτισμό και συχνές λιπαρές κενώσεις και το υπερβολικό αλάτι στον ιδρώτα μπορεί να οδηγήσει σε δέρμα με αλμυρή γεύση. Τέλος, η κυστική ίνωση μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Η κυστική ίνωση προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο CFTR, το οποίο ρυθμίζει την κίνηση του αλατιού και του νερού μέσα και έξω από τα κύτταρα. Οι μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή παχιάς, κολλώδους βλέννας, η οποία επηρεάζει πολλαπλά όργανα. Η κυστική ίνωση είναι μια γενετική διαταραχή και η πρόληψή της περιλαμβάνει κυρίως τη γενετική συμβουλευτική και τον έλεγχο των ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο, ώστε να λαμβάνονται τεκμηριωμένες αποφάσεις οικογενειακού προγραμματισμού. (Leah Cuthbertson et al , 2016)

3.6.6 Καρκίνος του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Ο καρκίνος του πνεύμονα χαρακτηρίζεται από την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη μη φυσιολογικών κυττάρων στους πνεύμονες, η οποία συχνά προκαλείται από την έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες. Η κατανόηση του καρκίνου του πνεύμονα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων, των αιτιών, της πρόληψης και των πιθανών συνδέσεων με το αναπνευστικό μικροβίωμα, είναι ζωτικής σημασίας για την έγκαιρη διάγνωση και την αποτελεσματική διαχείριση. Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ένας κακοήθης όγκος που αναπτύσσεται στον πνευμονικό ιστό. Μπορεί να χωριστεί σε δύο κύριους τύπους: τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) και τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (SCLC), ο καθένας με διαφορετικά χαρακτηριστικά και θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Η σύνθεση του μικροβιώματος των πνευμόνων μπορεί να διαφέρει μεταξύ ασθενών με και χωρίς καρκίνο του πνεύμονα κι έτσι η δυσβίωση ή η μικροβιακή ανισορροπία στο μικροβίωμα των πνευμόνων μπορεί να συμβάλει στη χρόνια φλεγμονή, έναν παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα. Το αναπνευστικό μικροβίωμα αλληλεπιδρά με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και την εξέλιξη του καρκίνου. Ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να παρουσιάσει διάφορα συμπτώματα, τα οποία ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο και τον τύπο του καρκίνου. Τα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν χρόνιο βήχα, ο οποίος μπορεί να επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου και αμβλύ, επώδυνο πόνο στο στήθος, ο οποίος συχνά επιδεινώνεται με τη

βαθιά αναπνοή ή το βήχα. Ακόμη, παρατηρείται δύσπνοια η οποία μπορεί να συνοδεύεται από αιματηρό βήχα. Τέλος, οι ασθενείς εμφανίζουν ανεξήγητη κόπωση ή αδυναμία και σημαντική ανεξήγητη απώλεια βάρους.

Η κύρια αιτία του καρκίνου του πνεύμονα είναι η έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες, με τον καπνό του τσιγάρου να αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου. Άλλες αιτίες και παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το παθητικό κάπνισμα το οποίο είναι η έκθεση στον καπνό του καπνού από άλλους είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου, η έκθεση σε αμίαντο, ραδόνιο και άλλες καρκινογόνες ουσίες στον χώρο εργασίας αυξάνει τον κίνδυνο. Συνήθως, αίτιο αποτελεί η παρατεταμένη έκθεση σε υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης η οποία αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα. Ορισμένοι άνθρωποι έχουν γενετική προδιάθεση για καρκίνο του πνεύμονα και λόγω των περιβαλλοντικών παραγόντων και του τρόπου ζωής μπορεί να συμβούν μεταλλάξεις που να οδηγήσουν στον καρκίνο του πνεύμονα.

Η πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα περιλαμβάνει κυρίως τη μείωση της έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου όπως είναι η διακοπή του καπνίσματος και αποτελεί τον πιο αποτελεσματικό τρόπο για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Ένα ακόμη μέτρο για την πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα είναι ο έλεγχος από την έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Συνεπώς, ο έλεγχος για υψηλά επίπεδα ραδονίου στο σπίτι και ο μετριάσμός τους μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αλλά και η μείωση της έκθεσης σε εσωτερικούς και εξωτερικούς ατμοσφαιρικούς ρύπους είναι σημαντική. (H. Dean Hosgood et al, 2014)

Συμπεράσματα

Η διαταραχή του ανθρώπινου μικροβιώματος και οι νόσοι που προκύπτουν λόγω αυτής αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό πεδίο έρευνας στον τομέα της ιατρικής. Το ανθρώπινο μικροβίωμα, που αποτελείται από διάφορα μικρόβια όπως βακτήρια, ιούς, και μύκητες, επηρεάζει σημαντικά την υγεία μας. Η διαταραχή του μικροβιώματος μπορεί να επηρεάσει τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία αποτελούν καίριο παράγοντα για την προστασία του οργανισμού μας από ασθένειες. Η ανεπαρκής λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω διαταραχών στο μικροβίωμα μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων αλλεργιών, αυτοάνοσων νοσημάτων, και άλλων ασθενειών. Ταυτόχρονα επηρεάζεται η λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ παράλληλα προκαλούνται αλλαγές στα μόρια MHC τύπου 2. Τα μόρια MHC τύπου 2 είναι υπεύθυνα για την παρουσίαση αντιγόνων στα λεμφοκύτταρα, προκειμένου να ενεργοποιηθεί η ανοσοαπάντηση. Οι διαταραχές σε αυτά τα μόρια μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος και να δημιουργήσουν ευνοϊκό περιβάλλον για την εμφάνιση ασθενειών.

Οι νόσοι που αφορούν τα διάφορα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού είναι αρκετά σημαντικές και προβληματίζουν πολύ κόσμο παγκοσμίως. Η αναγνώριση των συμπτωμάτων και οι αιτιολογικοί παράγοντες είναι αρκετά σημαντικοί για την πορεία της κάθε νόσου καθώς όσο πιο σύντομα γίνεται η διάγνωση μιας νόσου τόσο πιο εύκολα μπορούν να αποτραπούν οι επιπτώσεις. Σε κάθε περίπτωση όταν υπάρχει κάποια προδιάθεση ή κάποιο οικογενειακό ιστορικό πρέπει να τηρούνται τα μέτρα πρόληψης καθώς τα περισσότερα αφορούν την ατομική υγιεινή, την αποφυγή τοξικών περιβαλλοντικών παραγόντων και τον σωστό τρόπο ζωής.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A Gasmi Benahmed, S Noor, A Menzel, A Gasmi , 2021, Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment, Arch Razi Inst
2. Alexander C Ford, Paul Moayyedi, William D Chey, Lucinda A Harris, Brian E Lacy, Yuri A Saito, Eamonn M M Quigley (2018) American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol.
3. Alycia Gardner, Álvaro de Mingo Pulido, and Brian Ruffell, 2020, Dendritic Cells and Their Role in Immunotherapy , Front Immunol.
4. Amy Curry , Tracy Williams , Melissa L Penny, 2019 ,Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention, Am Fam Physician
5. Ashton Harper, Vineetha Vijayakumar, Arthur C. Ouwehand, Jessica ter Haar, David Obis, Jordi Espadaler, Sylvie Binda, Shrilakshmi Desiraju and Richard Day, 2021, Viral Infections, the Microbiome and Probiotics, Pub med
6. Astrid A. T. M. Bosch, Giske Biesbroek, Krzysztof Trzcinski, Elisabeth A. M. Sanders, and Debby Bogaert, 2013, Viral and Bacterial Interactions in the Upper Respiratory Tract, Plospathogens
7. Bahadır Uğur Aylıkçı, Hakan Colak , (2013), Halitosis: From diagnosis to management, J Nat Sci Biol Med
8. Bieber, T. (2008). Mechanisms of disease: Atopic dermatitis. The New England Journal of Medicine
9. Brian J. Laidlaw, Joe Craft and Susan M. Kaech , 2016, The multifaceted role of CD4+ T cells in the regulation of CD8+ T cell memory maturation, Pub med
10. Caitlin A Brennan, Wendy S Garrett, 2016, Gut Microbiota, Inflammation, and Colorectal Cancer, Annu Rev Microbiol
11. Christian T. Bautista, Eyako Wurapa, Warren B. Sateren, Sara Morris, Bruce Hollingsworth, and Jose L. Sanchez, 2016, Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhoea infections , Mil Med Res.

12. Daniel C Baumgart, William J Sandborn, 2012, Crohn's disease, *Lancet*
13. Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C. R., Yu, W. H. & Wade, W. G. (2010). The human oral microbiome. *Journal of Bacteriology*
14. Diane van der Woude , Annette H M van der Helm-van Mil, 2018, Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol*
15. Donald H Gilden, 2005, Infectious causes of multiple sclerosis, *Lancet Neurol.*
16. Elizabeth K. Costello, Christian L. Lauber, Micah Hamady, Noah Fierer, Jeffrey I. Gordon and Rob Knight, 2013, Bacterial Community Variation in Human Body Habitats Across Space and Time, *PUB MED*
17. Emily S. Charlson, Kyle Bittinger, Andrew R. Haas, Ayannah S. Fitzgerald, Ian Frank, Anjana Yadav, Frederic D. Bushman and Ronald G. Collman, 2011, Topographical Continuity of Bacterial Populations in the Healthy Human Respiratory Tract, *Am J Respir Crit Care Med.*
18. Francis Ha and Hanan Khalil, 2015, Crohn's disease: a clinical update, *Therap Adv Gastroenterol.*
19. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 report). https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
20. Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*
21. Gupta, M. A., & Gupta, A. K. (2015). Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *The British Journal of Dermatology*
22. H Dean Hosgood 3rd, Amy R Sapkota, Nathaniel Rothman, Thomas Rohan, Wei Hu, Jun Xu, Roel Vermeulen, Xingzhou He, James Robert White, Guoping Wu, Fusheng Wei, Emmanuel F Mongodin, Qing Lan (2014) The potential role of lung microbiota in lung cancer attributed to household coal burning exposures *Environ Mol Mutagen*
23. Heather E. Hallen-Adams and Mallory J. Suhr, 2016 octomber, Fungi in the healthy human gastrointestinal tract, *Virulence*
24. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis/>
25. Ilseung Cho, Martin J. Blaser, 2012, The Human Microbiome: at the interface of health and disease, *PUBmed*

26. J H Reynolds, G McDonald, H Alton, S B Gordon, 2010, Pneumonia in the immunocompetent patient, Br J Radiol
27. Jones, R. S., & Brown, S. A. (2015). Bacterial resistance in acne. Dermatologic Clinics,
28. Kaplan GG, Ng SC., 2017, Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. Gastroenterology
29. Kevin D. Deane, MD/PhD* and V. Michael Holers,2020, Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis, Prediction and Prevention – An Emerging Paradigm Shift, Arthritis Rheumatol.
30. Khor B, Gardet A, Xavier RJ., 2011, Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature.
31. Kishore M. Gadde, MD, Corby K. Martin, PhD, Hans-Rudolf Berthoud, PhD, and Steven B. Heymsfield, MD, 2018, Obesity: Pathophysiology and Management, J Am Coll Cardiol.
32. Kristin E Burke, J Thomas Lamont, 2014, Clostridium difficile infection: a worldwide disease , Gut Liver
33. L Clifford McDonald, Dale N Gerding, Stuart Johnson, Johan S Bakken, Karen C Carroll, Susan E Coffin, Erik R Dubberke, Kevin W Garey, Carolyn V Gould, Ciaran Kelly, Vivian Loo, Julia Shaklee Sammons, Thomas J Sandora, Mark H Wilcox, 2018, Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) , Clin Infect Dis
34. Leah Cuthbertson, Geraint B Rogers, Alan W Walker, Anna Oliver, Laura E Green, Thomas W V Daniels, Mary P Carroll, Julian Parkhill, Kenneth D Bruce & Christopher J van der Gast, 2016, Respiratory microbiota resistance and resilience to pulmonary exacerbation and subsequent antimicrobial intervention, The ISME Journal
35. Lekha Saha.,2014, Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine , World J Gastroenterol.
36. Lin, L. a., 2018, Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. BMC Immunol

37. Lingshu Zhang, Pingying Qing, Hang Yang, Yongkang Wu, Yi Liu and Yubin Luo, 2021, Gut Microbiome and Metabolites in Systemic Lupus Erythematosus: Link, Mechanisms and Intervention, *Front Immunol*.
38. Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., & Huttenhower, C., 2016, The healthy human microbiome, *Genome Medicine*.
39. Luke C. Davies, Stephen J. Jenkins, Judith E. Allen, and Philip R. Taylor, Sep 18 2013, Tissue resident macrophages, *Nat Immunol*.
40. M. Kristen Demoruelle, MD, Kevin D. Deane, MD, PhD,¹ and V. Michael Holers, 2014, When and Where Does Inflammation Begin in Rheumatoid Arthritis?, *Curr Opin Rheumatol*.
41. Masafumi Nakayama, (2015 Jan 5), Antigen Presentation by MHC-Dressed Cells, *PUB MED*
42. McFall-Ngai, M., Hadfield, M. G., Bosch, T. C., Carey, H. V., Domazet-Lošo, T., Douglas, A. E. & Nyholm, S. V. (2013). Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *Proceedings of the National Academy of Sciences*,
43. Menter, A., Strober, B. E., Kaplan, D. H., Elmets, C. A., Gelfand, J. M., Gordon, K. B. & Bhushan,(2019), Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*
44. Neefjes, J., Jongasma, M. L., Paul, P., & Bakke, O. (2011). Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nature Reviews Immunology*,
45. Paolo Riccio, Rocco Rossano,2018, Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis , *Neurotherapeutics*
46. Paul B Eckburg ¹ , Elisabeth M Bik, Charles N Bernstein, Elizabeth Purdom, Les Dethlefsen, Michael Sargent, Steven R Gill, Karen E Nelson, David A Relman (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*
47. Paulette Bagnall , Denise Rizzolo, 2017,Bacterial vaginosis: A practical review, *JAAPA*
48. Prohic, A., Simic, D., Sadikovic, T. J., Krupalija-Fazlic, M., & Kuskunovic-Vlahovljak, S. (2013). *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *International Journal of Dermatology*
49. Rina Chabra, Mohit Gupta 2023Allergic and Environmentally Induced Asthma, *StatPearls Publishing*

50. Rosier, B. T., Marsh, P. D., Mira, A., & Resin, A. (2018). Understanding the impact of hygiene and preventive measures on the gut microbiota. *Beneficial Microbes*
51. Rossella Tomaiuolo, Iolanda Veneruso, Federica Cariati, Valeria D'Argenio, 2020, *Microbiota and Human Reproduction: The Case of Male Infertility*, High Throughput
52. Rūta Grigalaušienė¹, Eglė Slabšinskienė, Ingrida Vasiliauskienė, (2015) *Biological approach of dental caries management*, *Stomatologija*
53. Sandra Ann Carson and Amanda N. Kallen, 2022, *Diagnosis and Management of Infertility*, *JAMA*.
54. Scott Kinkade, Natalie A Long, 2016, *Acute Bronchitis*, *Am Fam Physician*
55. Shiv Pillai, 2013, *Rethinking Mechanisms of Autoimmune Pathogenesis*, *pub med*
56. Siri Knutsen-Larson, Annelise L Dawson, Cory A Dunnick, Robert P Dellavalle (2011), *Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment*, *Dermatol Clin*
57. Smith, L. M., Nesterenko, P. N., & Tauro, A., 2019, *Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteomics.*, *Journal of Proteome Research*
58. Stephen W. Leslie, Taylor L. Soon-Sutton, Moien AB Khan, 2023, *Male Infertility*, *StatPearls*
59. Taissa Vila, Daniel Montelongo-Jauregui, Hussian Ahmed, Taanya Puthran, Ahmed S Sultan, Mary Ann Jabra-Rizk, (2020), *Comparative Evaluations of the Pathogenesis of Candida auris Phenotypes and Candida albicans Using Clinically Relevant Murine Models of Infections*, *mSphere*
60. Tari Haahtela, Stephen Holgate, Ruby Pawankar, Cezmi A Akdis, Suwat Benjaponpitak, Luis Caraballo, Jeffrey Demain, Jay Portnoy, and Leena von Hertzen, WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity, 2013, *The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement*, *World Allergy Organ J*.
61. Thomas H Trojian, Timothy S Lishnak, Diana Heiman, 2009, *Epididymitis and orchitis: an overview*, *Am Fam Physician*
62. Tsc Wong, D Wiesenfeld, (2018) *Oral Cancer*, *Aust Dent J*

63. Yanling Wu, Yanping Ding, Yoshimasa Tanaka, Wen Zhang, 2014, Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention , Int J Med Sci
64. Yasmine Belkaid and Timothy Hand (2015) Role of the Microbiota in Immunity and inflammation, Cell.
65. Zi-Kun Yu, Rui-Ling Xie , Rui You , You-Ping Liu, Xu-Yin Chen, Ming-Yuan Chen and Pei-Yu Huang , 2021, The role of the bacterial microbiome in the treatment of cancer, BMC Cancer
66. Κλινική Mayo. (2021). Ουλίτιδα.
<https://www.mayoclinic.org/diseases>American Academy of Periodontology.