

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ ΣΕ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ  
ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΕΣ**

**ΠΑΛΛΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ**

*Διδακτορική διατριβή*

*Ηράκλειο Κρήτης*

**2003**

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>30</b>
<b>A. ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ</b> .....	<b>53</b>
<b>A.1. Μέθοδοι για την εκτίμηση της ΣΥΠΖ</b> .....	<b>55</b>
<b>A. 2. Ποιότητα ζωής στις ΙΦΕΝ</b> .....	<b>57</b>
<b>A.3. Νοσο-ειδικά ερωτηματολόγια εκτίμησης ΣΥΠΖ στις ΙΦΕΝ</b> .....	<b>59</b>
<i>A.3.1. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</i> .....	<b>59</b>
<i>A.3.2. The Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns</i> .....	<b>61</b>
<b>A.3.3. Άλλα ερωτηματολόγια και τεχνικές</b> .....	<b>62</b>
<b>A.4. Κλινικές εφαρμογές της εκτίμησης της ΣΥΠΖ στις ΙΦΕΝ</b> .....	<b>65</b>
<b>A.4.1 Φαρμακευτική θεραπεία των ΙΦΕΝ και ΣΥΠΖ</b> .....	<b>66</b>
<b>A.4.2 Χειρουργική θεραπεία ελκώδους κολίτιδας</b> .....	<b>68</b>
<i>A.4.2.1. Ποιότητα ζωής μετά από ειλεοστομία</i> .....	<b>69</b>
<b>A.4.3. Χειρουργική θεραπεία νόσου του Crohn</b> .....	<b>69</b>
<b>A.5 ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΜΙΣΗ ΤΟΥ INFLAMMATORY BOWEL DISEASE QUESTIONNAIRE (IBDQ) ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ</b> .....	<b>71</b>
<b>A.5.1. Εισαγωγή</b> .....	<b>71</b>
<b>A.5.2. Ασθενείς-Μέθοδος</b> .....	<b>71</b>
<i>A.5.2.1. Εκτίμηση βαρύτητας της νόσου</i> .....	<b>72</b>
<i>A.5.2.2. Ασθενείς</i> .....	<b>73</b>
<i>A.5.2.3. Στατιστική ανάλυση</i> .....	<b>74</b>
<b>A.5.3. Αποτελέσματα</b> .....	<b>75</b>
<i>A.5.3.1. Δομική εγκυρότητα</i> .....	<b>75</b>
<i>A.5.3.2. Διακριτική ικανότητα</i> .....	<b>77</b>
<i>A.5.3.3. Αξιοπιστία</i> .....	<b>81</b>
<i>A.5.3.4. Ευαισθησία στην αλλαγή</i> .....	<b>82</b>
<b>A.5.4. Συζήτηση</b> .....	<b>83</b>
<b>A.6 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ</b> .....	<b>86</b>
<b>A.6.1. Μέθοδος</b> .....	<b>86</b>
<i>A.6.1.1. Ασθενείς</i> .....	<b>86</b>
<i>A.6.1.2. Εκτίμηση της ποιότητας ζωής</i> .....	<b>88</b>
<i>A.6.1.3. Εκτίμηση βαρύτητας της νόσου</i> .....	<b>88</b>

<i>A.6.1.4. Στατιστική ανάλυση</i> .....	89
<b>A.6.2. Αποτελέσματα</b> .....	<b>89</b>
<b>A.6.3. Συζήτηση</b> .....	<b>97</b>
<b>Βιβλιογραφία</b> .....	<b>101</b>
<b>B. 1. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ</b> .....	<b>112</b>
Εισαγωγή.....	112
<b>B.1. Προσπάθειες καθορισμού της ποιότητας</b> .....	<b>114</b>
<b>B.1.1. Δομή – Θεραπευτική στρατηγική – Έκβαση</b> .....	<b>117</b>
<b>B.1.2 Μέθοδοι εκτίμησης της ποιότητας περίθαλψης</b> .....	<b>119</b>
<b>B.1.3 Η ικανοποίηση του ασθενούς</b> .....	<b>122</b>
<b>B.1.4 Προσπάθειες εκτίμησης της ποιότητας περίθαλψης</b> .....	<b>123</b>
<b>B.1.5 Προοπτικές</b> .....	<b>124</b>
<b>B.2 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ</b> .....	<b>125</b>
<b>B.2.1 Χρήση υπηρεσιών υγείας σε ασθενείς με ΙΦΕΝ</b> .....	<b>125</b>
<b>B.2.2 Οργάνωση συστήματος υγείας και κόστος</b> .....	<b>125</b>
<b>B.2.3 Εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης</b> .....	<b>126</b>
<i>B. 2.3.1 Δομή-Θεραπευτική στρατηγική-Έκβαση</i> .....	126
<b>B.2.4 Ενημέρωση</b> .....	<b>127</b>
<b>B.2.5 Η άποψη του ασθενούς</b> .....	<b>128</b>
<b>B.2.6 Ικανοποίηση του ασθενούς</b> .....	<b>128</b>
<b>B.2.7 Το ερωτηματολόγιο QUOTE-IBD</b> .....	<b>129</b>
<b>B.2.8 Προοπτικές</b> .....	<b>130</b>
<b>B.3 ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΜΙΣΗ ΕΝΟΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ (QUOTE-IBD) ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ.</b> .....	<b>131</b>
<b>B.3.1 Μέθοδος</b> .....	<b>132</b>
<i>B. 3.1.1 Εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης</i> .....	132
<i>B.3.1.2 Εκτίμηση της ποιότητας Ζωής</i> .....	132
<i>B.3.1.3 Εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου</i> .....	133
<i>B.3.1.4 Ασθενείς</i> .....	133

<i>B.3.1.5 Στατιστική ανάλυση</i> .....	134
<b>B.3.2 Αποτελέσματα</b> .....	<b>135</b>
<i>B.3.2.1 Δομική εγκυρότητα</i> .....	136
<i>B.3.2.2 Αξιοπιστία</i> .....	137
<b>B.3.3 Συζήτηση</b> .....	<b>138</b>
<b>Βιβλιογραφία</b> .....	<b>141</b>
<b>Γ. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ</b> .....	<b>149</b>
<i>Γ.1. Εισαγωγή</i> .....	149
<b>Γ.2. Μέθοδοι για την εκτίμηση των διαταραχών του ΑΝΣ</b> .....	<b>150</b>
<i>Γ.2.1. Εκτίμηση της αντιδραστικότητας της κόρης</i> .....	150
<i>Γ.2.2. Εκτίμηση του καρδιαγγειακού συστήματος</i> .....	150
<b>Γ.3. Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας</b> .....	<b>151</b>
<i>Γ.3.1 Ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου</i> .....	151
<i>Γ.3.2 Ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο των συχνοτήτων</i> .....	152
<b>Γ.4. Εκτίμηση των διαταραχών του ΑΝΣ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ</b> .....	<b>153</b>
<b>Γ.5. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΕΡΑΣ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ,ΜΕ ΙΦΕΝ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΥΦΕΣΗ. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΦΑΣΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ 24-ΩΡΟΥ.</b> .....	<b>154</b>
<b>Γ.5.1. Ασθενείς-Μέθοδος</b> .....	<b>154</b>
<i>Γ.5.1.1. Ασθενείς</i> .....	154
<i>Γ.5.1.2. Εκτίμηση της ΜΚΣ</i> .....	156
<i>Γ.5.1.3. Στατιστική ανάλυση</i> .....	157
<b>Γ.6. Αποτελέσματα</b> .....	<b>157</b>
<i>Γ.6.1. Ανάλυση φάσματος της ΜΚΣ στην διάρκεια του 24-ωρου</i> .....	159
<b>Γ.7. Συζήτηση</b> .....	<b>163</b>
<b>Βιβλιογραφία</b> .....	<b>166</b>

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντερικές Νόσοι (ΙΦΕΝ) είναι χρόνιες παθήσεις του πεπτικού σωλήνα, αγνώστου αιτιολογίας, οι οποίες καλύπτουν ένα ευρύ κλινικοπαθολογικό φάσμα και διακρίνονται σε δύο νοσολογικές οντότητες, την ελκώδη κολίτιδα (Ulcerative Colitis, UC) και την νόσο του Crohn (Crohn's Disease, CD). Η κλινική πορεία των ΙΦΕΝ χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι κοιλιακό άλγος, σοβαρότερο συνήθως στην νόσο του Crohn (CD) σε σχέση με την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ), διάρροια, αιματηρές κενώσεις συνήθως με πρόσμιξη βλέννης, απώλεια βάρους, καταβολή και πυρετό. Και οι δύο οντότητες μπορεί να επιπλακούν από εξωεντερικές επιπλοκές οι οποίες αφορούν τις αρθρώσεις (περιφερική αρθρίτις, αγκυλοποιητική σπονδυλίτις) το δέρμα (γαγγραινώδες πυόδερμα, οζώδες ερύθημα), τον οφθαλμό (ιριδοκυκλίτις), το ήπαρ (σκληρυντική χολλαγγειίτις, περιχολαγγειίτις). Στην ΕΚ η φλεγμονή περιορίζεται μόνο στο παχύ έντερο, είναι συνεχής και αφορά μόνο τον βλεννογόνο του εντερικού τοιχώματος και όχι τις υπόλοιπες στοιβάδες. Αντιθέτως στην CD η φλεγμονή μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε σημείο του πεπτικού σωλήνα, δεν είναι συνεχής και μπορεί να επεκτείνεται σε όλες τις στοιβάδες του εντερικού τοιχώματος.

Η επίπτωση των ΙΦΕΝ στην Ευρώπη είναι 5.9 νέες περιπτώσεις ανά 100 χιλιάδες πληθυσμού κάθε χρόνο για CD και 11.2 για την ΕΚ (1). Ο επιπολασμός των ΙΦΕΝ κυμαίνεται μεταξύ 160-320 περιπτώσεων ανά 100 χιλιάδες στην Ευρώπη (1). Δεν έχει βρεθεί ιδιαίτερη διαφορά στην συχνότητα των ΙΦΕΝ μεταξύ βόρειας και νότιας Ευρώπης (2).

Η επίπτωση της CD στη Κρήτη την δεκαετία του 90 βρέθηκε  $3.8/10^5$  ενώ της ΕΚ  $8.9/10^5$ , ετησίως (2,3) Έχουν περιγραφεί δύο ηλικιακές αιχμές στην επίπτωση των ΙΦΕΝ, στην τέταρτη και την έκτη με έβδομη δεκαετία της ζωής (4). Η αναλογία των φύλων είναι παρόμοια και στις δύο νόσους με ελαφρά υπεροχή των ανδρών.

Η θεραπεία στις ΙΦΕΝ στοχεύει, αλλά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και των επιπλοκών. Οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή (θεραπεία συντηρήσεως) και η πιθανότητα να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση είναι

αυξημένη. Επιπλέον οι ασθενείς με ΙΦΕΝ έχουν φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης πράγμα που τους καθιστά συχνούς χρήστες υπηρεσιών υγείας (5). Επιπρόσθετα παρόλο που η εκτίμηση της κλινικής βαρύτητας της νόσου (6) παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σχετικές με την επίδραση των ΙΦΕΝ στην ζωή του ασθενούς, (7) εντούτοις εκτιμήσεις της ποιότητας ζωής αντανακλούν καλύτερα την άποψη του ασθενούς (8-13) Για τους λόγους αυτούς είναι σημαντική η εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΙΦΕΝ, αλλά και η εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης.

#### **A. ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ**

Στην σύγχρονη ιατρική η παρακολούθηση των χρόνιων ασθενών γίνεται με την βοήθεια κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων (π.χ. ΤΚΕ, RF CRP,). Αν και η σημασία των παραμέτρων αυτών είναι αυτονόητη, εντούτοις οι πληροφορίες που παρέχουν σχετικά με την επίδραση της νόσου στην προσωπική, κοινωνική και συναισθηματική ζωή του χρόνιου ασθενούς είναι ελάχιστες, ενώ επιπλέον η χρήση τους στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι δυσχερής (14). Η πρακτική αυτή προοδευτικά τα τελευταία χρόνια τείνει να τροποποιηθεί (15). Δύο παράγοντες κυρίως συμβάλλουν στην αλλαγή αυτή: Πρώτον η αναγνώριση της σημαντικής επίδρασης που έχει η χρόνια νόσος στην κοινωνική και ψυχολογική ζωή του ασθενούς και δεύτερον η παραδοχή του γεγονότος ότι οι ιατρικές παρεμβάσεις πρέπει να στοχεύουν όχι μόνο στην παράταση της επιβίωσης, αλλά και στην βελτίωση της ποιότητας της (15). Γι' αυτό τον λόγο όλο και συχνότερα οι θεραπευτικές παρεμβάσεις εκτιμώνται και με την επίδραση που αυτές έχουν στην «ποιότητα ζωής» του ασθενούς.

Ένας τρόπος για να εκτιμηθεί η επίδραση της νόσου στην κοινωνική και συναισθηματική ζωή του ασθενούς αποτελεί η μέτρηση των διαφόρων παραμέτρων της ποιότητας ζωής (16), δηλ. της «σφαιρικής εκτίμησης των προσδοκιών του ασθενούς σχετικά με την υγεία του, της εμπειρίας και του τρόπου με τον οποίο βιώνει την ασθένεια, και των

επιδράσεων που αυτή έχει στην κοινωνική, συναισθηματική και ψυχολογική ζωή του ασθενούς» (17).

### **Μέθοδοι για την εκτίμηση της ΣΥΠΖ**

Για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής έχουν χρησιμοποιηθεί τρεις κυρίως τύποι εργαλείων (18): 1) γενικές εκτιμήσεις, 2) μη-ειδικά ερωτηματολόγια (generic instruments) και 3) νόσο-ειδικά ερωτηματολόγια (disease-specific) (18).

Οι γενικές εκτιμήσεις προσφέρουν μια γενική εικόνα της κατάστασης του ασθενούς, χωρίς όμως να εντοπίζουν την συγκεκριμένο τομέα στον οποίο υπάρχει το πρόβλημα (19). Εκτιμούν μόνο μια συγκεκριμένη συμπεριφορά ή κατάσταση, συνήθως με την χρήση Οπτικής Αναλογικής Κλίμακας (Visual Analogue Scale, VAS)

Τα μη-ειδικά ερωτηματολόγια αποτελούν λίστες προβλημάτων τα οποία κατανέμονται σε πολλούς τομείς (18). Μερικά από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα τέτοια εργαλεία είναι το Sickness Impact Profile (20), the Rand Questionnaire (21), το Quality of Life Index (22), και το Short-Form 36 questionnaire (SF-36) (23). Τα μη-ειδικά ερωτηματολόγια επιτρέπουν την σύγκριση μεταξύ ομάδων ασθενών και είναι χρήσιμα στον σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να διακρίνουν διαφορές ή ομοιότητες μεταξύ δύο ομάδων ασθενών, αλλά δεν μπορούν να διακρίνουν διαφορές (βελτίωση ή επιδείνωση) μετά την εφαρμογή ορισμένης θεραπείας σε ομάδες ασθενών με ορισμένες νόσους (19).

Για την κατασκευή των «νοσοειδικών» ερωτηματολογίων χρησιμοποιείται η ίδια τεχνική με τα μη-ειδικά ερωτηματολόγια, ενώ πολλές φορές η αρχική στάθμιση ενός «νόσο-ειδικού» ερωτηματολογίου γίνεται με βάση ένα μη ειδικό ερωτηματολόγιο (18). Τα νόσο-ειδικά ερωτηματολόγια παρέχουν τις περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις ανησυχίες και τα προβλήματα μιας συγκεκριμένης ομάδας ασθενών και είναι ~~π~~ περισσότερο ευαίσθητα στην ανίχνευση αλλαγών στην ΣΥΠΖ μετά από κάποια θεραπευτική παρέμβαση.

Για να είναι σωστά δομημένο και κατάλληλο για κλινική χρήση, ένα ερωτηματολόγιο πρέπει να διαθέτει ορισμένες ιδιότητες (11,24,25):

- 1) επαναληψιμότητα,
- 2) δομική εγκυρότητα (construct validity) (ποσοτική εκτίμηση του κατά πόσο το ερωτηματολόγιο μετρά την ειδική παράμετρο η οποία μας ενδιαφέρει),
- 3) αξιοπιστία (reliability):
- 4) να είναι εύχρηστο και κατανοητό
- 5) ευαισθησία σε αλλαγές της ποιότητας ζωής
- 6) τα δεδομένα των μετρήσεων να είναι δυνατόν να ερμηνευτούν και να αναλυθούν παραπέρα.

### **Ποιότητα ζωής στις ΙΦΕΝ**

Εργαλεία για την εκτίμηση της ΣΥΠΖ έχουν χρησιμοποιηθεί ως απαραίτητο στοιχείο κλινικών μελετών σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Ο αριθμός των μελετών που έχουν δημοσιευθεί σχετικά με την ποιότητα ζωής έχει αυξηθεί σημαντικά την τελευταία πενταετία, πράγμα που αντικατοπτρίζει και το έντονο ενδιαφέρον που υπάρχει για το θέμα αυτό.

### **«Νοσοειδικά» ερωτηματολόγια εκτίμησης ΣΥΠΖ στις ΙΦΕΝ**

Δύο νοσο-ειδικά ερωτηματολόγια στις ΙΦΕΝ έχουν βρεθεί να διαθέτουν ικανοποιητική επαναληψιμότητα, δομική εγκυρότητα, αξιοπιστία και ευαισθησία σε αλλαγή και συνεπώς είναι κατάλληλα για χρήση σε κλινικές μελέτες. Πρόκειται για το Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) (12) και το Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns (RFIPC) (26).

#### *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)*

Το IBDQ είναι ένα ερωτηματολόγιο το οποίο μπορεί να συμπληρωθεί κατά τη διάρκεια συνέντευξης από τον γιατρό, ή και από τον ίδιο τον ασθενή. Περιέχει 32 ερωτήσεις, οι οποίες χωρίζονται σε τέσσερις υποκατηγορίες: α) συμπτώματα από το πεπτικό, β) συστηματικά συμπτώματα, γ) συναισθηματική λειτουργία και δ) κοινωνική δραστηριότητα.



Κάθε ερώτηση έχει από το 1 (χειρότερη κατάσταση) έως το 7 (καλύτερη κατάσταση). Το συνολικό αποτέλεσμα (score) μπορεί να κυμαίνεται από 32 έως 224 με τις μεγαλύτερες τιμές να αντιπροσωπεύουν καλύτερη κατάσταση.

Πολλές μελέτες έχουν σταθμίσει το IBDQ σε διαφορετικές γλώσσες και πολιτισμικά περιβάλλοντα, αποδεικνύοντας περαιτέρω την αξιοπιστία του. Το IBDQ έχει σταθμιστεί στην Αγγλία (27), την Ολλανδία(28,29), την Ισπανία (30,31), την Ελλάδα (32), την Κορέα (33), την Σουηδία (34), την Γερμανία (35) και την Νορβηγία (36).

Το IBDQ παρουσιάζει πολύ ισχυρή συσχέτιση με τους δείκτες βαρύτητας της νόσου και καθώς η κατασκευή του βασίζεται και στην εκτίμηση των συμπτωμάτων του ασθενούς, αποτελεί σε μεγάλο βαθμό έναν εναλλακτικό τρόπο εκτίμησης της βαρύτητας της νόσου.

#### *The Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns*

Το Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns (RFIPC) είναι ένα ερωτηματολόγιο 25 ερωτήσεων, το οποίο συμπληρώνεται απ' ευθείας από τον ίδιο τον ασθενή (26). Κάθε ερώτηση βαθμολογείται από το 1 (=λιγότερο άγχος για την συγκεκριμένη κατάσταση) μέχρι 7 (=μεγαλύτερο άγχος), και έτσι η τελική τιμή μπορεί να κυμαίνεται από 25 μέχρι 175 (26). Η δομική εγκυρότητα του RFIPC σταθμίστηκε με βάση το ερωτηματολόγιο Sickness Impact Profile (SIP) και το Symptom Check List (SCL-90, νοσοειδικό ερωτηματολόγιο για την καταγραφή άγχους και stress) (26), με τα οποία παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση (8). Αντίθετα βρέθηκε μικρή μόνο συσχέτιση του RFIPC με κλινικούς δείκτες ενεργότητας της νόσου, όπως π.χ. ο αριθμός των ημερησίων κενώσεων (26). Το RFIPC είναι ένα ερωτηματολόγιο το οποίο είναι προσανατολισμένο στην εκτίμηση των προσωπικών ανησυχιών του ασθενούς, ανεξάρτητα από εξωτερικούς παράγοντες, όπως είναι η βαρύτητα της νόσου. Έχει σημαντική ευαισθησία και αξιοπιστία σε διαφορετικά πολιτισμικά περιβάλλοντα, ωστόσο η χρήση του σε κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη.

Επιπλέον στην εκτίμηση της ΣΥΠΖ στις ΙΦΕΝ έχουν χρησιμοποιηθεί και ορισμένα άλλα εργαλεία (Cleveland IBD-specific (37) , Time Trade Off Technique (38), Direct

Questioning of Objectives (39), Ulcerative colitis and Crohn's disease Health Status Scales (40)).

## **ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΜΙΣΗ ΤΟΥ INFLAMMATORY BOWEL DISEASE QUESTIONNAIRE (IBDQ) ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.**

Με δεδομένη την σημασία της εκτίμησης της ΣΥΠΖ και την ευρεία χρήση του IBDQ αποφασίσαμε να μεταφράσουμε το ερωτηματολόγιο και να το σταθμίσουμε με την εκτίμηση της δομικής του εγκυρότητας, της διακριτικής ικανότητας, της αξιοπιστίας και της ευαισθησίας του σε αλλαγή. Είναι γνωστό ότι οι απαντήσεις των ασθενών σε τέτοια ερωτηματολόγια όπου διερευνώνται υποκειμενικές απόψεις, αναπόφευκτα επηρεάζονται από πολιτισμικούς και κοινωνικούς παράγοντες. Συνεπώς μια απλή μετάφραση ενός τέτοιου ερωτηματολογίου σε μια άλλη γλώσσα δεν είναι επαρκής για να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες (41). Είναι λοιπόν απαραίτητο μετά την μετάφραση και την αντίστροφη μετάφραση του ερωτηματολογίου, να επανεξετασθεί το νέο ερωτηματολόγιο, ως προς την εγκυρότητα και την αξιοπιστία του.

Γι' αυτό το σκοπό 114 ασθενείς με ΙΦΕΝ (69 με ελκώδη κολίτιδα, 45 με νόσο Crohn) συμπλήρωσαν την Ελληνική μετάφραση του IBDQ δύο φορές σε διάστημα 6-8 εβδομάδων, το γενικό ερωτηματολόγιο εκτίμησης ποιότητας ζωής SF-36 και μία 7-βάθμια Οπτική Αναλογική Κλίμακα (OAK) για την εκτίμηση της γενικής κατάστασης τους. Η βαρύτητα της νόσου εκτιμήθηκε με βάση τον Harvey-Bradshaw Index στους ασθενείς με Crohn και τον Colitis Activity Index στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (7,42).

Ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε σε όλες τις υποκατηγορίες του IBDQ και το ερωτηματολόγιο SF-36 και την Οπτική Αναλογική Κλίμακα. Η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη στους ασθενείς με Crohn σε σύγκριση με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Σε ότι αφορά την διακριτική ικανότητα του ερωτηματολογίου, σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα παρατηρήθηκε ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν βαριά σε σχέση με αυτούς που είχαν ελαφρά ή καθόλου συμπτώματα. Η αξιοπιστία του ερωτηματολογίου αποδείχθηκε από το

γεγονός ότι ασθενείς οι οποίοι ήταν σε σταθερή κατάσταση σε διάστημα 6-8 εβδομάδων παρουσίαζαν παρόμοια αποτελέσματα στις δύο μετρήσεις. Αντίθετα σημαντική διαφορά παρατηρούνταν σε ασθενείς οι οποίοι παρουσίαζαν είτε επιδείνωση, είτε βελτίωση στην κατάσταση τους (41).

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, η Ελληνική εκδοχή του IBDQ αποδεικνύεται ότι είναι ένα αξιόπιστο και ικανό εργαλείο για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής, κατάλληλο για χρήση σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και στην Ελλάδα, ή για πολυκεντρικές, πολυεθνικές κλινικές μελέτες.

Μετά την στάθμιση του ερωτηματολογίου έγινε εκτίμηση της ΣΥΠΖ σε μια ομάδα 135 (81 ΕΚ, 54 CD) ασθενών με ΙΦΕΝ. καταγράφηκαν επιδημιολογικές (ηλικία διάγνωσης, διάρκεια νόσου, κάπνισμα, οικογενειακή κατάσταση) και κλινικές (βαρύτητα νόσου, φαρμακευτική αγωγή, νοσηλείες) παραμέτροι, οι οποίες είναι γνωστό επηρεάζουν την ΣΥΠΖ. Η εκτίμηση της ΣΥΠΖ έγινε με την χρήση του IBDQ και του SF-36 ερωτηματολογίου, ενώ η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου με τους κλινικούς δείκτες Harvey-Bradshaw Index και Colitis Activity Index για τους ασθενείς με CD και ΕΚ αντίστοιχα.

Από όλες τις παραμέτρους που εκτιμήθηκαν με την χρήση γραμμική παλίνδρομης ανάλυσης (linear regression analysis) βρέθηκε ότι μόνο η βαρύτητα της νόσου επηρεάζει σημαντικά την ΣΥΠΖ ( $p < 0.001$ ). Από τους τέσσερις τομείς του IBDQ, μόνο δύο (συμπτώματα από το πεπτικό, συμπτωματικά συμπτώματα) παρουσίαζαν ικανότητα να διακρίνουν τους ασθενείς με βαριά συμπτώματα από αυτούς με ήπια συμπτώματα (32).

Είναι σαφές από τα παραπάνω ότι οι ΙΦΕΝ έχουν σημαντική αρνητική επίδραση στην ΣΥΠΖ των ασθενών. Επιπλέον οι Έλληνες ασθενείς με ΙΦΕΝ παρουσιάζουν καλύτερη ΣΥΠΖ σε σχέση με αντίστοιχους ασθενείς σε άλλες Ευρωπαϊκές μελέτες, όπως αυτή εκτιμάται με την χρήση του IBDQ (32).

## **ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ**

Η εκτίμηση της ποιότητας της ιατρικής περίθαλψης που δέχονται οι ασθενείς έχει τον προφανή πρακτικό στόχο να βρεθούν τρόποι ώστε να βελτιωθούν οι παρεχόμενες υπηρεσίες.

Μέχρι πρόσφατα βασιζόμασταν στην κρίση των εργαζομένων σε επαγγέλματα υγείας, κυρίως των γιατρών, για να εκτιμήσουμε την ποιότητα της ιατρικής περίθαλψης που δεχόταν οι ασθενείς. Για την εκτίμηση αυτή βασιζόμασταν στην μέτρηση διαφόρων δεικτών όπως η θνησιμότητα και η επίπτωση διαφόρων λοιμώξεων

Η εκτίμηση της ποιότητας της προσφερόμενης περίθαλψης είναι δυσχερής, επειδή επηρεάζεται από πολλές μεταβλητές, όπως η προσωπικότητα του ασθενούς, ο τρόπος με τον οποίο αυτός αντιμετωπίζει την ασθένεια, η κοινωνικοοικονομική του τάξη και άλλα. Η πολυπλοκότητα των διαφόρων συστημάτων υγείας, οι προσδοκίες των ασθενών, η ραγδαία ανάπτυξη νέων τεχνολογιών και η αύξηση του κόστους που αυτές συνεπάγονται, αναπόφευκτα επηρεάζουν την ποιότητα περίθαλψης και την ανάγουν σε θέμα μεγάλου ενδιαφέροντος.

Οι δυνατότητες να αξιολογήσουμε σήμερα την ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης έχουν σημαντικά αυξηθεί. Εργοδότες, ασφαλιστικές εταιρίες, αλλά και ασφαλισμένοι δείχνουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ποιότητα περίθαλψης (43). Στον χώρο της περίθαλψης, η ποιότητα αναγνωρίστηκε ως ουσιώδες συστατικό της υγείας. Η ποιοτική περίθαλψη χαρακτηρίστηκε ως η «παροχή όλων των αναγκαίων υπηρεσιών της σύγχρονης ιατρικής επιστήμης σύμφωνα με τις ανάγκες των ανθρώπων» (44). Επίσης, η ποιοτική περίθαλψη ορίστηκε ως η περίθαλψη που είναι «αποτελεσματική, επαρκής, ισότιμη, εύκολα προσβάσιμη, αποδεκτή και σχετική με τις ανάγκες του πληθυσμού» (45). Αλλού, ως ποιοτική περίθαλψη ονομάζουν «την αποτελεσματική φροντίδα που βελτιώνει την κατάσταση υγείας και ικανοποιεί τον πληθυσμό στα πλαίσια των πόρων που η κοινωνία διαθέτει για την υγεία» (46). Παρά τις εννοιολογικές διαφορές που παρατηρούνται στους διάφορους ορισμούς, κοινό σημείο είναι η επίτευξη του “αρίστου”, του καλύτερου δυνατού αποτελέσματος ως προς την περίθαλψη του ασθενούς, με βάση τις δεδομένες συνθήκες.

Έχει υποστηριχθεί ότι για να χαρακτηριστεί ως υψηλής ποιότητα η ιατρική περίθαλψη θα πρέπει να πληρεί τα παρακάτω κριτήρια:

- Να οδηγεί σε σημαντική βελτίωση την σωματική και φυσική κατάσταση, την νοητική και συναισθηματική λειτουργία του ασθενούς.
- Να προωθεί την υγεία και να προλαμβάνει την νόσο ή την αναπηρία, καθώς και να οδηγεί στην πρόωπη διάγνωση και αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών.
- Να παρέχεται χωρίς καθυστερήσεις, για όσο χρονικό διάστημα απαιτείται και χωρίς αδικαιολόγητες παρατάσεις.
- Να ενθαρρύνει την συμμετοχή του ασθενούς στην λήψη αποφάσεων και στην θεραπεία του.
- Να βασίζεται σε σύγχρονα ιατρικά δεδομένα και στην σωστή χρήση όλων των ιατρικών τεχνολογικών δυνατοτήτων.
- Να σέβεται την αγωνία και το άγχος που μπορεί να προκαλέσει η νόσος στον ασθενή.
- Να διατηρεί μια βάση δεδομένων με επαρκείς πληροφορίες στον ατομικό φάκελο του ασθενούς, ώστε να υπάρχει συνέχεια στην περίθαλψη.

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια μπορεί να υπάρξει ένα πλαίσιο για την ανάπτυξη οργανωμένων προγραμμάτων εκτίμησης της ποιότητας περίθαλψης (47-49).

Η ποιότητα περίθαλψης μετράται με τους εξής τρόπους: 1. Έλεγχος της διαδικασίας που ακολουθήθηκε ως προς το αν ήταν η καταλληλότερη, 2. Αν θα μπορούσε να εφαρμοστεί πιο αποτελεσματική θεραπεία, 3. Αν ήταν σύμφωνη με τις δυνατότητες της σύγχρονης Ιατρικής, 4. Χρήση κριτηρίων από κοινά αποδεκτές οδηγίες (guide lines) για την θεραπευτική στρατηγική, και, 5. Παρόμοια με το 4 αλλά με βάση την έκβαση της νόσου.

## **ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ**

Χρόνιοι ασθενείς, όπως οι ασθενείς με ΙΦΕΝ κάνουν αυξημένη «κατανάλωση» υπηρεσιών υγείας (5). Επιπλέον η πρόωπη έναρξη, οι εξάρσεις της νόσου και συχνά η οξεία πορεία των ΙΦΕΝ επιτείνουν την ανάγκη για παροχή περίθαλψης. (50) Για τους ασθενείς με ΙΦΕΝ δυστυχώς δεν υπάρχουν μέχρι τώρα μελέτες, οι οποίες να εκτιμούν την ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης. Μια πρόσφατα δημοσιευμένη Ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη

στην οποία συμμετείχαν από την Ελλάδα το Πανεπιστήμιο Κρήτης και το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, παρουσίασε ένα ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση της άποψης του ασθενούς σχετικά με την ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης (51).

Αναφορικά με το «κοινωνικό» κόστος (απώλεια εργατοωρών, πρόωρη συνταξιοδότηση, πρόωμος θάνατος, κτλ), οι ΙΦΕΝ κοστίζουν λιγότερο συγκριτικά με άλλες χρόνιες νόσους όπως π.χ. στεφανιαία νόσος, ρευματολογικές νόσοι, μια και η αναπηρία και ο πρόωρος θάνατος είναι πολύ σπανιότερα στις ΙΦΕΝ, ενώ επιπλέον ο επιπολασμός της νόσου είναι μικρότερος (52,53). Ωστόσο από την άποψη του αμιγώς οικονομικού κόστους ανά ασθενή (κόστος φαρμακευτικής αγωγής, κόστος νοσηλείων, επεμβάσεων) το κόστος των ΙΦΕΝ είναι αρκετά υψηλότερο από άλλες χρόνιες ασθένειες. Αυτό σχετίζεται με την πρόωμη ηλικία έναρξης της νόσου, καθώς επίσης και με την πορεία της (συχνότητα εξάρσεων, εξωεντερικές εκδηλώσεις, χειρουργική επέμβαση).

## **Εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης στις ΙΦΕΝ**

### *Δομή-Θεραπευτική στρατηγική-Εκβαση*

Η εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης στις ΙΦΕΝ μπορεί να γίνει σύμφωνα με το τρίπτυχο «*Δομή-Θεραπευτική στρατηγική-Εκβαση*» που αναφέρεται παραπάνω (54).

Η *δομή* αναφέρεται στην οργάνωση και τα χαρακτηριστικά του οργανισμού παροχής υπηρεσιών υγείας. Η δομή διακρίνεται σε επιμέρους τομείς όπως εξοπλισμός (εργαστηριακός εξοπλισμός, χρηματοδότηση), στελέχωση (επαρκής αριθμός προσώπων, κατάλληλη εξειδίκευση, συνεχιζόμενη εκπαίδευση) και οργανωτική δομή (ευκολία πρόσβασης και διακίνησης των ασθενών, συνεχιζόμενη παρακολούθηση, follow-up) (54-56).

Η *θεραπευτική στρατηγική* αφορά το σύνολο των ενεργειών τόσο από την πλευρά του γιατρού, προκειμένου να κάνει την σωστή διάγνωση και παράσχει την σωστή θεραπεία, όσο και από την πλευρά του ασθενούς στην αναζήτηση και αποδοχή της θεραπείας. Η έννοια της θεραπευτικής στρατηγικής περιλαμβάνει επίσης τα «ανθρώπινα» χαρακτηριστικά του γιατρού (ευγένεια, ενδιαφέρον), την παράμετρο της πληροφόρησης του ασθενούς, την

συμμετοχή του στην λήψη αποφάσεων σχετικά με την θεραπεία του, αλλά και την ικανότητα να διατηρεί την αυτονομία του (54,56-58).

Η έκβαση της νόσου τέλος αντανακλά την αλλαγή που σημειώθηκε στην κατάσταση της υγείας του ασθενούς, ως αποτέλεσμα της περίθαλψης που εφαρμόστηκε. Η αλλαγή αυτή μπορεί να αφορά είτε μεμονωμένα άτομα, είτε ολόκληρο πληθυσμό (μείωση της επίπτωσης μιας νόσου, μείωση της θνησιμότητας) (54,56).

### **Ενημέρωση**

Ιδιαίτερη μνεία θα έπρεπε να δοθεί στο θέμα της ενημέρωσης των ασθενών με ΙΦΕΝ. Έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς αυτοί συχνά θεωρούν ως ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα τους την έλλειψη επαρκούς ενημέρωσης (59,60). Ανεπαρκής ενημέρωση έχει συσχετισθεί με υψηλότερα επίπεδα άγχους και ανησυχίας στους ασθενείς με ΙΦΕΝ συνεπώς και με χαμηλότερη ποιότητα ζωής (61). Ωστόσο τα δεδομένα στον τομέα αυτό είναι κάπως αντιφατικά. Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη από τον Καναδά αναφέρει ότι αυξημένα επίπεδα ενημέρωσης του ασθενούς έχουν συσχετισθεί με ελάττωση των επιπέδων της ποιότητας της ζωής (62).

### **Ικανοποίηση του ασθενούς**

Η ικανοποίηση του ασθενούς μπορεί να θεωρηθεί επιπλέον και ως ένα από τα επιθυμητά αποτελέσματα της περίθαλψης, ίσως και ένα στοιχείο της υγείας του ασθενούς (63;64). Όλοι οι ασθενείς, ιδιαίτερα όμως οι χρόνιοι, θεωρούνται ειδικοί στο να εκτιμούν την ποιότητα της περίθαλψης που τους παρέχεται (58,65). Δυστυχώς όμως μέχρι σήμερα ελάχιστα έχει χρησιμοποιηθεί η ικανοποίηση του «καταναλωτή» ως κριτήριο για την εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης.

### **Το ερωτηματολόγιο QUOTE-IBD**

Τα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με την εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ είναι περιορισμένα. Κάποια στοιχεία υπάρχουν σχετικά με το θέμα της

πληροφόρησης και την επίδραση που αυτό έχει στην ποιότητα περίθαλψης των ασθενών (59,60), αλλά ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την συνολική εκτίμηση όλων των παραμέτρων της ποιότητας περίθαλψης. Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη παρουσίασε ένα ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης μέσω της άποψης του ασθενούς, κατάλληλο για χρήση σε κλινικές μελέτες, το QUOTE-IBD (51) ("quality of care through the patient's eyes for IBD patients; QUOTE-IBD"). Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 23 ερωτήσεις, 10 γενικές και 13 νόσο-ειδικές. Οι 23 ερωτήσεις μπορούν να ταξινομηθούν σε οκτώ κατηγορίες: επαγγελματική επάρκεια του επαγγελματία υγείας (competence), ευγένεια (courtesy), πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας (accessibility), πληροφόρηση (information), συνέχεια στην παροχή περίθαλψης (continuity of care), υλικός εξοπλισμός του οργανισμού παροχής υπηρεσιών υγείας (accommodation), αυτονομία του ασθενούς στην λήψη αποφάσεων (autonomy) και κόστος (costs). Οι δέκα γενικές ερωτήσεις ήταν οι ίδιες με ερωτήσεις οι οποίες είχαν χρησιμοποιηθεί σε αντίστοιχα ερωτηματολόγια εκτίμησης της ποιότητας περίθαλψης και σε άλλες νόσους (65-67). Σχετικά με την εκτίμηση των αποτελεσμάτων το ερωτηματολόγιο αυτό χρησιμοποιεί τρεις παραμέτρους για την αξιολόγηση κάθε ερώτησης: (α) την *σημαντικότητα* ( $\Sigma$ ) (*importance*) την οποία ο κάθε ασθενής αποδίδει σε κάθε ερώτηση (0= μη σημαντικό, 3= σημαντικό, 6= πολύ σημαντικό, 10= εξαιρετικά σημαντικό) (β) την *εμπειρία* ( $E$ ) (*performance*) (θετική ή αρνητική) που ο ασθενής είχε με την παροχή της συγκεκριμένης υπηρεσίας υγείας η οποία βαθμολογείται με 0 (ναι είχα καλή εμπειρία ή σχετικά καλή εμπειρία) και με 1 (όχι δεν είχα καλή εμπειρία), και τέλος (γ) την παράμετρο που προέρχεται από τον συνδυασμό των δύο πρώτων η οποία χαρακτηρίζεται ως *συντελεστής ποιότητας* ( $\Sigma\Pi$ ) (*quality impact*) και ο οποίος καθορίζεται με βάση τον τύπο:  $\Sigma\Pi=10-\Sigma x E$



## ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΕΙΔΙΚΟΥ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ «QUOTE-IBD» ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ.

Μελετήσαμε 61 έλληνες ασθενείς με ΙΦΕΝ. Όλοι οι ασθενείς είχαν επισκεφτεί γαστρεντερολόγο κατά τη διάρκεια των τελευταίων έξι μηνών, έτσι ώστε να υπάρχει η δυνατότητα να εκτιμηθεί η ποιότητα της παρασχεθείσας περίθαλψης. Η εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης έγινε με την χρήση του QUOTE-IBD και οπτικών αναλογικών κλιμάκων. Η ΣΥΠΖ εκτιμήθηκε με την χρήση του IBDQ, ενώ η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου έγινε με την χρήση του Harvey-Bradshaw Index (7) σε ασθενείς με CD και του Colitis Activity Index σε ασθενείς με ΕΚ.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Αντιθέτως, σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν ανάμεσα σε ασθενείς με ΕΚ και CD (πίνακας 21), στον τομέα «ευγένεια» ( $p=0.025$ ) και «πληροφόρηση» ( $p=0.049$ ). Οι ασθενείς με CD θεωρούσαν σημαντικότερες και τις δύο παραπάνω παραμέτρους, ως στοιχεία υψηλής ποιότητας περίθαλψης, συγκριτικά με τους ασθενείς με ΕΚ. Σε ότι αφορά την *εμπειρία* και τον *συντελεστή ποιότητας* δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με ΕΚ και ασθενείς με CD. Όλοι οι συντελεστές συσχέτισης ήταν θετικοί και σημαντικοί ( $p<0.001$ ). Τόσο η συνολική τιμή, όσο και οι επιμέρους τιμές των οκτώ τομέων του QUOTE-IBD δεν παρουσίαζαν διαφορά μεταξύ της αρχικής και της δεύτερης εκτίμησης (paired t-test). Παρόμοια οι συντελεστές συσχέτισης μεταξύ των τιμών στις δύο περιπτώσεις ήταν θετικοί (κοντά στην μονάδα) και εξαιρετικά σημαντικοί ( $p<0.001$ ). Ο μόνος παράγοντας ο οποίος επηρέαζε, μη σημαντικά, την άποψη του ασθενούς, σχετικά με την ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης ήταν το επίπεδο εκπαίδευσης, ( $p=0.082$ ). Ασθενείς ανώτερης-ανώτατης εκπαίδευσης θεωρούσαν την ποιότητα της παρασχεθείσας περίθαλψης χειρότερη σε σχέση με ασθενείς κατώτερης και μέσης εκπαίδευσης.

Συμπεραίνεται ότι η εκτίμηση των απόψεων και των εμπειριών των ασθενών σχετικά με την περίθαλψη που τους παρασχέθηκε, μπορεί να εκτιμηθεί με την χρήση του QUOTE-IBD το οποίο φαίνεται να παρουσιάζει σημαντική εγκυρότητα και αξιοπιστία και κατά την χρήση του σε Έλληνες ασθενείς (GR-QUOTE-IBD). Η χρήση ενός τέτοιου ερωτηματολογίου θα μπορούσε να βοηθήσει στον εντοπισμό προβλημάτων από τους οργανισμούς παροχής υπηρεσιών υγείας και να οδηγήσει σε αλλαγές τόσο σε τοπικό, όσο και σε επίπεδο εθνικής πολιτικής υγείας.

### **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ.**

Είναι γνωστό ότι το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) επηρεάζει και ρυθμίζει την κινητικότητα, τον ρυθμό έκκρισης καθώς επίσης και την ανοσολογική απόκριση του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα (68). Στις ΙΦΕΝ παρατηρείται συχνά διαταραχή των κενώσεων υπό την μορφή διαρροιών. Στην παθογένεια αυτών θα μπορούσε να συμμετέχει και διαταραχή της λειτουργίας του ΑΝΣ είτε στα πλαίσια πρωτογενούς προσβολής, είτε ως συνέπεια της τοπικής προσβολής του βλεννογόνου.

#### **Μέθοδοι για την εκτίμηση των διαταραχών του ΑΝΣ**

Για την εκτίμηση των διαταραχών του ΑΝΣ έχουν χρησιμοποιηθεί ποικίλες μέθοδοι. Ευρύτερα χρησιμοποιούμενες είναι: α) Εκτίμηση της αντιδραστικότητας της κόρης. β) Εκτίμηση του καρδιαγγειακού συστήματος. Αρχικές μελέτες χρησιμοποίησαν την μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά την διάρκεια χειρισμού Valsava, αλλά τα δεδομένα για την τεχνική αυτή είναι εξαιρετικά περιορισμένα και χωρίς στοιχεία αξιοπιστίας.

Μια άλλη τεχνική είναι η μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά την διάρκεια βαθιάς εισπνοής/εκπνοής. Η μεταβολή αυτή συνίσταται σε επιβράδυνση του ρυθμού κατά την εκπνοή και αύξηση κατά την εισπνοή. Ο λόγος της μέσης τιμής του διαστήματος RR κατά την εκπνοή και την εισπνοή έχει θεωρηθεί μία αξιόπιστη δοκιμασία για την εκτίμηση της λειτουργίας του παρασυμπαθητικού ΑΝΣ (69,70). Παρόμοια τεχνική είναι και η τεχνική

της αιφνίδιας ανάκλισης από την ύπτια θέση (tilting), όπου καταγράφονται μεταβολές της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης (69,70). γ) Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας. Ο όρος μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (MKΣ) (heart rate variability) αναφέρεται στην μέτρηση των μεταβολών της χρονικής διάρκειας διαδοχικών καρδιακών κύκλων σε συνθήκες φλεβοκομβικού ρυθμού. Έχει βρεθεί ότι η αύξηση του συμπαθητικού τόνου, ή η μείωση του παρασυμπαθητικού συνοδεύονται από μείωση της τιμής της MKΣ (71,72).

Η μέτρηση της MKΣ επιτυγχάνεται με (1) ανάλυση στο πεδίο του χρόνου (time domain analysis), και (2) ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων (frequency domain analysis).

#### *Ανάλυση της MKΣ στο πεδίο του χρόνου*

Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την καταγραφή μιας ακολουθίας ηλεκτροκαρδιογραφικών (ΗΚΓ) διαστημάτων R-R, και την υποβολή τους κατόπιν σε μαθηματική επεξεργασία, ώστε να προσδιοριστεί η μεταβλητότητα της χρονικής διάρκειας των διαδοχικών φλεβοκομβικών διαστημάτων R-R. Από την μαθηματική επεξεργασία υπολογίζονται δείκτες οι οποίοι αποτελούν έκφραση του τόνου του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος.

#### *Ανάλυση της MKΣ στο πεδίο των συχνοτήτων*

Με κατάλληλες μαθηματικές μεθόδους γίνεται φασματική ανάλυση (spectral analysis) των συνεχών περιοδικών μεταβολών της ΚΣ. Μεταβολές της ΚΣ υψηλής συχνότητας (high frequency, HF) προκαλούνται από τον τόνο του παρασυμπαθητικού, ενώ η παράμετρος της χαμηλής συχνότητας (low frequency, LF) αντανακλά τόσο τον τόνο του συμπαθητικού, όσο και του παρασυμπαθητικού (73). Επίσης τόσο από πειραματικά δεδομένα (71,74), όσο και από κλινικές μελέτες (75,76) έχει βρεθεί ότι το πηλίκο της φασματικής ισχύος στο πεδίο των χαμηλών συχνοτήτων προς την τιμή στο πεδίο των υψηλών συχνοτήτων αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της ισορροπίας μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού τόνου.

## **Εκτίμηση των διαταραχών του ΑΝΣ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ**

Παρόλο που υπάρχουν ισχυρά προκλινικά δεδομένα για την συσχέτιση ΑΝΣ και ΙΦΕΝ, λίγες κλινικές μελέτες εκτίμησης της δυσλειτουργίας του ΑΝΣ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ έχουν γίνει. Τα δεδομένα από τις μελέτες αυτές είναι αντιφατικά. Επιπλέον, δεν έχει χρησιμοποιηθεί στις μελέτες αυτές η μέθοδος της φασματικής ανάλυσης, που θεωρείται η περισσότερο αξιόπιστη.

### **ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΕΡΑΣ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΥΦΕΣΗ. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΦΑΣΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ 24-ΩΡΟΥ.**

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης μας ήταν η εκτίμηση των διαταραχών του ΑΝΣ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ οι οποίοι βρίσκονταν σε ύφεση, μη την χρήση της μεθόδου της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, η οποία αποτελεί την πλέον αξιόπιστη μέθοδο και η οποία δεν έχει ξαναχρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΙΦΕΝ.

Μελετήθηκαν 27 ασθενείς με ΙΦΕν, οι οποίοι βρισκόταν σε ύφεση. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 28 υγιείς μάρτυρες, οι οποίοι ήταν αντίστοιχοι ως προς την ηλικία και το φύλο με τους ασθενείς. Διακρίθηκαν δύο φάσματα συχνοτήτων, η χαμηλή συχνότητα (low frequency, LF) (0.06 μέχρι 0.15 Hz) η οποία αποτελεί μια μέτρηση της δράσης του συμπαθητικού ΑΝΣ, αλλά επηρεάζεται και από το παρασυμπαθητικό και η

υψηλή συχνότητα (high frequency, HF) (0.15 μέχρι 0.40 Hz) η οποία αποτελεί κατά κύριο λόγο δείκτη έκφρασης του παρασυμπαθητικού.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ήταν πολύ ενδιαφέροντα: Η απόλυτη τιμή φασματικής ισχύος στο φάσμα LF και ο λόγος LF/HF ήταν σημαντικά χαμηλότερα ( $p < 0.001$ ) στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες στην ανάλυση του 24-ωρου συνολικά. Η απόλυτη τιμή φασματικής ισχύος στο φάσμα HF ήταν υψηλότερη στους μάρτυρες, αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p = 0.090$ ). Σε ότι αφορά την ηλικία, το φύλο και το είδος της νόσου (EK vs CD), ο μόνος παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει τους δείκτες της ΜΚΣ βρέθηκε να είναι η ηλικία, αλλά και αυτή η επίδραση δεν είναι στατιστικά σημαντική. Σε ότι αφορά την απόλυτη τιμή φασματικής ισχύος στο φάσμα LF, οι τιμές κατά την διάρκεια της νύχτας ήταν σημαντικά ψηλότερες από τις αντίστοιχες στην διάρκεια της ημέρας τόσο στην ομάδα των ασθενών, όσο και των υγιών μαρτύρων ( $p < 0.001$ ).

Ως προς τον λόγο LF/HF υπήρχε πάλι σημαντική διαφορά μεταξύ ημέρας και νύχτας και στις δύο ομάδες ( $p < 0.001$ ). Ωστόσο οι απόλυτες τιμές φασματικής ισχύος δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων κατά την διάρκεια του 24-ωρου συνολικά. Κατά την διάρκεια της ημέρας ωστόσο, ο λόγος ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς από ότι στους υγιείς μάρτυρες ( $p < 0.001$ ) (77).

Συμπερασματικά, βρήκαμε ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ παρουσιάζουν διαταραχή της ισορροπίας του ΑΝΣ. Αυτή η διαταραχή εκφράζεται ως επικράτηση του παρασυμπαθητικού τόνου, οφείλεται δε στην μείωση του συμπαθητικού τόνου. Η μείωση αυτή του συμπαθητικού τόνου παρατηρείται κατά την διάρκεια της ημέρας και ιδιαίτερα το απόγευμα. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη για νέες μελέτες με σκοπό την εκτίμηση της λειτουργίας του ΑΝΣ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ σε ύφεση και σε έξαρση, στους διάφορους φαινότυπους της CD καθώς και σε ομάδες ασθενών με EK διαφορετικής έκτασης.

## **Βιβλιογραφία**

1. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39(5):690-7.
2. Manousos ON, Giannadaki E, Mouzas IA, Tzardi M, Koutroubakis I, Skordilis P et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1996;8(9):893-8.
3. Manousos ON, Koutroubakis I, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Gourtsoyiannis N, Vlachonikolis IG. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Crete. Incidence over a 5-year period. *Scand.J.Gastroenterol.* 1996;31(6):599-603.
4. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manousos O, Pomonis E. Ulcerative colitis in Greece: course and prognostic factors in 413 consecutive patients. *Ital.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1997;29(3):285-6.
5. Verhoef MJ, Sutherland LR. Outpatient health care utilization of patients with inflammatory bowel disease. *Dig.Dis.Sci.* 1990;35(10):1276-80.
6. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70(3):439-44.
7. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1(8167):514.
8. Drossman DA, Patrick DL, Mitchell CM, Zagami EA, Appelbaum MI. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease. Functional status and patient worries and concerns. *Dig.Dis.Sci.* 1989;34(9):1379-86.
9. Drossman DA. Measuring quality of life in inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics.* 1994;6(6):578-80.

10. Garrett JW, Drossman DA. Health status in inflammatory bowel disease. Biological and behavioral considerations. *Gastroenterology* 1990;99(1):90-6.
11. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann.Intern.Med.* 1993;118(8):622-9.
12. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96(3):804-10.
13. Irvine EJ. Measuring quality of life: a review. *Scand.J.Gastroenterol.Suppl* 1996;221:5-7.
14. Higginson IJ, Carr AJ. Measuring quality of life: Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ* 2001;322(7297):1297-300.
15. Carr AJ, Gibson B, Robinson PG. Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ* 2001;322(7296):1240-3.
16. Bowling A. *Measuring Disease. A review of quality of life measurement scales.* Milton Keynes:Open University 1995.
17. Drossman DA. Psychosocial factors in gastrointestinal disorders. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and management.* 6th edition.Philadelphia; WB Saunders; 1998:69-79.
18. Irvine EJ. Quality of life issues in patients with inflammatory bowel disease. *Am.J.Gastroenterol.* 1997;92(12 Suppl):18S-24S.
19. Pallis AG, Mouzas IA. Instruments for quality of life assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Dig.Liver Dis.* 2000;32(8):682-8.
20. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med.Care* 1981;19(8):787-805.
21. Ware JE, Brook RH, Davies-Avery A. Conceptualization and measurement of health for adults in health insurance study: model of health and methodology. Vol 1. Santa Monica CA. RAND CORPORATION 1980.

22. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R et al. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J.Chronic.Dis.* 1981;34(12):585-97.
23. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992;305(6846):160-4.
24. Ware JE, Jr. Standards for validating health measures: definition and content. *J.Chronic.Dis.* 1987;40(6):473-80.
25. Spilker B. *Guide to clinical trials.* New York. Raven Press 1991.
26. Drossman DA, Leserman J, Li ZM, Mitchell CM, Zagami EA, Patrick DL. The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. *Psychosom.Med.* 1991;53(6):701-12.
27. Han SW, McColl E, Steen N, Barton JR, Welfare MR. The inflammatory bowel disease questionnaire: a valid and reliable measure in ulcerative colitis patients in the North East of England. *Scand.J.Gastroenterol.* 1998;33(9):961-6.
28. Cheung WY, Garratt AM, Russell IT, Williams JG. The UK IBDQ-a British version of the inflammatory bowel disease questionnaire. development and validation. *J.Clin.Epidemiol.* 2000;53(3):297-306.
29. de Boer AG, Wijker W, Bartelsman JF, de Haes HC. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: cross-cultural adaptation and further validation. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1995;7(11):1043-50.
30. Russel MG, Pastoor CJ, Brandon S, Rijken J, Engels LG, van der Heijde DM et al. Validation of the Dutch translation of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ): a health-related quality of life questionnaire in inflammatory bowel disease. *Digestion* 1997;58(3):282-8.
31. Lopez-Vivancos J, Casellas F, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Validation of the spanish version of the inflammatory bowel disease questionnaire on ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion* 1999;60(3):274-80.



32. Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mouzas IA. Assessing health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease, in Crete, Greece. *BMC.Gastroenterol.* 2002;2(1):1.
33. Kim WH, Cho YS, Yoo HM, Park IS, Park EC, Lim JG. Quality of life in Korean patients with inflammatory bowel diseases: ulcerative colitis, Crohn's disease and intestinal Behcet's disease. *Int.J.Colorectal Dis.* 1999;14(1):52-7.
34. Hjortswang H, Jarnerot G, Curman B, Sandberg-Gertzen H, Tysk C, Blomberg B et al. Validation of the inflammatory bowel disease questionnaire in Swedish patients with ulcerative colitis. *Scand.J.Gastroenterol.* 2001;36(1):77-85.
35. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Korber J, Arck P, Dignass A et al. [Validation of the new German translation version of the "Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (SIBDQ)]. *Z.Gastroenterol.* 2000;38(4):277-86.
36. Bernklev T, Moum B, Moum T. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease: translation, data quality, scaling assumptions, validity, reliability and sensitivity to change of the Norwegian version of IBDQ. *Scand.J.Gastroenterol.* 2002;37(10):1164-74.
37. Farmer RG, Easley KA, Farmer JM. Quality of life assessment by patients with inflammatory bowel disease. *Cleve.Clin J.Med.* 1992;59(1):35-42.
38. Detsky AS, McLaughlin JR, Abrams HB, L'Abbe KA, Whitwell J, Bombardier C et al. Quality of life of patients on long-term total parenteral nutrition at home. *J.Gen.Intern.Med.* 1986;1(1):26-33.
39. McLeod RS, Churchill DN, Lock AM, Vanderburgh S, Cohen Z. Quality of life of patients with ulcerative colitis preoperatively and postoperatively. *Gastroenterology* 1991;101(5):1307-13.
40. Drossman DA, Li Z, Leserman J, Patrick DL. Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practice. *J.Clin Gastroenterol.* 1992;15(2):104-12.
41. Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mouzas IA. Quality of life of Greek patients with inflammatory bowel disease. Validation of the Greek translation of the inflammatory bowel disease questionnaire. *Digestion* 2001;63(4):240-6.

42. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N.Engl.J.Med.* 1994;330(26):1841-5.
43. Pine M, Berman JI, Byrwa KJ. Forming a coronary services network on the basis of quality of care. *Qual Manag.Health Care* 1996;4(2):14-23.
44. Lee RI, Jones CW. *The fundamentals of good Medical Care.* University of Chicago Press, Chicago 1993.
45. Maxwell RJ. Quality assessment in health. *Br.Med.J.(Clin Res.Ed)* 1984;288(6428):1470-2.
46. Williamson JW. *Teaching quality assurance. Cost containment in Health Care.* Jossey Bass, London 1982.
47. Quality of care. Council on Medical Service. *JAMA* 1986;256(8):1032-4.
48. Lohr KN, Donaldson MS, Harris-Wehling J. Medicare: a strategy for quality assurance, V: Quality of care in a changing health care environment. *QRB Qual.Rev.Bull.* 1992;18(4):120-6.
49. Lohr KN, Donaldson MS, Harris-Wehling J, Schroeder SA. Medicare : a strategy for quality assurance. Washington DC; National Academy Press 1990.
50. Williams JG, Cheung WY, Russell IT, Cohen DR, Longo M, Lervy B. Open access follow up for inflammatory bowel disease: pragmatic randomised trial and cost effectiveness study. *BMJ* 2000;320(7234):544-8.
51. van der Eijk, I, Sixma H, Smeets T, Veloso FT, Odes S, Montague S et al. Quality of health care in inflammatory bowel disease: development of a reliable questionnaire (QUOTE-IBD) and first results. *Am.J.Gastroenterol.* 2001;96(12):3329-36.
52. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999;117(1):49-57.
53. Hay JW, Hay AR. Inflammatory bowel disease: costs-of-illness. *J.Clin.Gastroenterol.* 1992;14(4):309-17.

54. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA* 1988;260(12):1743-8.
55. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? 1988. *Arch.Pathol.Lab Med.* 1997;121(11):1145-50.
56. Brook RH, McGlynn EA, Cleary PD. Quality of health care. Part 2: measuring quality of care. *N.Engl.J.Med.* 1996;335(13):966-70.
57. Hall JA, Dornan MC. Meta-analysis of satisfaction with medical care: description of research domain and analysis of overall satisfaction levels. *Soc.Sci.Med.* 1988;27(6):637-44.
58. van Campen C, Sixma H, Friele RD, Kerssens JJ, Peters L. Quality of care and patient satisfaction: a review of measuring instruments. *Med.Care Res.Rev.* 1995;52(1):109-33.
59. Smart H, Mayberry J, Calcraft B, Morris JS, Rhodes J. Effect of information booklet on patients' anxiety levels and consultation rates in Crohn's disease. *Public Health* 1986;100(3):184-6.
60. Jones SC, Gallacher B, Lobo AJ, Axon AT. A patient knowledge questionnaire in inflammatory bowel disease. *J.Clin.Gastroenterol.* 1993;17(1):21-4.
61. Moser G, Tillinger W, Sachs G, Genser D, Maier-Dobersberger T, Spiess K et al. Disease-related worries and concerns: a study on out-patients with inflammatory bowel disease. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1995;7(9):853-8.
62. Borgaonkar MR, Townson G, Donnelly M, Irvine EJ. Providing disease-related information worsens health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflamm.Bowel.Dis.* 2002;8(4):264-9.
63. Ovretveit J. Would it work for us? Learning from quality improvement in Europe and beyond. *Jt.Comm J.Qual.Improv.* 1997;23(1):7-22.
64. Wagner C, De Bakker DH, Groenewegen PP. A measuring instrument for evaluation of quality systems. *Int.J.Qual.Health Care* 1999;11(2):119-30.
65. van Campen C, Sixma HJ, Kerssens JJ, Peters L. Assessing noninstitutionalized asthma and COPD patients' priorities and perceptions of quality of health care: the development of the QUOTE-CNSLD instrument. *J.Asthma* 1997;34(6):531-8.

66. Sixma HJ, Kerssens JJ, Campen CV, Peters L. Quality of care from the patients' perspective: from theoretical concept to a new measuring instrument. *Health Expect.* 1998;1(2):82-95.
67. van Campen C, Sixma HJ, Kerssens JJ, Peters L, Rasker JJ. Assessing patients' priorities and perceptions of the quality of health care: the development of the QUOTE-Rheumatic-Patients instrument. *Br.J.Rheumatol.* 1998;37(4):362-8.
68. Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N.Engl.J.Med.* 1996;334(17):1106-15.
69. Lindgren S, Lilja B, Rosen I, Sundkvist G. Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. *Scand.J.Gastroenterol.* 1991;26(4):361-6.
70. Lindgren S, Stewenius J, Sjolund K, Lilja B, Sundkvist G. Autonomic vagal nerve dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Scand.J.Gastroenterol.* 1993;28(7):638-42.
71. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213(4504):220-2.
72. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ.Res.* 1986;59(2):178-93.
73. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol.Clin.* 1992;10(3):499-537.
74. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84(2):482-92.
75. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am J.Cardiol.* 1989;63(15):1117-20.
76. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J.Physiol* 1990;258(3 Pt 2):H713-H721.

77. Mouzas IA, Pallis AG. Autonomic imbalance during the day in patients with inflammatory bowel disease in remission. Evidence from spectral analysis of heart rate variability over 24 hours. *Dig.Liver Dis.* 2002.

## INTRODUCTION

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) is chronic diseases of the alimentary tract and they comprise Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's Disease (CD). They can commence at any time during life and their highest incidence occurs between 15 and 35 years of age. The physical history of IBD is characterized by remissions and relapses. Disease characteristics are abdominal pain, diarrhoea, rectal bleeding, weight loss, fatigue and fever. Extra-intestinal complications involving eyes, joints, skin and hepatobiliary system are also associated with UC and CD. IBD has a great impact during a very active period of life that often includes acquiring an education, developing a career and raising a family.

The prevalence of IBD in Europe is 160-320 patients per 100.000 inhabitants and the incidence is around 16 new cases per 100.000 of population (1). In Crete, the incidence of CD is  $3.8/10^5$  and of UC  $8.9/10^5$ , per year (2,3). The highest incidence commences during the fourth and sixth-seventh decade of life. The male to female ratio is similar in both disease groups, with a slight predominance of male (2,3).

Traditionally treatment and follow-up of patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) is mainly based on clinical symptoms, laboratory tests, endoscopic and histologic findings. However these findings fail to reflect the patients' subjective experience of health (4,5).

Most patients need continuous medication and long-term medical follow-up. The long-term outcome of IBD today with better treatment has improved considerably. The life expectancy for IBD patients is equal to those of people of the same age and sex (6,7). Most of the patients are able to lead a normal social, family and professional life (8). However IBD patients do have an impaired quality of life, with physical, social and emotional dysfunction, which is not necessarily examined using the traditional clinical approach (9,10).

A more comprehensive assessment of quality of life in IBD patients may be provided by complementing the traditional measures of disease activity with measures of the patients'

perceptions of their disease and received care. Such an approach may result into a better understanding of the patients' global situation and the many difficulties they experience due to their disease. This approach should contribute to better patient care.

### **Health Related Quality of Life**

Health Related Quality of Life (HRQoL) has been defined as “a global measure of patient's perceptions, illness experience, and functional status that incorporates social, cultural, psychological, and disease related factors” (11). HRQoL is measured in several domains including social activity, ability to work or attend school, sexual activity, sports activity, and body image (12).

There are three main types of instruments for assessing the HRQoL, each one with its own advantages and limitations (13). These are global assessments, generic instruments and disease specific instruments (13). *Global assessments* provide a general impression of the patient's HRQOL, but they do not identify specific domains of dysfunction. They measure a single attribute, usually by using visual analogue scales. This kind of instrument is frequently used in studies performed before 1990, where the patient's overall condition is described as “excellent”, “good”, “fair”, or “poor” (13). *Generic instruments* may be applicable to many chronic diseases. These instruments are not age, gender, population or disease specific and can be either self or interviewer administered (13). Some of the most commonly used tools in chronic disease studies are the Sickness Impact Profile (SIP) (14), the RAND – Questionnaire (15), the Quality of Life Index (16) and the Short Form-36 (SF-36) questionnaire (17). Generic instruments provide comparison between groups and may be useful in health service planning. They may be used to detect similarities or differences between patient groups, but they are not able to detect changes after therapy in groups of patients with specific diseases. *Disease specific instruments* are derived from generic instruments and are tested against them in terms of validity (13). Disease specific questionnaires provide more information about particular concerns or worries of a patient group and are the most sensitive in detecting changes over time or after therapy in patients' HRQOL (13). This sensitivity to change is

mainly due to the fact that patients have heavily contributed in their construction. Additionally, as the measurement scores can be statistically analyzed, disease-specific instruments are used in detecting differences after therapeutic interventions (13).

For assessing a HRQOL instrument, the following criteria are thought to be significant (18-20):

- 1) Reproducibility: instruments used for HRQOL assessment should allow replication of findings.
- 2) Validity: as there is no “gold standard” for HRQOL, instruments should show construct validity by correlation with other measures of function or by comparison with independently validated general instruments.
- 3) Reliability: instruments for general and disease specific HRQOL measurement should have test-retest reliability in populations whose condition is stable over time.
- 4) Understandable: instruments should be easy to use, written in understandable text and not too time consuming in their use.
- 5) Responsiveness to change: optimal measures of HRQOL should be as sensitive as possible to changes in subjective state. Reliable but relatively insensitive measures are unable to detect changes in state before and after interventions.
- 6) Meaningfulness of results: the results of HRQOL measurement should be further interpreted and analyzed.

### **Disease specific questionnaires**

Two Inflammatory Bowel Diseases – specific questionnaires have been shown to have sensible reliability, responsiveness, and validity for use in clinical trials. The



Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) (21) and the Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns (RFIPC) (22).

#### *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*

The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire is an interviewer administered, disease-specific questionnaire. It contains 32 questions, which are divided into four health domains: bowel symptoms (10 questions), systemic symptoms (5 questions), emotional function (12 questions), and social function (5 questions). For each question there are graded responses on a 7-point Likert scale, ranging from 1 (representing the “worst” aspect) to 7 (representing the “best” aspect). Thus, the total IBDQ score ranges from 32 to 224, with higher scores reflecting better well-being. Mean score changes of 16 to 30 points have been linked to changes in therapy. Statistically significant differences also occur between active and inactive disease. The IBDQ has been translated and validated in Dutch (23,24), English (25,26), Spanish (27), Greek (28), Korean (29), Swedish (30), German (31) and Nordic (32). A self-administered version and a shortened version of the IBDQ have also been validated (33,34). IBDQ shows a high correlation to UC and CD activity indices. As long IBDQ has been constructed taking into account the assessment of patients’ symptoms, it represents an alternative way of assessing disease’s activity.

#### *Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns*

The Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns (RFIPC) is a 25-item, self-administered questionnaire (22). For each question there are graded responses, ranging from 1 (representing the “little” worries) to 7 (representing the “great” worries), and thus the total score ranges from 25 to 175 (22). The validity of the RFIPC was initially tested against the Sickness Impact Profile (SIP) and the Symptom Check List (SCL-90, indicator of psychological distress) (22) and strong correlation was observed (35). However, there was a fair correlation between RFIPC and measures of disease activity such as stool frequency and endoscopic grading (22). The reason for this poor correlation is the fact of this tool being

based on individual concerns, which may not be influenced by external parameters such as relapses and remissions, or therapeutic interventions.

Additionally, for assessing QoL in IBD some other instruments have been used: (Cleveland IBD-specific questionnaire (36), Time Trade Off Technique (37), Direct Questioning of Objectives (38), Ulcerative colitis and Crohn's disease Health Status Scales (39)).

### **Validation of the Greek translation of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire**

It is well known, that patients' responses to disease-specific HRQOL instruments are dependent on underlying cultural trends, so that translation alone to the native language is not sufficient for their use (40). It is recommended that after translation and back-translation the new adapted instrument should be re-examined in relation to its validity, reliability and sensitivity to change in the new language and cultural context (40). We performed a study in order to investigate all aspects of validity of the Greek translation of IBDQ.

One hundred and fourteen patients with IBD (69 UC, 45 CD) completed the Greek version of the IBDQ (GR-IBDQ), and a Visual Analogue Scale (VAS) for general well-being. Fifty-two patients also completed the SF-36. A subgroup of 46 patients completed the Greek IBDQ for a second time. Clinical activity was assessed by Harvey-Bradshaw Index (41) for CD patients and Colitis Activity Index (42) for UC patients.

Correlation coefficients between the four dimensional scores of the Greek IBDQ and the clinical activity indexes, VAS and the SF-36 were all reasonably high and statistically significant. The GR-IBDQ was able to discriminate well between groups of patients with either different clinical disease activity or subjective assessment of well-being. It also showed high reliability when it was repeated in patients who reported no change in their general well-being (intraclass correlation coefficient 0.940-0.998). In contrast, there was a significant difference between the baseline and the follow-up measurement in patients who reported change in their general well-being.

The GR-IBDQ proved to be a valid and reliable instrument for assessing HRQoL, useful in the evaluation of clinical trials or health surveys as well as in the therapeutic management of IBD patients (28).

After the validation of the questionnaire, QoL was assessed in a cohort of 135 patients with IBD, 81 with ulcerative colitis (UC) and 54 with Crohn's disease (CD). Demographic (age of diagnosis, disease duration, smoking habits, marital status) disease-related data (disease activity, medication, surgeries, hospitalizations) were recorded. HRQoL was assessed by a disease-specific and a generic questionnaire as well, GR-IBDQ (28) and SF-36 (17), respectively. Disease activity was assessed by Harvey-Bradshaw Index (41) and the Colitis Activity Index (42) for CD and UC patients, respectively.

Among all variables recorded in our study, using liner regression analysis, only disease activity was shown to have a significant effect on HRQoL. Patients with active disease scored significantly lower on both GR-IBDQ and SF-36 when compared to those in remission. Only two among the four IBDQ dimensions, bowel and systemic, had significant ability in distinguishing best patients in remission from those with active disease (43).

It is concluded that IBD has a negative impact on HRQoL. Patients with active disease are more impaired than patients in remission. In the population of IBD patients that we studied, bowel and systemic dimensions had a predominant value in patients' perception of quality of life. In Greek patients, using the same instruments as in European studies, we found higher scores of HRQOL than those reported in other European countries.

### **Quality of care in IBD**

Given the early onset, the chronic and recurrent nature of their disease and their normal life expectancy, patients with IBD may need considerable health care. Health care systems should therefore aim that the provided care to these patients remains of a high quality standard at all times.

'Quality' of health care is not a new concept and there is always an increased interest and many new initiatives about assurance and improvement (44). Experts have struggled for

many years to provide a concise, meaningful and generally applicable definition for quality of health care. Care of high quality has been defined as “the kind of care which is expected to maximise an inclusive measure of patient welfare, after one has taken account of the balance of expected gains and losses that attend the process of care in all its parts” (45). In 1984 the American Medical Association defined high-quality care as care “which consistently contributes to the improvement or maintenance of quality and/or duration of life” (46). Despite the explicit role of patient ‘values’ when assessing quality of health care, most of the existing approaches are still based on the perception of the health care provider, which may be different from that of the health care user (47).

Although IBD patients seek for health services quite often, they seem to know exactly the kind of health care they are looking for. Their physician should be easy to reach and they usually want to be seen by the same gastroenterologist, for having continuity in their treatment (48). Issues concerning health care services’ organization are fundamental components of quality of care. Generally known predisposing factors such as age, sex, education and marital status do not seem to influence health care utilization in IBD (49,50).

In IBD patients no study has been conducted so far to assess the total concept of quality of care. A recently published study has presented an instrument that assesses the opinion of IBD patients on the quality of provided health care (51). This study showed no difference between UC and CD patients when evaluating the patients’ opinion regarding the quality of the provided care.

### **Health Care System and Costs**

The health care system is substantially a complex network of relationships among patients seen as “consumers”, health care providing organizations and health “politicians” which are responsible for financing and determining the goals of health policy. Large prospective studies are needed in order to identify, develop and implement a system of care that will be able to respond to those specific problems of the chronically ill patient (52,53).

Most of the money provided to health care is spent on chronically ill patients and their associated complications. In terms of “societal cost” (lost working hours, early retirement, early death), IBD are less costly than other chronic diseases as for example rheumatic and coronary diseases, since disability or early death are less common in IBD and disease prevalence is lower (54,55). However, in terms of economic costs, IBD can be more costly depending on the age of first diagnosis and on the physical history of the disease (frequency of exacerbations, extraintestinal manifestations, hospitalizations, surgical operations) (54,55). As the life expectancy increases, the prevalence of chronic diseases will rise, resulting in an increasing demand for health care services and therefore for increased funds for health (56). Patients with CD consider the cost aspect as an important element of quality of care, more than UC patients do (57). This could be due to the more complex disease course and expensive medication (e.g. anti-TNF $\alpha$ ) for CD patients.

## **Assessing Quality of Health Care in IBD**

### *The Structure-Process-Outcome Approach*

Quality of health care can be assessed on the basis of structure, process or outcome (46).

*Structure* refers to the characteristics of the organization where care is provided. This includes material resources (facilities, equipment, money), human resources (number and qualifications of personnel) and finally organizational structure (such as medical staff organization, methods of follow-up, methods of reimbursement) (46,58).

*Process* data are components of the encounter between the physician and the patient. They denote what is actually done in giving and receiving care. They include the patient’s activities in seeking care, as well as the doctor’s activities in making a diagnosis and suggesting an applicable treatment. Process also includes the ‘human’ characteristics of the physician (politeness, interest for the patient), as well as the issue of patient’s information and his/her ability to take part in decision making about his/her medication and treatment (46,58-60).

*Outcome* data refer to the effects of provided care on a patient's or a population's health status. Improvements in the patient's knowledge and behavior are included in this definition (46,58).

### **Information**

A special aspect in assessing quality of health care is the amount of information the patient is given. It has been reported that IBD patients reported lack of adequate information as one of the most significant problems regarding their care (61-63). Insufficient information has been associated with higher levels of anxiety and disease related worries and therefore with lower quality of life (64). Patients mostly look for information about i) aspects regarding the nature of the disease like etiology, increased risk for malignancy, infectious matters, and heredity of the disease ii) aspects regarding the impact of the disease on their social and professional life and iii) aspects referring to their treatment and its possible side-effects (44).

### *Patient's Perception and patient's satisfaction*

Many physicians and health care professionals believe that their opinion about quality of provided care is identical to that of the patient. However, this belief has never been confirmed. Patients' opinion about quality of care is usually completely different from that of health care professionals, as shown in many studies (48,65-68). In early studies of the patients' perception on quality of care, it was found that the opinion of patients resulted in higher scores, indicating the need for evaluating both the patients' and professionals' opinion in order to create a complete view of the care provided (47). In a recent study van der Eijk et al have shown that perceptions of IBD patients and their treating physicians differed significantly. Physicians consider as important aspects the accessibility to care and the information, whereas patients appreciate more the competence of the treating physician, the continuity of care and the cost aspects (69).

Patient's satisfaction may be considered as one of the desired outcomes of care, even an element of health status itself (46,70,71). All patients, but especially the chronically ill are considered as experts in evaluating the quality of health care services (60,72).

#### *Quality of health care in IBD; the QUOTE-IBD questionnaire*

Some selected aspects of quality of care have been studied in IBD patients, mostly the information issue, (61-63) but no study has been conducted to assess the total concept of quality of care.

In an effort to integrate 'patient values', a recently published study carried out by the European Collaborative Study Group on IBD (EC-IBD) reported the development of a questionnaire to measure 'quality of care through the patient's eyes for IBD patients' (QUOTE-IBD) in national and international surveys (51). It consists of 23 questions, 10 generic and 13 disease specific. The 23 questions can be divided into eight dimensions/categories: accessibility (four items), costs (one), accommodation (two), continuity of care (four), courtesy (four), information (four), competence (three) and autonomy (one). Briefly, the generic questions were identical to those used in similar questionnaires by the same researchers for other patient groups (65,72,73). The disease-specific questions were selected among the 54 aspects of high importance for good quality of care, as indicated by a cohort of 286 patients from six countries (Norway, Ireland, Netherlands, Portugal, Italy and Israel). Based on the answers of two further separate samples of 30 and 64 Dutch patients respectively, a final list of 13 disease-specific questions was derived. These items had high internal reliability (estimated in the sample of 64 patients - Cronbach's alpha = 0.83). The final 23-item questionnaire was proved to be valid and reliable in the subsequent validation based on data of a further sample of 162 Dutch patients (51). Thus, only the starting sample framework in the development had international representation; all other development stages and the whole of validation involved exclusively Dutch patients.

Regarding evaluation or applicability, QUOTE-IBD incorporates three features for each of the 23 health care items:

- (a) The '*importance*' (*I*) that patient attaches to the particular care aspect, graded as '0: not important', '3: fairly important', '6: important', and '10: extremely important';
- (b) The experience (good/positive) with the provision of the care aspect, called '*performance*' (*P*) and graded as '0: yes on the whole/yes' and '1: no/not really'; and
- (c) The combined effect of the above two features, called '*quality impact*' (*QI*) and defined as  $QI = 10 - I \times P$ .

It was further suggested that in surveying populations, items with average *QI* score less than 9 indicate room for improvement concerning those particular items (51).

It is well known that patients' responses to such instruments are dependent on underlying cultural trends, so that translation alone to a new language is not sufficient for its use (40). It is recommended that after translation and back-translation the new adaptation should be re-examined in relation to its validity and reliability in the new language and cultural context. The main objective of the present study was to investigate all aspects of validity of the Greek translation of QUOTE-IBD (GR-QUOTE-IBD).

### **Validation of a reliable instrument (QUOTE-IBD) for assessing the Quality of Health Care in Greek patients with Inflammatory Bowel Disease.**

Fifty patients (33 UC, 17 CD) completed the Greek-QUOTE-IBD (Greek-QUOTE-IBD) and Visual Analogue Scales (VAS) for the patients' evaluation on the quality of separate care dimensions, as well as for the total care. A subgroup of 33 patients (64%) completed the GR-QUOTE-IBD for a second time. Quality of life was assessed by the short version of the IBDQ. Clinical activity was assessed by Harvey-Bradshaw index and Colitis Activity Index for CD and UC respectively.



Correlations among all care dimensions and VAS were positive and highly significant ( $p < 0.001$ ). The total care and all eight dimensional care scores (*quality impact* and *importance*) had no significant differences between the baseline and the follow-up visit. Similarly, the correlation coefficients between the scores of the two occasions were all positive (close to one) and highly significant ( $P < 0.001$ ). The independent influence of age, gender, education, disease, disease activity, and duration of disease on quality of care (total score of *quality impact* as measured by the GR-QUOTE-IBD) was studied by multiple linear regression analysis (backward elimination). The analysis revealed that only education had a significant effect on quality of life; the deletion of the other variables had not significant effect. The GR-QUOTE-IBD has been proved to be a valid and reliable instrument in Greek IBD patients, applicable in international clinical studies.

### **Autonomic Dysfunction in patients with Inflammatory Bowel Disease**

Disturbed autonomic nerve function has been found in patients with UC and CD using non-invasive tests based on the heart reactions to deep breathing and tilting (74,75,76) as well as on pupillary standardized autonomic nervous function tests (77). These methods of assessment as well as others (Valsalva maneuver, cold stress) require active cooperation from the patient's part and present difficulties in standardization (78). On the contrary, analysis of 24-hour heart rate variability (HRV) is a reliable method with a very good reproducibility, given the fact that changes for most variables in two consecutive measurements doesn't exceed the 10% limit (78).

The measured heart rate is the product of interaction between the two main constituents of the autonomic nervous system, the sympathetic and parasympathetic nervous system. While the first increases (e.g. during physical exercise), the latter slows down (e.g. after meals or in resting conditions) the heart rate. In general, the heart rate in humans reflects the equilibrium between the two main components of the autonomic system during different time periods of the day. The interval between the consecutive heartbeats oscillates in healthy subjects and this is commonly characterized as heart rate variability (HRV). The assessment

of HRV is based in measurements in the time and the frequency domain. In the time domain analysis, the indexes reflect the level of autonomic tone without determining to which of the two branches, vagal or sympathetic, the resulting autonomic tone is due (79). In the frequency domain analysis, the variance in the high frequency (HF) band reflects vagal activity whereas the variance in the low frequency (LF) band correlates with both sympathetic and parasympathetic activity (80). In other words, the HF component of the heart rate power spectral density is considered to be under pure parasympathetic control and the LF component under both sympathetic and parasympathetic control. HRV measurements are dependent of gender, age and heart rate (80,81). Spectral analysis of the 24-hour HRV is a powerful tool for noninvasive monitoring of central autonomic nervous system dynamics. It has been applied in the research of various conditions where the balance between sympathetic and parasympathetic nervous system as well as the vagal tone per se are of importance (78).

**Autonomic imbalance during the day in patients with inflammatory bowel disease in remission. Evidence from spectral analysis of heart rate variability over 24 hours.**

Autonomic function in inflammatory bowel disease (IBD) has not yet been studied by means of analysis of 24-hour heart rate variability (HRV). The aim of this study was to measure HRV in IBD patients in remission.

Twenty-seven patients with IBD, 16 with UC and 11 patients with CD (mean age 52,4 years) were invited to participate in the study. The diagnosis of UC or CD was made according to standard criteria (82). Patients were excluded if they had diabetes mellitus, abnormal thyroid function, any known cardiac arrhythmia that could interfere with the HRV assessment, cardiac failure, coronary heart disease, or if they were under any  $\beta$ -receptor agonist or antagonist treatment. All patients had a regular physical activity; no heavily exercising patients were included. Patients who had undergone an intestinal resection were excluded.

All patients were in clinical and endoscopic remission during the last 10-12 weeks (according to Harvey-Bradshaw Index for CD patients and Colitis Activity Index for UC patients) (41,42). They were receiving oral mesalamine medication as maintenance treatment, for at least two months.

During the week preceding the Holter recording, patients and controls were requested to take no anticholinergic drugs for abdominal cramps or diarrhea. During the last 24 hours initiating HRV assessment the patients took no caffeinated beverages, and did not smoke. Patients were requested to undertake their usual daily activities during the 24 hours of HRV assessment. There is no published study evidencing impact of mesalamine on HRV, therefore patients continued the mesalamine treatment during the day of testing. As controls they were used 28 healthy subjects, matched for sex and age. Two frequency ranges were analysed: low frequency (LF, 0.06 - 0.15 Hz) and high frequency (HF, 0.15 - 0.40 Hz).

Mean values of LF and LF/HF ratio were lower in patients than controls ( $p < 0.001$ ). HF in patients tended to be higher than in controls ( $p = 0.09$ ). The only factor that had a marginal effect on HRV indexes was age. In HF there was a significant time effect ( $p = 0.001$ ) for both groups. In LF/HF ratio there was also a significant time effect in both groups ( $p < 0.001$ ). During daytime, the mean values in LF/HF ratio were lower in patients than controls ( $p < 0.001$ ).

There is a shift in the autonomic balance in patients with IBD in remission towards a condition of relative parasympathetic predominance, which in the first place reflects a sympathetic pullback. This imbalance has a circadian rhythm and is more pronounced during the day. Our findings emphasise the need for further study of autonomic function in IBD in exacerbation and remission, in the various phenotypes of CD, and in UC patients with different extension of disease.

## References

1. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39(5):690-7.
2. Manousos ON, Giannadaki E, Mouzas IA, Tzardi M, Koutroubakis I, Skordilis P et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1996;8(9):893-8.
3. Manousos ON, Koutroubakis I, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Gourtsoyiannis N, Vlachonikolis IG. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Crete. Incidence over a 5-year period. *Scand.J.Gastroenterol.* 1996;31(6):599-603.
4. Mallett SJ, Lennard-Jones JE, Bingley J, Gilon E. Colitis. *Lancet* 1978;2(8090):619-21.
5. Kjeldsen J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Assessment of disease severity and activity in inflammatory bowel disease. *Scand.J.Gastroenterol.* 1993;28(1):1-9.
6. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103(5):1444-51.
7. Ekbohm A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami HO. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;103(3):954-60.
8. Hendriksen C, Binder V. Social prognosis in patients with ulcerative colitis. *Br.Med.J.* 1980;281(6240):581-3.
9. Martin A, Leone L, Fries W, Naccarato R. Quality of life in inflammatory bowel disease. *Ital.J.Gastroenterol.* 1995;27(8):450-4.
10. Garrett JW, Drossman DA. Health status in inflammatory bowel disease. Biological and behavioral considerations. *Gastroenterology* 1990;99(1):90-6.
11. Drossman DA. Psychosocial factors in gastrointestinal disorders. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and management.* 6th edition. Philadelphia; WB Saunders; 1998:69-79.

12. Irvine EJ. Quality of Life-measurement in inflammatory bowel disease. *Scand.J.Gastroenterol.Suppl* 1993;199:36-9.
13. Irvine EJ. Quality of life issues in patients with inflammatory bowel disease. *Am.J.Gastroenterol.* 1997;92(12 Suppl):18S-24S.
14. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med.Care* 1981;19(8):787-805.
15. Ware JE, Brook RH, Davies-Avery A. Conceptualization and measurement of health for adults in health insurance study: model of health and methodology. Vol 1. Santa Monica CA. RAND CORPORATION 1980.
16. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R et al. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J.Chronic.Dis.* 1981;34(12):585-97.
17. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O' Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992;305(6846):160-4.
18. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann.Intern.Med.* 1993;118(8):622-9.
19. Ware JE, Jr. Standards for validating health measures: definition and content. *J.Chronic.Dis.* 1987;40(6):473-80.
20. Spilker B. Guide to clinical trials. New York. Raven Press 1991.
21. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96(3):804-10.
22. Drossman DA, Leserman J, Li ZM, Mitchell CM, Zagami EA, Patrick DL. The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. *Psychosom.Med.* 1991;53(6):701-12.
23. de Boer AG, Wijker W, Bartelsman JF, de Haes HC. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: cross-cultural adaptation and further validation. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1995;7(11):1043-50.

24. Russel MG, Pastoor CJ, Brandon S, Rijken J, Engels LG, van der Heijde DM et al. Validation of the Dutch translation of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ): a health-related quality of life questionnaire in inflammatory bowel disease. *Digestion* 1997;58(3):282-8.
25. Han SW, McColl E, Steen N, Barton JR, Welfare MR. The inflammatory bowel disease questionnaire: a valid and reliable measure in ulcerative colitis patients in the North East of England. *Scand.J.Gastroenterol.* 1998;33(9):961-6.
26. Cheung WY, Garratt AM, Russell IT, Williams JG. The UK IBDQ-a British version of the inflammatory bowel disease questionnaire. development and validation. *J.Clin.Epidemiol.* 2000;53(3):297-306.
27. Lopez-Vivancos J, Casellas F, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Validation of the spanish version of the inflammatory bowel disease questionnaire on ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion* 1999;60(3):274-80.
28. Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mouzas IA. Quality of life of Greek patients with inflammatory bowel disease. Validation of the Greek translation of the inflammatory bowel disease questionnaire. *Digestion* 2001;63(4):240-6.
29. Kim WH, Cho YS, Yoo HM, Park IS, Park EC, Lim JG. Quality of life in Korean patients with inflammatory bowel diseases: ulcerative colitis, Crohn's disease and intestinal Behcet's disease. *Int.J.Colorectal Dis.* 1999;14(1):52-7.
30. Hjortswang H, Jarnerot G, Curman B, Sandberg-Gertzen H, Tysk C, Blomberg B et al. Validation of the inflammatory bowel disease questionnaire in Swedish patients with ulcerative colitis. *Scand.J.Gastroenterol.* 2001;36(1):77-85.
31. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Korber J, Arck P, Dignass A et al. [Validation of the new German translation version of the "Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (SIBDQ)]. *Z.Gastroenterol.* 2000;38(4):277-86.
32. Bernklev T, Moum B, Moum T. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease: translation, data quality, scaling assumptions, validity, reliability and sensitivity to change of the Norwegian version of IBDQ. *Scand.J.Gastroenterol.* 2002;37(10):1164-74.

33. Irvine EJ, Feagan BG, Wong CJ. Does self-administration of a quality of life index for inflammatory bowel disease change the results? *J.Clin.Epidemiol.* 1996;49(10):1177-85.
34. Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am.J.Gastroenterol.* 1996;91(8):1571-8.
35. Drossman DA, Patrick DL, Mitchell CM, Zagami EA, Appelbaum MI. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease. Functional status and patient worries and concerns. *Dig.Dis.Sci.* 1989;34(9):1379-86.
36. Farmer RG, Easley KA, Farmer JM. Quality of life assessment by patients with inflammatory bowel disease. *Cleve.Clin J.Med.* 1992;59(1):35-42.
37. Detsky AS, McLaughlin JR, Abrams HB, L'Abbe KA, Whitwell J, Bombardier C et al. Quality of life of patients on long-term total parenteral nutrition at home. *J.Gen.Intern.Med.* 1986;1(1):26-33.
38. McLeod RS, Churchill DN, Lock AM, Vanderburgh S, Cohen Z. Quality of life of patients with ulcerative colitis preoperatively and postoperatively. *Gastroenterology* 1991;101(5):1307-13.
39. Drossman DA, Li Z, Leserman J, Patrick DL. Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practice. *J.Clin Gastroenterol.* 1992;15(2):104-12.
40. Pallis AG, Mouzas IA. Instruments for quality of life assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Dig.Liver Dis.* 2000;32(8):682-8.
41. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1(8167):514.
42. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N.Engl.J.Med.* 1994;330(26):1841-5.

43. Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mouzas IA. Assessing health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease, in Crete, Greece. *BMC.Gastroenterol.* 2002;2(1):1.
44. Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mouzas I. Quality of care of patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). The patients' perception. *Gastroenterology* 2000;118(4 (suppl 2)):a1362 (abstr no 6200).
45. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA* 1988;260(12):1743-8.
46. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? 1988. *Arch.Pathol.Lab Med.* 1997;121(11):1145-50.
47. Lebow JL. Consumer assessments of the quality of medical care. *Med.Care* 1974;12(4):328-37.
48. Williams JG, Cheung WY, Russell IT, Cohen DR, Longo M, Lervy B. Open access follow up for inflammatory bowel disease: pragmatic randomised trial and cost effectiveness study. *BMJ* 2000;320(7234):544-8.
49. de Boer AG, Sprangers MA, Bartelsman JF, de Haes HC. Predictors of health care utilization in patients with inflammatory bowel disease: a longitudinal study. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1998;10(9):783-9.
50. de Boer AG, Wijker W, de Haes HC. Predictors of health care utilization in the chronically ill: a review of the literature. *Health Policy* 1997;42(2):101-15.
51. van der Eijk, I, Sixma H, Smeets T, Veloso FT, Odes S, Montague S et al. Quality of health care in inflammatory bowel disease: development of a reliable questionnaire (QUOTE-IBD) and first results. *Am.J.Gastroenterol.* 2001;96(12):3329-36.
52. Patrick DL. Finding health-related quality of life outcomes sensitive to health-care organization and delivery. *Med.Care* 1997;35(11 Suppl):NS49-NS57.
53. Grazier KL. The chronically ill and managed care. *J.Healthc.Manag.* 1998;43(6):477-9.
54. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999;117(1):49-57.



55. Hay JW, Hay AR. Inflammatory bowel disease: costs-of-illness. *J.Clin.Gastroenterol.* 1992;14(4):309-17.
56. Etzwiler DD. Chronic care: a need in search of a system. *Diabetes Educ.* 1997;23(5):569-73.
57. van der Eijk, Vlachonikolis IG, Munkholm P. Which factors influence health-related quality of life in patients with IBD: A role for quality of care? Submitted for publication 2000.
58. Brook RH, McGlynn EA, Cleary PD. Quality of health care. Part 2: measuring quality of care. *N.Engl.J.Med.* 1996;335(13):966-70.
59. Hall JA, Dornan MC. Meta-analysis of satisfaction with medical care: description of research domain and analysis of overall satisfaction levels. *Soc.Sci.Med.* 1988;27(6):637-44.
60. van Campen C, Sixma H, Friele RD, Kerssens JJ, Peters L. Quality of care and patient satisfaction: a review of measuring instruments. *Med.Care Res.Rev.* 1995;52(1):109-33.
61. Mayberry JF. The diagnosis of inflammatory bowel disease--what should we tell the patient? *Ital.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1997;29(6):483-6.
62. Smart H, Mayberry J, Calcraft B, Morris JS, Rhodes J. Effect of information booklet on patients' anxiety levels and consultation rates in Crohn's disease. *Public Health* 1986;100(3):184-6.
63. Jones SC, Gallacher B, Lobo AJ, Axon AT. A patient knowledge questionnaire in inflammatory bowel disease. *J.Clin.Gastroenterol.* 1993;17(1):21-4.
64. Moser G, Tillinger W, Sachs G, Genser D, Maier-Dobersberger T, Spiess K et al. Disease-related worries and concerns: a study on out-patients with inflammatory bowel disease. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1995;7(9):853-8.
65. Sixma HJ, Kerssens JJ, Campen CV, Peters L. Quality of care from the patients' perspective: from theoretical concept to a new measuring instrument. *Health Expect.* 1998;1(2):82-95.
66. Borgiel A, O'Neil JJ. Assessing quality in primary care. Can we ask the right questions? *Can.Fam.Physician* 1997;43:1699-4.

67. Jun M, Peterson RT, Zsidisin GA. The identification and measurement of quality dimensions in health care: focus group interview results. *Health Care Manage.Rev.* 1998;23(4):81-96.
68. Fagerstrom L, Engberg IB, Eriksson K. A comparison between patients' experiences of how their caring needs have been met and the nurses' patient classification--an explorative study. *J.Nurs.Manag.* 1998;6(6):369-77.
69. van der Eijk, Freitas J, O' Morain C. Quality of care for patients with inflammatory bowel disease (IBD): opinions of physicians and patients. Submitted for publication 2000.
70. Ovretveit J. Would it work for us? Learning from quality improvement in Europe and beyond. *Jt.Comm J.Qual.Improv.* 1997;23(1):7-22.
71. Wagner C, De Bakker DH, Groenewegen PP. A measuring instrument for evaluation of quality systems. *Int.J.Qual.Health Care* 1999;11(2):119-30.
72. van Campen C, Sixma HJ, Kerssens JJ, Peters L. Assessing noninstitutionalized asthma and COPD patients' priorities and perceptions of quality of health care: the development of the QUOTE-CNSLD instrument. *J.Asthma* 1997;34(6):531-8.
73. van Campen C, Sixma HJ, Kerssens JJ, Peters L, Rasker JJ. Assessing patients' priorities and perceptions of the quality of health care: the development of the QUOTE-Rheumatic-Patients instrument. *Br.J.Rheumatol.* 1998;37(4):362-8.
74. Lindgren S, Stewenius J, Sjolund K, Lilja B, Sundkvist G. Autonomic vagal nerve dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Scand.J.Gastroenterol.* 1993;28(7):638-42.
75. Straub RH, Antoniou E, Zeuner M, Gross V, Scholmerich J, Andus T. Association of autonomic nervous hyperreflexia and systemic inflammation in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J.Neuroimmunol.* 1997;80(1-2):149-57.
76. Lindgren S, Lilja B, Rosen I, Sundkvist G. Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. *Scand.J.Gastroenterol.* 1991;26(4):361-6.
77. Straub RH, Andus T, Lock G, Zeuner M, Palitzsch KD, Gross V et al. [Cardiovascular and pupillary autonomic and somatosensory neuropathy in chronic diseases with autoimmune phenomena. A comparative study of patients with Crohn disease,

- ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis and type I diabetes mellitus]. *Med.Klin.* 1997;92(11):647-53.
78. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br.Heart J.* 1994;71(1):1-2.
  79. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am.J.Cardiol.* 1987;59(4):256-62.
  80. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol.Clin.* 1992;10(3):499-537.
  81. Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, Ericson M, Lindblad LE, Jensen-Urstad M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand.* 1997;160(3):235-41.
  82. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand.J.Gastroenterol.Suppl* 1989;170:2-6.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντερικές Νόσοι (ΙΦΕΝ) είναι χρόνιες παθήσεις του πεπτικού σωλήνα, αγνώστου αιτιολογίας, οι οποίες καλύπτουν ένα ευρύ κλινικοπαθολογικό φάσμα και διακρίνονται σε δύο νοσολογικές οντότητες, την ελκώδη κολίτιδα (Ulcerative Colitis, UC) και την νόσο του Crohn (Crohn's Disease, CD). Η κλινική πορεία των ΙΦΕΝ χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι κοιλιακό άλγος, σοβαρότερο συνήθως στην νόσο του Crohn (CD) σε σχέση με την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ), διάρροια, αιματηρές κενώσεις συνήθως με πρόσμιξη βλέννης, απώλεια βάρους, καταβολή και πυρετό. Και οι δύο οντότητες μπορεί να επιπλακούν από εξωεντερικές επιπλοκές οι οποίες αφορούν το δέρμα (γαγγραινώδες πυόδερμα, οζώδες ερύθημα), τον οφθαλμό (ιριδοκυκλίτις), το ήπαρ (πρωτοπαθής χολική κίρρωση, σκληρυντική χολλαγγειτίς), τις μεγάλες αρθρώσεις και την σπονδυλική στήλη (αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτις). Στην ΕΚ η φλεγμονή περιορίζεται μόνο στο παχύ έντερο, είναι συνεχής και αφορά μόνο τον βλεννογόνο του εντερικού τοιχώματος και όχι τις υπόλοιπες στοιβάδες. Αντιθέτως στην CD η φλεγμονή μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε σημείο του πεπτικού σωλήνα, δεν είναι συνεχής και μπορεί να επεκτείνεται σε όλες τις στοιβάδες του εντερικού τοιχώματος.

Η επίπτωση των ΙΦΕΝ στην Ευρώπη είναι 5.9 νέες περιπτώσεις ανά 100 χιλιάδες πληθυσμού κάθε χρόνο για CD και 11.2 για την ΕΚ (1). Μια πρόσφατη μελέτη που έγινε στην Ολλανδία αναφέρει επίπτωση για την CD 6.9 νέες περιπτώσεις ανά 100 χιλιάδες πληθυσμού ετησίως και 10.0 για την ΕΚ (2). Ο επιπολασμός των ΙΦΕΝ κυμαίνεται μεταξύ 160-320 περιπτώσεων ανά 100 χιλιάδες στην Ευρώπη (1).

Αν και έχει υποστηριχθεί ότι οι ΙΦΕΝ είναι συχνότερες στην βόρεια από ότι στην νότια Ευρώπη, αυτή η διαφορά δεν φαίνεται να επιβεβαιώνεται (3).

Η επίπτωση της CD στη Κρήτη την δεκαετία του 90 είναι  $3.8/10^5$  ενώ της ΕΚ  $8.9/10^5$ , ετησίως (3,4) Έχουν περιγραφεί δύο ηλικιακές αιχμές στην επίπτωση των ΙΦΕΝ. Η πρώτη αφορά την τέταρτη δεκαετία, ενώ η δεύτερη αφορά την έκτη και έβδομη δεκαετία της ζωής (5). Η αναλογία των φύλων είναι παρόμοια και στις δύο νόσους με ελαφρά επικράτηση των ανδρών η οποία κυμαίνεται από 1.2:1 μέχρι 2.4:1 (3,6)

Η θεραπεία στις ΙΦΕΝ δεν στοχεύει στην πλήρη ίαση της νόσου, αλλά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και των επιπλοκών. Οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή (maintenance medication) και έχουν αυξημένο κίνδυνο να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή να αναπτύξουν καρκίνο του πεπτικού. Επιπλέον οι ασθενείς αυτοί έχουν φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης πράγμα που τους καθιστά συχνούς χρήστες υπηρεσιών υγείας (7). Επιπρόσθετα έχει αποδειχθεί ότι ενώ η εκτίμηση της κλινικής βαρύτητας της νόσου (8,9) παρέχει κάποιες πληροφορίες σχετικές με την επίδραση

των ΙΦΕΝ στην ζωή του ασθενούς, εντούτοις εκτιμήσεις της ποιότητας ζωής αντανακλούν καλύτερα την άποψη του ασθενούς (10-15) Για τους λόγους αυτούς είναι σημαντική η εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΙΦΕΝ, αλλά και η εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης.

## **A. ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ**

Στην σύγχρονη ιατρική η μέτρηση εργαστηριακών παραμέτρων (π.χ. ΤΚΕ, RF CRP,) καθώς και η εκτίμηση κλινικών δεικτών αποτελούν τις συνήθεις μεθόδους για την παρακολούθηση των χρόνιων ασθενών, και την εκτίμηση πιθανών αλλαγών μετά από την εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων. Αν και η σημασία της εκτίμησης των παραμέτρων αυτών είναι αυτονόητη και ο χειρισμός της ασθένειας αδύνατος χωρίς την μελέτη τους, εντούτοις οι πληροφορίες που παρέχουν σχετικά με την επίδραση της νόσου στην προσωπική, κοινωνική και συναισθηματική ζωή του χρόνιου ασθενούς είναι ελάχιστες, ενώ επιπλέον η χρήση τους στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι δυσχερής (16). Η πρακτική αυτή προοδευτικά τα τελευταία χρόνια τείνει να τροποποιηθεί (17). Δύο παράγοντες κυρίως συμβάλλουν στην αλλαγή αυτή. Πρώτον η αναγνώριση της σημαντικής επίδρασης που έχει η χρόνια νόσος στην κοινωνική ζωή του ασθενούς και δεύτερον η παραδοχή του γεγονότος ότι οι ιατρικές παρεμβάσεις πρέπει να στοχεύουν όχι μόνο στην παράταση της επιβίωσης, αλλά και στην βελτίωση της ποιότητας της (17). Γι' αυτό τον λόγο όλο και συχνότερα η ποιότητα αλλά και η αποτελεσματικότητα των ιατρικών παρεμβάσεων εκτιμάται και με την επίδραση που αυτές έχουν στην «ποιότητα ζωής» του ασθενούς.

Ένας τρόπος για να εκτιμηθεί η επίδραση της νόσου στην κοινωνική και συναισθηματική ζωή του ασθενούς αποτελεί η μέτρηση των διαφόρων παραμέτρων της ποιότητας ζωής (18). Η μέτρηση της ποιότητας ζωής αποτελεί πλέον δείκτη αποτελεσματικότητας σε κλινικές μελέτες, αλλά δυστυχώς δεν χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη, αν και η Florence Nightingale υποστήριξε την χρήση της ως δείκτη αποτελεσματικότητας για την αξιολόγηση της παρεχόμενης περίθαλψης, εδώ και αρκετά χρόνια (19). Ένας ορισμός της ποιότητας ζωής έχει δοθεί από τον D. Drossman, ο οποίος ορίζει την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής ως «μια σφαιρική εκτίμηση των προσδοκιών του ασθενούς σχετικά με την υγεία του, της εμπειρίας και του τρόπου με τον οποίο βιώνει την ασθένεια, και των επιδράσεων που αυτή έχει στην κοινωνική, συναισθηματική και ψυχολογική ζωή του ασθενούς» (20). Ωστόσο, δεν έχει διατυπωθεί ακόμη ένας κοινά αποδεκτός ορισμός της ποιότητας ζωής και του τρόπου που αυτή

επηρεάζεται από την υγεία (Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής, ΣΥΠΖ, Health Related Quality of Life, HRQoL). Οι ορισμοί ποικίλουν από αυτούς οι οποίοι επικεντρώνουν στην επίδραση της νόσου και της θεραπείας στην κοινωνική, συναισθηματική και φυσική κατάσταση του ασθενούς (21), μέχρι εκείνους, οι οποίοι αναφέρονται στην επίδραση της νόσου στην ικανότητα του ασθενούς να εκπληρώνει τις προϋποθέσεις μιας ικανοποιητικής ζωής (22).

Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής έχει πολλαπλές δυνητικές εφαρμογές στην καθημερινή κλινική πράξη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ιεράρχηση προβλημάτων από την πλευρά του ασθενούς, για να διευκολύνει την επικοινωνία, για την διερεύνηση πιθανών προβλημάτων, για την διερεύνηση των απόψεων των ασθενών, για την μελέτη αλλαγών στην πορεία της νόσου και για την εντόπιση βελτιώσεων μετά την εφαρμογή θεραπευτικής αγωγής (16). Επιπλέον μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την εκπαίδευση προσωπικού, τον σχεδιασμό των υπηρεσιών υγείας και για την βελτίωση της παρεχόμενης περίθαλψης. Οι πρώτες εφαρμογές έχουν άμεση χρήση στην καθημερινή κλινική πράξη, ενώ οι υπόλοιπες συμβάλλουν στην εκπαίδευση και στην βελτίωση της παρεχόμενης περίθαλψης.

Ο βασικός λόγος για την μέτρηση της ποιότητας ζωής στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι η διασφάλιση του ότι ο σχεδιασμός και η αξιολόγηση της θεραπευτικής στρατηγικής θα έχει ως στόχο τον ίδιο τον ασθενή και όχι την αρρώστια. Προφανώς βέβαια οι εκτιμήσεις της ποιότητας ζωής δεν πρόκειται να αντικαταστήσουν την κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση, αλλά απλώς να την συμπληρώσουν.

<p><b>Χρήσεις της Ποιότητας Ζωής στην κλινική πρακτική</b></p> <p><b>Αναγνώριση και Ιεράρχηση προβλημάτων</b></p> <p>Οι εκτιμήσεις της ποιότητας ζωής περιλαμβάνουν αρκετούς παράγοντες. Έτσι τόσο ο ασθενής, όσο και το νοσηλευτικό προσωπικό μπορούν να αναγνωρίζουν τα σημαντικότερα και συχνότερα και μ' αυτόν τον τρόπο να ιεραρχούν προτεραιότητες. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς οι οποίοι έχουν πολλαπλά προβλήματα (23). Επιπλέον οι πληροφορίες αυτές μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό στοιχείων τα οποία μπορεί να είναι φαινομενικά άσχετα, θα μπορούσαν όμως να εξηγήσουν προβλήματα σχετικά με την βαρύτητα της νόσου και την προσαρμογή του ασθενούς (24).</p>
<p><b>Επικοινωνία</b></p> <p>Επειδή οι εκτιμήσεις της ποιότητας ζωής προσφέρουν ξεκάθαρες πληροφορίες, μπορεί να διευκολύνουν τον ίδιο τον ασθενή να διακρίνει τα σημαντικότερα προβλήματα του. Επιπλέον διευκολύνουν το προσωπικό των υπηρεσιών υγείας να εστιάσει στα κυριότερα προβλήματα (16).</p>
<p><b>Διερεύνηση πιθανών προβλημάτων</b></p> <p>Σε ορισμένες κατηγορίες προβλημάτων, ιδιαίτερα κοινωνικά και ψυχολογικά, πολλές φορές δεν δίνεται η πρέπουσα σημασία (25). Η μέτρηση της ποιότητας ζωής μπορεί να αποτελέσει ένα ευαίσθητο όργανο αναγνώρισης (screening) πιθανών προβλημάτων. [π.χ. ερώτηση «θα περιγράφατε την διάθεση σας ως καταθλιπτική τον περισσότερο χρόνο»; αποτελεί ένα ευαίσθητο διαγνωστικό εργαλείο για τον εντοπισμό περιπτώσεων υψηλού κινδύνου (16)]</p>
<p><b>Συμμετοχή του ασθενούς στην λήψη αποφάσεων</b></p> <p>Με την εκτίμηση της άποψης του ασθενούς σχετικά με την επίδραση της νόσου στην καθημερινή του ζωή, μπορούν να προσδιοριστούν ακριβέστερα και οι απαιτήσεις του για τους στόχους και τα αποτελέσματα της θεραπείας. Αν αυτές οι απαιτήσεις δεν είναι γνωστές, τότε οι στόχοι μιας θεραπευτικής παρέμβασης μπορεί να μην ανταποκρίνονται στις προσδοκίες του ασθενούς, με αποτέλεσμα η ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης να χαρακτηρίζεται χαμηλή.</p>
<p><b>Αξιολόγηση ανταπόκρισης στην θεραπεία</b></p> <p>Η αλλαγή μετά την εφαρμογή μιας θεραπευτικής παρέμβασης συνήθως αξιολογείται με την χρήση κλινικών και εργαστηριακών δεικτών και όχι με βάση το πώς αντιλαμβάνεται και βιώνει την αλλαγή ο ίδιος ο ασθενής. Αδυναμία να επιτευχθούν αλλαγές οι οποίες βιώνονται ως σημαντικές και ουσιαστικές και από τον ίδιο τον ασθενή έχει σαν αποτέλεσμα την χαμηλή ποιότητα περίθαλψης (16).</p>

### A.1. Μέθοδοι για την εκτίμηση της ΣΥΠΖ

Για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής έχουν χρησιμοποιηθεί τρεις κυρίως τύποι εργαλείων καθένας από τους οποίους χαρακτηρίζεται από πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα (26): γενικές εκτιμήσεις, μη-ειδικά ερωτηματολόγια (generic instruments) και νόσο-ειδικά ερωτηματολόγια (disease-specific) (26).

Οι γενικές εκτιμήσεις προσφέρουν μια γενική εικόνα της κατάστασης του ασθενούς, χωρίς όμως να εντοπίζουν την συγκεκριμένο τομέα στον οποίο υπάρχει το πρόβλημα (27). Εκτιμούν μόνο μια συγκεκριμένη συμπεριφορά ή κατάσταση, συνήθως με την χρήση

Οπτικής Αναλογικής Κλίμακας (Visual Analogue Scale, VAS) (π.χ. «πόσο καλά νιώθατε σήμερα;», «πόσο πονάτε» κ.τ.λ.). Η κατάσταση του ασθενούς με τα συγκεκριμένα εργαλεία χαρακτηρίζεται ως «εξαιρετική», «καλή», «μέτρια» και «κακή». Ο τύπος αυτού του εργαλείου/ερωτηματολογίου χρησιμοποιήθηκε κυρίως στις πρώτες μελέτες οι οποίες εκτιμούσαν την ποιότητα ζωής, πριν την δεκαετία του 1990 (27).

Τα μη-ειδικά ερωτηματολόγια αποτελούν λίστες προβλημάτων τα οποία κατανέμονται σε πολλούς τομείς, στη σύνταξη των οποίων έχουν συνεισφέρει οι ίδιοι οι ασθενείς (26). Δεν είναι σταθμισμένα ως προς την ηλικία, το φύλο, τον πληθυσμό ή την νόσο και συμπληρώνονται είτε απ' ευθείας από τον ασθενή, ή μέσω συνέντευξης (26). Μερικά από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα τέτοια εργαλεία είναι το Sickness Impact Profile (28), the Rand Questionnaire (29), το Quality of Life Index (30), και το Short-Form 36 questionnaire (SF-36) (31). Τα μη-ειδικά ερωτηματολόγια επιτρέπουν την σύγκριση μεταξύ ομάδων ασθενών και είναι χρήσιμα στον σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να διακρίνουν διαφορές ή ομοιότητες μεταξύ δύο ομάδων ασθενών, αλλά δεν μπορούν να διακρίνουν διαφορές (βελτίωση ή επιδείνωση) μετά την εφαρμογή ορισμένης θεραπείας σε ομάδες ασθενών με ορισμένες νόσους (27).

Για την κατασκευή των «νόσο-ειδικών» ερωτηματολογίων χρησιμοποιείται η ίδια τεχνική με τα μη-ειδικά ερωτηματολόγια, ενώ πολλές φορές η αρχική στάθμιση ενός «νόσο-ειδικού» ερωτηματολογίου γίνεται με βάση ένα μη-ειδικό ερωτηματολόγιο (26). Τα νόσο-ειδικά ερωτηματολόγια παρέχουν τις περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις ανησυχίες και τα προβλήματα μιας συγκεκριμένης ομάδας ασθενών και είναι τα περισσότερο ευαίσθητα στην ανίχνευση αλλαγών στην ΣΥΠΖ μετά από κάποια θεραπευτική παρέμβαση. Αυτή η ευαισθησία τους οφείλεται και στο γεγονός ότι τα ερωτηματολόγια αυτά κατασκευάζονται με βάση λίστες προβλημάτων οι οποίες καταγράφονται από τους ίδιους τους ασθενείς (27), αλλά και στο ότι τα αποτελέσματα τους μπορούν να αναλυθούν στατιστικά, πράγμα που επιτρέπει την χρήση τους σε κλινικές μελέτες (26).

Για να είναι σωστά δομημένο και κατάλληλο για κλινική χρήση, ένα ερωτηματολόγιο πρέπει να διαθέτει ορισμένες ιδιότητες (13,32,33): 1) Επαναληψιμότητα (reproducibility): Επανάληψη της μέτρησης κάτω από τις ίδιες συνθήκες δεν πρέπει να δίνει διαφορετικά αποτελέσματα. 2) Δομική εγκυρότητα (construct validity): Η δομική εγκυρότητα ενός ερωτηματολογίου αποτελεί μια ποσοτική εκτίμηση του κατά πόσο το ερωτηματολόγιο μετρά την ειδική παράμετρο η οποία μας ενδιαφέρει. Για την εκτίμηση της εγκυρότητας, θα έπρεπε ιδανικά να χρησιμοποιείται η μέθοδος αναφοράς (gold standard) η οποία εκτιμά την ειδική παράμετρο, και με την οποία θα συγκριθεί το υπό εξέταση ερωτηματολόγιο. Στην πράξη, αφού δεν υπάρχει μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής, χρησιμοποιούνται γενικότερες μέθοδοι, όπως μη-ειδικά ερωτηματολόγια (π.χ. SF-36) οι άλλες τεχνικές, όπως η Οπτική Αναλογική Κλίμακα για να συγκρίνουμε τις τιμές τους με τις



αντίστοιχες του υπό εξέταση ερωτηματολογίου (34). 3) Αξιοπιστία (reliability): Η αξιοπιστία αποτελεί μέτρο του κατά πόσο τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου είναι επαναλήψιμα σε διαδοχικές μετρήσεις. 4) Εύχρηστα και κατανοητά (understandable): Τα ερωτηματολόγια πρέπει να είναι εύκολα στην χρήση, γραμμένα απλά, και να μην απαιτούν μεγάλο χρονικό διάστημα για την συμπλήρωσή τους. 5) Ευαισθησία σε αλλαγή (sensitivity to change): Αυτή η παράμετρος αντανακλά το κατά πόσο το ερωτηματολόγιο είναι ικανό να ανιχνεύσει μια κλινικά σημαντική αλλαγή που συμβαίνει στους ασθενείς. Σωστά σχεδιασμένα ερωτηματολόγια πρέπει να είναι όσο το δυνατόν περισσότερο ευαίσθητα στην ανίχνευση σημαντικών αλλαγών στην κατάσταση του ασθενούς. Μη ευαίσθητα ερωτηματολόγια δεν μπορούν να διακρίνουν αλλαγές μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις (13). 6) Σημαντικότητα των δεδομένων (meaningfulness of results). Τα δεδομένα των ερωτηματολογίων πρέπει να είναι δυνατόν να ερμηνευτούν και να αναλυθούν παραπέρα. Ημιοσοτικές εκτιμήσεις (π.χ. εξαιρετική, καλή, μέτρια, κακή) παρέχουν λίγες πληροφορίες καθώς δεν εντοπίζουν τον τομέα της ΣΥΠΖ στον οποίο συμβαίνει η αλλαγή και επιπλέον δεν επιτρέπουν την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων (26).

## A. 2. Ποιότητα ζωής στις ΙΦΕΝ

Όπως και στις περισσότερες χρόνιες νόσους, έτσι και στις ΙΦΕΝ, η παρακολούθηση των ασθενών γίνεται κυρίως με βάση κλινικοεργαστηριακούς δείκτες, όπως ο Harvey-Bradshaw Index (HBI) (8), ή ο Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (9) για την CD και ο Colitis Activity Index (CAI) για την ΕΚ (35). Τέτοιοι δείκτες ωστόσο, παρόλο που είναι αξιόπιστοι, δεν λαμβάνουν υπόψη τους την επίδραση που έχει η νόσος στην ψυχολογική, συναισθηματική λειτουργία και κοινωνική ζωή των ασθενών (10,12,36,37). Μια πληρέστερη εκτίμηση των ασθενών αυτών θα μπορούσε να επιτευχθεί συνδυάζοντας τους παραδοσιακούς αυτούς δείκτες με την Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής (Health Related Quality of Life, HRQoL). Ένας συνδυασμός των δύο μεθόδων θα οδηγούσε σε μια σφαιρικότερη προσέγγιση των ασθενών και συνεπώς σε μια αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των προβλημάτων τους (10,12).

Αρκετά στοιχεία έχουν δημοσιευθεί σχετικά με την εκτίμηση της ΣΥΠΖ στις ΙΦΕΝ. Ένας έλεγχος της βάσης δεδομένων Medline από το 1980 και μετά για μελέτες σχετικά με ΕΚ, CD, ΙΦΕΝ και ΣΥΠΖ κατέληξε σε 108 μελέτες οι οποίες εκτιμούσαν την ΣΥΠΖ. Από τις 109 μελέτες, 45 (38%) χρησιμοποίησε γενικές αδρές εκτιμήσεις τις ΣΥΠΖ, 22 μελέτες (19%) μη-ειδικά ερωτηματολόγια και 51 (43%) χρησιμοποίησαν νοσο-ειδικά ερωτηματολόγια. (πίνακας 1). Όπως φαίνεται και στον πίνακα ο αριθμός των μελετών που έχουν δημοσιευθεί σχετικά με την ποιότητα ζωής έχει αυξηθεί σημαντικά την τελευταία πενταετία, πράγμα που αντικατοπτρίζει και το έντονο ενδιαφέρον που υπάρχει για το θέμα

αυτό. Τα μη-ειδικά, καθώς επίσης και τα νοσο-ειδικά ερωτηματολόγια που έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες μελέτες για την εκτίμηση της ΣΥΠΖ παρουσιάζονται στους πίνακες 2 και 3 αντίστοιχα.

**Πίνακας 1:** Κατανομή των μελετών με βάση την ημερομηνία έκδοσης και το εργαλείο εκτίμησης της ΣΥΠΖ.

	<u>1980-1990</u>		<u>1991-1995</u>		<u>1996-1999</u>		<u>Σύνολο</u>	
	μελέτες	μελέτες	μελέτες	μελέτες	μελέτες	μελέτες	μελέτες	(%)
<b>Γενικές εκτιμήσεις</b>	29	83	11	36	5	10	45	38
<b>Μη-ειδικά ερωτηματολόγια</b>	2	6	6	19	14	27	22	19
<b>Νοσο-ειδικά ερωτηματολόγια</b>	4	11	14	45	33	63	51	43
<b>Σύνολο</b>	35	100	31	100	52	100	118	100

**Πίνακας 2:** Μη-ειδικά ερωτηματολόγια που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ΣΥΠΖ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ.

	<u>1980-1990</u>		<u>1991-1995</u>		<u>1996-1999</u>		<u>Σύνολο</u>	
	αριθμός		αριθμός		αριθμός			
	μελετών		μελετών		μελετών			
<b>Sickness Impact Profile (SIP)</b>	1		2		5		8	
<b>Short Form 36 (SF-36)</b>	-		1		7		8	
<b>RAND Questionnaire</b>	1		1		-		2	
<b>Psychological General</b>	-		-		1		1	
<b>Well Being Index (PGWBI)</b>								
<b>EuroQol Questionnaire</b>	-		-		1		1	
<b>Medical Outcome Studies 24 (MOS-24)</b>	-		1		-		1	
<b>Quality of Life Index</b>	-		1		-		1	
<b>Σύνολο</b>	2		6		14		22	

### **A.3. Νοσο-ειδικά ερωτηματολόγια εκτίμησης ΣΥΠΖ στις ΙΦΕΝ**

Δύο νοσο-ειδικά ερωτηματολόγια στις ΙΦΕΝ έχουν βρεθεί να διαθέτουν ικανοποιητική επαναληψιμότητα, δομική εγκυρότητα, αξιοπιστία και ευαισθησία σε αλλαγή και συνεπώς είναι κατάλληλα για χρήση σε κλινικές μελέτες: Πρόκειται για το Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) (14) και το Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns (RFIPC) (38).

#### *A.3.1. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)*

Το IBDQ είναι ένα ερωτηματολόγιο το οποίο μπορεί να συμπληρωθεί κατά τη διάρκεια συνέντευξης από τον γιατρό, ή και από τον ίδιο τον ασθενή. Περιέχει 32 ερωτήσεις, οι οποίες χωρίζονται σε τέσσερις υποκατηγορίες: α) συμπτώματα από το πεπτικό (10 ερωτήσεις), β) συστηματικά συμπτώματα (5 ερωτήσεις), γ) συναισθηματική λειτουργία (12 ερωτήσεις) και δ) κοινωνική δραστηριότητα (5 ερωτήσεις). Κάθε ερώτηση έχει κλιμακούμενες απαντήσεις (Likert scale) από το 1 (χειρότερη κατάσταση) έως το 7 (καλύτερη κατάσταση). Το συνολικό αποτέλεσμα (score) μπορεί να κυμαίνεται από 32 έως 224 με τις μεγαλύτερες τιμές να αντιπροσωπεύουν καλύτερη κατάσταση.

Το αρχικό βήμα για την κατασκευή του ερωτηματολογίου ήταν η καταγραφή μιας λίστας προβλημάτων σημαντικών για το μέσο ασθενή με ΙΦΕΝ, χρησιμοποιώντας την ίδια την άποψη των ασθενών. Με αυτό τον τρόπο σχηματίστηκε ένας κατάλογος από 150 προβλήματα. Στη συνέχεια ο κατάλογος αυτός περιορίστηκε στα 32 πλέον σημαντικά προβλήματα, πάλι από τους ίδιους ασθενείς (39). Μετά από την βελτίωση της σύνταξης και κατόπιν επεξεργασίας από έμπειρους κλινικούς το ερωτηματολόγιο κατέληξε στην οριστική μορφή του. Η τελική μορφή ελέγχθηκε ως προς την αξιοπιστία, την επαναληψιμότητα και την δομική εγκυρότητα (13). Η επαναληψιμότητα σε ασθενείς με σταθερή νόσο ήταν υψηλότερη στην συναισθηματική λειτουργία και την κοινωνική δραστηριότητα από ότι στις άλλες δύο κατηγορίες (13). Επιπλέον το IBDQ ήταν περισσότερο ευαίσθητο σε κλινικές αλλαγές από ότι το μη-ειδικό ερωτηματολόγιο RAND, ( $p=0.026$  RAND για την κατηγορία της συναισθηματικής λειτουργίας,  $p=0.069$  RAND για την κατηγορία της φυσικής δραστηριότητας,  $p<0.001$  για όλες τις κατηγορίες του IBDQ) (14). Μετά την αρχική εφαρμογή του IBDQ ακολούθησαν και άλλες μελέτες στάθμισης του οι οποίες έδειξαν υψηλή συσχέτιση με τους δείκτες βαρύτητας της νόσου (Spearman Correlation Coefficient  $r = -0.5$ ;  $p < 0.001$ ) και μια σημαντική αξιοπιστία (Pearson correlation Coefficient 0.7) (14,40). Στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν μεταξύ ασθενών σε έξαρση και σε ύφεση, πράγμα

που συνηγορεί για την ικανοποιητική ευαισθησία στην αλλαγή του ερωτηματολογίου (13,14,40-42).

Πολλές μελέτες έχουν σταθμίσει το IBDQ σε διαφορετικές γλώσσες και πολιτισμικά περιβάλλοντα, αποδεικνύοντας περαιτέρω την αξιοπιστία του (πίνακας 3). Οι De Boer και συν στην μελέτη στάθμισης του IBDQ στα Ολλανδικά χρησιμοποίησαν τρία μη ειδικά ερωτηματολόγια για την σύγκριση του IBDQ: το MOS-24, ένα ερωτηματολόγιο που εκτιμά την καθημερινή φυσική, συναισθηματική και κοινωνική λειτουργία του ασθενούς, το Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D), ένα ερωτηματολόγιο εκτίμησης της ψυχικής λειτουργίας και το MOS social support survey, ένα ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση του βαθμού κοινωνικότητας που παρουσιάζει ένας ορισμένος χαρακτήρας. Όλες οι συσχετίσεις (Pearson correlation coefficients) μεταξύ του IBDQ και των τριών μη-ειδικών ερωτηματολογίων ήταν θετικές και στατιστικά σημαντικές ( $p < 0.001$ ) (43). Στην δεύτερη μελέτη στάθμισης στα Ολλανδικά από τους Russel και συν (44) η δομική εγκυρότητα εκτιμήθηκε με σύγκριση με το SF-36 και μια Οπτική Αναλογική Κλίμακα (OAK) για την γενική κατάσταση και για τα συμπτώματα από το πεπτικό. Η συσχέτιση (Pearson correlation coefficient) ήταν ικανοποιητική με την OAK (0.40-0.71) και υψηλότερη για το SF-36 (0.50-0.91) (44). Στην Βρετανική μελέτη των Han και συν (45) η δομική εγκυρότητα εκτιμήθηκε με σύγκριση του IBDQ με το SF-36 και έναν δείκτη βαρύτητας της νόσου, τον Colitis Activity Index (CAI). Υπήρξε ικανοποιητική συσχέτιση η οποία κυμάνθηκε από 0.30 μέχρι και 0.84 για τις τέσσερις κατηγορίες του IBDQ (bowel symptoms, systemic symptoms, emotional function, social function) (Pearson correlation coefficient) (45). Υψηλή συσχέτιση παρατηρήθηκε και στην Ισπανική μελέτη (46) όπου έγινε συσχέτιση του IBDQ με δύο μη-ειδικά ερωτηματολόγια (the Psychological General Well-Being Index (PGWBI) ένα ερωτηματολόγιο 22 ερωτήσεων για την εκτίμηση της γενικής φυσικής κατάστασης του ασθενούς και το EuroQoI, το οποίο ασχολείται με την εκτίμηση των καθημερινών δραστηριοτήτων του ασθενούς και την μέτρηση του άγχους και της κατάθλιψης). Υψηλή συσχέτιση παρατηρήθηκε και με τους δείκτες κλινικής εκτίμησης της βαρύτητας της νόσου (Rachmilewitz and Harvey-Bradshaw indices) (Spearman's  $r = -0.50$  έως  $r = -0.70$ ,  $p < 0.01$ ) (46). Στην Κορεατική μελέτη υψηλή συσχέτιση του IBDQ παρατηρήθηκε με τον δείκτη εκτίμησης βαρύτητας της νόσου (St. Mark's Activity Index) ( $r = -0.708$ ,  $p < 0.001$ ) στους ασθενείς με ΕΚ (47). Οι τιμές του IBDQ παρουσίαζαν υψηλή συσχέτιση επίσης με τους δείκτες Harvey-Bradshaw Index (8) (HBI) και Crohn's Disease Activity Index (9) (CDAI) ( $r = -0.600$ ,  $p < 0.001$  για τον HBI; Spearman's  $r = -0.506$ ,  $p < 0.001$  για τον CDAI) σε ασθενείς με CD (47). Στην Σουηδική μελέτη από τους Hjortswang και συν το IBDQ συσχετίστηκε με το SF-36, το Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns (RFIPC) και το PGWBI. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε ένας εμπειρικός δείκτης εκτίμησης της κλινικής βαρύτητας της νόσου. Τόσο το SF-36, όσο και το RFIPC εμφάνισαν ικανοποιητική

συσχέτιση με την Σουηδική μετάφραση του IDBQ (0.43 για την κοινωνική δραστηριότητα, 0.65 για την συναισθηματική λειτουργία, Spearman's  $r$ ). Το PGWBI παρουσίασε υψηλή συσχέτιση με τις συναισθηματική υποκατηγορία του IDBQ και με την κατηγορία των συστηματικών συμπτωμάτων ( $r=0.76$  and  $0.81$  αντίστοιχα) (48).

Ωστόσο τα δεδομένα της Σουηδικής μελέτης (48), καθώς και δεδομένα από δύο πρόσφατες μελέτες (49,50) αμφισβητούν τον αρχικό σχεδιασμό του IDBQ και προτείνουν την διάσπαση της κατηγορίας «συμπτώματα από το πεπτικό» σε δύο νέες κατηγορίες, δεδομένου ότι οι ερωτήσεις της κατηγορίας αυτής παρουσιάζουν μικρή ομοιογένεια και συσχέτιση μεταξύ τους (factor analysis) . Επίσης έχει προταθεί μια παραλλαγή του IDBQ κατά την οποία ο ίδιος ο ασθενής συμπληρώνει μόνος του το ερωτηματολόγιο, καθώς και μία συντομότερη παραλλαγή με 12 αντί 32 ερωτήσεις (51;52).

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα όλων των μελετών που αναφέρθηκαν παραπάνω, το IDBQ είναι ένα ευαίσθητο και αξιόπιστο ερωτηματολόγιο το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την μέτρηση της ΣΥΠΖ σε αρκετά διαφορετικά πολιτισμικά περιβάλλοντα. Παρουσιάζει πολύ ισχυρή συσχέτιση με τους δείκτες βαρύτητας της νόσου, και καθώς η κατασκευή του βασίζεται και στην εκτίμηση των συμπτωμάτων του ασθενούς, αποτελεί σε μεγάλο βαθμό έναν εναλλακτικό τρόπο εκτίμησης της βαρύτητας της νόσου.

#### *A.3.2. The Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns*

Το Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns (RFIPC) είναι ένα ερωτηματολόγιο 25 ερωτήσεων, το οποίο συμπληρώνεται απ' ευθείας από τον ίδιο τον ασθενή (38). Κάθε ερώτηση βαθμολογείται από το 1 (=λιγότερο άγχος για την συγκεκριμένη κατάσταση) μέχρι 7 (=μεγαλύτερο άγχος), και έτσι η τελική τιμή μπορεί να κυμαίνεται από 25 μέχρι 175 (38). Οι δώδεκα πρώτες ερωτήσεις του RFIPC προέρχονται από έναν κατάλογο προβλημάτων που συνέστησαν οι ίδιοι οι ασθενείς, ενώ οι υπόλοιπες ερωτήσεις καταγράφηκαν κατά την διάρκεια συνεντεύξεων ασθενών με επαγγελματίες υγείας (38). Η δομική εγκυρότητα του RFIPC σταθμίστηκε αρχικά με βάση το ερωτηματολόγιο Sickness Impact Profile (SIP) και το Ssymptom Check List (SCL-90, νοσο-ειδικό ερωτηματολόγιο για την καταγραφή άγχους και stress) (10,38). Υπήρχε ισχυρή συσχέτιση (Spearman's  $r$ ) ανάμεσα στο RFIPC και στο ερωτηματολόγιο SIP: 0.46 για τους ασθενείς με ΕΚ και 0.48 για τους ασθενείς με CD. Η επαναληψιμότητα του ερωτηματολογίου ελέγχθηκε με την σύγκριση των αποτελεσμάτων μετά από μια δεύτερη συμπλήρωση του από τον ασθενή, σε ένα διάστημα περίπου 10 εβδομάδων, αλλά δυστυχώς στην μελέτη αυτή δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με μεταβολή της κατάστασης του ασθενούς (έξαρση, ύφεση) (38). Αντίθετα βρέθηκε

μικρή μόνο συσχέτιση του RFIPC με κλινικούς δείκτες ενεργότητας της νόσου, όπως π.χ. ο αριθμός των ημερησίων κενώσεων ( $r=0.28$ ), η ενδοσκοπική εικόνα ( $r=0.24$ ) (38). Η μικρή αυτή συσχέτιση επιβεβαιώθηκε και σε Αυστριακή μελέτη σε 105 ασθενείς, όπου δεν παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στις ανησυχίες του ασθενούς και διάφορες κλινικές παραμέτρους όπως βαρύτητα της νόσου, εντόπιση και έκταση, διάρκεια της νόσου, φαρμακευτική αγωγή, κ.λ.π. (53). Στην Σουηδική μελέτη στάθμισης του RFIPC, το ερωτηματολόγιο παρουσίασε υψηλή επαναληψιμότητα (test-retest reliability Spearman's  $r$  0.69), καθώς και υψηλή συσχέτιση με το SIP ( $r=0.43$ ), ενώ αντίθετα η συσχέτιση με κλινικούς και ενδοσκοπικούς δείκτες ήταν χαμηλή ( $r=0.28$ ). Η κατηγορία ασθενών με έξαρση παρουσίασε πολύ μεγαλύτερες ανησυχίες και άγχος σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν σε έξαρση ( $p$  value=0.001).

Το RFIPC είναι ένα ερωτηματολόγιο το οποίο είναι προσανατολισμένο στην εκτίμηση των προσωπικών ανησυχιών του ασθενούς, ανεξάρτητα από εξωτερικούς παράγοντες, όπως είναι η βαρύτητα της νόσου, ή άλλες βιολογικές παράμετροι. Έχει αποδειχθεί να έχει σημαντική ευαισθησία και αξιοπιστία σε διαφορετικά πολιτισμικά περιβάλλοντα, ωστόσο η χρήση του σε κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη.

### A.3.3. Άλλα ερωτηματολόγια και τεχνικές

Ένα νοσο-ειδικό ερωτηματολόγιο για τις ΙΦΕΝ έχει αναπτυχθεί από τον Farmer και συν (54). Πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο 18 ερωτήσεων, το οποίο συμπληρώνεται κατά την διάρκεια συνέντευξης του ασθενούς από τον γιατρό. Οι 18 ερωτήσεις ομαδοποιούνται σε τέσσερις κατηγορίες: λειτουργική/οικονομική, κοινωνική, επιπτώσεις στη ζωή, και γενική κατηγορία με βαθμολογημένες απαντήσεις από 1 έως 5 (από συμφωνώ σαφώς, μέχρι διαφωνώ σαφώς) για κάθε ερώτηση. Αυτές οι 18 ερωτήσεις επιλέχθηκαν από ένα σύνολο 45 ερωτήσεων, επειδή διέκριναν καλύτερα μεταξύ τεσσάρων ομάδων ασθενών με ΙΦΕΝ (CD αυξημένου κινδύνου για χειρουργική επέμβαση, CD μη αυξημένου κινδύνου, ΕΚ αυξημένου κινδύνου για χειρουργική επέμβαση, ΕΚ μη αυξημένου κινδύνου). Η επαναληψιμότητα του ερωτηματολογίου, με μια δεύτερη συνέντευξη μετά από δύο εβδομάδες, ήταν στατιστικά σημαντική (Spearman correlation coefficient, 0.75-0.95). Παρόλο που το ερωτηματολόγιο αυτό μπόρεσε να διακρίνει διαφορετικές ομάδες ασθενών (π.χ. ύφεση, έξαρση) δεν έχει σχεδιαστεί για χρήση σε κλινικές δοκιμές και δεν υπάρχουν δεδομένα για την στάθμιση του (54).

Ένα άλλο εργαλείο που έχει αναπτυχθεί είναι το "Ulcerative colitis and Crohn's disease Health Status Scales" (55). Από έναν κατάλογο συμπτωμάτων, οι συγγραφείς

επέλεξαν με την μέθοδο παλίνδρομης ανάλυσης (regression analysis) τις ερωτήσεις εκείνες, οι οποίες διέκριναν καλύτερα την ενεργό από την ανενεργό νόσο και τις κατηγοριοποίησαν σε τομείς. Κατόπιν επέλεξαν τις ερωτήσεις που συσχετίστηκαν καλύτερα με παραμέτρους της υγείας όπως ψυχολογικοί παράγοντες και η χρήση της υγειονομικής περίθαλψης. Αν και οι συγγραφείς δηλώνουν ότι, με βάση το σχεδιασμό, αυτό το ερωτηματολόγιο διακρίνει καλύτερα την κατάσταση της υγείας, από ευρέως χρησιμοποιούμενους κλινικούς δείκτες, όπως ο CDAI ωστόσο το “Ulcerative colitis and Crohn’s disease Health Status Scales” (55) δεν έχει βρει ακόμα εφαρμογή.

Ένα άλλο ερωτηματολόγιο 29 ερωτήσεων, το οποίο συμπληρώνεται απ’ ευθείας από τον ασθενή κατασκευάστηκε από τους Martin και συν (56). Οι ερωτήσεις είναι διαιρεμένες σε τέσσερις κατηγορίες: εντερικά συμπτώματα (8 ερωτήσεις), συστηματικά συμπτώματα (7 ερωτήσεις), συναισθηματική λειτουργία (9 ερωτήσεις) και κοινωνική λειτουργία (5 ερωτήσεις). Κάθε ερώτηση έχει τέσσερις εναλλακτικές απαντήσεις. Η επαναληψιμότητα και η ευαισθησία στην αλλαγή βρέθηκαν να είναι υψηλές ( $p < 0.01$ ). Στοιχεία για την δομική εγκυρότητα δεν παρέχονται. Οι ασθενείς τόσο με ΕΚ όσο και με CD παρουσίαζαν χειρότερη ΣΥΠΖ σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, ακόμα και όταν η νόσος ήταν σε κλινική ύφεση. Οι ασθενείς με ΕΚ είχαν μια καλύτερη ποιότητα της ζωής από ότι εκείνοι με CD (56).

Εκτός από αυτά τα εργαλεία, μερικές τεχνικές που αξιολογούν την ΣΥΠΖ έχουν χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Η Time Trade Off Technique (TTOT) είναι μια τεχνική στην οποία οι ασθενείς ρωτούνται να συγκρίνουν δύο υποθετικές "εναλλακτικές λύσεις": π.χ. κατάσταση υγείας α (π.χ. "σε παρεντερική διατροφή" ή "με ειλεοστομία") για μια κανονική διάρκεια ζωής και κατάσταση υγείας β (καλή υγεία) για το χρόνο X (λιγότερο από μια κανονική διάρκεια ζωής). Ο προκύπτων χρόνος X "ανταλλαγής" (Trade Off) μετατρέπεται σε ένα δείκτη μεταξύ 0 (θάνατος) και 1 (υγεία) (57,58). Οι αρνητικές τιμές για καταστάσεις υγείας "χειρότερες από το θάνατο" επιτρέπονται. Με τη χρησιμοποίηση αυτής της τεχνικής μπορούν να βγουν συμπεράσματα, για τον αντίκτυπο του ιδιαίτερου προβλήματος στη ζωή του ασθενή. Η τεχνική TTOT χρησιμοποιήθηκε σε μια μελέτη από τους Mitchell και συν (39) σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και βρέθηκε να μην έχει καμία διακριτική δυνατότητα στους ασθενείς με ΕΚ. Αυτή η παρατήρηση καθιστά αυτήν την τεχνική ακατάλληλη για τις κλινικές δοκιμές.

Μια άλλη τεχνική για την εκτίμηση της ΣΥΠΖ είναι η τεχνική Direct Questioning of Objectives (DQO). Σε αυτήν την τεχνική οι ασθενείς καταγράφουν έναν κατάλογο «στόχων», οι οποίοι αξιολογούνται κατόπιν, ως προς την σημαντικότητα τους για τον ασθενή. Έπειτα εκτιμάται σε τι ποσοστό είναι δυνατόν να επιτευχθούν οι «στόχοι» αυτοί σε κάθε μια από τις καταστάσεις υγείας που συγκρίνονται (57). Η τεχνική DQO αναπτύχθηκε για την εκτίμηση της ΣΥΠΖ στους ασθενείς που βρίσκονταν υπό ολική παρεντερική διατροφή (Total Parenteral Nutrition, TPN) (58). Οι τεχνικές TTOT και DQO σταθμίστηκαν σε 93 ασθενείς με ΕΚ, και

έγινε συσχετισμός των αποτελεσμάτων τους με το SIP και τις σφαιρικές αξιολογήσεις από τον γιατρό και από τον ασθενή. Η DQO είχε καλύτερη διακριτική δυνατότητα από την ΤΤΟΤ, δεδομένου ότι μπόρεσε να διακρίνει μεταξύ των ηπίως, μετρίως και βαριά ασθενών (59).

Συμπερασματικά, μόνο δύο νόσο-ειδικά για τις ΙΦΕΝ ερωτηματολόγια έχουν βρεθεί να έχουν επαρκή ισχύ και αξιοπιστία. Το IBDQ παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με κλινικούς δείκτες ενεργότητας της νόσου σε διάφορες μελέτες και επαρκή συσχέτιση με άλλα μη-ειδικά ερωτηματολόγια (27). Είναι ένα έγκυρο και αξιόπιστο εργαλείο αξιολόγησης ΣΥΠΖ στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Το RFIPC είναι ένα ερωτηματολόγιο που προσανατολίζεται προς τις ανησυχίες και τα άγχη των ασθενών, και απεικονίζουν την αντίληψη των ασθενών για την ΣΥΠΖ ανεξάρτητα της δραστηριότητας της νόσου και των βιολογικών παραμέτρων. Σε μια κλινική μελέτη η επιλογή μεταξύ αυτών των δύο οργάνων εξαρτάται από εάν οι ερευνητές θέλουν να μελετήσουν περισσότερο τις βιολογικές παραμέτρους της ΣΥΠΖ ή στην αντίληψη και βίωση της ασθένειας από το μέρος του πάσχοντος (27).



**Πίνακας 3:** Μελέτες στάθμισης νοσο-ειδικών ερωτηματολογίων εκτίμησης ποιότητας ζωής στις ΙΦΕΝ.

<b>Μελέτη</b>	<b>Ερωτηματολόγιο</b>	<b>Μελέτες στάθμισης</b>	<b>National Validations</b>
Guyatt GH et al (14)	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	36	British (45,49) Dutch (43,44) Spanish (46) Greek (60) Korean (47) Swedish (48) German (61)
Drossman DA et al (38)	Rating Form of IBD Patient Concerns (RFIPC)	13	Swedish (62) Austrian (53)
Farmer E et al (54)	-	1	
Drossman DA et al (55)	Ulcerative colitis and Crohn's disease Health Status Scales	2	
Martin A et al (56)	-	1	

#### A.4. Κλινικές εφαρμογές της εκτίμησης της ΣΥΠΖ στις ΙΦΕΝ

Η εκτίμηση της ΣΥΠΖ δίνει δυνατότητες για ουσιαστικότερη εκτίμηση των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών, για την αξιολόγηση τόσο της φαρμακευτικής, όσο και της χειρουργικής θεραπείας των ΙΦΕΝ, κατευθύνοντας με τον τρόπο αυτό την έρευνα προς συγκεκριμένους τομείς.

#### A.4.1 Φαρμακευτική θεραπεία των ΙΦΕΝ και ΣΥΠΖ

Ο Nyman και συν σε μια προοπτική μελέτη μελέτησαν τα κλινικά αποτελέσματα της μακροπρόθεσμης θεραπείας με αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη σε 42 ασθενείς με σοβαρή CD και σημαντική συμμετοχή του παχέος εντέρου. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 5 έτη. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν ένα όργανο εκτίμησης της ΣΥΠΖ με 3-κλίμακες και δεν υπήρχε καμία ομάδα ελέγχου (63).

Η Irvine και συν χρησιμοποίησαν το IBDQ σε μια προοπτική, διπλή τυφλή μελέτη, όπου συγκρίθηκε η χορήγηση κυκλοσπορίνης με placebo σε ασθενείς με CD. Στη μελέτη αυτή επιπλέον σταθμίστηκε και ελέγχθηκε η ευαισθησία του IBDQ σε ασθενείς με CD. Το IBDQ παρουσίασε υψηλή συσχέτιση με τον CDAI (9) ( $r=0.67$ ,  $p<0.0001$ ). Οι τιμές του IBDQ ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με CD οι οποίοι χρειάζονταν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον τα αποτελέσματα του IBDQ μπορούσαν να διακρίνουν την ομάδα αυτή καλύτερα, ακόμη και σε περιπτώσεις που ο CDAI δεν μπορούσε (64).

Το IBDQ χρησιμοποιήθηκε επίσης σε μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της βουδεσονίδης συγκριτικά με την χορήγηση placebo σε ασθενείς με ενεργό CD. Με διπλό-τυφλό σχεδιασμό, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε placebo, είτε βουδεσονίδα σε δόση 3, 9, ή 15 mg ημερησίως. Η κλινική εκτίμηση [που έγινε με βάση τον CDAI (9)] έδειξε παρόμοια αποτελέσματα για τις δόσεις των 9 και 15 mg ημερησίως. Και οι δύο δόσεις ήταν αποτελεσματικότερες από τα 3 mg και πολύ καλύτερες από τη θεραπεία placebo. Μετά την ανάλυση των αποτελεσμάτων του IBDQ, προέκυψε ότι η ενδεδειγμένη δόση ήταν 9 mg καθώς συσχετιζόταν με καλύτερες τιμές ΣΥΠΖ. Στη μελέτη αυτή η εκτίμηση της ΣΥΠΖ έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην επιλογή της ευνοϊκότερης δόσης, με άλλα λόγια, στη βελτίωση της θεραπευτικής στρατηγικής (65).

Σε μια διπλή-τυφλή μελέτη, τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης της δράσης της μεσαλαμίνης με placebo, σε ασθενείς με CD, οι Singleton και συν εκτίμησαν την επίδραση που είχε η αγωγή πάνω στην ΣΥΠΖ των ασθενών. Επτά παράμετροι της ποιότητας ζωής εκτιμήθηκαν (ικανότητα για ύπνο σε όλη την διάρκεια της νύχτας, σεξουαλική δραστηριότητα, συνήθειες δραστηριότητες εκτός σπιτιού, συνήθειες δραστηριότητες εντός σπιτιού, κοινωνική δραστηριότητα, εργασιακή ικανότητα, συνήθειες δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου). Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν μια οπτική αναλογική κλίμακα από το 0 (η νόσος δεν έχει καμία επίδραση) μέχρι 10 (η νόσος έχει την χειρότερη δυνατή επίδραση). Τα αποτελέσματα της μεθόδου αυτής συσχετίστηκαν και συγκρίθηκαν παράλληλα με τα αποτελέσματα του CDAI (9). Φάνηκε ότι η χορήγηση μεσαλαμίνης σε δόση 4 mg ημερησίως οδηγούσε σε σημαντική βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους της ποιότητας ζωής ( $p<0.03$

συγκριτικά με placebo). Παράλληλα διαπιστώθηκε μια ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην αύξηση της δόσης και στην βελτίωση των δεδομένων της ποιότητας ζωής ( $p < 0.02$ ) (66).

Ασθενείς με CD μέσης και σοβαρής βαρύτητας (CDAI 150-350) περιλήφθηκαν σε τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη, η οποία συνέκρινε την χορήγηση βουδεσονίδης έναντι πρεδνιζόνης σε ασθενείς με CD, που εντοπιζόταν στον τελικό ειλέο και το παχύ έντερο. Η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου έγινε με βάση τον CDAI και παράλληλα έγινε και εκτίμηση της ποιότητας ζωής με βάση το IBDQ. Οι ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν βουδεσονίδα παρουσίαζαν πολύ καλύτερη ποιότητα ζωής με βάση τις τιμές του IBDQ, ενώ εμφάνιζαν και σημαντικά λιγότερες παρενέργειες σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πρεδνιζόνη. Ασθενείς που ελάμβαναν βουδεσονίδα ανταποκρίθηκαν σε διπλάσια συχνότητα στην θεραπεία συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν πρεδνιζόνη (30% vs 14%,  $p < 0.001$ ) (67).

Ο Rutgeerts και συν εκτίμησαν την ποιότητα ζωής σε 73 ασθενείς με ενεργή CD σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη που συνέκρινε την χορήγηση ενός μονοκλωνικού, anti-TNF αντισώματος (Infliximab), με την χορήγηση placebo. Με βάση την ανάλυση των αποτελεσμάτων εκτίμησης της ποιότητας ζωής με την χρήση του IBDQ, την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου με τον CDAI (9) και την μέτρηση των επιπέδων της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης στον ορό, η ομάδα η οποία έλαβε Infliximab παρουσίασε σημαντική βελτίωση στην βαρύτητα της νόσου (τιμές IBDQ μεγαλύτερες του 170) (68).

Οι ασθενείς με CD υπό ολική παρεντερική διατροφή παρουσίαζαν χαμηλότερη ποιότητα ζωής συγκριτικά με άλλους ασθενείς με παρόμοιες παθήσεις, οι οποίοι δεν ελάμβαναν παρεντερική διατροφή. Τα επίπεδα της ποιότητας ζωής ήταν παρόμοια με αυτά ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Τα ερωτηματολόγια για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής ήταν το IBDQ και το Sickness Impact Profile, ένα μη-ειδικό ερωτηματολόγιο εκτίμησης της ΣΥΠΖ (69).

Ο Somerville και συν χρησιμοποίησαν οπτικές αναλογικές κλίμακες για την εκτίμηση της ΣΥΠΖ, προκειμένου να συγκριθούν οι υποκλυσμοί υδροκορτιζόνης με υποκλυσμούς πρεδνιζόνης, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΕΚ. Τα κλινικά συμπτώματα και οι ενδοσκοπικές παράμετροι εμφάνισαν παρόμοια βελτίωση και με τις δύο θεραπείες, αλλά σε διάφορες παραμέτρους της ΣΥΠΖ (π.χ. σεξουαλική λειτουργία, επαγγελματική δραστηριότητα, κ.λ.π.) οι υποκλυσμοί της υδροκορτιζόνης ήταν σημαντικά ανώτεροι (70).

Ο Feagan και συν διεξήγαγαν μια πολυκεντρική, διπλή τυφλή μελέτη σύγκρισης της ενδομυϊκής χορήγησης μεθοτρεξάτης με χορήγηση placebo σε χρόνια ενεργό CD επί 16 εβδομάδες. Στη έναρξη η ΣΥΠΖ ήταν ίδια και στις δύο ομάδες. Μετά από τέσσερις εβδομάδες θεραπείας, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ως προς το IBDQ μεταξύ των δύο ομάδων, με καλύτερα αποτελέσματα στην ομάδα της μεθοτρεξάτης ( $p < 0,001$ ). Η βελτίωση

στην ποιότητα της ζωής ήταν εμφανής και στις τέσσερις επιμέρους κατηγορίες του IBDQ ( $p < 0,01$  για όλες τις συγκρίσεις) (71).

Η ποιότητα της ζωής αξιολογήθηκε σε 374 ασθενείς με ΕΚ οι οποίοι υποβάλλονταν σε αγωγή με μεσαλαμίνη σε δόσεις 1gr, 2gr, και 4gr ημερησίως έναντι placebo για οκτώ εβδομάδες, σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή μελέτη. Πολλαπλές παράμετροι της ΣΥΠΖ αξιολογήθηκαν σε αυτήν την μελέτη, συμπεριλαμβανομένων πέντε κλινικών συμπτωμάτων και επτά γενικών παραμέτρων που αφορούν την καθημερινή δραστηριότητα. Το εργαλείο για την εκτίμηση αυτή είχε αποδεδειγμένη εγκυρότητα, αξιοπιστία και ευαισθησία στην αλλαγή. Όλες οι παράμετροι καταγράφηκαν χρησιμοποιώντας μια 10βάθμια οπτική αναλογική κλίμακα. Η αγωγή με μεσαλαμίνη σε δόσεις 2 gr και 4gr ημερησίως ήταν σημαντικά ανώτερη από το placebo στη βελτίωση και των 12 παραμέτρων της ποιότητας ζωής ( $p < 0,05$ ). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η μεσαλαμίνη βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα της ζωής σε ασθενείς με ΕΚ (72).

#### **A.4.2 Χειρουργική θεραπεία ελκώδους κολίτιδας**

Τέσσερις διαφορετικές χειρουργικές επεμβάσεις έχουν χρησιμοποιηθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα: πρωκτοκολεκτομή με μόνιμη ειλεοστομία, πρωκτοκολεκτομή με δημιουργία ληκύθου και ειλεοστομία (Cock-rouch), ολική κολεκτομή με ειλεορθητική αναστόμωση και, τέλος, ολική κολεκτομή με δημιουργία νεοληκύθου και ειλεοδακτυλική αναστόμωση. Σ' όλες τις παραπάνω τεχνικές η θνητότητα είναι πολύ χαμηλή. Ωστόσο, η εντερική λειτουργία επηρεάζεται σε διαφορετικό βαθμό από κάθε επέμβαση, ενώ κάθε μορφή επέμβασης παρουσιάζει διαφορετική νοσηρότητα. Για τους λόγους αυτούς, η ποιότητα ζωής θα μπορούσε να αποτελέσει ένα πολύ χρήσιμο κριτήριο για την αξιολόγηση των επεμβάσεων αυτών. Η ποιότητα ζωής έχει εκτιμηθεί τόσο προ-όσο και μετεγχειρητικά, με στόχο τη διαμόρφωση θεραπευτικής στρατηγικής, καθώς και την εκτίμηση της χειρουργικής θεραπείας στην αντιμετώπιση της ΙΦΕΝ. Εκτιμώντας την ποιότητα ζωής, πριν και ένα χρόνο μετά, σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε διάφορους τύπους επέμβασης, βρέθηκε σημαντική βελτίωση σε όλους τους ασθενείς που με βάση την κλινική τους εικόνα είχε αποφασιστεί να χειρουργηθούν (59).

Η ποιότητα ζωής ασθενών που έχουν υποβληθεί σε κολεκτομή και ειλεορθητική αναστόμωση βρέθηκε να είναι ικανοποιητική: το 80% περίπου των ασθενών θεωρούσαν ότι η επέμβαση προσφέρει ικανοποιητική ποιότητα ζωής (73). Στην περίπτωση της κολεκτομής με ειλεοδακτυλική αναστόμωση, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια: άνω του 90% των ασθενών ανέφεραν ικανοποιητική ποιότητα ζωής μετά την ειλεοδακτυλική αναστόμωση. (74-77)

Η ποιότητα ζωής μετά από κολεκτομή με ειλεοδακτυλική αναστόμωση και δημιουργία νεοληκύθου έχει συγκριθεί με την ποιότητα ζωής μετά από ειλεοστομία, (78,79) ειλεοστομία με δημιουργία νεοληκύθου (Kock pouch), (78) χολοκυστεκτομή (79) και φαρμακευτική θεραπεία (80). Από τις σχετικές μελέτες διαπιστώνεται ομοφωνία ως προς το ότι η κολεκτομή με δημιουργία νεοληκύθου εξασφαλίζει την υψηλότερη ποιότητα ζωής (79,81). Επιμέρους διαφορές στα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στις διαφορετικές ομάδες ασθενών, σε διαφορές ως προς τη χειρουργική τεχνική και την εξειδίκευση του κέντρου και, βέβαια, σε διαφορές των εργαλείων (γενικά, ειδικά, λιγότερο και περισσότερο ευαίσθητα) που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής.

#### *A.4.2.1. Ποιότητα ζωής μετά από ειλεοστομία*

Στόχος των μελετών, όπου εκτιμάται η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ειλεοστομία, είναι να εντοπιστούν τα ιδιαίτερα προβλήματα της ειδικής αυτής κατηγορίας ασθενών και στη συνέχεια να σχεδιαστούν οι πλέον ευνοϊκές παρεμβάσεις. Ασθενείς με ΕΚ, που υποβλήθηκαν σε ολική κολεκτομή με μόνιμη ειλεοστομία, περιέγραψαν τη ζωή τους ως φυσιολογική σε ποσοστά άνω του 92% (82). Σε ασθενείς που είχαν αρχικά ειλεοστομία και κατόπιν με δεύτερη επέμβαση έγινε δημιουργία ληκύθου (Kock Pouch), βρέθηκε σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής μετά τη δεύτερη επέμβαση. Οι ασθενείς ανέφεραν βελτίωση σε υψηλά ποσοστά στην κοινωνική δραστηριότητα και την άθληση (85-97%), στη σεξουαλική ζωή (75%), στα ταξίδια (78%), στην εργασία και στην εκπαίδευση (76%) (83,84).

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, η μέτρηση της ποιότητας ζωής, τόσο με το IBDQ όσο και με το RFIPC, αξιολόγησε τις διάφορες χειρουργικές παρεμβάσεις, επιλέγοντας τις καλύτερες και λιγότερο επιβαρυντικές,

#### **A.4.3. Χειρουργική θεραπεία νόσου του Crohn**

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, 5-10 χρόνια μετά τη χειρουργική επέμβαση βρέθηκε ότι τα συμπτώματα ήταν ηπιότερα και ότι η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε, με το 85% των ασθενών να αναφέρει φυσιολογική κοινωνική και επαγγελματική ζωή (85,86).

Διαπιστώνουμε ότι υπάρχει ένας αναπροσανατολισμός της έρευνας προς τα ιδιαίτερα προβλήματα του μέσου ασθενή με ΙΦΕΝ. Μέχρι και σήμερα, σε πολλές μελέτες χρησιμοποιούνται μη σταθμισμένα και πρόχειρα εργαλεία για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής. Οι διαφορές που έχουν παρατηρηθεί σε διάφορες μελέτες θα μπορούσαν να αποδοθούν

εκεί. Τα ειδικά για τις ΙΦΕΝ ερωτηματολόγια, που έχουν σταθμιστεί στο πολιτιστικό και γλωσσικό περιβάλλον του ασθενούς, δίνουν περισσότερο αξιόπιστες μετρήσεις. Το γεγονός αυτό διαπιστώνεται εύκολα και από τις χειρουργικές μελέτες που παρατέθηκαν. Η επιλογή του εργαλείου εξαρτάται από την άποψη της ποιότητας ζωής που θέλουμε να αναδείξουμε περισσότερο. Το IBDQ παρουσιάζει μεγαλύτερη συσχέτιση με δείκτες ενεργότητας των ΙΦΕΝ, ενώ το RFIPC, που είναι προσανατολισμένο στις φοβίες και ανησυχίες του ασθενούς, αντικατοπτρίζει τις ψυχολογικές και κοινωνικές πλευρές των ΙΦΕΝ από την πλευρά του ασθενούς.

## **A.5 ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΜΙΣΗ ΤΟΥ INFLAMMATORY BOWEL DISEASE QUESTIONNAIRE (IBDQ) ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.**

### **A.5.1. Εισαγωγή**

Όπως έχει αναφερθεί, το IBDQ έχει κατασκευαστεί από τους Guyatt και συν (14), σαν ένα ερωτηματολόγιο 32 ερωτήσεων το οποίο το συμπλήρωνε ο ασθενής μόνος του. Αποδείχθηκε ότι είναι ένα αξιόπιστο και ευαίσθητο ερωτηματολόγιο το οποίο μπορεί με ακρίβεια να εκτιμά μεταβολές στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΙΦΕΝ (42). Το ερωτηματολόγιο αρχικά κατασκευάστηκε και σταθμίστηκε σε μια ομάδα Καναδών ασθενών με ΙΦΕΝ (14). Ωστόσο είναι αποδεδειγμένο ότι οι απαντήσεις και η ανταπόκριση των ασθενών σε τέτοια εργαλεία επηρεάζονται από διάφορους πολιτισμικούς παράγοντες, έτσι ώστε μια απλή μετάφραση σε μια άλλη γλώσσα δεν επαρκεί για την χρήση του και την απόδοση αξιόπιστων στοιχείων (87). Αντίθετα, συνιστάται μετά την μετάφραση και την αντίστροφη μετάφραση (translation, back-translation method) η νέα μετάφραση πρέπει να ελεγχθεί εκ νέου για την εκτίμηση της δομικής της εγκυρότητας (construct validity), της διακριτικής ικανότητας (discriminant ability), της αξιοπιστίας (reliability) και της ευαισθησίας της σε αλλαγές (sensitivity to change) (87). Σκοπός της μελέτης μας ήταν να σταθμίσουμε την Ελληνική μετάφραση του IBDQ (GR-IBDQ), μετρώντας τις παραπάνω παραμέτρους.

### **A.5.2. Ασθενείς-Μέθοδος**

Κατά την μετάφραση του ερωτηματολογίου από την αρχική Αγγλική του εκδοχή στην Ελληνική, ακολουθήσαμε μια διαδικασία δύο φάσεων (88). Στην πρώτη φάση έγινε μετάφραση από την Αγγλική στην Ελληνική από μια ομάδα που την αποτελούσαν δύο γαστρεντερολόγοι με ιδιαίτερη εμπειρία στις ΙΦΕΝ και ένας ασθενής με νόσο του Crohn. Η συμμετοχή του ασθενούς σκόπευε στην απόδοση του ερωτηματολογίου στα Ελληνικά από μια οπτική γωνία η οποία να αντιστοιχεί περισσότερο στην νοοτροπία ενός πάσχοντος από ΙΦΕΝ και όχι στην νοοτροπία του γιατρού. Ακολούθως έγινε αντίστροφη μετάφραση (back translation) από τα ελληνικά στα αγγλικά από επαγγελματία μεταφραστή. Οι διαφορές που προέκυψαν μεταξύ της αντίστροφης μετάφρασης και του αρχικού κειμένου ελέγχθηκαν πάλι από έναν ειδικό στις ΙΦΕΝ και έγιναν μικρές τροποποιήσεις μέχρι την τελική μορφή. Στη συνέχεια το ερωτηματολόγιο παρουσιάστηκε σε μια μικρή ομάδα ασθενών με στόχο να διαπιστωθεί κατά πόσο ήταν σαφές και κατανοητό. Μετρήθηκε ο χρόνος για την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου και βρέθηκε να ανέρχεται σε περίπου 15-20 λεπτά (89).

Δεδομένου ότι για την εκτίμηση της ΣΥΠΖ στους Έλληνες ασθενείς με ΙΦΕΝ δεν υπάρχει μέθοδος αναφοράς (“gold standard”) με το οποίο θα συγκριθεί το υπό εξέταση ερωτηματολόγιο, για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε παράλληλη εκτίμηση της ΣΥΠΖ (27), με την χρήση της σταθμισμένης Ελληνικής μετάφρασης του Short-Form 36 (SF-36), ενός μη ειδικού ερωτηματολογίου εκτίμησης της ποιότητας ζωής το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών και έχει δεδομένη αξιοπιστία (31,90-95). Το SF-36, όπως έχει αναφερθεί, αποτελείται από 36 ερωτήσεις, οι οποίες ταξινομούνται σε οκτώ τομείς: φυσική δραστηριότητα (10 ερωτήσεις), περιορισμός στην καθημερινή δραστηριότητα λόγω φυσικών προβλημάτων (4 ερωτήσεις), σωματικός πόνος (2 ερωτήσεις), γενική άποψη του ασθενούς για την υγεία του (6 ερωτήσεις), ενεργητικότητα (4 ερωτήσεις), περιορισμός στην κοινωνική δραστηριότητα (2 ερωτήσεις), περιορισμός δραστηριοτήτων λόγω συναισθηματικής δυσλειτουργίας (3 ερωτήσεις) και ψυχική υγεία (5 ερωτήσεις). Το αποτέλεσμα κάθε κατηγορίας εκφράζεται ως μία τιμή μεταξύ του 0 και του 100, όπου μεγαλύτερες τιμές αντιπροσωπεύουν καλύτερη κατάσταση υγείας. Για να γίνει περισσότερο αξιόπιστη η σύγκριση του IBDQ με το SF-36 έγινε μετατροπή των οκτώ τομέων του SF-36 σε τέσσερις, οι οποίες παρουσίαζαν μεγαλύτερη αντιστοιχία με τις τέσσερις κατηγορίες του IBDQ (44,89). Στην μετατροπή αυτή, η κατηγορία «σωματικός πόνος» αντιπροσωπεύει την κατηγορία «συμπτώματα από το πεπτικό» του IBDQ, «γενική άποψη για την υγεία» και «ενεργητικότητα» αντιστοιχούν στην κατηγορία «συστηματικά συμπτώματα», η «φυσική δραστηριότητα», ο «περιορισμός στην καθημερινή δραστηριότητα λόγω φυσικών προβλημάτων» και η «κοινωνική δραστηριότητα» αντιπροσωπεύουν την «κοινωνική δραστηριότητα» και τέλος ο «περιορισμός δραστηριοτήτων λόγω συναισθηματικής δυσλειτουργίας» και η «ψυχική υγεία» αντιστοιχούν στην «συναισθηματική λειτουργία».

Τέλος για τον ίδιο σκοπό μια 7-βάθμια Οπτική Αναλογική Κλίμακα (ΟΑΚ) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση από τον ίδιο τον ασθενή της γενικής κατάστασης της υγείας του. Η κλίμακα αυτή απεικονίζεται από μια οριζόντια γραμμή στο ένα άκρο της οποίας είναι τοποθετημένη η «χειρότερη» κατάσταση (=1) ενώ στο άλλο η «καλύτερη» (=7), ενώ όλοι οι ενδιάμεσοι αριθμοί αντιπροσωπεύουν ενδιάμεσες καταστάσεις.

#### *A.5.2.1. Εκτίμηση βαρύτητας της νόσου*

Οι ασθενείς με ΕΚ εκτιμήθηκαν με βάση τον κλινικό δείκτη Colitis activity Index (CAI) (35), ο οποίος εκτιμά μόνο σημεία και συμπτώματα και δεν απαιτεί επεμβατικές μεθόδους. Ο δείκτης αυτός εκτιμά έξι παραμέτρους: γενική κατάσταση, κοιλιακή ευαισθησία, κοιλιακός πόνος ή κράμπα, ακράτεια κοπράνων, ημερήσια ή νυκτερινή διάρροια καθώς και η ύπαρξη αίματος ή βλέννης στα κόπρανα. Με βάση την τιμή του δείκτη αυτού οι ασθενείς ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: «ήπια» συμπτώματα (τιμές μικρότερες του 10)



και «βαριά» συμπτώματα (τιμές μεγαλύτερες του δέκα). Αντίστοιχα, στους ασθενείς με CD η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου έγινε με την χρήση του δείκτη Harvey-Bradshaw (Harvey-Bradshaw Index, HBI) (8). Ο δείκτης αυτός εκτιμά την γενική κατάσταση του ασθενούς, την ύπαρξη κοιλιακού πόνου, των αριθμό των ημερήσιων κενώσεων και την ύπαρξη κοιλιακής μάζας. Τιμές μικρότερες του πέντε είναι συμβατές με «ήπια» συμπτώματα.

#### *4.5.2.2. Ασθενείς*

Εκατόν εικοσιοκτώ ασθενείς με ΙΦΕΝ [σύμφωνα με τα κριτήρια του Lenard-Jones (96)] συμμετείχαν στη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς πριν την ένταξη τους στην μελέτη έδιναν έγγραφη συγκατάθεση. Οι περισσότεροι ασθενείς παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας και 16 (12.5%) από αυτούς ήταν νοσηλευόμενοι κατά την διάρκεια της μελέτης. Εφόσον στην αρχική μελέτη του IBDQ (14) δεν είχαν συμπεριληφθεί ασθενείς με ειλεοστομία, δεν συμπεριλάβαμε ούτε και εμείς στην δικιά μας μελέτη.

Από τους αρχικούς 128 ασθενείς 5 (3.9%) αρνήθηκαν να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο δεύτερη φορά και 9 (7.0%) ασθενείς εξαιρέθηκαν γιατί βρέθηκαν να δίνουν αντίθετες απαντήσεις σε παρόμοιες ερωτήσεις. Τελικά 114 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4 :** Χαρακτηριστικά ασθενών.

	Ελκώδης κολίτιδα	Νόσος Crohn
n	69	45
Γυναίκες	30	14
Διάμεση ηλικία (έτη)	42,7 (16-84)	43,1 (21-84)
Διάρκεια νόσου (έτη)	7,5	7,7
Νοσηλεύόμενοι	7	9
Ειλεοστομία	0	0

Όλοι οι ασθενείς κατά την επίσκεψη τους συμπλήρωναν το GR-IBDQ, κατόπιν κατάλληλης ενημέρωσης από έναν γιατρό, ο οποίος δεν ήταν ο θεράπων. Επίσης οι ασθενείς συμπλήρωναν το SF-36 και σημείωναν στην OAK το βαθμό ο οποίος αντιπροσώπευε καλύτερα την γενική κατάσταση της υγείας τους κατά την συγκεκριμένη επίσκεψη. Ο HBI για τους ασθενείς με CD και ο CAI για τους ασθενείς με ΕΚ εκτιμούνταν από ένα ειδικευμένο γαστρεντερολόγο. Ένας αριθμός 46 (40%) ασθενών (ελκώδης κολίτις n=22, νόσος Crohn n=20) συμπλήρωσε το GR-IBDQ για δεύτερη φορά μέσα σε ένα διάστημα 6-8 εβδομάδων. Παράλληλα κατά την δεύτερη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου οι ασθενείς καλούνταν να αξιολογήσουν οι ίδιοι την γενική τους κατάσταση με βάση την OAK ως καλύτερη, χειρότερη ή ίδια με την προηγούμενη φορά (6-8 εβδομάδες πριν).

#### *Α.5.2.3. Στατιστική ανάλυση*

Η περιγραφική στατιστική ανάλυση περιλαμβάνει μέση τιμή, διάμεση τιμή, και εύρος. Η στάθμιση του ερωτηματολογίου έγινε με την εξέταση της δομικής εγκυρότητας, της διακριτικής ικανότητας, της αξιοπιστίας και της ευαισθησίας του σε αλλαγές. Για την εξέταση αυτών των παραμέτρων χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω στατιστικές μέθοδοι: δοκιμασία t (Student's t-test for paired and independent comparisons) για την σύγκριση μέσων τιμών, καθώς και των αντίστοιχων μη παραμετρικών δοκιμασιών (Wilcoxon και Mann-Whitney U test). Οι συντελεστές συσχέτισης Spearman's, Pearson καθώς και ο intraclass (intraclass correlation coefficients) χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση των συσχετίσεων. Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες αναφέρονται με την αντίστοιχη τιμή p, όλες οι τιμές  $p \leq 0.05$  θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές. Για τις πολυπαραγοντικές συγκρίσεις

μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της διακρίνουσας ανάλυσης. Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε με βηματικό τρόπο (backward stepwise elimination). Η επαναταξινόμηση των παρατηρήσεων έγινε με βάση την leaving-one-method (97-99).

*Δομική εγκυρότητα (construct validity):* Η δομική εγκυρότητα ενός ερωτηματολογίου αποτελεί μια ποσοτική εκτίμηση του κατά πόσο το ερωτηματολόγιο μετρά την ειδική παράμετρο η οποία μας ενδιαφέρει. Για την εκτίμηση της εγκυρότητας, ιδανικά θα έπρεπε να χρησιμοποιείται η μέθοδος αναφοράς η οποία εκτιμά την ειδική παράμετρο, και με την οποία θα συγκριθεί το υπό εξέταση ερωτηματολόγιο. Στην πράξη, αφού δεν υπάρχει άριστη μέθοδος για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με ΙΦΕΝ στην Ελλάδα, χρησιμοποιήσαμε γενικότερες μεθόδους, δηλαδή το ερωτηματολόγιο SF-36 και την Οπτική Αναλογική Κλίμακα για να συγκρίνουμε τις τιμές τους με τις αντίστοιχες του GR-IBDQ.

*Διακριτική ικανότητα (discriminant ability):* Είναι η ικανότητα του ερωτηματολογίου να διακρίνει ανάμεσα σε δύο ή περισσότερες ομάδες ασθενών. Στην μελέτη μας οι ασθενείς διακρίθηκαν σε δύο ομάδες με βάση την ΟΑΚ. Σ' αυτούς που είχαν «ήπια» συμπτώματα (τιμή > 3) και αυτούς που παρουσίαζαν «βαριά» συμπτώματα (τιμή 1-3). Επιπλέον, με βάση την προσωπική εκτίμηση της κατάστασης τους στη δεύτερη επίσκεψη διακρίθηκαν σε αυτούς που ανέφεραν αλλαγή στην γενική κατάσταση τους και σ' αυτούς όπου αυτή παρέμενε σταθερή. Τέλος με βάση τους δείκτες βαρύτητας της νόσου, οι ασθενείς ξανά διακρίθηκαν σε δύο ομάδες: αυτούς με «ήπια» συμπτώματα και αυτούς με «βαριά». Στόχος ήταν να ελεγχθεί κατά πόσο οι τιμές του GR-IBDQ παρουσίαζαν σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες αυτές.

*Αξιοπιστία (reliability):* Η αξιοπιστία αποτελεί μέτρο του κατά πόσο τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου είναι επαναλήψιμα σε διαδοχικές μετρήσεις. Οι ασθενείς που συμπλήρωσαν το GR-IBDQ δύο φορές και δεν ανέφεραν αλλαγή στην γενική κατάσταση τους μεταξύ πρώτης και δεύτερης φοράς θα έπρεπε και να επιτυγχάνουν τιμές στο ερωτηματολόγιο, οι οποίες δεν θα παρουσίαζαν σημαντική διαφορά μεταξύ τους.

*Ευαισθησία σε αλλαγή (sensitivity to change):* Αυτή η παράμετρος αντανακλά το κατά πόσο το ερωτηματολόγιο είναι ικανό να ανιχνεύσει μια κλινικά σημαντική αλλαγή που συμβαίνει στους ασθενείς. Όσοι ασθενείς ανέφεραν αλλαγή στη γενική κατάσταση τους ανάμεσα στις δύο επισκέψεις θα έπρεπε να παρουσιάζουν σημαντική διαφορά στις τιμές του GR-IBDQ.

### **A.5.3. Αποτελέσματα**

#### *A.5.3.1. Δομική εγκυρότητα*

Οι συντελεστές συσχέτισης Spearman's και Pearson χρησιμοποιήθηκαν για να υπολογίσουν την συσχέτιση ανάμεσα στις τέσσερις υποκατηγορίες του GR-IBDQ αφενός και

την OAK, τις αντίστοιχες υποκατηγορίες του SF-36, καθώς επίσης και τους δείκτες βαρύτητας της νόσου. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman μεταξύ των υποκατηγοριών του GR-IBDQ και της OAK ήταν θετικός και εξαιρετικά σημαντικός (μεταξύ 0.617 και 0.851 για τους ασθενείς με EK και μεταξύ 0.816 και 0.876 στους ασθενείς με CD). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στην συσχέτιση των υποκατηγοριών του GR-IBDQ με τις αντίστοιχες κατηγορίες του SF-36, όπου παρατηρήθηκε ξανά θετική και εξαιρετικά σημαντική συσχέτιση η οποία κυμαινόταν από 0.462 μέχρι 0.832 για τους ασθενείς με EK και από 0.828 μέχρι 0.935 για τους ασθενείς με CD. Αναφορικά με τους κλινικούς δείκτες βαρύτητας της νόσου η συσχέτιση ήταν αρνητική και εξαιρετικά σημαντική για όλες τις υποκατηγορίες του υπό εξέταση ερωτηματολογίου (πίνακας 5), δηλαδή όπως ήταν αναμενόμενο όσο βαρύτερη ήταν η νόσος, τόσο χειρότερη ήταν η ΣΥΠΖ.

Γενικά, οι συσχετίσεις ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με CD, παρά στους ασθενείς με EK, και υψηλότερες με την OAK παρά με το SF-36 και τους κλινικούς δείκτες βαρύτητας της νόσου. Η χαμηλότερη συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της συνολικής τιμής του SF-36 και της υποκατηγορίας του GR-IBDQ κοινωνική δραστηριότητα στην ομάδα ασθενών με EK. Σε ότι αφορά τον συντελεστή συσχέτισης Pearson τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και απολύτως συγκρίσιμα με μόνη εξαίρεση την συσχέτιση μεταξύ της συνολικής τιμής του SF-36 και της υποκατηγορίας του IBDQ κοινωνική δραστηριότητα, όπου η συσχέτιση δεν ήταν σημαντική ( $r=0.250$ ,  $p=0.175$ ).

Πίνακας 5: Δομική εγκυρότητα του IBDQ. Spearman's συντελεστής συσχέτισης ανάμεσα στις τέσσερις υποκατηγορίες του IBDQ και δύο παράλληλες εκτιμήσεις της ποιότητας ζωής: οπτική αναλογική κλίμακα (OAK) για την γενική κατάσταση της υγείας και τις αντίστοιχες τιμές του SF-36. Οι τιμές p αναφέρονται στην παρένθεση.

IBDQ κατηγορία	OAK	SF-36 επιμέρους τιμές	SF-36 συνολική τιμή	Δείκτες βαρύτητας*
<b><i>Crohn's Disease</i></b>				
Συμπτώματα από το πεπτικό	0.830 (0.001)	0.828 (0.001)	0.801 (0.001)	-0.713 (0.001)
Συστηματικά συμπτώματα	0.818 (0.001)	0.856 (0.001)	0.775 (0.001)	-0.671 (0.001)
Κοινωνική δραστηριότητα	0.816 (0.001)	0.842 (0.001)	0.852 (0.001)	-0.710 (0.001)
Συναισθηματική λειτουργία	0.876 (0.001)	0.935 (0.001)	0.866 (0.001)	-0.680 (0.001)
<b><i>Ελκώδης κολίτις</i></b>				
Συμπτώματα από το πεπτικό	0.751 (0.001)	0.462 (0.009)	0.457 (0.011)	-0.637 (0.001)
Συστηματικά συμπτώματα	0.695 (0.001)	0.619 (0.001)	0.590 (0.001)	-0.611 (0.001)
Κοινωνική δραστηριότητα	0.617 (0.001)	0.625 (0.001)	0.424 (0.017)	-0.644 (0.001)
Συναισθηματική λειτουργία	0.851 (0.001)	0.832 (0.001)	0.460 (0.009)	-0.618 (0.001)

\*Harvey-Bradshaw Index (HBI) για ασθενείς με CD και Colitis Activity Index (CAI) για ασθενείς με ΕΚ

#### A.5.3.2. Διακριτική ικανότητα

Από τους 114 ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη με βάση την OAK, 36 παρουσίαζαν «βαριά» συμπτώματα (OAK<3) και 71 «ήπια» ή καθόλου (OAK>3) (7 ασθενείς δεν συμπλήρωσαν την OAK). Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο αυτές ομάδες (δοκιμασία-t,  $p<0.001$ ) σε ότι αφορά και τις τέσσερις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου. Όταν εφαρμόστηκαν μη παραμετρικές μέθοδοι βρέθηκαν επίσης σημαντικά αποτελέσματα (Mann-Whitney δοκιμασία U,  $p<0.001$ ).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση σύγκρισης των δύο ομάδων έγινε με την μέθοδο διακρίνουσας ανάλυσης (discriminant analysis). Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε με βηματικό τρόπο (backward stepwise fashion). Η επαναταξινόμηση των παρατηρήσεων με βάση την διακρίνουσα συνάρτηση έγινε με την αμερόληπτη μέθοδο εκτίμησης, αφαιρώντας κάθε φορά την προς ταξινόμηση παρατήρηση (leaving-one-out method). Δύο παράμετροι του GR-IBDQ, «συστηματικά συμπτώματα» και «κοινωνική δραστηριότητα», δεν είχαν σημαντική

διακριτική ισχύ και δεν συμπεριλήφθησαν στην διακρίνουσα συνάρτηση, μετά την επιλογή των άλλων δύο «συμπτώματα πεπτικού» και «συναισθηματική λειτουργία». Τα ποσοστά σωστής επαναταξινόμησης ήταν μεγάλα, 88.9% για την ομάδα με τιμές στην OAK  $\leq 3$  και 91.5% για την ομάδα 4-7.

Η διακριτική ικανότητα του GR-IBDQ μελετήθηκε και ως προς τους δείκτες βαρύτητας της νόσου. Με βάση τους δείκτες αυτούς οι ασθενείς χωρίστηκαν σε αυτούς που παρουσίαζαν «ήπια» συμπτώματα (CAI < 10 για την EK και HBI < 5 για την CD) και σε αυτούς που παρουσίαζαν «βαριά» συμπτώματα (CAI > 10 για την EK και HBI > 5 για την CD). Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας-t όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 7 δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά για όλες τις υποκατηγορίες του GR-IBDQ. Ασθενείς με «ήπια» συμπτώματα παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σχέση με αυτούς που παρουσίαζαν «βαριά» συμπτώματα. Τα ίδια αποτελέσματα επαληθεύθηκαν με την εφαρμογή της δοκιμασίας Mann-Whitney.

Πίνακας 6: Διακριτική ικανότητα του IBDQ. Σύγκριση των τεσσάρων υποκατηγοριών του IBDQ με βάση την ταξινόμηση των ασθενών ως προς την ΟΑΚ σε ασθενείς με «βαριά» συμπτώματα (ΟΑΚ ≤ 3) και «ήπια» συμπτώματα (VAS > 3).

<b>IBDQ κατηγορία</b>	<b>«ήπια» συμπτώματα (VAS &gt; 3)</b>	<b>«βαριά συμπτώματα» (VAS ≤ 3)</b>	<b>Τιμή-p</b>
<b><i>Crohn's Disease</i></b>	n=27	n=13	
Συμπτώματα από το πεπτικό	64.59 (6.87) <sup>a</sup> 67(47 – 70) <sup>b</sup>	47.15 (9.76) 45 (36 – 67)	<0.001
Συστηματικά συμπτώματα	30.89 (3.65) 32 (23 – 35)	18.85 (7.72) 18 (8 – 31)	<0.001
Κοινωνική δραστηριότητα	32.29 (4.11) 34 (18 – 35)	18.76 (8.58) 17 (7 – 34)	<0.001
Συναισθηματική λειτουργία	73.56 (7.18) 74 (55 – 84)	44.31 (11.05) 46 (26 – 66)	<0.001
<b><i>Ελκώδης κολίτις</i></b>	n=44	n=23	
Συμπτώματα από το πεπτικό	64.14 (4.88) <sup>a</sup> 65 (47 – 70)	50.26 (11.43) 54 (23 – 64)	<0.001
Συστηματικά συμπτώματα	31.11 (3.74) <sup>b</sup> 32 (22 – 35)	23.04 (6.66) 22 (10 – 33)	<0.001
Κοινωνική δραστηριότητα	32.18 (4.14) 34 (20 – 35)	25.30 (8.31) 28 (9 – 35)	<0.001
Συναισθηματική λειτουργία	70.41 (10.52) 71 (36 – 84)	47.21 (11.81) 48 (26 – 74)	<0.001

<sup>a</sup> Top row: μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε παρένθεση

<sup>b</sup> Bottom row: διάμεση τιμή και εύρος σε παρένθεση

<sup>c</sup> τιμή p

**Πίνακας 7:** Διακριτική ικανότητα του IBDQ. Σύγκριση των τεσσάρων υποκατηγοριών του IBDQ με βάση την ταξινόμηση των ασθενών ως προς τον δείκτη βαρύτητας της νόσου σε ασθενείς με «βαριά» συμπτώματα και «ήπια» συμπτώματα.

<b>IBDQ dimension</b>	<b>«ήπια συμπτώματα» n=33</b>	<b>«βαριά» συμπτώματα n=12</b>	<b>Τιμή-p</b>
<b><i>Crohn's Disease</i></b>			
<i>Συμπτώματα από το πεπτικό</i>	64.24 (7.17) <sup>a</sup> 67(43 – 70) <sup>b</sup>	47.15 (9.76) 45 (36 – 67)	<0.001
<i>Συστηματικά συμπτώματα</i>	30.55 (3.72) 31 (23 – 35)	18.85 (7.72) 18 (8 – 31)	<0.001
<i>Κοινωνική δραστηριότητα</i>	31.94 (5.07) 34 (13 – 35)	18.76 (8.58) 17 (7 – 34)	<0.001
<i>Συναισθηματική λειτουργία</i>	71.42 (8.87) 72 (49 – 84)	44.31 (11.05) 46 (26 – 66)	<0.001
<b><i>Ελκώδης κολίτις</i></b>	<b>n=58</b>	<b>n=11</b>	
<i>Συμπτώματα από το πεπτικό</i>	62.43 (5.99) <sup>a</sup> 64 (43 – 70)	42.64 (10.78) 42 (23 – 57)	<0.001
<i>Συστηματικά συμπτώματα</i>	29.86 (4.48) <sup>b</sup> 31 (20 – 35)	18.36 (6.53) 16 (10 – 32)	<0.001
<i>Κοινωνική δραστηριότητα</i>	31.53 (4.68) 34 (15 – 35)	19.82 (7.14) 21 (9 – 30)	<0.001
<i>Συναισθηματική λειτουργία</i>	66.12 (12.85) 68 (31 – 84)	40.82 (10.12) 43 (26 – 57)	<0.001

<sup>a</sup> Top row: μέση τιμή και τυπική απόκλιση σε παρένθεση

<sup>b</sup> Bottom row: δι' αμεση τιμή και εύρος σε παρένθεση

<sup>c</sup> τιμή p

Κατά την δεύτερη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου, οι ασθενείς έκαναν επίσης μια προσωπική εκτίμηση για το αν η κατάσταση τους ήταν καλύτερη, χειρότερη ή ίδια. Από τους ασθενείς αυτούς 31 δήλωσαν ότι ήταν στην ίδια κατάσταση (28) ή χειρότερα (3) και 15 ότι βελτιώθηκαν. Τα αποτελέσματα από την σύγκριση ανάμεσα στις δύο ομάδες φαίνονται στον Πίνακα 8 (δοκιμασία - t). Παρόμοια αποτελέσματα υπήρχαν και με την χρήση της Mann-Whitney δοκιμασίας- U.



**Πίνακας 8:** Διακριτική ικανότητα του IBDQ: σύγκριση ανάμεσα στους ασθενείς που παρέμειναν σταθεροί και σ' αυτούς που βελτιώθηκαν (με βάση την προσωπική τους εκτίμηση).

	<i>νόσος Crohn</i>	<i>ελκώδης κολίτιδα</i>
<i>Συμπτώματα από πεπτικό:</i>	p =0.008	p =0.006
<i>Συστηματικά συμπτώματα:</i>	p =0.017	p =0.001
<i>Συναισθηματική λειτουργία:</i>	p =0.002	p =0.002
<i>Κοινωνική δραστηριότητα:</i>	p =0.017	p =0.032

Δοκιμασία t

#### *A.5.3.3. Αξιοπιστία*

Σύμφωνα με την προσωπική τους εκτίμηση 28 ασθενείς παρέμειναν σταθεροί κατά το διάστημα ανάμεσα στην πρώτη και δεύτερη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου (CD n=14, UC n=14). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Όλες οι υποκατηγορίες του GR-IBDQ δεν παρουσίαζαν σημαντική διαφορά ανάμεσα στην πρώτη και τη δεύτερη φορά, τόσο με την χρήση δοκιμασίας- t, όσο και με την εφαρμογή της δοκιμασίας- Wilcoxon.

**Πίνακας 9:** Αξιοπιστία του IBDQ: συσχέτιση ανάμεσα στις δύο μετρήσεις στο διάστημα των 6-8 εβδομάδων.

IBDQ Intraclass	Αριθμός Τιμή-P	Αρχική μέση τιμή	Follow-up μέση τιμή	Μέση τιμή μέσω των τιμών	Διαφορά (δοκιμασία-t)	Τιμή-P συντελεστής (δοκιμασία-συσχέτισης)	
<b>Νόσος Crohn</b>							
<i>Συμπτώματα από</i>	14	64.50	65.29		-0.79	0.111	0.988 <0.001
<i>Πεπτικό</i>							
<i>Συστηματικά</i>	14	29.43	30.07		-0.64	0.097	0.993 <0.001
<i>Συμπτώματα</i>							
<i>Συναισθηματική</i>	14	69.86	70.36		-0.50	0.110	0.998 <0.001
<i>λειτουργία</i>							
<i>Κοινωνική</i>	14	31.07	31.29		-0.22	0.487	0.993 <0.001
<i>Δραστηριότητα</i>							
<b>Ελκώδης κολίτις</b>							
<i>Συμπτώματα από</i>	14	65.00	65.07		-0.07	0.905	0.940 <0.001
<i>Πεπτικό</i>							
<i>Συστηματικά</i>	14	31.64	31.86		-0.22	0.385	0.981 <0.001
<i>Συμπτώματα</i>							
<i>Συναισθηματική</i>	14	69.21	69.71		-0.50	0.088	0.998 <0.001
<i>Λειτουργία</i>							
<i>Κοινωνική</i>	14	33.71	33.64		0.07	0.671	0.986 <0.001
<i>Δραστηριότητα</i>							

#### A.5.3.4. Εναισθησία στην αλλαγή

Με βάση πάλι την προσωπική τους εκτίμηση για την γενική τους κατάσταση, 15 ασθενείς ανέφεραν ότι παρουσίασαν βελτίωση και 3 ότι παρουσίασαν επιδείνωση. Επειδή ο

αριθμός των ασθενών που παρουσίασαν επιδείνωση ήταν πολύ μικρός για να επιτρέψει ξεχωριστή ανάλυση, έγινε αντιστροφή της τιμής του ερωτηματολογίου ανάμεσα στις δύο μετρήσεις και οι ασθενείς αυτοί θεωρήθηκαν ως να παρουσίαζαν βελτίωση (89). Έτσι συνολικά 18 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση στην γενική τους κατάσταση και οι τιμές του ερωτηματολογίου ανάμεσα στην πρώτη και την δεύτερη συνέντευξη συγκρίθηκαν προκειμένου να μελετηθεί η ευαισθησία του GR-IBDQ στην αλλαγή. Στον Πίνακα 10 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την σύγκριση των δύο τιμών.

Πίνακας 10: Ευαισθησία στην αλλαγή του IBDQ: Τιμές στις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου στους ασθενείς που ανέφεραν διαφορά στην γενική κατάσταση τους ανάμεσα στην πρώτη και δεύτερη συνέντευξη.

	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	t	Τιμή-P (δίπλευρος)
Συμπτώματα από το πεπτικό	18	-12.611	9.989	-5.356	0.000
Συστηματικά συμπτώματα	18	-8.944	6.272	-6.049	0.000
Συναισθηματική λειτουργία	18	-15.388	13.912	-4.693	0.000
Κοινωνική δραστηριότητα	18	-7.333	7.276	-4.276	0.001

#### A.5.4. Συζήτηση

Οι ΙΦΕΝ είναι χρόνιες νόσοι του πεπτικού συστήματος με σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η ποιότητα ζωής αποτελεί μια σημαντική παράμετρο, όχι μόνο για χρήση σε κλινικές μελέτες, αλλά και στον θεραπευτικό χειρισμό του ασθενούς.

Αρχικά εφαρμόσαμε την παρακάτω διαδικασία για την μετάφραση του ερωτηματολογίου. Δύο γιατροί με ικανή εμπειρία στις ΙΦΕΝ και μία ασθενής με νόσο του Crohn έκαναν την πρώτη μετάφραση από τα Αγγλικά στα Ελληνικά, ενώ κατόπιν ένας επαγγελματίας μεταφραστής έκανε την δεύτερη μετάφραση (back translation) από τα Ελληνικά στα Αγγλικά. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από 27 ασθενείς με στόχο να διαπιστωθεί κατά πόσο ήταν κατανοητό και λειτουργικό. Η ηλικία και η κατανομή του φύλου στους ασθενείς αυτούς ήταν αντιπροσωπευτική του συνόλου των ασθενών που παρακολουθούνταν στην κλινική μας. Όπως και στην αρχική μελέτη σχεδιασμού του IBDQ (14), έτσι και στην δική μας δεν συμμετείχαν ασθενείς με ειλεοστομία, γιατί τα προβλήματα τους είναι διαφορετικά από αυτά του τυπικού ασθενούς με ΙΦΕΝ.

Σχετικά με την διαδικασία συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου επιλέξαμε την μέθοδο μέσω συνέντευξης, όπως στην αρχική μελέτη (14). Οι περισσότερες εθνικές μελέτες

στάθμισης του IBDQ έχουν χρησιμοποιήσει την μέθοδο της απ' ευθείας συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου από τον ασθενή, η οποία είναι φθηνή και ταχύτερη και επιπλέον επιτρέπει στον ασθενή να διατηρήσει την ανωνυμία του (14). Ωστόσο το πλεονέκτημα της συνέντευξης είναι ότι επιτρέπει να συμπληρωθούν περισσότερες ερωτήσεις. Δύο μελέτες έχουν ασχοληθεί με τις διαφορές ως προς τους δύο τρόπους συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου (συνέντευξη, απ'ευθείας από τον ασθενή). Καμία δεν αναφέρει σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο μεθόδους ως προς την μέση τιμή του IBDQ αν και στην πρώτη μελέτη (51) το μεσοδιάστημα ανάμεσα στις δύο διαδοχικές συμπληρώσεις του ερωτηματολογίου ήταν 45 min, ενώ στην δεύτερη δύο εβδομάδες (45).

Για την στάθμιση του νέου ερωτηματολογίου ήταν απαραίτητη η εκτίμηση της εγκυρότητας, της ικανότητας διάκρισης, της αξιοπιστίας και της ευαισθησίας σε αλλαγές (27,100).

Η εκτίμηση της εγκυρότητας του ερωτηματολογίου έγινε με βάση την συσχέτιση της Ελληνικής μετάφρασης του IBDQ (GR-IBDQ) με i) την συνολική τιμή του SF-36 ii) μια Οπτική Αναλογική Κλίμακα για την εκτίμηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς, iii) και με τους κλινικούς δείκτες βαρύτητας της νόσου. Υψηλότερη συσχέτιση παρατηρήθηκε στους ασθενείς με νόσο του Crohn σε σχέση με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και στις τρεις αυτές παραμέτρους. Το GR-IBDQ παρουσίασε υψηλή συσχέτιση με την Οπτική Αναλογική Κλίμακα και στις δύο νόσους, ενώ η συσχέτιση με το SF-36 ήταν αρκετά υψηλότερη στους ασθενείς με νόσο του Crohn. Τέλος παρόμοια συσχέτιση παρατηρήθηκε στις δύο νόσους σε ότι αφορά την βαρύτητα.

Το ερωτηματολόγιο ήταν ικανό να διακρίνει ανάμεσα σε ασθενείς που παρουσίαζαν «ήπια» συμπτώματα και αυτούς με «βαριά» συμπτώματα (τόσο με βάση την OAK για την εκτίμηση της γενικής κατάστασης, όσο και με βάση τους δείκτες βαρύτητας της νόσου). Και οι τέσσερις υποκατηγορίες του GR-IBDQ έδειξαν ικανοποιητική διακριτική ικανότητα. Στην συγκεκριμένη μελέτη ασχοληθήκαμε επίσης και με την πολυπαραγοντική ανάλυση σύγκρισης των δύο ομάδων με την μέθοδο της διακρίνουσας ανάλυσης (linear regression analysis). Η διακρίνουσα ανάλυση απέδειξε ότι οι υποκατηγορίες «συνασθηματική λειτουργία» και «κοινωνική δραστηριότητα» δεν έχουν σημαντική διακριτική ικανότητα.

Στους ασθενείς στους οποίους η δραστηριότητα της νόσου παρέμενε σταθερή ανάμεσα στην πρώτη και την δεύτερη συνέντευξη, με βάση την προσωπική τους εκτίμηση, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την τιμή του ερωτηματολογίου (τόσο με την δοκιμασία-t όσο και με την δοκιμασία- Wilcoxon ).

Η ευαισθησία του ερωτηματολογίου στην αλλαγή μετρήθηκε με την σύγκριση της τιμής στους ασθενείς που ανέφεραν, σύμφωνα με την προσωπική τους εκτίμηση αλλαγή στην γενική τους κατάσταση, ανάμεσα στην πρώτη και δεύτερη συνέντευξη. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν σε όλες τις τιμές και των τεσσάρων υποκατηγοριών

του ερωτηματολογίου. Αντιθέτως, όσοι ασθενείς δεν ανέφεραν αλλαγή στην γενική κατάσταση τους δεν παρουσίαζαν και σημαντικές διαφορές στις τιμές του ερωτηματολογίου ανάμεσα στην πρώτη και δεύτερη συνέντευξη.

Τα αποτελέσματα μας αυτά είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα που έχουν ανακοινωθεί και στις άλλες εθνικές μελέτες στάθμισης του IBDQ (43-49,89). Πράγματι σε όλες τις μελέτες μελέτες η δομική εγκυρότητα του IBDQ ήταν σημαντική και παρουσίαζε υψηλή συσχέτιση με όλες τα μη ειδικά ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν. Επιπλέον η συσχέτιση του ήταν σημαντική και με τους δείκτες ενεργότητας της νόσου και μάλιστα η συσχέτιση αυτή ήταν σημαντικότερη για τις υποκατηγορίες «συμπτώματα από το πεπτικό» και «συστηματικά συμπτώματα».

Συμπερασματικά, η Ελληνική μετάφραση του IBDQ αποδεικνύεται να παρουσιάζει επαρκή εγκυρότητα, διακριτική ικανότητα, αξιοπιστία και ευαισθησία στην αλλαγή. Είναι ένα ερωτηματολόγιο εύκολο, κατανοητό που δεν απαιτεί ιδιαίτερο χρόνο για την συμπλήρωση του. Όπως έχει προταθεί από παρόμοιες μελέτες σε άλλες χώρες, θα μπορούσε και στην Ελλάδα να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες ως αντικειμενικό εργαλείο σύγκρισης.

## **A.6 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, παραδοσιακά η παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΕΝ γινόταν με βάση κλινικά συμπτώματα, εργαστηριακές εξετάσεις καθώς και ενδοσκοπικές και ιστολογικές παραμέτρους. Ωστόσο, οι παράμετροι αυτές αποτυγχάνουν να αντικατοπτρίσουν με ακρίβεια τον τρόπο με τον οποίο ο ασθενής βιώνει την νόσο (36,37).

Μια πληρέστερη εκτίμηση θα μπορούσε να γίνει με τον συνδυασμό των μεθόδων αυτών με την αξιολόγηση της άποψης του ασθενούς σχετικά με την επίδραση που έχει η νόσος στην καθημερινή του ζωή (60).

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η εκτίμηση της ποιότητας ζωής σε μια ομάδα μη επιλεγμένων ασθενών με ΙΦΕΝ και η μελέτη της επίδρασης μιας σειράς επιδημιολογικών και κλινικών παραγόντων στην ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.

### **A.6.1. Μέθοδος**

#### *A.6.1.1. Ασθενείς*

Εκατόν πενήντα ένας μη-επιλεγμένοι ασθενείς με ΙΦΕΝ [διάγνωση σύμφωνα με τα κριτήρια Lennard-Jones (96)] μετείχαν στην μελέτη αυτή. Πριν από την ένταξη τους στην μελέτη όλοι οι ασθενείς έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση. Το 82% των ασθενών παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου και το 18% ήταν νοσηλεύόμενοι κατά την διάρκεια της μελέτης. Οι ασθενείς που δεν νοσηλεύονταν συμπλήρωναν το ερωτηματολόγιο κατά τις επισκέψεις παρακολούθησης, ενώ οι νοσηλεύόμενοι ασθενείς κατά τις δύο πρώτες ημέρες της νοσηλείας τους. Ασθενείς με κολοστομία δεν μετείχαν στην μελέτη.

Από τους 151 αρχικούς ασθενείς επτά (4.6%) αρνήθηκαν τελικά να συμμετάσχουν στην μελέτη και εννέα ασθενείς (6.0%) εξαιρέθηκαν από την μελέτη γιατί βρέθηκαν να δίνουν αντίθετες απαντήσεις σε παρόμοιες ερωτήσεις. Τελικά 135 ασθενείς συμπεριλήφθησαν στην μελέτη, 81 με ΕΚ και 54 με CD. Οι ασθενείς που εξαιρέθηκαν από την μελέτη συγκρίθηκαν με τους αντίστοιχους που εντάχθηκαν σ' αυτήν και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Παρόμοια δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα δημογραφικά στοιχεία που μελετήθηκαν και μεταξύ των ασθενών που παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία σε σύγκριση με αυτούς που νοσηλεύονταν. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 11.

**Πίνακας 11: Χαρακτηριστικά των ασθενών**

	<b>Crohn's disease</b>	<b>Ulcerative colitis</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>Συνολικός αριθμός ασθενών</b>	54	81	135
<b>Ηλικία, διάμεση έτη (εύρος)</b>	39 (16-84)	41 (21-84)	
<60	42 (77.5%)	62 (76.6%)	104(77.0%)
≥60	12(22.5%)	19 (23.4%)	31 (23.0%)
<b>Κάπνισμα</b>			
Μη-καπνιστές	20 (37.1%)	51 (62.9%)	71 (52.6%)
Πρώην καπνιστές	10 (18.5%)	17 (20.9%)	27 (20.0%)
Καπνιστές	24 (44.4%)	13 (16.2%)	37 (27.4%)
<b>Οικογενειακή κατάσταση</b>			
Έγγαμοι	38 (70.4%)	60 (74.1%)	98 (72.6%)
Άγαμοι	12 (22.2 %)	14 (17.3%)	26 (19.2%)
Διαζευγμένοι	1 (1.9%)	2 (2.5%)	3 (2.3%)
Χήροι-ες	3 (5.5%)	5 (6.1%)	8 (5.9%)
<b>Διάρκεια νόσου, έτη (μέση τιμή)</b>	6.5	8,4	
<b>Βαρύτητα νόσου</b>			
Ήπια συμπτώματα	42 (77.8%)	68 (84%)	110 (81.5%)
Βαριά συμπτώματα	12 (22.2%)	13 (16%)	25 (18.5%)
<b>Νοσηλεύόμενοι</b>	12 (22.2%)	12 (15%)	24 (17.8%)

#### *A.6.1.2. Εκτίμηση της ποιότητας ζωής*

Για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής χρησιμοποιήθηκε το μεταφρασμένο και σταθμισμένο στην Ελληνική γλώσσα, GR-IBDQ (89). Η συνολική τιμή του ερωτηματολογίου μπορεί να κυμαίνεται από 32 έως 224 (υψηλότερες τιμές αντανακλούν καλύτερη ποιότητα ζωής). Κατά την στάθμιση του ερωτηματολογίου στα Ελληνικά παρατηρήθηκε υψηλή συσχέτιση των επιμέρους τιμών όλων των υποκατηγοριών του GR-IBDQ με την βαρύτητα της νόσου (Spearman's  $r=-0.671$  έως  $-0.713$ , για τις τέσσερις επιμέρους υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου,  $p<0.001$  για όλες τις συσχετίσεις σε ασθενείς με CD,  $r=-0.611$  έως  $-0.644$ ,  $p<0.001$  για όλες τις συσχετίσεις σε ασθενείς με ΕΚ) καθώς επίσης και σημαντική επαναληψιμότητα μεταξύ δύο διαδοχικών συνεντεύξεων (Pearson Correlation Coefficient 0.98) (89). Μεταβολές στην μέση τιμή score του ερωτηματολογίου της τάξης των 16-30 βαθμών έχουν συσχετισθεί με αλλαγές στην θεραπεία. Στατιστικά σημαντικές διαφορές επίσης έχουν αναφερθεί μεταξύ ασθενών σε έξαρση και σε ύφεση (41,42,89)

Η ΣΥΠΖ εκτιμήθηκε επίσης με την χρήση ενός μη-ειδικού ερωτηματολογίου, του SF-36 (Short-Form Health Survey) (31,90-95). Το SF-36 είναι ένα γενικό ευρέως χρησιμοποιούμενο ερωτηματολόγιο, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί και σε Έλληνες ασθενείς (89). Στην μελέτη μας αυτή, έγινε πάλι τροποποίηση των οκτώ κατηγοριών του SF-36 στις αντίστοιχες τέσσερις του IBDQ (44,45,89). Και τα δύο ερωτηματολόγια συμπληρωνόταν από τον ασθενή κατά την διάρκεια της ίδιας επίσκεψης, κατόπιν συνέντευξης με έναν γιατρό, ο οποίος δεν ήταν ο θεράπων ιατρός των ασθενών.

#### *A.6.1.3. Εκτίμηση βαρύτητας της νόσου*

Η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου στους ασθενείς με CD γινόταν με βάση τον δείκτη Harvey-Bradshaw [Harvey-Bradshaw Index, HBI (8)]. Ο δείκτης αυτός εκτιμά ορισμένους παράγοντες προκειμένου να αξιολογήσει την βαρύτητα της νόσου οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν: την γενική κατάσταση του ασθενούς, την ύπαρξη κοιλιακού πόνου, των αριθμό των ημερήσιων κενώσεων και την ύπαρξη κοιλιακής μάζας. Στους ασθενείς με ΕΚ χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης Colitis Activity Index [CAI (35)]. Ο δείκτης αυτός περιλαμβάνει έξι συμπτώματα: γενική κατάσταση, κοιλιακή ευαισθησία, κοιλιακός πόνος, ή κράμπα, ακράτεια κοπράνων, ημερήσια ή νυκτερινή διάρροια καθώς και η ύπαρξη αίματος η βλέννης στα κόπρανα. Ο λόγος για τον οποίο επιλέξαμε αυτούς τους δείκτες εκτίμησης της βαρύτητας της νόσου είναι ότι βασίζονται αποκλειστικά στην εκτίμηση σημείων και συμπτωμάτων και δεν απαιτούν επεμβατικές τεχνικές. Η συνολική τιμή του CAI μπορεί να κυμαίνεται από 0 μέχρι 21 για τον CAI (35). Με βάση τους δείκτες αυτούς οι ασθενείς



ταξινομήθηκαν σε δύο κατηγορίες: «ήπια» συμπτώματα (τιμή 1-5 HBI για τους ασθενείς με CD και τιμή CAI λιγότερο από 10 για τους ασθενείς με EK) και «βαριά» συμπτώματα (τιμή HBI μεγαλύτερη του 5 για τους ασθενείς με CD και τιμή CAI περισσότερο από 10 για τους ασθενείς με EK) (34).

#### *A.6.1.4. Στατιστική ανάλυση*

Τα αποτελέσματα της περιγραφικής στατιστικής ανάλυσης περιγράφονται ως μέση τιμή (mean), τυπική απόκλιση (standart deviation), διάμεση τιμή (median) και εύρος (range). Οι στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών έγιναν είτε με χρήση της δοκιμασίας Pearson  $\chi^2$ -test (για ποσοστά), είτε με την δοκιμασία Student's t-test (για μέσες τιμές). Συγκρίσεις οι οποίες αφορούσαν δύο παράγοντες διάκρισης των ασθενών σε ομάδες έγιναν με την αμφίδρομο ανάλυση διασποράς (two-way analysis of variance) (101). Η ανεξάρτητη επίδραση που είχε στην ΣΥΠΖ, (είτε στις επιμέρους κατηγορίες του IBDQ, είτε στη συνολική τιμή) κάθε ένας από τους επιδημιολογικούς και κλινικούς παράγοντες που μελετήθηκαν εκτιμήθηκε με την πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (multiple linear regression analysis). Χρησιμοποιήθηκε βηματική εφαρμογή της μεθόδου με οπισθοδρομική αφαίρεση μεταβλητών (backward elimination of variables) (97). Η σχετική δυνατότητα των τεσσάρων υποκατηγοριών του IBDQ να διακρίνουν τους ασθενείς με «ήπια» συμπτώματα από αυτούς με «βαριά» μελετήθηκε με διακρίνουσα ανάλυση (discriminant analysis). Η επαναταξινόμηση των ασθενών στις δύο κατηγορίες βαρύτητας της νόσου έγιναν με την cross-validation (leaving-one-out) (102). Η μέθοδος αυτή παράγει αμερόληπτα αποτελέσματα επαναταξινόμησης. Κάθε στατιστική δοκιμασία συνοδεύεται από την αντίστοιχη τιμή p, τιμή p μικρότερη ή ίση με 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

#### **A.6.2. Αποτελέσματα**

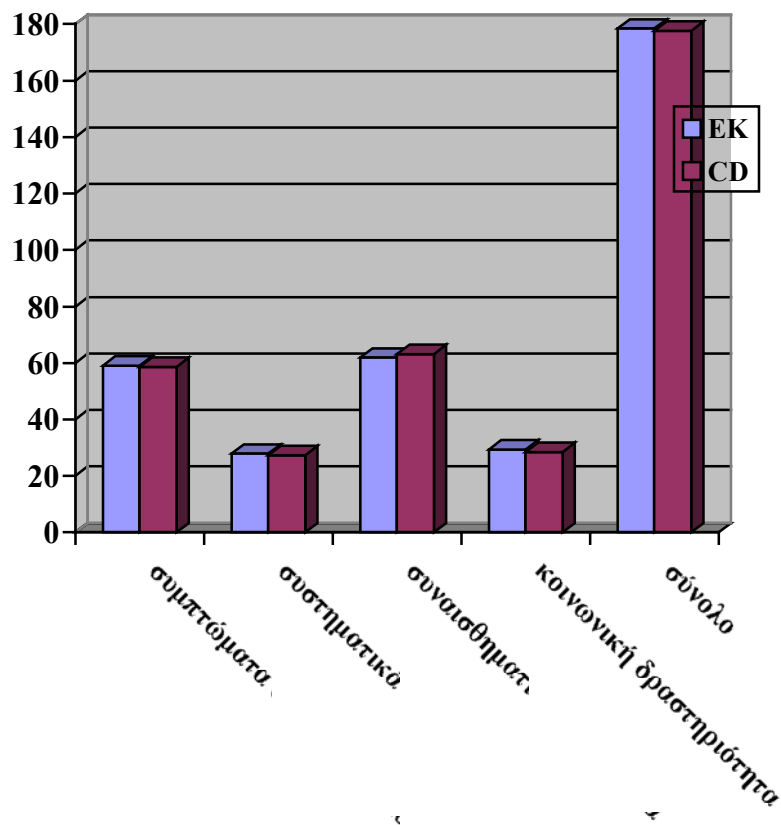
Σε ότι αφορά τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, υπήρχε μια επικράτηση των ανδρών στον συνολικό πληθυσμό (αναλογία ανδρών : γυναικών 1:0.63) και παρόμοια και σε κάθε ομάδα ασθενών ξεχωριστά (αναλογία ανδρών : γυναικών 1:0.76 στην EK, αναλογία ανδρών : γυναικών 1:0.46 στην CD). Το ποσοστό των γυναικών ασθενών ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της EK (43.2%), από ότι στην ομάδα της CD (31.5%), αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.17$ ). Η διάμεση ηλικία των ασθενών με EK δεν διέφερε σημαντικά ( $p=0.424$ ) από την αντίστοιχη των ασθενών με CD (διάμεση ηλικία 41 vs 39). Όπως ήταν αναμενόμενο (103-113) υπήρχε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες σε ότι αφορούσε τις καπνιστικές συνήθειες. Υπήρχε μια επικράτηση των μη-καπνιστών (62.3%)

και των πρώην καπνιστών (21.3%) στους ασθενείς με ΕΚ σε σύγκριση με τους ασθενείς με CD (37.8 % και 17.8% αντίστοιχα) ( $p=0.006$ ). Η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 8.4 έτη για τους ασθενείς με ΕΚ (εύρος 0.1-38.0 έτη) και 6.5 έτη για τους ασθενείς με CD (εύρος 0.2-30.0), μια διαφορά η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.187$ ). Η βαρύτητα της νόσου, όπως εκτιμήθηκε με βάση τον CAI για τους ασθενείς με ΕΚ και τον HBI για τους ασθενείς με CD, ήταν γενικά ήπια, με την πλειονότητα των ασθενών να παρουσιάζουν ήπια ή και καθόλου συμπτώματα. Η κατανομή μεταξύ ήπιων και βαριών περιστατικών ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες ( $p=0.386$ ).

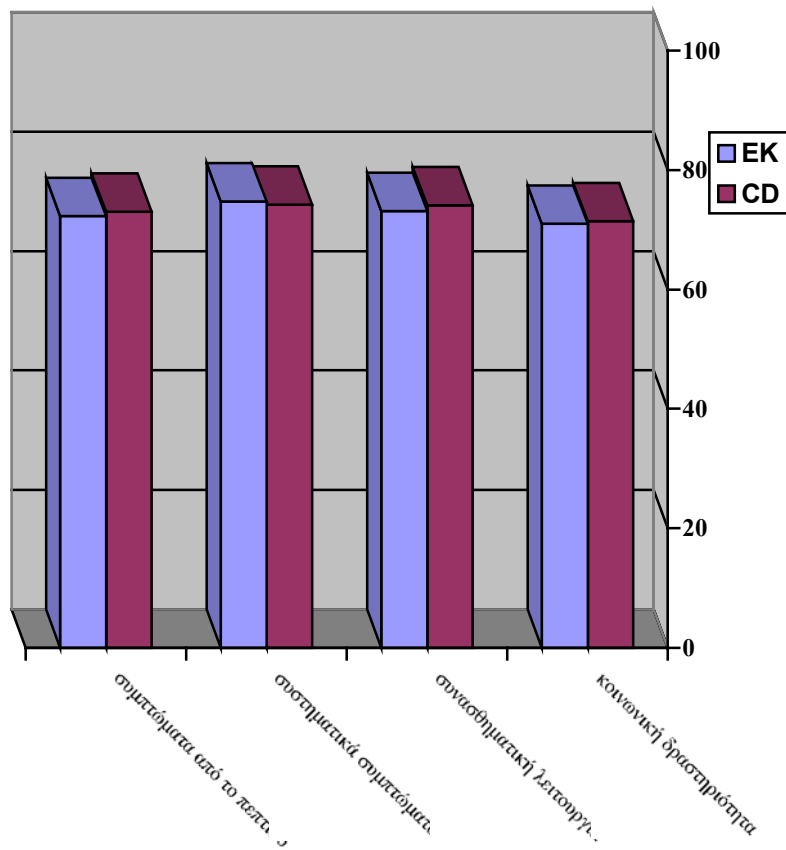
Η μέση τιμή του ερωτηματολογίου στους ασθενείς με ΕΚ (συνολική τιμή, total score) ήταν 178.5 (τυπική απόκλιση, standard deviation,  $SD=35.3$ ), ενώ για τους ασθενείς με CD οι αντίστοιχες τιμές ήταν 177.6 ( $SD=39.6$ ). Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.892$ ). Παρομοίως δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και σε καμία από τις τέσσερις υποκατηγορίες του IBDQ. Η συνολική τιμή, καθώς και οι τιμές των τεσσάρων υποκατηγοριών μαζί με την αντίστοιχη τιμή  $p$  για κάθε σύγκριση παρουσιάζονται στον πίνακα 12. Σχηματικά τα αντίστοιχα στοιχεία παρουσιάζονται στην εικόνα 1. Πολύ μικρό ποσοστό ασθενών και στις δύο ομάδες σημείωσε το μεγαλύτερο ή το μικρότερο δυνατό αποτέλεσμα στο ερωτηματολόγιο, με μόνη εξαίρεση την υποκατηγορία της κοινωνικής δραστηριότητας όπου το 48% των ασθενών πέτυχε τιμή 34 ή 35 (η μεγαλύτερη δυνατή τιμή είναι 35). Σε ότι αφορά το SF-36, η μέση τιμή του ερωτηματολογίου ήταν 72.7 για τους ασθενείς με ΕΚ και 73.7 για τους ασθενείς με CD, μια διαφορά η οποία δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0.808$ ). Παρομοίως δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών σε ότι αφορά όλες τις «τέσσερις» υποκατηγορίες του SF-36 (εικόνα 2).

**Πίνακας 12:** Συνολικές και επιμέρους τιμές του IBDQ (τυπική απόκλιση στην παρένθεση) σε ασθενείς με ΕΚ και CD.

	<b>Νόσος Crohn</b>	<b>Ελκώδης Κολίτις</b>	<b>Τιμή p</b>	<b>Σύνολο</b>
	(mean±SD)	(mean±SD)		(mean±SD)
<i>Συμπτώματα από το πεπτικό</i>	58.6 (11.2)	59.1 (10.4)	0.799	58.9 (10.7)
<b>Συστηματικά συμπτώματα</b>	27.3 (7.4)	27.9 (6.5)	0.592	27.7 (6.9)
<b>Συναισθηματική λειτουργία</b>	63.2 (15.9)	61.9 (15.4)	0.659	62.4 (15.6)
<b>Κοινωνική δραστηριότητα</b>	28.5 (8.1)	29.4 (7.1)	0.468	29.1 (7.5)
<b>Σύνολο</b>	177.6 (39.6)	178.4 (35.3)	0.892	178.1 (36.9)



**Εικόνα 1:** Συνολική τιμή και τιμές για τις επιμέρους υποκατηγορίες του IBDQ στις δύο κατηγορίες ασθενών. Τιμή p για όλες τις συγκρίσεις μη σημαντική.



**Εικόνα 2:** Συνολική και επιμέρους τιμές του SF-36 σε ασθενείς με EK και CD αντίστοιχα.

Τιμή p για όλες τις συγκρίσεις μη σημαντική.

Με βάση την ηλικία κατά την πρώτη διάγνωση, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο κατηγορίες, αυτούς με ηλικία κατά την πρώτη διάγνωση μικρότερη των 60 ετών και αυτούς με ηλικία ίση ή μεγαλύτερη των 60 ετών. Η μέση συνολική τιμή του IBDQ ήταν 178.13 (τυπική απόκλιση 37.9) για τους «νέους» ασθενείς και 174.80 (τυπική απόκλιση 33.0) για τους «ηλικιωμένους» ασθενείς. Τα αποτελέσματα της αμφίδρομης ανάλυσης διασποράς (two-way analysis of variance) με την ηλικία και την νόσο ως ανεξάρτητους παράγοντες παρουσιάζονται στον πίνακα 13.

**Πίνακας 13:** Σύγκριση της συνολικής και των επιμέρους τιμών των υποκατηγοριών του IBDQ μεταξύ των «νέων» (<60) και των «ηλικιωμένων» (>60) ασθενών με ΙΦΕΝ.

	<b>CD</b> (mean±SD)	<b>ΕΚ</b> (mean±SD)	<b>Νόσος*</b>	<b>Ηλικία*</b>	<b>Interaction*</b>
<b>Συμπτώματα από το πεπτικό</b>					
<60	57.73±11.7	60.06±10.4	0.406	0.741	NS
>60	61.27±9.1	54.92±9.9			
<i>Συστηματικά</i>					
<i>συμπτώματα</i>					
<60	26.90±7.8	28.30±6.4	0.815	0.801	NS
>60	28.27±5.9	26.14±7.1			
<b>Συναισθηματική λειτουργία</b>					
<60	61.00±16.6	62.14±15.4	0.205	0.391	NS
>60	69.54±9.7	59.57±14.6			
<b>Κοινωνική δραστηριότητα</b>					
<60	28.21±8.4	30.66±6.4	0.346	0.060	0.017
>60	29.09±7.2	23.50±8.1			
<i>Σύνολο</i>					
<60	173.76±41.5	181.04±35.3	0.318	0.888	NS
>60	188.18±29.4	164.28±32.8			

τιμή p για την διαφορά ανάμεσα στις δύο νόσους, τις ηλικιακές ομάδες, και την αλληλεπίδραση «ηλικιακής ομάδας-νόσου», όπως παρουσιάζονται από την αμφίδρομη ανάλυση διασποράς (two way analysis of variance).

NS: μη σημαντικό

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά την ποιότητα ζωής μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων, ούτε και όταν συγκρίθηκαν οι ηλικιακές ομάδες μεταξύ ασθενών με ΕΚ και CD. Μοναδική εξαίρεση αποτέλεσε η υποκατηγορία «κοινωνική δραστηριότητα» όπου οι ασθενείς μικρότερης ηλικίας παρουσίασαν σημαντικά καλύτερη τιμή σε σχέση με την ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών (29.7 vs 26.0 αντίστοιχα) και αυτή η διαφορά ήταν περισσότερο τονισμένη στην ομάδα ασθενών με ΕΚ, παρά στην ομάδα με CD (αλληλεπίδραση ηλικίας με νόσο  $p=0.017$ ). Παρόμοια δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά την εκτίμηση της ΣΥΠΖ με την χρήση του SF-36, μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων, με μόνη εξαίρεση ξανά την υποκατηγορία «κοινωνική δραστηριότητα» όπου οι «νέοι» ασθενείς παρουσίαζαν σημαντικά καλύτερες τιμές ( $p=0.008$ ).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ΣΥΠΖ μεταξύ καπνιστών ασθενών και μη-καπνιστών ή πρώην καπνιστών τόσο σε ασθενείς με ΕΚ, όσο και ασθενείς με CD.

Με βάση την διάρκεια της νόσου οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες: α) αυτούς που είχαν την νόσο για διάστημα μικρότερο του έτους, β) αυτούς που είχαν την νόσο από ένα έως πέντε έτη και τέλος γ) αυτούς που είχαν την νόσο περισσότερο από πέντε έτη (114). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων, τόσο στην ΕΚ, όσο και στην CD.

Από τους 135 ασθενείς που μετείχαν στην μελέτη, με βάση τους κλινικούς δείκτες βαρύτητας της νόσου, (CAI για την ΕΚ, HBI για την CD) 110 ασθενείς παρουσίαζαν «ήπια» ή «καθόλου» συμπτώματα και 25 «βαριά» συμπτώματα. Τα αποτελέσματα της αμφίδρομης ανάλυσης διασποράς με την χρήση της νόσου και της βαρύτητας της νόσου ως ανεξάρτητους παράγοντες παρουσιάζονται στον πίνακα 14.

**Πίνακας 14:** Σύγκριση της ΣΥΠΖ μεταξύ ασθενών με «ήπια» και «βαριά» συμπτώματα.

	CD (mean±SD)	EK (mean±SD)	Νόσος*	Βαρύτητα Νόσου*	Interaction*
<b>Συμπτώματα από το πεπτικό</b>					
ήπια	62.92±8.1	62.51±6.1			
βαριά	43.58±6.9	41.30±10.4	0.410	<0.001	NS
<b>Συστηματικά συμπτώματα</b>					
ήπια	30.71±3.3	30.00±4.3			
βαριά	15.50±5.6	17.46±6.3	0.524	<0.001	NS
<b>Συναισθηματική λειτουργία</b>					
ήπια	69.66±10.6	69.66±12.6			
βαριά	40.41±8.5	40.41±9.9	0.458	<0.001	NS
<b>Κοινωνική δραστηριότητα</b>					
ήπια	31.92±4.6	31.54±4.9			
βαριά	16.58±6.2	18.69±7.1	0.459	<0.001	NS
<i>Σύνολο</i>					
ήπια	195.21±21.6	190.05±22.7			
βαριά	115.83±21.8	117.76±25.7	0.750	<0.001	NS

\*τιμή p για την διαφορά ανάμεσα στις δύο νόσους, τις ομάδες βαρύτητας της νόσου, και την αλληλεπίδραση «νόσου-βαρύτητας νόσου», όπως παρουσιάζονται από την ανάλυση διπλής κατεύθυνσης.

NS: μη σημαντικό

Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρούνται μεταξύ των ασθενών με «ήπια» συμπτώματα και αυτών με «βαριά» τόσο στην συνολική τιμή του ερωτηματολογίου, όσο και στις επιμέρους υποκατηγορίες (οι ασθενείς με «ήπια» συμπτώματα παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές από αυτούς με «βαριά» συμπτώματα) και αυτή η διαφορά παρατηρήθηκε και στις δύο νόσους. Η μέση συνολική τιμή του GR-IBDQ ήταν 192 για τους ασθενείς με «ήπια» συμπτώματα και 116 για τους ασθενείς με «βαριά» συμπτώματα. Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν κατά την εκτίμηση της ΣΥΠΖ με την χρήση του SF-36. Η μέση συνολική τιμή του SF-36 ήταν 82.2 για τους ασθενείς με «ήπια» συμπτώματα και 70.6 για τους ασθενείς με «βαριά» συμπτώματα (p=0.001).

Η ανεξάρτητη επίδραση της ηλικίας, του φύλου, της βαρύτητας της νόσου, της διάρκειας της νόσου και του καπνίσματος στην ΣΥΠΖ, όπως αυτή εκτιμάται από την συνολική τιμή του GR-IBDQ αναλύθηκε με την τεχνική της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Η ανάλυση απέδειξε ότι μόνο η βαρύτητα της νόσου έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής, ενώ η απαλοιφή όλων των άλλων παραμέτρων δεν ήταν

σημαντική (p=0.945). Με βάση την ανάλυση φαίνεται ότι αν ένας ασθενής έχει μεταβολή στην βαρύτητα της νόσου τέτοια ώστε να περάσει από την ομάδα των «ήπιων» συμπτωμάτων σε αυτήν των «βαριών», τότε θα παρουσιάσει μια μέση μείωση στην τιμή της ΣΥΠΖ όπως αυτή μετράται από την συνολική τιμή του IBDQ κατά 87 μονάδες.

Η εφαρμογή της μεθόδου της διακρίνουσας ανάλυσης, για την διάκριση των ασθενών με «ήπια» συμπτώματα, από αυτούς με «βαριά» συμπτώματα, απέδειξε ότι μόνο δύο από τις τέσσερις υποκατηγορίες του GR-IBDQ έχουν αξιόλογη διακριτική ικανότητα (p<0.001). Αυτές οι υποκατηγορίες ήταν τα συμπτώματα από το πεπτικό και τα συστηματικά συμπτώματα. Η εκτίμηση της μεθόδου Fisher's linear discriminant test (LDF) ήταν:

$$LDF = - 25.637 + 0.241 * \text{συμπτώματα από το πεπτικό} + 0.544 * \text{συστηματικά συμπτώματα}$$

Χρησιμοποιώντας αυτότο δείκτη και έχοντας υπ' όψη ότι υψηλότερες τιμές του ερωτηματολογίου αντιπροσωπεύουν και καλύτερη ποιότητα ζωής, οι ασθενείς με LDF > 0 μπορούν να ταξινομηθούν στην ομάδα με «ήπια» συμπτώματα και αυτοί με LDF < 0 στην ομάδα με «βαριά» συμπτώματα. Πράγματι όπως φαίνεται και στον πίνακα 15, η ταξινόμηση των ασθενών σε «ήπια» και «βαριά» συμπτώματα που γινόταν με βάση την τιμή LDF, παρουσίαζε συμφωνία με την αντίστοιχη ταξινόμηση που γινόταν με βάση τους κλινικούς δείκτες σε ποσοστό που κυμαινόταν από 92% μέχρι 96%.

**Πίνακας 15 :** Επαναταξινόμηση των ασθενών ως προς την βαρύτητα της νόσου με βάση την μέθοδο της διακρίνουσας ανάλυσης.

	Προβλεπόμενη ταξινόμηση (με βάση την διακρίνουσα ανάλυση)		σύνολο
	ήπια	βαριά	
<b>Ταξινόμηση (με βάση τους κλινικούς δείκτες βαρύτητας της νόσου)</b>			
<b>ήπια</b>	<b>105</b>	<b>5</b>	<b>110</b>
<b>βαριά</b>	<b>2</b>	<b>23</b>	<b>25</b>
<b>ήπια (%)</b>	<b>95.5%</b>	<b>4.5%</b>	<b>100.0%</b>
<b>βαριά (%)</b>	<b>8.0%</b>	<b>92.0%</b>	<b>100.0%</b>

c. ποσοστό 94.8% των ασθενών επαναταξινομούνται σωστά με βάση την μέθοδο της διακρίνουσας ανάλυσης.



### A.6.3. Συζήτηση

Στην μελέτη μας η μέση συνολική τιμή του GR-IBDQ ήταν 178, πράγμα που σημαίνει ότι το δείγμα ασθενών που αναλύθηκε είχε ικανοποιητική ποιότητα ζωής (41,42,64). Θα ήταν ενδιαφέρον αν τα αποτελέσματα αυτά μπορούσαν να συγκριθούν με αντίστοιχα αποτελέσματα εκτίμησης ποιότητας ζωής σε άλλες χρόνιες νόσους, όπως π.χ. η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Δυστυχώς όμως δεν υπάρχουν τέτοια δημοσιευμένα αποτελέσματα που να αφορούν τον Ελληνικό πληθυσμό.

Η μελέτη αυτή επίσης επανεξέτασε την σχετική δυνατότητα που έχουν οι τέσσερις υποκατηγορίες του IBDQ, στο να διακρίνουν ασθενείς με «ήπια» ή με «βαριά» συμπτώματα. Η μέθοδος της διακρίνουσας ανάλυσης έδειξε ότι δύο μόνο από τις τέσσερις υποκατηγορίες έχουν σημαντική ικανότητα στο να διακρίνουν τις δύο ομάδες βαρύτητας της νόσου. Οι κατηγορίες αυτές ήταν τα συμπτώματα από το πεπτικό και τα συστηματικά συμπτώματα, ενώ η συναισθηματική λειτουργία και η κοινωνική δραστηριότητα δεν είχαν σημαντική διακριτική ικανότητα ( $p$ =μη σημαντικό). Αυτή είναι μια σημαντική παρατήρηση η οποία οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τουλάχιστον στους Έλληνες ασθενείς που μελετήθηκαν, η βαρύτητα της νόσου σχετίζεται με την ΣΥΠΖ μόνο σε ότι αφορά τα συμπτώματα από το πεπτικό και τα συστηματικά συμπτώματα. Οι άλλες δύο παράμετροι (συναισθηματική λειτουργία και κοινωνική δραστηριότητα) δεν προσφέρουν επιπλέον διακριτική ικανότητα και ίσως να αντανακλούν άλλες παραμέτρους διαφορετικές από την ΣΥΠΖ, όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση του ασθενούς ή το ψυχολογικό του profile. Αυτή είναι μια παρατήρηση η οποία είχε αναφερθεί και στην αρχική μελέτη στάθμισης του ερωτηματολογίου (89) και η οποία φαίνεται να επιβεβαιώνεται και σε αυτήν την μελέτη, πράγμα το οποίο αποτελεί μια περαιτέρω απόδειξη ότι η Ελληνική μετάφραση του IBDQ αποτελεί ένα αξιόπιστο εργαλείο.

Στον πίνακα 16, η συνολική και οι επιμέρους τιμές των υποκατηγοριών του IBDQ συγκρίνονται με αντίστοιχες τιμές που αναφέρονται σε παρόμοιες μελέτες στην Ολλανδία και στην Αγγλία (43,45). Η μελέτη μας (60) παρουσιάζει παρόμοια αποτελέσματα με την αντίστοιχη Αγγλική μελέτη (45), ενώ παρατηρείται σημαντική διαφορά από την αντίστοιχη Ολλανδική μελέτη (43) όπου αναφέρονται σημαντικά χαμηλότερες τιμές ΣΥΠΖ στους Ολλανδούς ασθενείς. Αρκετά αίτια θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν την διαφορά αυτή. Αρχικά μεθοδολογικές διαφορές, όπως π.χ. διαφορετικοί πληθυσμοί ασθενών ή διαφορετικές συνθήκες κάτω από τις οποίες οι ασθενείς συμπλήρωναν το ερωτηματολόγιο. Επιπλέον πολιτισμικές διαφορές ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς, όπως διαφορετικές συμπεριφορές ή προτεραιότητες θα μπορούσαν να αποτελέσουν ένα δεύτερο αίτιο. Τέλος η διαφορά αυτή θα

μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι στην Ολλανδική μελέτη επιλέχθηκαν προς ανάλυση περισσότεροι ασθενείς με «βαριά» συμπτώματα στον πληθυσμό του (60).

Πίνακας 16: Τιμές του IBDQ (συνολική και επιμέρους) οι οποίες ναφέρονται σε διάφορες μελέτες.

	<i>Συμπτώματα από το πεπτικό</i>	<i>Συστηματικά συμπτώματα</i>	<i>Συναισθηματική λειτουργία</i>	<i>Κοινωνική δραστηριότητα</i>	<i>Σύνολο</i>
	(mean±SD)	(mean±SD)	(mean±SD)	(mean±SD)	(mean±SD)
<b>De Boer et al (n=271)</b>	37.3±7.7	17.0±4.4	44.9±9.1	20.0±4.7	119.1±22.0
<b>Han et al (n=30)</b>	54.9±10.4	25.3±5.9	64.1±13.7	29.4±8.1	173.7±33.1
<b>Pallis et al (n=135)</b>	58.9±10.7	27.7±6.9	62.4±15.6	29.1±7.5	178.1±36.9

Είναι καλά τεκμηριωμένο σε αρκετές μελέτες ότι η βαρύτητα της νόσου έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής (10,43-47,49,56,89). Ασθενείς με «βαριά» συμπτώματα, όπως ήταν αναμενόμενο, παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρουσίαζαν «ήπια» συμπτώματα και η διαφορά αυτή παρατηρήθηκε σε όλες τις υποκατηγορίες του GR-IBDQ, τόσο στους ασθενείς με ΕΚ, όσο και στους ασθενείς με CD, αλλά και στον συνολικό πληθυσμό. Στους ασθενείς με υποτροπή («βαριά» συμπτώματα) οι υποκατηγορίες της συναισθηματικής λειτουργίας και της κοινωνικής δραστηριότητας ήταν αυτές που επηρεάζονταν περισσότερο. Αυτό αποδεικνύει ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ βιώνουν έντονα συναισθηματικά και κοινωνικά προβλήματα εξαιτίας της χρόνιας νόσου τους. Προφανώς, ένα τέτοιο ζήτημα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με την χρήση των κλινικών δεικτών βαρύτητας της νόσου μόνο. Ο Drossman και συν (10) απέδειξε, χρησιμοποιώντας ένα νοσο-ειδικό ερωτηματολόγιο το Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patients Concerns (RFIPC), ότι οι ασθενείς με CD παρουσιάζουν χειρότερη ΣΥΠΖ, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με ΕΚ. Αυτή η διαφορά αποδόθηκε στην βαρύτερη πορεία της CD, στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή που είναι συχνότερη στους ασθενείς αυτούς και η οποία παρουσιάζει περισσότερες παρενέργειες και στην συχνότερη ανάγκη για χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο στην μελέτη μας, εμείς δεν παρατηρήσαμε μια τέτοια διαφορά στην ΣΥΠΖ μεταξύ ασθενών με ΕΚ και CD, είτε αυτοί παρουσίαζαν «ήπια», είτε «βαριά» συμπτώματα. Αυτό βέβαια μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά εργαλεία (60). Στην μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε το IBDQ, το οποίο όπως έχει αναφερθεί είναι ένα ερωτηματολόγιο κυρίως

προσανατολισμένο στα συμπτώματα και την δραστηριότητα της νόσου, ενώ το RFIPC είναι κυρίως προσανατολισμένο στις ανησυχίες και τα άγχη των ασθενών.

Αν και οι ΙΦΕΝ προσβάλουν κυρίως νέα άτομα, ενίοτε εμφανίζονται και σε μεγαλύτερες ηλικίες (115,116). Αρκετές μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι η κλινική εικόνα μπορεί να διαφέρει μεταξύ ασθενών με μικρή και μεγάλη ηλικία διάγνωσης, ωστόσο τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα, με την κλινική εικόνα στους ηλικιωμένους ασθενείς να ποικίλει από εξαιρετικά ήπια, ως αρκετά σοβαρή (115-119) Μια διαφορετική κλινική πορεία μπορεί να έχει και σημαντικά διαφορετική επίδραση στην ΣΥΠΖ. Στην παρούσα μελέτη η μόνη διαφορά που παρατηρήθηκε μεταξύ «νέων» και «ηλικιωμένων» ασθενών αφορούσε την υποκατηγορία «κοινωνική δραστηριότητα», όπου οι ασθενείς >50 ετών παρουσίαζαν χειρότερες τιμές. Ωστόσο η διαφορά αυτή θα μπορούσε και να αποδοθεί σε συγκεκριμένα προβλήματα υγείας και κοινωνικής προσαρμογής των «ηλικιωμένων» ασθενών.

Είναι επίσης αποδεδειγμένο ότι οι συνήθειες καπνίσματος είναι διαφορετικές μεταξύ ασθενών με ΕΚ και CD. Το κάπνισμα έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης CD και μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΕΚ (113), ενώ έχει και σημαντική επίδραση στην κλινική πορεία της νόσου (103-113). Αν και το κάπνισμα έχει αναφερθεί ότι έχει διαφορετική επίδραση στην ΣΥΠΖ σε ασθενείς με «ήπια» συγκριτικά με ασθενείς με «βαριά» συμπτώματα (120) δεν παρατηρήσαμε τέτοια διαφορά στον δικό μας πληθυσμό μελέτης. Παρ' όλα αυτά περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να διευκρινιστεί πλήρως η επίδραση του καπνίσματος στην ΣΥΠΖ.

Οι διαφορές που παρατηρούνται στην ΣΥΠΖ μεταξύ ασθενών που πάσχουν από την νόσο σχετικά μικρό χρονικό διάστημα, σε σύγκριση με αυτούς που πάσχουν μεγάλο χρονικό διάστημα, ίσως να οφείλονται στις περισσότερες ανησυχίες που έχουν οι ασθενείς με πρόωμη διάγνωση (114). Οι ασθενείς που πάσχουν από την νόσο μεγάλο χρονικό διάστημα αναπτύσσουν μηχανισμούς προσαρμογής και έχουν καλύτερη ΣΥΠΖ, ιδιαίτερα αν δεν παρουσιάζουν συχνές υποτροπές (114). Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ΣΥΠΖ ανάμεσα στις τρεις ομάδες ασθενών που αφορούσαν την διάρκεια της νόσου (λιγότερο από ένα έτος, ένα ως πέντε έτη, περισσότερο από πέντε έτη). Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι είτε ότι οι Έλληνες ασθενείς που αναλύθηκαν δεν αναπτύσσουν μηχανισμούς προσαρμογής, είτε ότι στον συγκεκριμένο πληθυσμό που μελετήσαμε η συχνότητα των υποτροπών της νόσου ήταν τέτοια ώστε να επηρεάζει την ΣΥΠΖ για μεγάλα χρονικά διαστήματα και να μην επιτρέπει την ανάπτυξη των μηχανισμών αυτών.

Η πολλαπλή παλίνδρομη ανάλυση (multiple regression analysis) έδειξε ότι η βαρύτητα της νόσου αποτελεί το μόνο σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα που επηρεάζει την ΣΥΠΖ. Όλες οι άλλες παράμετροι οι οποίες μελετήθηκαν σ' αυτή την εργασία δεν έδειξαν σημαντική επίδραση. Αυτή είναι μια σημαντική παρατήρηση, η οποία οδηγεί στο συμπέρασμα ότι, στον Ελληνικό πληθυσμό τουλάχιστον, η βαρύτητα της νόσου παίζει έναν

σημαντικό ρόλο στην άποψη που ο ασθενής έχει για την ποιότητα της ζωής του. Αρκετές άλλες παράμετροι με σημαντική επίδραση στην κλινική εικόνα και πορεία της νόσου, όπως π.χ. το κάπνισμα, ή η ηλικία πρώτης διάγνωσης δεν έχουν σημαντική επίδραση στην ΣΥΠΖ.

Συμπερασματικά, είναι προφανές ότι οι ΙΦΕΝ έχουν σημαντική επίδραση στην ΣΥΠΖ Ελλήνων ασθενών αν και απ' ό,τι φαίνεται σε μικρότερο βαθμό από αυτόν που αναφέρεται σε ανάλογες μελέτες σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες, όπου χρησιμοποιήθηκε το ίδιο εργαλείο. Οι ασθενείς με «βαριά» συμπτώματα έχουν προφανώς περισσότερο επιβαρυμένη την ΣΥΠΖ. Οι υποκατηγορίες του GR-IBDQ «συμπτώματα από το πεπτικό» και «συστηματικά συμπτώματα» αποτελούν τους καθοριστικούς παράγοντες που διαμορφώνουν την ΣΥΠΖ του ασθενούς με ΙΦΕΝ.

## Βιβλιογραφία

1. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39(5):690-7.
2. Russel MG, Dorant E, Volovics A, Brummer RJ, Pop P, Muris JW et al. High incidence of inflammatory bowel disease in The Netherlands: results of a prospective study. The South Limburg IBD Study Group. *Dis.Colon Rectum* 1998;41(1):33-40.
3. Manousos ON, Giannadaki E, Mouzas IA, Tzardi M, Koutroubakis I, Skordilis P et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1996;8(9):893-8.
4. Manousos ON, Koutroubakis I, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Gourtsoyiannis N, Vlachonikolis IG. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Crete. Incidence over a 5-year period. *Scand.J.Gastroenterol.* 1996;31(6):599-603.
5. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manousos O, Pomonis E. Ulcerative colitis in Greece: course and prognostic factors in 413 consecutive patients. *Ital.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1997;29(3):285-6.
6. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manousos O, Nicolakis D, Kogevinas M. Clinical patterns of Crohn's disease in Greece: a follow-up study of 155 cases. *Digestion* 2000;61(2):121-8.
7. Verhoef MJ, Sutherland LR. Outpatient health care utilization of patients with inflammatory bowel disease. *Dig.Dis.Sci.* 1990;35(10):1276-80.
8. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1(8167):514.
9. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70(3):439-44.

10. Drossman DA, Patrick DL, Mitchell CM, Zagami EA, Appelbaum MI. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease. Functional status and patient worries and concerns. *Dig.Dis.Sci.* 1989;34(9):1379-86.
11. Drossman DA. Measuring quality of life in inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics.* 1994;6(6):578-80.
12. Garrett JW, Drossman DA. Health status in inflammatory bowel disease. Biological and behavioral considerations. *Gastroenterology* 1990;99(1):90-6.
13. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann.Intern.Med.* 1993;118(8):622-9.
14. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96(3):804-10.
15. Irvine EJ. Measuring quality of life: a review. *Scand.J.Gastroenterol.Suppl* 1996;221:5-7.
16. Higginson IJ, Carr AJ. Measuring quality of life: Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ* 2001;322(7297):1297-300.
17. Carr AJ, Gibson B, Robinson PG. Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ* 2001;322(7296):1240-3.
18. Bowling A. *Measuring Disease. A review of quality of life measurement scales.* Milton Keynes:Open University 1995.
19. Rosser RM. A history of the development of Health indices. In Smith GT, ed. *Measuring the social benefits of medicine.* London: Office of Health Economics. 1985.
20. Drossman DA. Psychosocial factors in gastrointestinal disorders. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and management.* 6th edition.Philadelphia; WB Saunders; 1998:69-79.
21. Greer S. The psychological dimension in cancer treatment. *Soc Sci.Med.* 1984;18(4):345-9.

22. Bullinger M, Anderson R, Cella D, Aaronson N. Developing and evaluating cross-cultural instruments from minimum requirements to optimal models. *Qual Life Res.* 1993;2(6):451-9.
23. Higginson IJ. Clinical terms, general practice, audit and outcomes, In: Delamothe T, ed. *Outcomes in clinical practice.* London: BMJ Books, 1994:28-39.
24. Stowers K, Hughes RA, Carr AJ. Information exchange between patients and health professionals: consultation styles of rheumatologists and nurse practitioners. *Arthritis Rheum* 1999;42 (suppl)(388S).
25. Maguire P, Walsh S, Jeacock J, Kingston R. Physical and psychological needs of patients dying from colo-rectal cancer. *Palliat.Med.* 1999;13(1):45-50.
26. Irvine EJ. Quality of life issues in patients with inflammatory bowel disease. *Am.J.Gastroenterol.* 1997;92(12 Suppl):18S-24S.
27. Pallis AG, Mouzas IA. Instruments for quality of life assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Dig.Liver Dis.* 2000;32(8):682-8.
28. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med.Care* 1981;19(8):787-805.
29. Ware JE, Brook RH, Davies-Avery A. Conceptualization and measurement of health for adults in health insurance study: model of health and methodology. Vol 1. Santa Monica CA. RAND CORPORATION 1980.
30. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R et al. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J.Chronic.Dis.* 1981;34(12):585-97.
31. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992;305(6846):160-4.
32. Ware JE, Jr. Standards for validating health measures: definition and content. *J.Chronic.Dis.* 1987;40(6):473-80.
33. Spilker B. *Guide to clinical trials.* New York. Raven Press 1991.

34. Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mantzaris G, Leontidis H, Giannadaki E, Mouzas I. Validation of the Greek version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. *Archives of Hellenic Medicine* 2001;18(3):297-302.
35. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N.Engl.J.Med.* 1994;330(26):1841-5.
36. Kjeldsen J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Assessment of disease severity and activity in inflammatory bowel disease. *Scand.J.Gastroenterol.* 1993;28(1):1-9.
37. Mallett SJ, Lennard-Jones JE, Bingley J, Gilon E. Colitis. *Lancet* 1978;2(8090):619-21.
38. Drossman DA, Leserman J, Li ZM, Mitchell CM, Zagami EA, Patrick DL. The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. *Psychosom.Med.* 1991;53(6):701-12.
39. Mitchell A, Guyatt G, Singer J, Irvine EJ, Goodacre R, Tompkins C et al. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *J.Clin.Gastroenterol.* 1988;10(3):306-10.
40. Irvine EJ. Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 1999;28(4):S23-S27.
41. Irvine EJ. Quality of Life--rationale and methods for developing a disease-specific instrument for inflammatory bowel disease. *Scand.J.Gastroenterol.Suppl* 1993;199:22-7.
42. Irvine EJ. Quality of Life--measurement in inflammatory bowel disease. *Scand.J.Gastroenterol.Suppl* 1993;199:36-9.
43. de Boer AG, Wijker W, Bartelsman JF, de Haes HC. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: cross-cultural adaptation and further validation. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1995;7(11):1043-50.
44. Russel MG, Pastoor CJ, Brandon S, Rijken J, Engels LG, van der Heijde DM et al. Validation of the Dutch translation of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ): a health-related quality of life questionnaire in inflammatory bowel disease. *Digestion* 1997;58(3):282-8.



45. Han SW, McColl E, Steen N, Barton JR, Welfare MR. The inflammatory bowel disease questionnaire: a valid and reliable measure in ulcerative colitis patients in the North East of England. *Scand.J.Gastroenterol.* 1998;33(9):961-6.
46. Lopez-Vivancos J, Casellas F, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Validation of the spanish version of the inflammatory bowel disease questionnaire on ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion* 1999;60(3):274-80.
47. Kim WH, Cho YS, Yoo HM, Park IS, Park EC, Lim JG. Quality of life in Korean patients with inflammatory bowel diseases: ulcerative colitis, Crohn's disease and intestinal Behcet's disease. *Int.J.Colorectal Dis.* 1999;14(1):52-7.
48. Hjortswang H, Jarnerot G, Curman B, Sandberg-Gertzen H, Tysk C, Blomberg B et al. Validation of the inflammatory bowel disease questionnaire in Swedish patients with ulcerative colitis. *Scand.J.Gastroenterol.* 2001;36(1):77-85.
49. Cheung WY, Garratt AM, Russell IT, Williams JG. The UK IBDQ-a British version of the inflammatory bowel disease questionnaire. development and validation. *J.Clin.Epidemiol.* 2000;53(3):297-306.
50. Vlachonikolis IG, Pallis AG, Mouzas IA. Improved validation of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and development of a short form in Greek patients. In press *Am J.Gastroenterol.* 2002.
51. Irvine EJ, Feagan BG, Wong CJ. Does self-administration of a quality of life index for inflammatory bowel disease change the results? *J.Clin.Epidemiol.* 1996;49(10):1177-85.
52. Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am.J.Gastroenterol.* 1996;91(8):1571-8.
53. Moser G, Tillinger W, Sachs G, Genser D, Maier-Dobersberger T, Spiess K et al. Disease-related worries and concerns: a study on out-patients with inflammatory bowel disease. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1995;7(9):853-8.
54. Farmer RG, Easley KA, Farmer JM. Quality of life assessment by patients with inflammatory bowel disease. *Cleve.Clin J.Med.* 1992;59(1):35-42.

55. Drossman DA, Li Z, Leserman J, Patrick DL. Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practice. *J.Clin Gastroenterol.* 1992;15(2):104-12.
56. Martin A, Leone L, Fries W, Naccarato R. Quality of life in inflammatory bowel disease. *Ital.J.Gastroenterol.* 1995;27(8):450-4.
57. Torrance GW, Thomas WH, Sackett DL. A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health Serv.Res.* 1972;7(2):118-33.
58. Detsky AS, McLaughlin JR, Abrams HB, L'Abbe KA, Whitwell J, Bombardier C et al. Quality of life of patients on long-term total parenteral nutrition at home. *J.Gen.Intern.Med.* 1986;1(1):26-33.
59. McLeod RS, Churchill DN, Lock AM, Vanderburgh S, Cohen Z. Quality of life of patients with ulcerative colitis preoperatively and postoperatively. *Gastroenterology* 1991;101(5):1307-13.
60. Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mouzas IA. Assessing health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease, in Crete, Greece. *BMC.Gastroenterol.* 2002;2(1):1.
61. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Korber J, Arck P, Dignass A et al. [Validation of the new German translation version of the "Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (SIBDQ)]. *Z.Gastroenterol.* 2000;38(4):277-86.
62. Hjortswang H, Strom M, Almeida RT, Almer S. Evaluation of the RFIPC, a disease-specific health-related quality of life questionnaire, in Swedish patients with ulcerative colitis. *Scand.J.Gastroenterol.* 1997;32(12):1235-40.
63. Nyman M, Hansson I, Eriksson S. Long-term immunosuppressive treatment in Crohn's disease. *Scand.J.Gastroenterol.* 1985;20(10):1197-203.
64. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994;106(2):287-96.

65. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N.Engl.J.Med.* 1994;331(13):836-41.
66. Singleton JW, Hanauer S, Robinson M. Quality-of-life results of double-blind, placebo-controlled trial of mesalamine in patients with Crohn's disease. *Dig.Dis.Sci.* 1995;40(5):931-5.
67. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, Abramovitch D, Sternberg A, Leichtmann G et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998;115(4):835-40.
68. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117(4):761-9.
69. Jeppesen PB, Langholz E, Mortensen PB. Quality of life in patients receiving home parenteral nutrition. *Gut* 1999;44(6):844-52.
70. Somerville KW, Langman MJ, Kane SP, MacGilchrist AJ, Watkinson G, Salmon P. Effect of treatment on symptoms and quality of life in patients with ulcerative colitis: comparative trial of hydrocortisone acetate foam and prednisolone 21-phosphate enemas. *Br.Med.J.(Clin Res.Ed)* 1985;291(6499):866.
71. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N.Engl.J.Med.* 2000;342(22):1627-32.
72. Robinson M, Hanauer S, Hoop R, Zbrozek A, Wilkinson C. Mesalamine capsules enhance the quality of life for patients with ulcerative colitis. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 1994;8(1):27-34.
73. Oakley JR, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, Weakley FL, Easley K et al. Complications and quality of life after ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Am J.Surg.* 1985;149(1):23-30.
74. Marcello PW, Roberts PL, Schoetz DJ, Jr., Collier JA, Murray JJ, Veidenheimer MC. Long-term results of the ileoanal pouch procedure. *Arch.Surg.* 1993;128(5):500-3.

75. Skarsgard ED, Atkinson KG, Bell GA, Pezim ME, Seal AM, Sharp FR. Function and quality of life results after ileal pouch surgery for chronic ulcerative colitis and familial polyposis. *Am J.Surg.* 1989;157(5):467-71.
76. Pemberton JH, Kelly KA, Beart RW, Jr., Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup DM. Ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Long-term results. *Ann.Surg.* 1987;206(4):504-13.
77. Pemberton JH. Surgery for ulcerative colitis. *Surg.Clin North Am* 1987;67(3):633-50.
78. McLeod RS, Churchill DN, Lock AM, Vanderburgh S, Cohen Z. Quality of life of patients with ulcerative colitis preoperatively and postoperatively. *Gastroenterology* 1991;101(5):1307-13.
79. Kohler LW, Pemberton JH, Zinsmeister AR, Kelly KA. Quality of life after proctocolectomy. A comparison of Brooke ileostomy, Kock pouch, and ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterology* 1991;101(3):679-84.
80. Sagar PM, Lewis W, Holdsworth PJ, Johnston D, Mitchell C, MacFie J. Quality of life after restorative proctocolectomy with a pelvic ileal reservoir compares favorably with that of patients with medically treated colitis. *Dis.Colon Rectum* 1993;36(6):584-92.
81. Kohler LW, Pemberton JH, Hodge DO, Zinsmeister AR, Kelly KA. Long-term functional results and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis and cholecystectomy. *World J.Surg.* 1992;16(6):1126-31.
82. Roy PH, Sauer WG, Beahrs OH, Farrow GM. Experience with ileostomies. Evaluation of long-term rehabilitation in 497 patients. *Am J.Surg.* 1970;119(1):77-86.
83. McLeod RS, Lavery IC, Leatherman JR, Maryland PA, Fazio VW, Jagelman DG et al. Factors affecting quality of life with a conventional ileostomy. *World J.Surg.* 1986;10(3):474-80.
84. Sjodahl R, Lemon E, Nystrom PO, Olaison G. Complications, surgical revision and quality of life with conventional and continent ileostomy. *Acta Chir Scand.* 1990;156(5):403-7.
85. Meyers S. Assessing quality of life. *Mt.Sinai J.Med.* 1983;50(2):190-2.
86. Cooper JC, Jones D, Williams NS. Outcome of colectomy and ileorectal anastomosis in Crohn's disease. *Ann.R.Coll.Surg.Engl.* 1986;68(5):279-82.

87. Pallis AG, Mouzas I, Vlachonikolis IG. The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. A review of its validation studies. Submitted to Digestion 2002.
88. MAPI Research Institute. Cultural adaptation of quality of life instruments. Qual Life Newslett 1997;18:10-1.
89. Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mouzas IA. Quality of life of Greek patients with inflammatory bowel disease. Validation of the Greek translation of the inflammatory bowel disease questionnaire. Digestion 2001;63(4):240-6.
90. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. Med.Care 1994;32(1):40-66.
91. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med.Care 1993;31(3):247-63.
92. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med.Care 1992;30(6):473-83.
93. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med.Care 1993;31(3):247-63.
94. Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, Buckingham JK, Russell IT. The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? BMJ 1993;306(6890):1440-4.
95. Ruta D, Garratt A, Abdalla M, Buckingham K, Russell I. The SF 36 health survey questionnaire. A valid measure of health status.. BMJ 1993;307(6901):448-9.
96. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. Scand.J.Gastroenterol.Suppl 1989;170:2-6.
97. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. Oxford, UK:Blackwell Scientific, 1994.
98. Mardia KV, Kent JT, Bibby JM. Multivariate analysis. London, Academic Press 1982.

99. Everit BS. *Statistical Methods in Medical Research*, ed 2. New York, Oxford University Press 1989.
100. Streiner DL, Norman Gr. Devising the items; In Streiner DL, Norman GR (eds): *Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development*. New York, Oxford University Press 1995:15-27.
101. Altman GD. *Practical statistics for medical research*. London, UK: Chapman and Hall 1991.
102. Lachebruch PA, Mickey MR. Estimation of error rates in discriminant analysis. *Technometrics* 1968;10:1-11.
103. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB. Cigarette smoking and ulcerative colitis: a case-control study. *Mayo Clin Proc* 1994;69(5):425-9.
104. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB, Evans AA, Kirsner JB. Cigarette smoking in Crohn's disease. *Am J.Gastroenterol.* 1989;84(1):31-3.
105. Jick H, Walker AM. Cigarette smoking and ulcerative colitis. *N.Engl.J.Med.* 1983;308(5):261-3.
106. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N.Engl.J.Med.* 1987;316(12):707-10.
107. Russel MG, Volovics A, Schoon EJ, van Wijlick EH, Logan RF, Shivananda S et al. Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflamm.Bowel.Dis.* 1998;4(3):182-6.
108. Langman MJ, Logan RF. Should patients with inflammatory bowel disease smoke? *Br.Med.J.(Clin Res.Ed)* 1984;288(6420):862.
109. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *Br.Med.J.(Clin Res.Ed)* 1984;289(6450):954-6.
110. Logan RF, Edmond M, Somerville KW, Langman MJ. Smoking and ulcerative colitis. *Br.Med.J.(Clin Res.Ed)* 1984;288(6419):751-3.
111. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke--a case-control study. *Gut* 1990;31(12):1377-81.

112. Fraga XF, Vergara M, Medina C, Casellas F, Bermejo B, Malagelada JR. Effects of smoking on the presentation and clinical course of inflammatory bowel disease. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1997;9(7):683-7.
113. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig.Dis.Sci.* 1989;34(12):1841-54.
114. Hjortswang H, Strom M, Almer S. Health-related quality of life in Swedish patients with ulcerative colitis. *Am.J.Gastroenterol.* 1998;93(11):2203-11.
115. Gupta S, Saverymuttu SH, Keshavarzian A, Hodgson HJ. Is the pattern of inflammatory bowel disease different in the elderly? *Age Ageing* 1985;14(6):366-70.
116. Akerkar GA, Peppercorn MA. Inflammatory bowel disease in the elderly. Practical treatment guidelines. *Drugs Aging* 1997;10(3):199-208.
117. Softley A, Myren J, Clamp SE, Bouchier IA, Watkinson G, de Dombal FT. Inflammatory bowel disease in the elderly patient. *Scand.J.Gastroenterol.Suppl* 1988;144:27-30.
118. Stonnington CM, Phillips SF, Melton LJ, III, Zinsmeister AR. Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community. *Gut* 1987;28(4):402-9.
119. Stonnington CM, Phillips SF, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. Prognosis of chronic ulcerative colitis in a community. *Gut* 1987;28(10):1261-6.
120. Russel MG, Nieman FH, Bergers JM, Stockbrugger RW. Cigarette smoking and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. South Limburg IBD Study Group. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1996;8(11):1075-81.

## **B. 1. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ**

### **Εισαγωγή**

Η εκτίμηση της ποιότητας της ιατρικής περίθαλψης που δέχονται οι ασθενείς έχει τον προφανή πρακτικό στόχο να βρεθούν τρόποι ώστε να βελτιωθούν οι παρεχόμενες υπηρεσίες. Μέχρι πρόσφατα βασιζόμασταν στην κρίση των εργαζομένων σε επαγγέλματα υγείας, κυρίως των γιατρών, για να εκτιμήσουμε την ποιότητα της ιατρικής περίθαλψης που δεχόταν οι ασθενείς. Για την εκτίμηση αυτή βασιζόμασταν στην μέτρηση διαφόρων δεικτών όπως η θνησιμότητα και η επίπτωση διαφόρων λοιμώξεων, χωρίς να υπάρχουν οργανωμένες και προγραμματισμένες προσπάθειες για την εκτίμηση αλλά και την βελτίωση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης.

Η εκτίμηση της ποιότητας της προσφερόμενης περίθαλψης είναι δυσχερής, επειδή επηρεάζεται από μια μεγάλη ποικιλία μεταβλητών, όπως η προσωπικότητα του ασθενούς, ο τρόπος με τον οποίο αυτός αντιμετωπίζει την ασθένεια, η κοινωνικοοικονομική του τάξη και άλλα. Η πολυπλοκότητα των διαφόρων συστημάτων υγείας, οι προσδοκίες των ασθενών ή πιθανών καταναλωτών ιατρικών υπηρεσιών, η ραγδαία ανάπτυξη νέων τεχνολογιών που εφαρμόζονται στο χώρο της υγείας και η αύξηση του κόστους που αυτές συνεπάγονται, αναπόφευκτα επηρεάζουν την ποιότητα περίθαλψης και την ανάγουν σε θέμα μεγάλου ενδιαφέροντος.

Οι δυνατότητες να αξιολογήσουμε σήμερα την ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης έχουν σημαντικά αυξηθεί. Οι ίδιοι οι γιατροί ενδιαφέρονται να έχουν πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα των διαφόρων μορφών περίθαλψης που προσφέρουν. Εργοδότες, ασφαλιστικές εταιρίες, αλλά και ασφαλισμένοι δείχνουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον σχετικά με την ποιότητα περίθαλψης (1). Στις Η.Π.Α. αρκετοί οργανισμοί και ιατρικοί σύλλογοι όπως η American Medical Association, η Health Care Financing Administration και η Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations έχουν ξεκινήσει προγράμματα με στόχο την συνεργασία μεταξύ των νοσηλευτικών ιδρυμάτων, ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης (2,3). Παράλληλα και στην Ευρώπη υπάρχει μεγάλη κινητικότητα σχετικά με το θέμα της ποιότητας περίθαλψης. Υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, αλλά και εθνικών κυβερνήσεων γίνεται μια προσπάθεια για τον έλεγχο της ποιότητας της περίθαλψης που παρέχεται από οργανισμούς και εθνικά συστήματα υγείας. Ταυτόχρονα μείζον θέμα αποτελεί και η συνεχής βελτίωση της ποιότητας των παρεχομένων υπηρεσιών (continuous quality improvement) (πίνακας 17) (4-9).



**Πίνακας 17:** Οργανισμοί οι οποίοι ασχολούνται με την εκτίμηση και βελτίωση της ποιότητας περίθαλψης

---

**Οργανισμός**

---

**Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations (JCAHO)**

**National Committee for Quality Assurance (NCQA)**

**The American Medical Accreditation Program (AMAP)**

**The American Accreditation Health Care Commission/Utilization Review Accreditation Commission (AAHC/URAC)**

**Accreditation Association for Ambulatory Healthcare (AAAHC)**

**Foundation for Accountability (FACCT)**

**Health Care Financing Organization (HCFO)**

**Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)**

---

Η εκτίμηση της ποιότητας αγαθών ή υπηρεσιών, δεν είναι κάποια καινούργια δραστηριότητα. Στη βιομηχανία έχουν δοκιμαστεί από τις αρχές του αιώνα διάφορες μέθοδοι προκειμένου να καθοριστεί ο βαθμός της ποιότητας και να ακολουθήσουν παρεμβάσεις, όπου αυτές κρινόταν αναγκαίες για την βελτίωση της (έλεγχος ποιότητας, quality control).

Στον χώρο της περίθαλψης, η ποιότητα αναγνωρίστηκε ως ουσιώδες συστατικό της υγείας. Υποστηρίχθηκε ότι οι οργανισμοί παροχής υπηρεσιών υγείας πρέπει να καλύπτουν όλες τις ανάγκες του πληθυσμού. Η ποιοτική περίθαλψη χαρακτηρίστηκε ως η «παροχή όλων των αναγκαίων υπηρεσιών της σύγχρονης ιατρικής επιστήμης σύμφωνα με τις ανάγκες των ανθρώπων» (10). Σε μια δεύτερη περίπτωση η ποιοτική περίθαλψη ορίστηκε ως «αυτή όπου η ιατρική φροντίδα είναι διαθέσιμη, αποδεκτή, περιεκτική συνεχής, τεκμηριωμένη» (11) ή η περίθαλψη που είναι «αποτελεσματική, επαρκής, ισότιμη, εύκολα προσβάσιμη, αποδεκτή και σχετική με τις ανάγκες του πληθυσμού» (12). Το 1980 ο A. Donabedian, χαρακτήρισε ως περίθαλψη υψηλής ποιότητας την περίθαλψη «η οποία αναμένεται να μεγιστοποιήσει την βελτίωση που παρουσιάζεται συνολικά στην εικόνα του ασθενούς» (13). Ωστόσο, όπως προσθέτει ο ίδιος το 1988, «διαφορετικές προσεγγίσεις είναι και αναμενόμενες, αλλά και αποδεκτές, εξαρτώνται δε από την θέση μας στο σύστημα παροχής υπηρεσιών υγείας καθώς και από το μέγεθος των ευθυνών μας» (14). Άλλοι αναφέρουν ότι η ποιότητα περίθαλψης σχετίζεται με «την έκταση στην οποία τα οφέλη επιτυγχάνονται κάτω από επιθυμητές καταστάσεις φροντίδας και με λογικούς περιορισμούς στο κόστος» (15). Αλλού, ως ποιοτική περίθαλψη ονομάζουν «την αποτελεσματική φροντίδα που βελτιώνει την κατάσταση υγείας και ικανοποιεί τον πληθυσμό στα πλαίσια των πόρων που η κοινωνία διαθέτει για την υγεία» (16). Παρά τις εννοιολογικές διαφορές που παρατηρούνται στους

διάφορους ορισμούς, κοινό σημείο είναι η επίτευξη του «αρίστου», του καλύτερου δυνατού αποτελέσματος ως προς την περίθαλψη του ασθενούς, με βάση τις δεδομένες συνθήκες.

Έναν κοινά αποδεκτό ορισμό έδωσε το Συμβούλιο Ιατρικών Υπηρεσιών της Αμερικανικής Ιατρικής Εταιρείας (American Medical Association) (17). Σύμφωνα μ' αυτόν, "υψηλής ποιότητας περίθαλψη είναι η περίθαλψη η οποία συμβάλλει σημαντικά στην βελτίωση ή στην παράταση της ζωής του ασθενούς". Ως υψηλής ποιότητας περίθαλψη θεωρείται αυτή που οδηγεί σε ευνοϊκή έκβαση της νόσου. Υποστηρίζεται ότι, αν δεν ληφθούν υπ' όψη παράγοντες άσχετοι με την ποιότητα της περίθαλψης, οι οποίοι όμως μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση της νόσου (π.χ. ηλικία, φύλο, περιβάλλον ζωής και εργασίας, βαρύτητα της νόσου), η θετική έκβαση της νόσου σχετίζεται με τον βαθμό στον οποίο οι γιατροί συνδύασαν την επαγγελματική τους ικανότητα και δεξιότητα με τις υπάρχουσες τεχνολογικές υποδομές, προς όφελος του ασθενούς (17).

Έχει υποστηριχθεί ότι για να χαρακτηριστεί ως υψηλής ποιότητας η ιατρική περίθαλψη θα πρέπει να πληρεί τα παρακάτω κριτήρια:

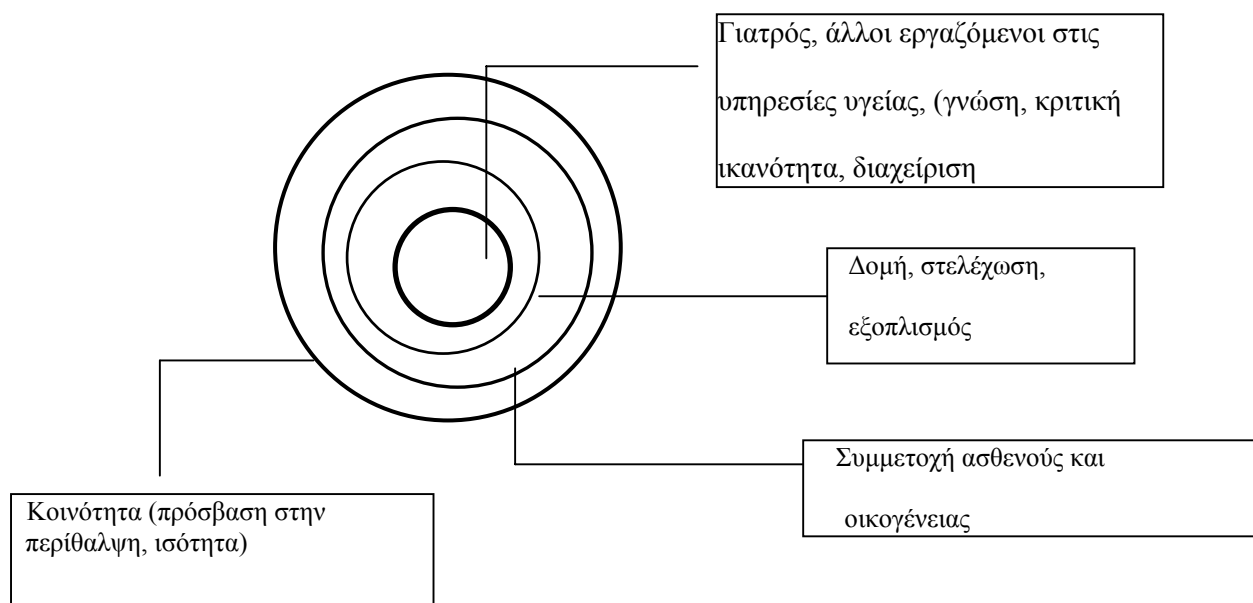
- Να οδηγεί σε σημαντική βελτίωση την σωματική και φυσική κατάσταση, την νοητική και συναισθηματική λειτουργία του ασθενούς.
- Να προωθεί την υγεία και να προλαμβάνει την νόσο ή την αναπηρία, καθώς και να οδηγεί στην πρόωπη διάγνωση και αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών.
- Να παρέχεται χωρίς καθυστερήσεις, για όσο χρονικό διάστημα απαιτείται και χωρίς αδικαιολόγητες παρατάσεις.
- Να ενθαρρύνει την συμμετοχή του ασθενούς στην λήψη αποφάσεων και στην θεραπεία του.
- Να βασίζεται σε σύγχρονα ιατρικά δεδομένα και στην σωστή χρήση όλων των ιατρικών τεχνολογικών δυνατοτήτων.
- Να σέβεται την αγωνία και το άγχος που μπορεί να προκαλέσει η νόσος στον ασθενή.
- Να διατηρεί μια βάση δεδομένων με επαρκείς πληροφορίες στον ατομικό φάκελο του ασθενούς, ώστε να υπάρχει συνέχεια στην περίθαλψη.

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια μπορεί να υπάρξει ένα πλαίσιο για την ανάπτυξη οργανωμένων προγραμμάτων εκτίμησης της ποιότητας περίθαλψης (17-19).

## **B.1. Προσπάθειες καθορισμού της ποιότητας**

Είναι προφανές ότι η ποικιλία των ορισμών άλλα και η πολυπλοκότητα ορισμένων εξ αυτών, μπορεί να δημιουργήσει σύγχυση. Στα παρακάτω θα προσπαθήσουμε να καθορίσουμε με μεγαλύτερη σαφήνεια την έννοια της ποιότητας στην περίθαλψη.

Παρατηρούμε ότι ο ορισμός και η έννοια της ποιότητας αλλάζει ανάλογα με την θέση του καθενός στο σύστημα παροχής υπηρεσιών υγείας και ανάλογα με το μέγεθος των ευθυνών του (14). Οι διαφορετικές αυτές προσεγγίσεις και τα διαφορετικά επίπεδα στα οποία η ποιότητα μπορεί να εκτιμηθεί, θα μπορούσαν να παρασταθούν σχηματικά με ένα σύστημα ομόκεντρων κύκλων. (Εικόνα 3)



**Εικόνα 3 :** Προσεγγίσεις υπό τις οποίες μπορεί να εκτιμηθεί η ποιότητα περίθαλψης.

Στον κεντρικό κύκλο τοποθετείται ο γιατρός του οποίου η ευθύνη για την ποιότητα περίθαλψης είναι και η μεγαλύτερη. Η ευθύνη του γιατρού για την ποιότητα της περίθαλψης μπορεί να χωριστεί σε δύο σκέλη : το «τεχνικό» και το διαπροσωπικό.

Η διασφάλιση της ποιότητας στο «τεχνικό» σκέλος εξαρτάται α) από τις γνώσεις του γιατρού, β) από την κριτική ικανότητα που διαθέτει για να καταλήξει στη σωστή διάγνωση και γ) από τις δυνατότητες που έχει ώστε να εφαρμόσει την σωστή θεραπευτική στρατηγική. Η ποιότητα της περίθαλψης που εφαρμόστηκε κρίνεται σε σύγκριση με την «άριστη» περίθαλψη. Ως «άριστη» περίθαλψη ορίζεται αυτή που κατά κοινή αποδοχή οδηγεί στην μεγαλύτερη δυνατή βελτίωση της γενικής κατάστασης του ασθενούς. Με άλλα λόγια, η ποιότητα της περίθαλψης κρίνεται με βάση το βαθμό στον οποίο επιτεύχθηκαν αυτά που η σύγχρονη ιατρική επιστήμη και τεχνολογία επιτρέπουν.

Η ιατρική ευθύνη ως προς τον χειρισμό της *διαπροσωπικής σχέσης* μεταξύ γιατρού και ασθενούς είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό ζήτημα. Μέσω της διαπροσωπικής σχέσης ο

ασθενής προσφέρει τις πληροφορίες που είναι απαραίτητες στο γιατρό για να καταλήξει σε διάγνωση, αλλά και όλα τα αναγκαία δεδομένα για την επιλογή της πλέον κατάλληλης στρατηγικής για την θεραπεία-περίθαλψη. Επιπλέον ο γιατρός προσφέρει στον ασθενή σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την φύση της νόσου και την αντιμετώπιση της και ενθαρρύνει τον ασθενή ώστε αυτός να συμμετέχει ενεργά στην περίθαλψή του. Ουσιαστικά δηλαδή η διαπροσωπική σχέση είναι το «όχημα» μέσω του οποίου εφαρμόζεται, αλλά και από το οποίο εξαρτάται, η επιτυχία που «τεχνικού» σκέλους της περίθαλψης (14).

Η επόμενη οπτική γωνία υπό την οποία θεωρούμε την ποιότητα περίθαλψης, είναι η *υποδομή των υπηρεσιών υγείας*, ο εξοπλισμός σε πρόσωπα και μέσα, με λίγα λόγια οι «ευκολίες» που μπορεί να μας προσφέρει το σύστημα υγείας. Η πλήρης επάνδρωση των υπηρεσιών υγείας, η επαρκής εκπαίδευση και εξειδίκευση του προσωπικού που παρέχει τις υπηρεσίες αφ' ενός και η ύπαρξη όλων των μέσων της σύγχρονης βιοτεχνολογίας (εργαστηριακός εξοπλισμός, σύγχρονα διαγνωστικά και θεραπευτικά μέσα) αποτελούν βασικά συστατικά της ποιοτικής περίθαλψης (14). Η σωστή διαμόρφωση του χώρου, η άνεση, η καθαριότητα, η ησυχία ανατακλούν τον σεβασμό της προσωπικότητας του ασθενούς και συμβάλλουν ουσιαστικά σε μια περίθαλψη υψηλής ποιότητας. Στην περίπτωση των ιδιωτικών ιατρείων όλα αυτά αποτελούν αποκλειστική ευθύνη του γιατρού, ο οποίος πρέπει να φροντίζει για την εξασφάλιση τους. Στην περίπτωση των δημόσιων οργανισμών υγείας η ευθύνη για την ύπαρξη όλων των παραπάνω βαραίνει κυρίως τους υπεύθυνους για την διαμόρφωση και την άσκηση της πολιτικής της υγείας, τόσο σε περιφερικό, όσο και σε κεντρικό επίπεδο.

Στην επόμενη οπτική γωνία για την εκτίμηση της ποιότητας της περίθαλψης, κάνουμε ένα σημαντικό άλμα. Μέχρι εδώ θεωρούσαμε την ποιότητα της περίθαλψης σε σχέση με την ευθύνη αυτών που ασχολούνται με την παροχή της. Τώρα καλείται και ο ίδιος ο ασθενής να αναλάβει ένα ποσοστό της ευθύνης σχετικά με την ποιότητα της περίθαλψης του. Όπως αναφέραμε και παραπάνω, η εφαρμογή της στρατηγικής για την θεραπεία-περίθαλψη που επιλέγει ο γιατρός εξαρτάται από την ποιότητα της διαπροσωπικής σχέσης και επαφής μεταξύ γιατρού και ασθενούς. Μ' αυτήν την παραδοχή γίνεται φανερό ότι καλείται και *ο ασθενής*, αλλά και *τα μέλη της οικογένειας του* να αναλάβουν ένα ποσοστό της ευθύνης σχετικά με την ποιότητα της περίθαλψης τους. Ο τρόπος με τον οποίο κάθε ασθενής αντιμετωπίζει την νόσο, αλλά και ο τρόπος με τον οποίο το οικογενειακό του περιβάλλον του συμπαραστέκεται είναι διαφορετικός σε κάθε περίπτωση. Η στάση αυτή του ασθενούς και του περιβάλλοντός του μπορεί να επηρεάζει τις διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις του γιατρού και με τον τρόπο αυτό και την ποιότητα της παρεχομένης περίθαλψης.

Υπάρχει τέλος, μια ακόμα προσέγγιση στο θέμα της ποιότητας της περίθαλψης. Αυτή σχετίζεται με την παροχή περίθαλψης στην *κοινότητα ως σύνολο*, δηλαδή με την κοινωνικοοικονομική κατανομή της ποιοτικής περίθαλψης μέσα στην κοινότητα (20). Με

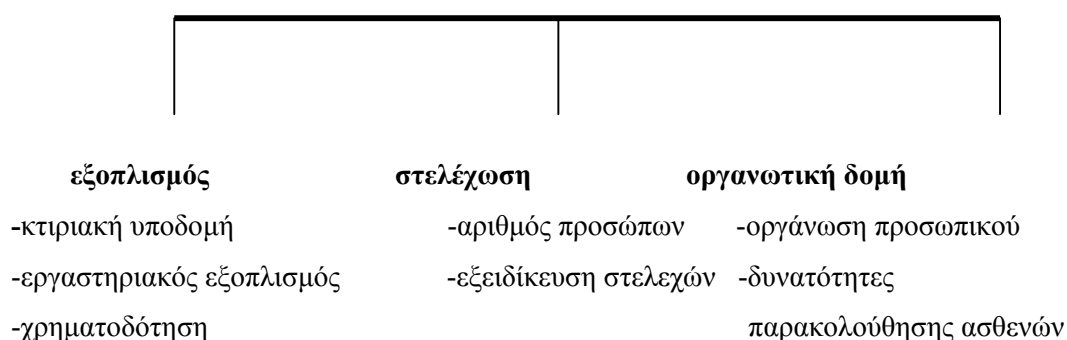
άλλα λόγια, μελετάμε αν έχουν όλα τα άτομα μιας κοινωνίας την ίδια δυνατότητα πρόσβασης στους φορείς παροχής υπηρεσιών υγείας. Αν και μετά την πρόσβαση απολαμβάνουν όλοι υπηρεσίες του ίδιου επιπέδου και όχι υψηλότερες ή χαμηλότερες. Προφανώς, από τον τρόπο λειτουργίας των οργανισμών υγείας αλλά και από τους εργαζομένους σ' αυτούς εξαρτάται κυρίως η προσφορά ποιοτικής περίθαλψης στην κοινωνία ως σύνολο. Ωστόσο υπάρχουν άλλοι παράγοντες κοινωνικοπολιτικής φύσης (οργάνωση συστήματος υγείας, κοινωνική πολιτική και κοινωνική μέριμνα) όπου κατά τεκμήριο δεν μπορούν να παρέμβουν τα επί μέρους άτομα παρά υπό ειδικές συνθήκες (20).

### **B.1.1. Δομή – Θεραπευτική στρατηγική – Έκβαση**

Οι πληροφορίες στις οποίες θα βασιστούμε για να εκτιμήσουμε την ποιότητα της περίθαλψης προέρχονται από τρεις βασικές κατηγορίες: α) την δομή και την οργάνωση της υπηρεσίας υγείας, β) την διαδικασία εφαρμογής της περίθαλψης και τέλος γ) την έκβαση της νόσου (13,21-29).

Η *δομή* αναφέρεται στα χαρακτηριστικά και την οργάνωση της υπηρεσίας που παρέχει περίθαλψη (Εικόνα 4). Στον ορισμό αυτό περιλαμβάνεται ο εξοπλισμός (εργαστηριακός εξοπλισμός, σύγχρονα μέσα, χρηματοδότηση), η στελέχωση (επαρκής αριθμός προσώπων, εξειδίκευση, συνεχιζόμενη εκπαίδευση) και τέλος η οργανωτική δομή (οργάνωση προσωπικού, ευκολία διακίνησης των ασθενών, δυνατότητες παρακολούθησης των ασθενών) (14,23).

#### **Δομή**



**Εικόνα 4:** Έννοια της δομής στην εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης.

Η *θεραπευτική στρατηγική* αφορά το σύνολο των ενεργειών από την πλευρά του γιατρού, προκειμένου να παράσχει ποιοτική περίθαλψη (διαγνωστική μεθοδολογία, εξετάσεις που ζητήθηκαν, θεραπεία που προτάθηκε). Επιπλέον περιλαμβάνει τις ενέργειες του ασθενούς στην αναζήτηση και αποδοχή περίθαλψης (14,23).

Τέλος, η *έκβαση της νόσου* αντανακλά την αλλαγή στην κατάσταση της υγείας που ήταν αποτέλεσμα της περίθαλψης που εφαρμόστηκε. Η αλλαγή αυτή μπορεί να έχει επισυμβεί είτε στον μεμονωμένο ασθενή είτε και σε μια ολόκληρη κοινότητα (ύφεση ενός συμπτώματος σε συγκεκριμένο ασθενή, μείωση της επίπτωσης κάποιας νόσου ή μείωση της θνησιμότητας σε έναν πληθυσμό) (14,23). Με την ευρύτερη έννοια, μπορούν επίσης να θεωρηθούν αποτέλεσμα μιας ποιοτικής περίθαλψης αλλαγές στην γνώση ή την συμπεριφορά ενός ασθενούς ή μιας κοινότητας οι οποίες προάγουν την υγεία, (14).

Η προσέγγιση αυτή της ποιότητας μέσω των τριών κατηγοριών που αναφέρθηκε παραπάνω πράγματι έχει νόημα: σωστή δομή μιας υπηρεσίας υγείας αυξάνει τις πιθανότητες για σωστή θεραπευτική στρατηγική και συνεπώς για ευνοϊκή έκβαση. Είναι επομένως προφανές ότι διαφορές σε θέματα δομής και θεραπευτικής στρατηγικής θα οδηγούν και σε διαφορετική έκβαση. Επίσης, αν αλλαχθεί η δομή ή η διαδικασία που εφαρμόζεται από τους επαγγελματίες υγείας, αναμένεται να προκύψουν διαφορές στην έκβαση της νόσου (23).

Πολλοί θεωρούν ότι το κριτήριο της θεραπευτικής στρατηγικής για την εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης είναι επισφαλές. Εκτιμούν ότι η διαδικασία εφαρμογής μιας συγκεκριμένης περίθαλψης δεν αποτελεί ευαίσθητο και αξιόπιστο δείκτη της έκβασης. Υποστηρίζουν επίσης ότι αν όλη η υποστήριξη και χρηματοδότηση στρεφόταν στην διαδικασία (δηλαδή στις δυνατότητες του γιατρού να παραγγέλλει όλο και περισσότερες εξετάσεις, να χρησιμοποιεί όλο και περισσότερο προηγμένα τεχνολογικά μέσα, πιο εξειδικευμένα συστήματα υποστήριξης του ασθενούς κλπ), αυτό θα οδηγούσε σίγουρα σε αύξηση του κόστους περίθαλψης χωρίς να είναι βέβαιο ότι θα συνεπάγονταν αντίστοιχη βελτίωση της γενικής υγείας του πληθυσμού (30).

Μία άλλη άποψη αμφισβητεί το κριτήριο της έκβασης της νόσου για την εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης. Υποστηρίζεται, δηλαδή, ότι οι περισσότερες διαφορές που παρατηρούνται στην έκβαση της νόσου ασθενών που δέχονται περίθαλψη της ίδιας ακριβώς ποιότητας οφείλονται σε παράγοντες που δεν εξαρτώνται από τον γιατρό, όπως η ηλικία του ασθενούς, η βαρύτητα της νόσου, ο τρόπος με τον οποίο ο ασθενής αντιμετωπίζει την νόσο (23). Συνεπώς με αυτή την θεώρηση η έκβαση της νόσου δεν μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστο κριτήριο για την εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης.

Θέτοντας αυτό το πλαίσιο (δομή-θεραπευτική στρατηγική-έκβαση) για την εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης ο Donabedian δημιούργησε και την βάση πάνω στην οποία στηρίχθηκαν και όλες οι επόμενες προσπάθειες. Σήμερα υπάρχει η τάση για τον συνεχή έλεγχο του τρόπου λειτουργίας νοσηλευτικών οργανισμών και σύγκρισης της λειτουργίας

τους με βάση την οριζόμενη από την διεθνή βιβλιογραφία «άριστη» περίθαλψη (peer review management). Αυτή η διαδικασία οδήγησε στην ίδρυση του “Όργανισμού για την Εξασφάλιση της Ποιότητας στα Νοσηλευτικά Ιδρύματα” (Organization for Quality Assurance in Hospitals) στην Ολλανδία (5). Παράλληλα μηχανισμοί ελέγχου της ποιότητας και διασφάλισης της συνεχούς βελτίωσης της από τα ίδια τα νοσηλευτικά ιδρύματα (self assessment) έχουν εφαρμοστεί σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες (Spanish Joint Commission Accreditation, Organization for Quality Assurance in Hospitals) (4,5,8,31).

### **B.1.2 Μέθοδοι εκτίμησης της ποιότητας περίθαλψης**

Υπάρχουν πέντε μέθοδοι που εφαρμόζονται για να εκτιμηθεί και να μετρηθεί η ποιότητα της περίθαλψης, με βάση είτε την διαδικασία εφαρμογής της περίθαλψης, είτε την έκβαση, είτε και τα δύο (32,33).

Στις τρεις πρώτες μεθόδους δεν υπάρχουν σαφή και εκ των προτέρων καθορισμένα κριτήρια σχετικά με το τι είναι υψηλής και τι χαμηλής ποιότητας περίθαλψη. Με τις απλές αυτές μεθόδους ο γιατρός μπορεί να ανασκοπήσει μια συγκεκριμένη, απλή και κατά κανόνα περιορισμένη πηγή δεδομένων (π.χ. φάκελος ασθενούς στο τέλος μίας νοσηλείας) και να θέσει μια σειρά από ερωτήσεις: Ήταν η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την εφαρμογή της συγκεκριμένης περίθαλψης επαρκής; Ζητήθηκαν οι απαραίτητες εξετάσεις; Ερευνήθηκαν όλες οι διαφοροδιαγνωστικές πιθανότητες; Εφαρμόστηκε η καταλληλότερη θεραπεία; (*πρώτη μέθοδος, «τι έγινε»;*) Θα μπορούσε να είχε εφαρμοστεί καλύτερη περίθαλψη; Να είχε επιλεγεί διαφορετική και πιο αξιόπιστη διαγνωστική προσέγγιση; Ή να είχε εφαρμοστεί πιο σύγχρονη και αποτελεσματική θεραπεία; (*δεύτερη μέθοδος, «τι θα μπορούσε να γίνει καλύτερα»;*). Αν τέλος λάβουμε υπόψη μας τόσο την περίθαλψη που προσφέρθηκε στον ασθενή όσο και την έκβαση, ήταν η συνολική ποιότητα αποδεκτή και σύμφωνη με τις δυνατότητες της σύγχρονης ιατρικής επιστήμης και τέχνης; (*τρίτη μέθοδος, «σύγκριση με τα κοινώς αποδεκτά της σύγχρονης ιατρικής»;*) (32).

Η τέταρτη μέθοδος αξιολογεί την ποιότητα της περίθαλψης κάνοντας χρήση καθορισμένων κριτηρίων στην ανάλυση της διαδικασίας που ακολουθήθηκε κατά την παροχή περίθαλψης. Τα κριτήρια αυτά καθορίζονται με βάση δεδομένα από την διεθνή βιβλιογραφία (guide lines), και με συμμετοχή κορυφαίων ειδικών στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο (opinion leaders) (34,35). Για παράδειγμα, αν ασχολούμασταν με την ποιότητα της περίθαλψης ενός ασθενούς με σακχαρώδη διαβήτη θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε τα παρακάτω κριτήρια: υποβάλλεται σε βυθοσκόπηση ο ασθενής τουλάχιστον μια φορά ετησίως από ειδικευμένο οφθαλμίατρο; Τα άκρα του εξετάζονται ετησίως από ειδικευμένο αγγειοχειρουργό; Μια σειρά από τέτοια καθορισμένα κριτήρια χρησιμοποιούνται για να

συγκρίνουμε αυτό που έγινε με αυτό που θα έπρεπε να γίνει, την «άριστη» περίθαλψη όπως αυτή καθορίζεται από την διεθνή πρακτική, τις διατυπωμένες οδηγίες και την άποψη των κορυφαίων ειδικών (33,34).

Η πέμπτη μέθοδος χρησιμοποιεί επίσης εκ των προτέρων καθορισμένα κριτήρια για να μελετήσει αν και κατά πόσο η έκβαση και τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την εφαρμογή της συγκεκριμένης περίθαλψης προσεγγίζουν τα αποτελέσματα ενός προτύπου που έχει σχεδιαστεί με βάση την διεθνή βιβλιογραφία και πρακτική και την γνώμη κλινικών γιατρών. Για παράδειγμα, αν χρησιμοποιήσουμε πάλι την περίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και δεδομένα κλινικά χαρακτηριστικά μπορούμε να βρούμε ποια είναι η αναμενόμενη έκβαση για κάθε ένα από τα χαρακτηριστικά αυτά μετά από υψηλής, μέσης και χαμηλής ποιότητας περίθαλψη. Έτσι π.χ. μπορούμε να προβλέψουμε ότι με υψηλής ποιότητας περίθαλψη το 95% των ασθενών θα έχουν φυσιολογικές τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο αίμα τους και το 80% θα έχουν ιδανικό βάρος  $\pm 20\%$ , ενώ με μέσης ποιότητας περίθαλψη τα αντίστοιχα ποσοστά θα είναι 75% και 50%. Συγκρίνοντας τώρα τα πραγματικά αποτελέσματα της περίθαλψης που εφαρμόσαμε, με αυτά του προτύπου, μπορούμε να εκτιμήσουμε και το επίπεδο της ποιότητας (33).

Η τέταρτη και η πέμπτη μέθοδος είναι παρόμοιες ως προς το ότι χρησιμοποιούν και οι δύο σαφή και προκαθορισμένα κριτήρια. Διαφέρουν στο ότι η μία χρησιμοποιεί ως τρόπο εκτίμησης την θεραπευτική στρατηγική που ακολουθήθηκε, ενώ η άλλη την έκβαση της θεραπευτικής παρέμβασης.

Στην πραγματική ζωή τα πράγματα δεν είναι βέβαια τόσο απλά και σαφώς καθορισμένα. Τα αποτελέσματα μπορεί να είναι διαφορετικά ανάλογα με την μέθοδο (μία από τις παραπάνω πέντε) αλλά και ανάλογα με το κριτήριο που χρησιμοποιούμε για να εκτιμήσουμε την περίθαλψη (θεραπευτική στρατηγική ή έκβαση). Ας δούμε ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα, μελετώντας ασθενείς που μεταφέρονται με έμφραγμα του μυοκαρδίου στο νοσοκομείο. Ακόμη και αν δεν εφαρμοστεί καμία θεραπεία, ένα ποσοστό από τους ασθενείς αυτούς θα έχει ευνοϊκή έκβαση της νόσου (επιβίωση). Απ' την άλλη μεριά, ακόμη κι αν εφαρμοστεί η «άριστη» διαδικασία και εφαρμογή περίθαλψης (π.χ. νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας, θρομβολυτική θεραπεία, συνεχές και πλήρες monitoring) το ποσοστό που θα έχει ευνοϊκή έκβαση θα είναι λίγο μεγαλύτερο. Αν χρησιμοποιήσουμε την θεραπευτική στρατηγική της περίθαλψης ως κριτήριο, στην πρώτη περίπτωση έχουμε κακή περίθαλψη και στην δεύτερη υψηλής ποιότητας. Αν όμως χρησιμοποιήσουμε ως κριτήριο την έκβαση της νόσου, τότε οι διαφορές ανάμεσα στις δύο διαφορετικές περιθάλψεις είναι πολύ μικρότερες. Σε μια μελέτη, χρησιμοποιώντας την θεραπευτική στρατηγική ως κριτήριο βρέθηκε ότι μόλις το 2% των ασθενών έλαβε ικανοποιητική περίθαλψη. Χρησιμοποιώντας όμως ως κριτήριο την έκβαση, βρέθηκε ότι το 63% των ασθενών είχε επαρκή περίθαλψη (32). Είναι γνωστό στην καθημερινή ιατρική



πρακτική ότι πολλοί ασθενείς θα έχουν καλή έκβαση ακόμη και αν δεν δεχτούν όλη την απαιτούμενη περίθαλψη ή και καθόλου θεραπεία. Η επιλογή της έκβασης ως αποκλειστικού κριτηρίου εκτίμησης της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης θα μπορούσε να οδηγήσει σε λαθεμένα συμπεράσματα ιδιαίτερα σε ασθενείς με χρόνιες νόσους στους οποίους πολλές φορές η αγωγή είναι υποστηρικτική και ανακουφιστική και όχι θεραπευτική ή το διάστημα από την εφαρμογή της περίθαλψης μέχρι την εμφάνιση των αποτελεσμάτων της μπορεί να είναι μεγάλο (33). Συνεπώς η έκβαση δεν μπορεί να αποτελεί πάντα αξιόπιστο κριτήριο για την εκτίμηση της ποιότητας της περίθαλψης. Αυτό γιατί υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που ούτε μπορούν να οριστούν σαφώς αλλά και ούτε να απαλειφθούν. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να επηρεάζουν την έκβαση με τέτοιο τρόπο ώστε να ξεφεύγει από τον έλεγχο του γιατρού. Φυσικά, αν η έκβαση της νόσου εξαρτιόνταν από αυστηρά καθορισμένες συνθήκες, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ασφαλές κριτήριο για την εκτίμηση της ποιότητας της περίθαλψης. Ωστόσο, η εκτίμηση της ποιότητας δεν είναι κλινική μελέτη για να μπορεί να γίνει κάτω από αυστηρά καθορισμένες συνθήκες. Πρόκειται ουσιαστικά για μια εκτίμηση της καθημερινής πρακτικής της ιατρικής περίθαλψης προκειμένου να διαπιστωθεί αν αυτή παραμένει σε αποδεκτά πλαίσια (33).

Η επιλογή της κατάλληλης προσέγγισης για την εκτίμηση της ποιότητας της περίθαλψης είναι ένα σημαντικό ζήτημα. Αν μπορούμε να αποδείξουμε ότι μια συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική οδηγεί στην καλύτερη δυνατή έκβαση, είναι δηλαδή αποτελεσματική, τότε η στρατηγική αυτή αποτελεί και την υψηλότερης ποιότητας περίθαλψη. Εκτιμήσεις της αποτελεσματικότητας μπορούν να γίνουν μέσω καλά σχεδιασμένων κλινικών μελετών. Ωστόσο, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που τα αποτελέσματα είναι ασαφή και αντικρουόμενα.

Είναι προφανές ότι τόσο η θεραπευτική στρατηγική όσο και η έκβαση της νόσου δεν μπορούν μεμονωμένα να αποτελέσουν απολύτως αξιόπιστα κριτήρια για την εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης. Παρουσιάζουν ορισμένα πλεονεκτήματα αλλά και μειονεκτήματα κατά την χρήση τους, τα οποία τα καθιστούν περισσότερο ή και λιγότερο κατάλληλα. Οι πληροφορίες σχετικά με την στρατηγική περίθαλψης είναι σχεδόν πάντα διαθέσιμες στον ιατρικό φάκελο του ασθενούς και μάλιστα καταχωρούνται σε σύντομο χρονικό διάστημα, έτσι ώστε να είναι δυνατόν να προκύψουν συμπεράσματα και να γίνουν οι κατάλληλες παρεμβάσεις όπου χρειάζεται. Αντίθετα η έκβαση, δηλαδή το σύνολο των αλλαγών που επισυμβαίνουν στην υγεία του ασθενούς, απαιτεί συχνά ένα σημαντικό χρονικό διάστημα για να εκτιμηθεί πλήρως. Πρέπει να αναγνωρίσουμε όμως ότι η χρησιμοποίηση της έκβασης ως κριτηρίου πλεονεκτεί στο ότι συμπεριλαμβάνει όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν την κατάσταση υγείας του ασθενούς, τόσο αυτούς που εξαρτώνται από τους γιατρούς όσο και τους παράγοντες που δεν εξαρτώνται από αυτούς. Αυτό όμως μπορεί και να θεωρηθεί

μειονέκτημα, γιατί δεν επιτρέπει να προσδιοριστεί με σαφήνεια τι ακριβώς είναι αυτό που «δυσλειτουργεί», ώστε να γίνουν οι αναγκαίες διορθωτικές παρεμβάσεις.

Θα μπορούσαμε να πούμε ότι είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται στοιχεία τόσο της δομής όσο και της θεραπευτικής στρατηγικής αλλά και της έκβασης ώστε να εκτιμηθεί η ποιότητα της περίθαλψης. Μ' αυτόν τον τρόπο τα πλεονεκτήματα της μιας προσέγγισης συμπληρώνουν τις αδυναμίες της άλλης και έτσι επιτυγχάνεται μια εκτίμηση περισσότερο σφαιρική και αξιόπιστη.

### **B.1.3 Η ικανοποίηση του ασθενούς**

Θα πρέπει να αναφερθεί οπωσδήποτε και η παράμετρος της «ικανοποίησης» του ασθενούς ως κριτηρίου για την εκτίμηση της ποιότητας της περίθαλψης. Η ικανοποίηση του ασθενούς μπορεί να θεωρηθεί ως ένα από τα επιθυμητά αποτελέσματα της περίθαλψης, ίσως και ένα στοιχείο της υγείας του ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς ιδιαίτερα όμως οι «χρόνιου» θεωρούνται ειδικοί στο να εκτιμούν την ποιότητα της περίθαλψης που τους παρέχεται (36,37).

Ο Διεθνής Οργανισμός Τυποποίησης (International Organization of Standardization, ISO) έδωσε το 1990 τον παρακάτω ορισμό για την ποιότητα ενός προϊόντος ή μίας υπηρεσίας: «το σύνολο των ιδιοτήτων και χαρακτηριστικών ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας πάνω στα οποία βασίζεται η ικανότητα της να ικανοποιεί τις ανάγκες του καταναλωτή». Η ικανοποίηση του καταναλωτή αποτελεί λοιπόν θεμελιώδες ζήτημα στον προσδιορισμό της ποιότητας. Παρόλα αυτά όμως, ελάχιστα έχει αξιοποιηθεί η ικανοποίηση του ασθενή-καταναλωτή ως κριτήριο για την εκτίμηση της ποιότητας της περίθαλψης που του παρέχεται. Το μεγαλύτερο βάρος δίνεται σήμερα στην άποψη των γιατρών. Υπάρχει βέβαια το επιχείρημα ότι η εκτίμηση της ποιότητας στην υγεία απαιτεί εξειδικευμένη γνώση που ο ασθενής δεν είναι δυνατόν να διαθέτει. Η άποψη αυτή έχει δεχθεί κριτική. Το 1986, το Εθνικό Συμβούλιο Δημόσιας Υγείας της Ολλανδίας (National Council for Public Health) ανέπτυξε μια προσέγγιση στην ποιότητα περίθαλψης η οποία περιείχε ως βασικό κριτήριο την γνώμη και την ικανοποίηση του ασθενούς (37). Επιπλέον στις Η.Π.Α. η Υπηρεσία Πολιτικής και Έρευνας για την Περίθαλψη (Agency for Health Care Policy and Research) χρηματοδοτεί ένα πρόγραμμα (Consumer Assessments of Health Plans) προκειμένου να αναπτυχθούν αξιόπιστες μέθοδοι ώστε να χρησιμοποιηθούν τόσο η γνώμη όσο και η «ικανοποίηση» των ασθενών στην αξιολόγηση της ποιότητας περίθαλψης (33).

Καθώς η άποψη του ασθενούς για την ποιότητα της περίθαλψης του θα χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο, πρέπει να λάβουμε υπόψη μας ότι είναι πιθανόν ο ασθενής να μην είναι ειλικρινής στις διαπιστώσεις του, λόγω της συνειδητής ή ασυνείδητης εξάρτησης του από τον γιατρό. Ειδική μέριμνα θα έπρεπε να ληφθεί γι' αυτό το ζήτημα

(ανωνυμία στη διατύπωση της άποψης, έμμεσος τρόπος αναζήτησης πληροφοριών, χρησιμοποίηση ατόμων έξω από τον ιατρικό χώρο).

#### **B.1.4 Προσπάθειες εκτίμησης της ποιότητας περίθαλψης**

Στις Η.Π.Α. η Υπηρεσία Πολιτικής και Έρευνας για την Περίθαλψη χρησιμοποίησε τόσο την διεθνή βιβλιογραφία όσο και την άποψη κορυφαίων ειδικών (opinion leaders) για την ανάπτυξη και τον καθορισμό κριτηρίων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης, σε ένα ευρύ φάσμα νόσων όπως ο καταρράκτης, η κατάθλιψη, το AIDS, η καλοήγητος υπερπλασία του προστάτη κ.α. (38-41). Τα κριτήρια αυτά χρησιμοποιήθηκαν επίσης και ως πρακτικές οδηγίες (guide lines) για την θεραπευτική στρατηγική στην αντιμετώπιση των νόσων αυτών, με σκοπό την βελτίωση της ποιότητας.

Στην Μ. Βρετανία, το Cochrane Center, ένας οργανισμός ο οποίος ασχολείται με την ποιότητα περίθαλψης και την εφαρμογή των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών στην καθημερινή κλινική πρακτική, έχει διεξάγει μια παρόμοια σειρά μελετών σχετικά με την ποιότητα περίθαλψης σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονία και έμφραγμα του μυοκαρδίου (42,43).

Η πολιτεία της Νέας Υόρκης αξιολόγησε την ποιότητα της περίθαλψης ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση παράκαμψης των στεφανιαίων αγγείων, χρησιμοποιώντας ως κριτήριο την θνησιμότητα (44-46). Συγκρίθηκε η θνησιμότητα μέχρι και 30 ημέρες μετά την επέμβαση σε διάφορα νοσηλευτικά ιδρύματα, και σε διάφορες χειρουργικές ομάδες. Για το αξιόπιστο της σύγκρισης προηγήθηκε στατιστική διόρθωση για τους παράγοντες ηλικία του ασθενούς, βαρύτητα της νόσου, κλινικά συμπτώματα. Θεωρήθηκε ότι διαφορές στην έκβαση (επιβίωση ή όχι) αντανακλούσαν διαφορές στην ποιότητα περίθαλψης.

Άλλο παράδειγμα εκτίμησης της ποιότητας της περίθαλψης, σε ευρύτερη μάλιστα έκταση, αποτελεί το πρωτόκολλο HEDIS 2.5 (Health Plan Employer Data and Information Set) που αναπτύχθηκε από την National Committee for Quality Assurance στις Η.Π.Α. Το πρωτόκολλο αυτό χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ποιότητας της περίθαλψης που παρέχεται από διάφορα ιδρύματα. Χρησιμοποιεί πέντε κυρίως κατηγορίες αντικειμένων για την εκτίμηση της ποιότητας. Η πρώτη αφορά ζητήματα θεραπευτικής στρατηγικής και εφαρμογής τους στο συγκεκριμένο ίδρυμα. Η δεύτερη ζητήματα σχετικά με τις δυνατότητες πρόσβασης και την «ικανοποίηση» του ασθενούς. Η τρίτη κατηγορία αφορά θέματα σχετικά με τις δυνατότητες συμμετοχής του ασθενούς στην περίθαλψη, ενώ οι δύο επόμενες κατηγορίες αναφέρονται σε ζητήματα χρηματοδότησης και οργανωτικής υποδομής του ιδρύματος (47).

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση βρίσκεται σε εξέλιξη ένα πρόγραμμα εκτίμησης και βελτίωσης της ποιότητας περίθαλψης το οποίο στοχεύει στην εισαγωγή κριτηρίων

διαχείρισης (management) στις ιατρικές υπηρεσίες, με μείωση του κόστους και βελτίωση των παρεχομένων υπηρεσιών (European Foundation for Quality Management EFQM) (6,31,48-50). Παράλληλα σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες, έχει θεσπιστεί ο θεσμός του «βραβείου ποιότητας» (Quality Award) με σκοπό να υπάρξει ένα ακόμη κίνητρο για την βελτίωση της ποιότητας (6,31). Επιπρόσθετα υπό την αιγίδα της Ε.Ε. έχει δημιουργηθεί ο θεσμός της «Ευρωπαϊκής Ερευνητικής Ομάδας Ειδικών» (European Expert Research Group) το οποίο προωθεί την χρήση «προτύπων» περίθαλψης με κατευθυντήριες οδηγίες (guide lines) σε όλες τις ιατρικές ειδικότητες (6).

Εκτός όμως από τις ενέργειες που γίνονται στα πλαίσια κυβερνητικών σχεδιασμών υπάρχει μια πληθώρα μελετών σχετικών με την εφαρμογή της «άριστης» θεραπευτικής στρατηγικής (guide lines) σε πολλές ιατρικές ειδικότητες, όπως παιδιατρική, ογκολογία, ψυχιατρική, γαστρεντερολογία κ.τ.λ (51-54).

### **B.1.5 Προοπτικές**

Είναι γεγονός ότι υπάρχει σημαντική κινητικότητα σχετικά με το θέμα της ποιότητας περίθαλψης. Οι βιβλιογραφικές αναφορές που υπάρχουν για το θέμα αυτό αυξάνονται συνεχώς ενώ οι προσπάθειες που καταβάλλονται από κρατικούς και ιδιωτικούς φορείς αλλά και από μεμονωμένα άτομα πολλαπλασιάζονται καθημερινά.

Ένας από τους 38 στόχους του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) σχετικά με την υγεία στον πλανήτη, και συγκεκριμένα ο 31<sup>ος</sup> ορίζει ότι τα κράτη μέλη του Π.Ο.Υ. που έχουν αποδεχθεί τους στόχους του υποχρεούνται να αναπτύξουν μηχανισμούς διασφάλισης και βελτίωσης της ποιότητας των παρεχομένων υπηρεσιών στους χώρους υγείας. Στην Ελλάδα, κράτος μέλος του Π.Ο.Υ., δεν υπάρχουν ακόμα οργανωμένες προσπάθειες ώστε να επιτευχθεί ο στόχος αυτός. Παρατηρούμε μια σειρά από προβλήματα και δυσλειτουργίες, που δείχνουν ανυπέβλητα. Όμως παρά την ύπαρξη των δυσκολιών αυτών, η εξασφάλιση και η συνεχής βελτίωση της ποιότητας των παρεχομένων υπηρεσιών τόσο από τους ιδιωτικούς φορείς όσο και από τους δημόσιους οργανισμούς υγείας είναι μία πρόκληση για τους Έλληνες γιατρούς αλλά επίσης και για τους Έλληνες πολιτικούς.

## **B.2 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ**

### **B.2.1 Χρήση υπηρεσιών υγείας σε ασθενείς με ΙΦΕΝ**

Χρόνιοι ασθενείς, όπως οι ασθενείς με ΙΦΕΝ κάνουν αυξημένη «κατανάλωση» υπηρεσιών υγείας (55). Επιπλέον η πρόωμη έναρξη και συχνά η οξεία πορεία των ΙΦΕΝ επιτείνουν την ανάγκη για παροχή περίθαλψης. Συχνά οι εξάρσεις της νόσου καθιστούν απαραίτητη τη νοσηλεία του ασθενούς, ενώ ακόμη και σε περιπτώσεις ύφεσης είναι πολύ συχνή η επίσκεψη του ασθενούς στον γιατρό για λόγους παρακολούθησης, ενδοσκοπικής επιτήρησης (surveillance), τροποποίησης της φαρμακευτικής αγωγής κτλ (56). Είναι γνωστό ωστόσο ότι παρ' όλες τις αυξημένες τους ανάγκες για παροχή υπηρεσιών υγείας, οι ασθενείς αυτοί έχουν συγκεκριμένες απαιτήσεις από τον επαγγελματία υγείας: Ευκολία πρόσβασης, συνέχεια και όχι αποσπασματικότητα στην περίθαλψη, επιλογή ειδικού ή ειδικών που θα τους παρακολουθεί. Επιπλέον οι ασθενείς αυτοί είναι αυστηρά επιλεκτικοί ως προς την ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης (55,57). Διάφοροι παράγοντες όπως φύλο, ηλικία, εκπαίδευση και οικογενειακή κατάσταση, δεν επηρεάζουν την χρήση υπηρεσιών υγείας από τους ασθενείς (58,59). Για τους ασθενείς με ΙΦΕΝ δυστυχώς δεν υπάρχουν μέχρι τώρα μελέτες, οι οποίες να εκτιμούν την ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης. Μια πρόσφατα δημοσιευμένη Ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν από την Ελλάδα το Πανεπιστήμιο Κρήτης και το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, παρουσίασε ένα ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση της άποψης του ασθενούς σχετικά με την ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης (60). Η μελέτη αυτή αναφέρει ότι δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε ότι αφορά την γνώμη που είχαν για την ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης μεταξύ ασθενών με ΕΚ και CD.

### **B.2.2 Οργάνωση συστήματος υγείας και κόστος**

Το σύστημα υγείας αποτελεί ένα πολύπλοκο δίκτυο με πολλαπλές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στους καταναλωτές -ασθενείς, τους οργανισμούς παροχής υπηρεσιών υγείας και τους «πολιτικούς» της υγείας από τους οποίους καθορίζονται οι στόχοι, αλλά και η χρηματοδότηση. Παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι η οργάνωση και η υποδομή ενός εθνικού συστήματος υγείας αποτελεί παράγοντα που επηρεάζει την ποιότητα της περίθαλψης, έχει γίνει λίγη έρευνα μέχρι σήμερα σχετικά με την ιδανική οργάνωση ενός συστήματος υγείας και το πώς αυτό θα μπορεί να ανταποκριθεί στις ανάγκες του χρόνιου ασθενούς. Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητες μεγάλες προοπτικές μελέτες, οι οποίες και θα καθορίσουν τα χαρακτηριστικά, αλλά και θα επιβάλουν την εφαρμογή ενός εθνικού συστήματος υγείας, τέτοιου ώστε να μπορεί να ανταποκριθεί στις ανάγκες του χρονίως πάσχοντα (61,62).

Τα περισσότερα χρήματα τα οποία ξοδεύονται στον τομέα της υγείας αφορούν τους χρόνιους ασθενείς, λόγω κυρίως των συχνών νοσηλειών και των επιπλοκών που αυτοί παρουσιάζουν. Αναφορικά με το «κοινωνικό» κόστος (απώλεια εργατωρών, πρόωρη συνταξιοδότηση, πρόωμος θάνατος, κτλ), οι ΙΦΕΝ κοστίζουν λιγότερο συγκριτικά με άλλες χρόνιες νόσους όπως π.χ. στεφανιαία νόσος, ρευματολογικές νόσοι, μια και η αναπηρία και ο πρόωρος θάνατος είναι πολύ σπανιότερα στις ΙΦΕΝ, ενώ επιπλέον ο επιπολασμός της νόσου είναι μικρότερος (63,64). Ωστόσο από την άποψη του αμιγώς οικονομικού κόστους ανά ασθενή (κόστος φαρμακευτικής αγωγής, κόστος νοσηλειών, επεμβάσεων) το κόστος των ΙΦΕΝ είναι αρκετά υψηλότερο από άλλες χρόνιες ασθένειες. Αυτό σχετίζεται με την πρόωμη ηλικία έναρξης της νόσου, καθώς επίσης και με την πορεία της (συχνότητα εξάρσεων, εξωεντερικές εκδηλώσεις, χειρουργική επέμβαση). Με την αύξηση του μέσου όρου ζωής ο ηλικιωμένος πληθυσμός της κοινωνίας μας αυξάνει με αποτέλεσμα την αύξηση του επιπολασμού των χρόνιων νοσημάτων. Το γεγονός αυτό οδηγεί με την σειρά του σε αυξημένη ζήτηση για υπηρεσίες υγείας ασκώντας πίεση ώστε να αυξηθούν και οι διατιθέμενοι πόροι (65). Οι ασθενείς με CD φαίνεται να θεωρούν τα ζητήματα κόστους ως σημαντικό συστατικό της ποιότητας περίθαλψης, περισσότερο από ότι οι ασθενείς με ΕΚ (66). Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στην διαφορετική φυσική πορεία της CD, η οποία χαρακτηρίζεται από περισσότερες εξάρσεις και πλέον μακροχρόνιες νοσηλείες συγκριτικά με την ΕΚ, ή στο υψηλότερο κόστος που έχει η φαρμακευτική αγωγή στην CD (π.χ. μονοκλωνικά anti-TNF αντισώματα).

### **B.2.3 Εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης**

#### *B. 2.3.1 Δομή-Θεραπευτική στρατηγική-Εκβαση*

Η εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης στις ΙΦΕΝ μπορεί να γίνει σύμφωνα με το τρίπτυχο «Δομή-Θεραπευτική στρατηγική-Εκβαση» που αναφέρεται παραπάνω (14).

Η δομή αναφέρεται στην οργάνωση και τα χαρακτηριστικά του οργανισμού παροχής υπηρεσιών υγείας. Η δομή διακρίνεται σε επιμέρους τομείς όπως εξοπλισμός (εργαστηριακός εξοπλισμός, χρηματοδότηση), στελέχωση (επαρκής αριθμός προσώπων, κατάλληλη εξειδίκευση, συνεχιζόμενη εκπαίδευση) και οργανωτική δομή (ευκολία πρόσβασης και διακίνησης των ασθενών, συνεχιζόμενη παρακολούθηση, follow-up) (14,33,67).

Η θεραπευτική στρατηγική αφορά το σύνολο των ενεργειών τόσο από την πλευρά του γιατρού, προκειμένου να κάνει την σωστή διάγνωση και παράσχει την σωστή θεραπεία, όσο και από την πλευρά του ασθενούς στην αναζήτηση και αποδοχή της θεραπείας. Η έννοια της θεραπευτικής στρατηγικής περιλαμβάνει επίσης τα «ανθρώπινα» χαρακτηριστικά του γιατρού (ευγένεια, ενδιαφέρον), την παράμετρο της πληροφόρησης του ασθενούς, την

συμμετοχή του στην λήψη αποφάσεων σχετικά με την θεραπεία του, αλλά και την ικανότητα να διατηρεί την αυτονομία του (14,33,37,68).

Η έκβαση της νόσου τέλος αντανακλά την αλλαγή που σημειώθηκε στην κατάσταση της υγείας του ασθενούς, ως αποτέλεσμα της περίθαλψης που εφαρμόστηκε. Η αλλαγή αυτή μπορεί να αφορά είτε μεμονωμένα άτομα, είτε ολόκληρο πληθυσμό (μείωση της επίπτωσης μιας νόσου, μείωση της θνησιμότητας) (14,33).

#### **B.2.4 Ενημέρωση**

Ιδιαίτερη μνεία θα έπρεπε να δοθεί στο θέμα της ενημέρωσης των ασθενών με ΙΦΕΝ. Έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς αυτοί συχνά θεωρούν ως ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα τους την έλλειψη επαρκούς ενημέρωσης (69,70). Ανεπαρκής ενημέρωση έχει συσχετισθεί με υψηλότερα επίπεδα άγχους και ανησυχίας στους ασθενείς με ΙΦΕΝ συνεπώς και με χαμηλότερη ποιότητα ζωής (71). Τα θέματα για τα οποία οι ασθενείς αυτοί αναζητούν ενημέρωση θα μπορούσαν να ταξινομηθούν σε α) θέματα σχετικά με την φύση της νόσου (αιτιολογία, πιθανότητες να την μεταδίδουν στην οικογένεια τους ή να κληρονομείται στους απογόνους, αυξημένος κίνδυνος για κακοήθεια κτλ), β) θέματα σχετικά με την επίδραση της νόσου στην καθημερινή ζωή (σεξουαλική ζωή, κοινωνική ζωή κτλ) και τέλος γ) σε θέματα σχετικά με την θεραπεία και τις παρενέργειες της (πίνακας 18) (72). Ωστόσο τα δεδομένα στον τομέα αυτό είναι κάπως αντιφατικά. Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη από τον Καναδά αναφέρει ότι αυξημένα επίπεδα ενημέρωσης του ασθενούς έχουν συσχετισθεί με ελάττωση των επιπέδων της ποιότητας της ζωής (73).

**Πίνακας 18:** Θέματα για τα οποία συχνά οι ασθενείς με ΙΦΕΝ ζητούν περισσότερη ενημέρωση

- 
- Φύση της νόσου
    - μεταδοτικότητα
    - κληρονομικότητα
    - αιτιολογία
  - Β. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και ΙΦΕΝ
  - Γ. Παρενέργειες Θεραπείας
    - φάρμακα
    - χειρουργείο
  - Δ. Εξετάσεις στις οποίες υποβάλλονται
    - ενδοσκοπικές
    - ακτινολογικές
  - Ε. ΙΦΕΝ και:
    - διατροφή
    - εγκυμοσύνη
    - σεξουαλική ζωή
    - αθλητικές δραστηριότητες
    - κοινωνικές δραστηριότητες
-

### **B.2.5 Η άποψη του ασθενούς**

Πολλοί γιατροί θεωρούν αυτονόητο το ότι η δική τους εκτίμηση για την ποιότητα περίθαλψης των ασθενών τους ταυτίζεται με την αντίστοιχη των ίδιων των ασθενών. Αυτό όμως δεν έχει ποτέ αποδειχθεί και φαίνεται πως μάλλον δεν ισχύει στις περισσότερες περιπτώσεις. Η άποψη του εργαζομένου στις υπηρεσίες υγείας σχετικά με την ποιότητα της περίθαλψης είναι αρκετά διαφορετική από την αντίστοιχη του ασθενούς, όπως διαπιστώθηκε σε αρκετές μελέτες (57,74-76). Επίσης, σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις η άποψη του ασθενούς παρουσίαζε μεγαλύτερη ευαισθησία και σημαντικότερο «ειδικό βάρος» από την αντίστοιχη του γιατρού (77). Αυτό αποδεικνύει την ανάγκη για την συνδυασμένη αξιολόγηση της άποψης του γιατρού / εργαζομένου στο σύστημα παροχής υπηρεσιών υγείας και του ασθενούς / καταναλωτή (77). Σε μια άλλη πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη (78) φάνηκε ότι οι απόψεις των ασθενών με ΙΦΕΝ διέφεραν σημαντικά από τις αντίστοιχες των επαγγελματιών των υπηρεσιών υγείας, σε ότι αφορά την ποιότητα της περίθαλψης. Οι επαγγελματίες υγείας θεώρησαν ως σημαντικότερα θέματα την πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας και την πληροφόρηση, ενώ οι ασθενείς αξιολόγησαν ως σπουδαιότερα θέματα την συμπεριφορά του γιατρού, την συνέχεια στην παροχή περίθαλψης και τα θέματα κόστους. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στους Έλληνες ασθενείς και γιατρούς από το Ηράκλειο και τα Ιωάννινα που μετείχαν στην μελέτη (78).

### **B.2.6 Ικανοποίηση του ασθενούς**

Το 1990 ο Διεθνής Οργανισμός Τυποποίησης (International Organization of Standardization, ISO) έδωσε τον παρακάτω ορισμό σχετικά με την ποιότητα ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας «το σύνολο των ιδιοτήτων ή χαρακτηριστικών ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας πάνω στα οποία βασίζεται η δυνατότητα της να ικανοποιήσει τις ανάγκες του καταναλωτή» (79).

Με βάση αυτόν τον ορισμό, αντιστοίχως και η ικανοποίηση του ασθενούς/καταναλωτή ιατρικών υπηρεσιών θα πρέπει να αποτελεί θεμελιώδες ζήτημα στον προσδιορισμό της ποιότητας περίθαλψης. Η ικανοποίηση του ασθενούς μπορεί να θεωρηθεί επιπλέον και ως ένα από τα επιθυμητά αποτελέσματα της περίθαλψης, ίσως και ένα στοιχείο της υγείας του ασθενούς (7,8). Όλοι οι ασθενείς, ιδιαίτερα όμως οι χρόνιοι, θεωρούνται ειδικοί στο να εκτιμούν την ποιότητα της περίθαλψης που τους παρέχεται (36,37). Δυστυχώς όμως μέχρι σήμερα ελάχιστα έχει χρησιμοποιηθεί η ικανοποίηση του «καταναλωτή» ως κριτήριο για την εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης.

Καθώς η ικανοποίηση του ασθενούς /καταναλωτή θα αποτελεί στο μέλλον ένα κριτήριο συνεχώς αυξανόμενης σημασίας, θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ο κίνδυνος ο ασθενής να μην είναι ειλικρινής στις διαπιστώσεις του, λόγω της συνειδητής ή ασυνειδητής



εξάρτησης του από τον γιατρό. Για το θέμα αυτό ειδική μέριμνα πρέπει να ληφθεί (ανωνυμία, έμμεση αναζήτηση πληροφοριών, αξιοποίηση προς αυτό του παραϊατρικού προσωπικού).

### **B.2.7 Το ερωτηματολόγιο QUOTE-IBD**

Τα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με την εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ είναι σχετικά περιορισμένα. Κάποια στοιχεία υπάρχουν σχετικά με το θέμα της πληροφόρησης και την επίδραση που αυτό έχει στην ποιότητα περίθαλψης των ασθενών (69,70), αλλά ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την συνολική εκτίμηση όλων των παραμέτρων της ποιότητας περίθαλψης. Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη παρουσίασε ένα ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης μέσω της άποψης του ασθενούς, κατάλληλο για χρήση σε κλινικές μελέτες, το QUOTE-IBD (60) ("quality of care through the patient's eyes for IBD patients; QUOTE-IBD"). Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 23 ερωτήσεις, 10 γενικές και 13 νόσο-ειδικές. Οι 23 ερωτήσεις μπορούν να ταξινομηθούν σε οκτώ κατηγορίες: επαγγελματική επάρκεια του επαγγελματία υγείας (competence), ευγένεια (courtesy), πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας (accessibility), πληροφόρηση (information), συνέχεια στην παροχή περίθαλψης (continuity of care), υλικός εξοπλισμός του οργανισμού παροχής υπηρεσιών υγείας (accommodation), αυτονομία του ασθενούς στην λήψη αποφάσεων (autonomy) και κόστος (costs). Οι δέκα γενικές ερωτήσεις ήταν οι ίδιες με ερωτήσεις οι οποίες είχαν χρησιμοποιηθεί σε αντίστοιχα ερωτηματολόγια εκτίμησης της ποιότητας περίθαλψης και σε άλλες νόσους (36,74,80). Οι νόσο-ειδικές ερωτήσεις επιλέχθηκαν από μια λίστα 54 θεμάτων τα οποία είχαν θεωρηθεί χαρακτηριστικά της υψηλής ποιότητας περίθαλψης, από μία ομάδα 286 ασθενών από έξι χώρες (Νορβηγία, Ιρλανδία, Ολλανδία, Πορτογαλία, Ιταλία και Ισραήλ) (60). Με βάση τις απαντήσεις δύο ακόμη ομάδων Ολλανδών ασθενών (30 και 64 ασθενείς αντίστοιχα) σχηματίστηκε η τελική λίστα των 13 νοσο-ειδικών ερωτήσεων. Οι ερωτήσεις αυτές παρουσίαζαν σημαντική αξιοπιστία (Cronbach's alpha = 0.83). Η δομική εγκυρότητα (construct validity) και η αξιοπιστία (test-retest reliability) του ερωτηματολογίου ελέγχθηκαν σε μια τρίτη ομάδα από 162 Ολλανδούς ασθενείς. Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson μεταξύ του ερωτηματολογίου και μιας οπτικής αναλογικής κλίμακας που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης ήταν αρκετά υψηλός (Pearson's correlation coefficient 0.55). Η αξιοπιστία του ερωτηματολογίου ήταν επίσης υψηλή (Intraclass correlation coefficient μεταξύ δύο επαναληπτικών μετρήσεων 0.64) (60). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΕΚ και CD σε όλους τους παραπάνω τομείς. Γυναίκες ασθενείς αξιολόγησαν την ποιότητα της παρασχεθείσας περίθαλψης ως χειρότερη, συγκριτικά με τους άνδρες ασθενείς, ιδιαίτερα στους τομείς της επαγγελματικής επάρκειας, της ευγένειας και της πληροφόρησης (60).

### **B.2.8 Προοπτικές**

Το τελευταίο διάστημα υπάρχει μια έντονη συζήτηση σε διάφορα επίπεδα σχετικά με την διασφάλιση και την βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης. Οι χρόνιοι ασθενείς θα πρέπει να αποτελέσουν βασικό παράγοντα στην προσπάθεια αυτή, μια και αποτελούν τον πληθυσμό που κάνει την πλέον συχνή χρήση υπηρεσιών υγείας. Απαραίτητη είναι λοιπόν η ανάπτυξη σταθμισμένων ερωτηματολογίων, τα οποία θα αποτελέσουν το εργαλείο για την «μέτρηση» της άποψης του ασθενούς σχετικά με την ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης. Τα ερωτηματολόγια αυτά πρέπει να διαθέτουν διαπιστωμένη ευαισθησία και αξιοπιστία και για αυτό το λόγο είναι απαραίτητη η στάθμιση τους. Τέτοια ερωτηματολόγια θα αποτελέσουν σημαντικά εργαλεία για τον σχεδιασμό των καταλλήλων παρεμβάσεων στις υπηρεσίες υγείας, ενώ επιπλέον θα κάνουν δυνατή την σύγκριση των δεδομένων από διάφορες κλινικές μελέτες.

### **B.3 ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΜΙΣΗ ΕΝΟΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ (QUOTE-IBD) ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ.**

Παρόλη την μεγάλη σημασία που έχει η άποψη του ασθενούς για την εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης, οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες χρησιμοποιούν «εργαλεία» τα οποία δίνουν πολύ μεγαλύτερο βάρος στην άποψη του επαγγελματία υγείας, παρά στον ασθενή (77). Σε μια προσπάθεια να αυξηθεί το βάρος που δίνεται στην άποψη του ασθενούς, μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη ανακοίνωσε την κατασκευή ενός ερωτηματολογίου για την εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης μέσω της άποψης του ασθενούς, κατάλληλο για χρήση σε κλινικές μελέτες ("quality of care through the patient's eyes for IBD patients; QUOTE-IBD").

Σχετικά με την εκτίμηση των αποτελεσμάτων το ερωτηματολόγιο αυτό χρησιμοποιεί τρεις παραμέτρους για την αξιολόγηση κάθε ερώτησης: (α) την *σημαντικότητα* (*Σ*) (*importance*) την οποία ο κάθε ασθενής αποδίδει σε κάθε ερώτηση (0= μη σημαντικό, 3= σημαντικό, 6= πολύ σημαντικό, 10= εξαιρετικά σημαντικό) (β) την *εμπειρία* (*Ε*) (*performance*) (θετική ή αρνητική) που ο ασθενής είχε με την παροχή της συγκεκριμένης υπηρεσίας υγείας η οποία βαθμολογείται με 0 (ναι είχα καλή εμπειρία ή σχετικά καλή εμπειρία) και με 1 (όχι δεν είχα καλή εμπειρία), και τέλος (γ) την παράμετρο που προέρχεται από τον συνδυασμό των δύο πρώτων η οποία χαρακτηρίζεται ως *συντελεστής ποιότητας* (*ΣΠ*) (*quality impact*) και ο οποίος καθορίζεται με βάση τον τύπο:

$$\mathbf{\Sigma\P=10-\Sigma \times E}$$

Επιπλέον σύμφωνα με τους συγγραφείς (με βάση ορισμένες υποθέσεις), εάν σε συγκεκριμένους πληθυσμούς μελέτης υπάρχουν ερωτήσεις στις οποίες ο *ΣΠ* είναι χαμηλότερος από εννέα, τότε υπάρχει σημαντική δυνατότητα βελτίωσης της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης στον συγκεκριμένο τομέα.

Είναι γνωστό ότι οι απαντήσεις των ασθενών σε τέτοια ερωτηματολόγια όπου διερευνώνται υποκειμενικές απόψεις, αναπόφευκτα επηρεάζονται από πολιτισμικούς και κοινωνικούς παράγοντες. Συνεπώς μια απλή μετάφραση ενός τέτοιου ερωτηματολογίου σε μια άλλη γλώσσα δεν είναι επαρκής για να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες. Είναι λοιπόν απαραίτητο μετά την μετάφραση και την αντίστροφη μετάφραση του ερωτηματολογίου, να επανεξετασθεί το νέο ερωτηματολόγιο, ως προς την εγκυρότητα και την αξιοπιστία του. Σκοπός της μελέτης που διενεργήσαμε είναι η εκτίμηση της εγκυρότητας

και της αξιοπιστίας της Ελληνικής μετάφρασης του QUOTE-IBD, όπως χρησιμοποιήθηκε σε Έλληνες ασθενείς με ΙΦΕΝ.

### **B.3.1 Μέθοδος**

#### *B.3.1.1 Εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης*

Για την μετάφραση του QUOTE-IBD στα Ελληνικά χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της μετάφρασης αντίστροφης-μετάφρασης. Αρχικά το ερωτηματολόγιο μεταφράστηκε στην Ελληνική γλώσσα από έναν επαγγελματία μεταφραστή και το αποτέλεσμα της μετάφρασης μεταφέρθηκε ξανά στην αρχική του γλώσσα, πάλι από έναν επαγγελματία μεταφραστή. Το κείμενο που προέκυψε από την αντίστροφη μετάφραση μελετήθηκε από μια ομάδα γιατρών με ιδιαίτερη εμπειρία στις ΙΦΕΝ, προκειμένου να εκτιμηθούν πιθανές διαφορές. Αλλαγές στην γλώσσα του κειμένου έγιναν μέχρι το τελικό κείμενο να είναι κατανοητό και εύκολο στην χρήση.

Μια και δεν υπάρχει καμία προς το παρόν μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση της άποψης του ασθενούς για την ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης, η δομική εγκυρότητα του GR-QUOTE-IBD στην μελέτη μας εκτιμήθηκε με την χρήση Οπτικών Αναλογικών Κλιμάκων (ΟΑΚ), οι οποίες εκτιμούσαν την ποιότητα της περίθαλψης σε κάθε μία από τις οκτώ κατηγορίες που περιλαμβάνει το ερωτηματολόγιο, καθώς επίσης και για την εκτίμηση της ποιότητας περίθαλψης ως σύνολο. Οι ΟΑΚ αποτελούνταν από απλές οριζόντιες 10-βάθμιες κλίμακες (0=χειρότερη περίθαλψη, 10=καλύτερη περίθαλψη) πάνω στις οποίες οι ασθενείς σημείωναν την τιμή η οποία πίστευαν ότι ανταποκρίνονταν στην ποιότητα της περίθαλψης που τους παρασχέθηκε. Μια και οι κατηγορίες «αυτονομία» και «κόστος» αποτελούνταν από μία μόνο ερώτηση στο ερωτηματολόγιο δεν χρησιμοποιήθηκαν ΟΑΚ για τις κατηγορίες αυτές.

#### *B.3.1.2 Εκτίμηση της ποιότητας Ζωής*

Για την εκτίμηση της ΣΥΠΖ χρησιμοποιήθηκε η βραχεία έκδοση του IBDQ, η οποία περιλαμβάνει 10 ερωτήσεις (81). Το αρχικό IBDQ (82) έχει μεταφραστεί και σταθμιστεί στα Ελληνικά και έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ένα αξιόπιστο και ευαίσθητο «εργαλείο» (83). Ο λόγος για τον οποίο επιλέχθηκε η βραχεία έκδοση του ερωτηματολογίου και όχι η πλήρης, ήταν το ότι το QUOTE-IBD είναι ένα ερωτηματολόγιο το οποίο απαιτεί πολύ χρόνο για την συμπλήρωση του και συνεπώς θα ήταν δύσκολο για τον ασθενή να πρέπει να συμπληρώσει επιπλέον και ένα δεύτερο εκτεταμένο ερωτηματολόγιο.

#### *B.3.1.3 Εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου*

Η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου έγινε με την χρήση του Harvey-Bradshaw Index (84) σε ασθενείς με CD και του Colitis Activity Index σε ασθενείς με ΕΚ, όπως έχει αναφερθεί ανωτέρω.

#### *B.3.1.4 Ασθενείς*

Εξήντα-ένας ασθενείς με ΙΦΕΝ [διάγνωση με βάση τα κριτήρια Lennard-Jones (85)], οι οποίοι επιλέχθηκαν τυχαία από το εξωτερικό ιατρείο της Γαστρεντερολογικής Κλινικής, μετείχαν στη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν έρθει σε επαφή με έναν γαστρεντερολόγο για το πρόβλημα τους κατά τη διάρκεια των τελευταίων έξι μηνών, έτσι ώστε να υπάρχει η δυνατότητα να εκτιμηθεί η ποιότητα της παρασχεθείσας περίθαλψης. Όλοι οι ασθενείς πριν την ένταξη τους στη μελέτη έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση.

Από τους αρχικούς 61 ασθενείς, τέσσερις (6.5%) αρνήθηκαν να συμμετάσχουν, ενώ επτά ασθενείς εξαιρέθηκαν από την μελέτη γιατί απάντησαν σε λιγότερο από 15% των ερωτήσεων. Έτσι τελικά η μελέτη περιέλαβε 50 ασθενείς, 33 (66%) με ΕΚ και 17 (34%) με CD. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 19. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε συνέντευξη για την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου. Κατά την διάρκεια της συνέντευξης 13% των ασθενών χρειάστηκε βοήθεια για την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου απαιτούσε περίπου 25-30 λεπτά. Μετά το τέλος της συνέντευξης ο ασθενής σημείωνε σε μια ΟΑΚ την τιμή που κατά την γνώμη του αντιστοιχούσε στην ποιότητα της περίθαλψης που του είχε παρασχεθεί κατά την τελευταία επίσκεψη του. Κατά την είσοδο του ασθενούς στην μελέτη γινόταν και εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου από έναν ειδικευμένο γαστρεντερολόγο.

**Πίνακας 19:** Χαρακτηριστικά των ασθενών

	<b>Ελκώδης Κολίτις</b>	<b>Νόσος Crohn</b>
<b>Αριθμός ασθενών</b>	33 (66%)	17 (34%)
<b>Ηλικία διάμεση (εύρος)</b>	56 (25-79)	45 (27-63)
<b>Γυναίκες ασθενείς</b>	9 (27%)	12 (71%)
<b>Οικογενειακή κατάσταση</b>		
<i>Εγγαμος</i>	28 (85%)	14 (82%)
<i>Αγαμος</i>	4 (12%)	3 (18%)
<i>Χήρος/α</i>	1 (3%)	-
<b>Εκπαίδευση</b>		
<i>Κατώτερη</i>	17 (52%)	5 (29%)
<i>Μέση</i>	11 (33%)	2 (12%)
<i>Ανώτερη</i>	5 (15%)	10 (59%)
<b>Κάπνισμα</b>		
<i>Καπνιστής</i>	6 (16%)	11 (65%)
<i>Μη-καπνιστής</i>	20 (62%)	6 (35%)
<i>Πρώην-καπνιστής</i>	7 (22%)	-
<b>Βαρύτητα νόσου</b>		
<i>Ήπια</i>	33 (100%)	14 (82%)
<i>Σοβαρή</i>	-	3 (18%)
<b>Διάρκεια νόσου, έτη (μέση)</b>	9,1	8,7

Μία ομάδα 32 ασθενών συμπλήρωναν για δεύτερη φορά το QUOTE-IBD και τις ΟΑΚ, μετά από ένα διάστημα 5-8 εβδομάδων. Κατά την δεύτερη αυτή συνέντευξη, οι ασθενείς έπρεπε να προσδιορίσουν και το αν υπήρχε μεταβολή στην γενική τους κατάσταση (βελτίωση, επιδείνωση, καμία μεταβολή) από την αρχική συνέντευξη.

### *B.3.1.5 Στατιστική ανάλυση*

Η περιγραφική στατιστική ανάλυση περιλαμβάνει μέση τιμή (mean), τυπική απόκλιση (standard deviation), διάμεση τιμή (median) και εύρος (range). Η στάθμιση του ερωτηματολογίου έγινε με την εκτίμηση της δομικής εγκυρότητας και της αξιοπιστίας-επαναληψιμότητας (test-retest reliability, reproducibility). Για την εκτίμηση αυτών των παραμέτρων χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω στατιστικές μέθοδοι: δοκιμασία t (Student's t-test for paired and for independent comparisons) για την σύγκριση μέσων τιμών μεταξύ

ομάδων καθώς και οι αντίστοιχες μη παραμετρικές μέθοδοι (Wilcoxon και Mann-Whitney U test), καθώς και Pearson- $\chi^2$  για την σύγκριση ποσοστών. Για την εκτίμηση των συσχετίσεων μεταξύ των δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Spearman's και Pearson. Η ανεξάρτητη επίδραση που είχε στην ποιότητα περίθαλψης κάθε ένας από τους κλινικούς και επιδημιολογικούς παράγοντες που μελετήθηκαν εκτιμήθηκε με την χρήση της μεθόδου της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple linear regression analysis). Χρησιμοποιήθηκε ξανά βηματική εφαρμογή της μεθόδου με οπισθοδρομική αφαίρεση μεταβλητών (backward elimination of variables) (86).

### B.3.2 Αποτελέσματα

Η μέση τιμή των αποτελεσμάτων στον τομέα της σημαντικότητας, της εμπειρίας και στον συντελεστή ποιότητας, τόσο συνολικά όσο και στις οκτώ υποκατηγορίες του QUOTE-IBD, για άνδρες και για γυναίκες ασθενείς, παρουσιάζονται στον πίνακα 20. Όπως φαίνεται στον πίνακα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα.

**Πίνακας 20:** Μέσες τιμές για την συνολική και τις επιμέρους υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου σε ότι αφορά την σημαντικότητα ( $\Sigma$ ), την εμπειρία ( $E$ ) και τον συντελεστή ποιότητας ( $\Sigma\Pi$ )<sup>†</sup> για 29 άνδρες ( $\alpha$ ) και 21 γυναίκες ( $\gamma$ ) Έλληνες ασθενείς με ΙΦΕΝ.

	$\Sigma$ ( $\alpha$ )	$\Sigma$ ( $\gamma$ )	$E$ ( $\alpha$ )	$E$ ( $\gamma$ )	$\Sigma\Pi$ ( $\alpha$ )	$\Sigma\Pi$ ( $\gamma$ )
<b>Ποιότητα Περίθαλψης</b>	7.80	7.44	0.08	0.08	9.48	9.58
Επαγγελματική επάρκεια	8.07	7.90	0.03	0.06	9.82	9.56
Ευγένεια	7.77	7.90	0.10	0.07	9.17	9.58
Πρόσβαση	7.47	7.78	0.12	0.11	9.31	9.12
Πληροφόρηση	8.25	8.25	0.07	0.06	9.53	9.45
Συνέχεια στην περίθαλψη	7.23	7.79	0.06	0.11	9.62	9.20
Υλικός εξοπλισμός	8.29	7.76	0.07	0.07	9.38	9.98
Αυτονομία	6.83	5.81	0.17	0.10	8.79	9.57
Κόστος	7.72	6.57	0.03	0.00	10.0	10.0

<sup>†</sup> Τιμές για:  $\Sigma$ : 0 (ελάχιστο σημαντικό) έως 10 (εξαιρετικά σημαντικό);  $E$ : 0 (καλή εμπειρία) έως 1 (κακή εμπειρία);  $\Sigma\Pi$ : 0 (κακή) έως 10 (εξαιρετική).

Αντιθέτως, σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν ανάμεσα σε ασθενείς με ΕΚ και CD (πίνακας 21), στον τομέα «ευγένεια» ( $p=0.025$ ) και «πληροφόρηση» ( $p=0.049$ ). Οι ασθενείς με CD θεωρούσαν σημαντικότερες και τις δύο παραπάνω παραμέτρους, ως στοιχεία υψηλής ποιότητας περίθαλψης, συγκριτικά με τους ασθενείς με ΕΚ. Σε ότι αφορά την εμπειρία και τον συντελεστή ποιότητας δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών.

**Πίνακας 21:** Μέσες τιμές για την συνολική και τις επιμέρους υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου σε ότι αφορά την *σημαντικότητα* ( $\Sigma$ ), την *εμπειρία* ( $E$ ) και τον *συντελεστή ποιότητας* ( $\Sigma\Pi$ )<sup>†</sup> για 33 ασθενείς με ΕΚ και 17 ασθενείς με CD.

\*  $p < 0.05$

	$\Sigma$ (ΕΚ)	$\Sigma$ (CD)	$E$ (ΕΚ)	$E$ (CD)	$\Sigma\Pi$ (ΕΚ)	$\Sigma\Pi$ (CD)
<b>Ποιότητα Περιθάλαψης</b>	7.44	8.02	0.08	0.08	9.54	9.49
Επαγγελματική επάρκεια	7.67	8.64	0.04	0.05	9.74	9.65
Ευγένεια	7.41	8.63*	0.10	0.07	9.30	9.43
Πρόσβαση	7.30	8.18	0.11	0.13	9.39	8.91
Πληροφόρηση	7.92	8.90*	0.05	0.09	9.66	9.18
Συνέχεια στην περίθαλψη	7.17	8.03	0.08	0.07	9.51	9.32
Υλικός εξοπλισμός	8.11	8.00	0.06	0.09	9.61	9.71
Αυτονομία	6.06	7.06	0.18	0.06	8.85	9.65
Κόστος	7.55	6.65	0.00	0.06	10.0	10.0

<sup>†</sup> Τιμές για:  $\Sigma$ : 0 (ελάχιστο σημαντικό) έως 10 (εξαιρετικά σημαντικό);  $E$ : 0 (καλή εμπειρία) έως 1 (κακή εμπειρία);  $\Sigma\Pi$ : 0 (κακή) έως 10 (εξαιρετική).

### B.3.2.1 Δομική εγκυρότητα

Οι συντελεστές Spearman's και Pearson χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της συσχέτισης των υποκατηγοριών του QUOTE-IBD με τις αντίστοιχες ΟΑΚ (με την εξαίρεση των κατηγοριών της «αυτονομίας» και του «κόστους» όπως αναφέρεται παραπάνω). Όλοι οι συντελεστές συσχέτισης (τόσο Spearman's  $r$ , όσο και Pearson) ήταν θετικοί και σημαντικοί ( $p < 0.001$ ). Οι συντελεστές συσχέτισης Pearson παρουσιάζονται στον πίνακα 22.

**Πίνακας 22:** Δομική εγκυρότητα (construct validity) του QUOTE-IBD: Pearson συντελεστής συσχέτισης μεταξύ της συνολικής τιμής και των επιμέρους τιμών του ερωτηματολογίου (*εμπειρία* και *συντελεστής ποιότητας*) με τις αντίστοιχες ΟΑΚ για τους 50 Έλληνες ασθενείς με ΙΦΕΝ\*.

	Συντελεστής ποιότητας	Εμπειρία
<b>Ποιότητα Περιθάλαψης</b>	0.790	0.797
Επαγγελματική επάρκεια	0.924	0.746
Ευγένεια	0.974	0.947
Πρόσβαση	0.960	0.857
Πληροφόρηση	0.965	0.896
Συνέχεια στην περίθαλψη	0.910	0.842
Υλικός εξοπλισμός	0.951	0.760

\* Όλοι οι συντελεστές συσχέτισης είναι θετικοί και στατιστικά σημαντικοί,  $p < 0.001$

Οι συντελεστές κυμαίνονταν 0.790, μέχρι 0.797 για την συνολική τιμή του ερωτηματολογίου, σε ότι αφορά τον *συντελεστή ποιότητας* και την *εμπειρία* αντίστοιχα. Για τις υποκατηγορίες οι συντελεστές κυμαίνονταν από 0.910 μέχρι 0.974 για τον *συντελεστή ποιότητας* και από 0.746 μέχρι 0.947 για την *εμπειρία* αντίστοιχα. Η χαμηλότερη συσχέτιση με την αντίστοιχη ΟΑΚ, σε ότι αφορά τον *συντελεστή ποιότητας* παρατηρήθηκε στην υποκατηγορία «συνέχεια στην περίθαλψη», ενώ η υψηλότερη στην υποκατηγορία



«ευγένεια». Αντίστοιχα, σε ότι αφορά την *εμπειρία* η χαμηλότερη συσχέτιση παρατηρήθηκε στην υποκατηγορία «επαγγελματική επάρκεια» και η χαμηλότερη στην υποκατηγορία «ευγένεια».

### B.3.2.2 Αξιοπιστία

Τριάντα-δύο ασθενείς (23 με ΕΚ και 9 με CD) συμπλήρωσαν και δεύτερη φορά το ερωτηματολόγιο, ενώ 26 από αυτούς παρέμειναν σταθεροί και έξι ανέφεραν αλλαγή στην κατάσταση τους. Λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών οι οποίοι παρουσίαζαν αλλαγή στην κατάσταση τους, η εκτίμηση της αξιοπιστίας έγινε στο συνολικό αριθμό των ασθενών. Τα αποτελέσματα της αξιοπιστίας του ερωτηματολογίου παρουσιάζονται στον πίνακα 23. Τόσο η συνολική τιμή, όσο και οι επιμέρους τιμές των οκτώ υποκατηγοριών του QUOTE-IBD (*συντελεστής ποιότητας* και *εμπειρία*) δεν παρουσίαζαν διαφορά μεταξύ της αρχικής και της δεύτερης εκτίμησης (δοκιμασία t, paired t-test). Παρόμοια οι συντελεστές συσχέτισης μεταξύ των τιμών στις δύο περιπτώσεις ήταν θετικοί (κοντά στην μονάδα) και εξαιρετικά σημαντικοί ( $p < 0.001$ ).

**Πίνακας 23:** Αξιοπιστία της Ελληνικής μετάφρασης του QUOTE-IBD: Συνολική τιμή και υποκατηγορίες σε ότι αφορά τον *συντελεστή ποιότητας*(ΣΠ) και την *εμπειρία*(E)<sup>†</sup>.

	<i>Συντελεστής Ποιότητας</i>			<i>Εμπειρία</i>		
	Αρχική εκτίμηση (μέση τιμή)	Δεύτερη εκτίμηση (μέση τιμή)	Pearson's συντελεστής συσχέτισης	Αρχική εκτίμηση (μέση τιμή)	Δεύτερη εκτίμηση (μέση τιμή)	Pearson's συντελεστής συσχέτισης
<b>Ποιότητα Περιθάλψης</b>	9.66	9.62	0.951	0.06	0.05	0.989
Επαγγελματική επάρκεια	9.67	9.72	0.861	0.04	0.04	0.983
Ευγένεια	9.58	9.63	0.978	0.06	0.05	0.959
Πρόσβαση	9.38	9.35	0.994	0.08	0.08	0.987
Πληροφόρηση	9.61	9.64	0.831	0.04	0.03	0.878
Συνέχεια στην περίθαλψη	9.60	9.66	0.962	0.05	0.04	0.957
Υλικός εξοπλισμός	9.75	9.78	0.892	0.08	0.08	0.972
Αυτονομία	9.50	9.48	0.991	0.06	0.06	0.984
Κόστος	10.0	9.69	0.946	0.03	0.06	0.696

<sup>†</sup> Τιμές για: E: 0 (καλή εμπειρία) έως 1 (κακή εμπειρία); ΣΠ: 0 (κακή) έως 10 (εξαιρετική).

Η εφαρμογή της γραμμικής παλίνδρομης ανάλυσης δεν απέδειξε την ύπαρξη κανενός ανεξάρτητου παράγοντα ο οποίος να επηρεάζει την άποψη που έχει ο ασθενής σχετικά με την ποιότητα της προσφερθείσας περίθαλψης. Ο μόνος παράγοντας ο οποίος επηρέαζε την άποψη του ασθενούς, ήταν το επίπεδο εκπαίδευσης, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα ( $p=0.082$ ). Ασθενείς ανώτερης-ανώτατης εκπαίδευσης θεωρούσαν την ποιότητα της

παρασχεθείσας περίθαλψης χειρότερη σε σχέση με ασθενείς κατώτερης και μέσης εκπαίδευσης.

Επιπλέον η μέτρηση των συντελεστών συσχέτισης (τόσο Spearman's, όσο και Pearson) απέτυχε να δείξει συσχέτιση της ποιότητας περίθαλψης με την ποιότητα ζωής.

### **B.3.3 Συζήτηση**

Η μελέτη αυτή δείχνει ότι η Ελληνική μετάφραση του QUOTE-IBD παρουσιάζει δομική εγκυρότητα και αξιοπιστία. Αναφορικά με την διαδικασία μετάφρασης χρησιμοποιήθηκε η καθιερωμένη μέθοδος της μετάφρασης-αντίστροφης μετάφρασης. Το τελικό κείμενο που προέκυψε από την μετάφραση εκτιμήθηκε από μία ομάδα γιατρών με ιδιαίτερη εμπειρία στις ΙΦΕΝ και από μία ομάδα ασθενών και βρέθηκε σαφές και κατανοητό. Παρόλα αυτά, το γεγονός ότι ένα 13% (9% κατώτερης-μέσης, 4% ανώτερης-ανώτατης εκπαίδευσης) των ασθενών χρειάστηκε βοήθεια κατά την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου δείχνει ότι το ερωτηματολόγιο παρουσιάζει κάποια δυσκολία στην κατανόηση των ερωτήσεων και στον τρόπο βαθμολόγησης του.

Όπως φάνηκε η δομική εγκυρότητα του ερωτηματολογίου ήταν σημαντική. Η συσχέτιση τόσο της συνολικής τιμής, όσο και των τιμών των οκτώ επιμέρους υποκατηγοριών, με τις αντίστοιχες ΟΑΚ, ήταν εξαιρετικά σημαντική. Μια και το ερωτηματολόγιο αυτό εισάγει μία εντελώς νέα εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης (εκτίμηση της ποιότητας από την σκοπιά του ασθενούς, στην οποία συμπεριλαμβάνεται τόσο η βαρύτητα που αποδίδει ο ασθενής σε κάθε «συστατικό» της περίθαλψης, όσο και η εμπειρία σχετικά με την παροχή υπηρεσιών), δεν υπάρχει μέθοδος αναφοράς, ούτε καν ένα συγκρίσιμο «εργαλείο» με βάση το οποίο θα μπορούσε να γίνει η στάθμιση της Ελληνικής μετάφρασης του QUOTE-IBD. Για τον λόγο αυτό στην συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ΟΑΚ για κάθε μία από τις οκτώ υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου, για την εκτίμηση της δομικής εγκυρότητας.

Η αξιοπιστία του ερωτηματολογίου εκτιμήθηκε με την σύγκριση των τιμών του ερωτηματολογίου ανάμεσα στην πρώτη και την δεύτερη συνέντευξη. Όλοι οι συντελεστές συσχέτισης ήταν θετικοί και εξαιρετικά υψηλοί, κοντά στην μονάδα, πράγμα που αποδεικνύει την αξιοπιστία του ερωτηματολογίου. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα που έχουν ανακοινωθεί στην αρχική μελέτη στάθμισης του QUOTE-IBD (60).

Παρόλο που ο αριθμός των ασθενών στους οποίους χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο είναι μικρός, μερικά ενδιαφέροντα συμπεράσματα αξίζει να αναφερθούν. Αν και έχει αναφερθεί ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών ως προς

την βαρύτητα που κάθε ομάδα αποδίδει στις διάφορες παραμέτρους του ερωτηματολογίου (60), η διαφορά αυτή δεν φαίνεται να επιβεβαιώνεται στην δική μας μελέτη. Τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση του φύλου στην άποψη που έχει ο ασθενής για την ποιότητα περίθαλψης είναι περιορισμένα και αντιφατικά (87-89).

Αντίθετα, διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των ασθενών με CD και ΕΚ, με τους ασθενείς με CD να θεωρούν την «ευγένεια» και την «πληροφόρηση», περισσότερο σημαντικούς παράγοντες της ποιότητας περίθαλψης σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΕΚ. Η διαφορά αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί είναι νεότεροι και αναζητούν περισσότερη ενημέρωση. Επίσης η διαφορά αυτή σχετίζεται με το ότι η νόσος του Crohn παρουσιάζει πολυπλοκότερη φυσική ιστορία, με συχνότερες υποτροπές, νοσηλείες και χειρουργικές επεμβάσεις από ότι η ΕΚ και συνεπώς οι ασθενείς αυτοί αναζητούν καλύτερη ενημέρωση και καλύτερη συνεργασία από τον γιατρό τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ομάδα η οποία αρχικά κατασκεύασε το ερωτηματολόγιο αυτό δεν αναφέρει διαφορές ως προς τις δύο νόσους (60).

Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι οι τομείς «πρόσβαση» και «αυτονομία» είναι αυτοί που σύμφωνα με την γνώμη των ασθενών παρουσιάζουν τα περισσότερα προβλήματα και χρήζουν βελτίωσης. Οι τιμές για τους τομείς αυτούς ήταν 8.91 και 8.85 αντίστοιχα. Σύμφωνα με την παραδοχή της αρχικής ομάδας η οποία κατασκεύασε το ερωτηματολόγιο, τομείς περίθαλψης που παρουσιάζουν τιμές συντελεστή ποιότητας μικρότερες από 9 χρήζουν βελτίωσης.

Η εφαρμογή της γραμμικής πολλαπλής παλίνδρομης ανάλυσης απέτυχε να αναδείξει κάποιον ανεξάρτητο παράγοντα από τους κλινικούς και επιδημιολογικούς παράγοντες που καταγράφηκαν στα πλαίσια της μελέτης, ο οποίος επηρεάζει την άποψη του ασθενούς σχετικά με την ποιότητα της παρασχεθείσας περίθαλψης. Ο μόνος παράγοντας ο οποίος μπορούσε να επηρεάσει την άποψη του ασθενούς ήταν το επίπεδο μόρφωσης, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Ασθενείς με ανώτερη μόρφωση έχουν περισσότερες απαιτήσεις από τις υπηρεσίες υγείας σχετικά με την ποιότητα της περίθαλψης που τους παρέχεται

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της ποιότητας ζωής με την ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης πράγμα που σημαίνει ότι η άποψη που έχει ο ασθενής για την ποιότητα της περίθαλψης που του προσφέρθηκε δεν επηρεάζεται από την ποιότητα ζωής που έχει.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι η εκτίμηση των απόψεων και των εμπειριών των ασθενών σχετικά με την περίθαλψη που τους παρασχέθηκε, μπορεί να εκτιμηθεί με την χρήση ενός ερωτηματολογίου, του QUOTE-IBD το οποίο φαίνεται να

παρουσιάζει σημαντική εγκυρότητα και αξιοπιστία και κατά την χρήση του σε Έλληνες ασθενείς (GR-QUOTE-IBD). Η χρήση ενός τέτοιου ερωτηματολογίου θα μπορούσε να βοηθήσει στον εντοπισμό προβλημάτων από τους οργανισμούς παροχής υπηρεσιών υγείας και να οδηγήσει σε αλλαγές τόσο σε τοπικό, όσο και σε κεντρικό επίπεδο εθνικής πολιτικής υγείας.

## Βιβλιογραφία

1. Pine M, Berman JI, Byrwa KJ. Forming a coronary services network on the basis of quality of care. *Qual Manag.Health Care* 1996;4(2):14-23.
2. Jencks SF, Wilensky GR. The health care quality improvement initiative. A new approach to quality assurance in Medicare. *JAMA* 1992;268(7):900-3.
3. Loeb JM. A call for collaboration in performance measurement. *JAMA* 1995;273:1405.
4. Bohigas L. Accreditation across borders: the introduction of Joint Commission accreditation in Spain. *Jt.Comm J.Qual Improv.* 1998;24(5):226-31.
5. Klazinga N, Lombarts K, van Everdingen J. Quality management in medical specialties: the use of channels and dikes in improving health care in The Netherlands. *Jt.Comm J.Qual Improv.* 1998;24(5):240-50.
6. Nabitiz UW, Klazinga NS. EFQM approach and the Dutch Quality Award. *Int.J.Health Care Qual Assur.Inc.Leadersh.Health Serv.* 1999;12(2-3):65-70.
7. Ovretveit J. Would it work for us? Learning from quality improvement in Europe and beyond. *Jt.Comm J.Qual.Improv.* 1997;23(1):7-22.
8. Wagner C, De Bakker DH, Groenewegen PP. A measuring instrument for evaluation of quality systems. *Int.J.Qual.Health Care* 1999;11(2):119-30.
9. Palmberg M. Quality improvement in Swedish health care. *Jt.Comm J.Qual Improv.* 1997;23(1):47-54.
10. Lee RI, Jones CW. *The fundamentals of good Medical Care.* University of Chicago Press, Chicago 1993.
11. Bloch D. Criteria, standards, norms - crucial terms in quality assurance. *J.Nurs.Adm* 1977;7(7):20-30.
12. Maxwell RJ. Quality assessment in health. *Br.Med.J.(Clin Res.Ed)* 1984;288(6428):1470-2.

13. Donabedian A. Explorations in quality assessment monitoring v 1. The definition of quality and approaches to its assessment. Ann Arbor, Mich:Health Administration Press, 1980.
14. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? JAMA 1988;260(12):1743-8.
15. Williamson JW. Assessing and improving health care outcomes. Ballinger; Cambridge Massachusetts 1987.
16. Williamson JW. Teaching quality assurance. Cost containment in Health Care. Jossey Bass, London 1982.
17. Quality of care. Council on Medical Service. JAMA 1986;256(8):1032-4.
18. Lohr KN, Donaldson MS, Harris-Wehling J. Medicare: a strategy for quality assurance, V: Quality of care in a changing health care environment. QRB Qual.Rev.Bull. 1992;18(4):120-6.
19. Lohr KN, Donaldson MS, Harris-Wehling J, Scroeder SA. Medicare : a strategy for quality assurance. Washington DC; National Academy Press 1990.
20. Donabedian A. Model for organizing the delivery of health services and criteria for evaluating them. Milbank Q 1972;50:103-54.
21. Brook RH, Davies-Avery A, Greenfield S, Harris LJ, Lelah T, Solomon NE et al. Assessing the quality of medical care using outcome measures: an overview of the method. Med.Care 1977;15(9 Suppl):suppl-165.
22. Brook RH. Quality-can we measure it. N.Engl.J.Med. 1977;296(3):170-2.
23. Brook RH, McGlynn EA, Cleary PD. Quality of health care. Part 2: measuring quality of care. N.Engl.J.Med. 1996;335(13):966-70.
24. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. Milbank Mem.Fund.Q. 1966;44(3):Suppl-206.
25. Donabedian A. Quality and cost: choices and responsibilities. Inquiry 1988;25(1):90-9.
26. Donabedian A. Quality and cost: choices and responsibilities. J.Occup.Med. 1990;32(12):1167-72.

27. Donabedian A. Quality, cost, and clinical decisions. *Ann.Am.Acad.Pol.Soc.Sci.* 1983(468):196-204.
28. Donabedian A. Quality, cost, and cost containment. *Nurs.Outlook* 1984;32(3):142-5.
29. Donabedian A, Wheeler JR, Wyszewianski L. Quality, cost, and health: an integrative model. *Med.Care* 1982;20(10):975-92.
30. Ellwood PM. Outcomes management : a technology of patient experience. *N.Engl.J.Med.* 1988;318:1549-56.
31. Arcelay A, Sanchez E, Hernandez L, Inclan G, Bacigalupe M, Letona J et al. Self-assessment of all the health centres of a public health service through the European Model of total quality management. *Int.J.Health Care Qual Assur.Inc.Leadersh.Health Serv.* 1999;12(2-3):54-8.
32. Brook RH, Appel FA. Quality-of-care assessment: choosing a method for peer review. *N.Engl.J.Med.* 1973;288(25):1323-9.
33. Brook RH, McGlynn EA, Cleary PD. Quality of health care. Part 2: measuring quality of care. *N.Engl.J.Med.* 1996;335(13):966-70.
34. Ashton CM, Kuykendall DH, Johnson ML, Wun CC, Wray NP, Carr MJ et al. A method of developing and weighting explicit process of care criteria for quality assessment. *Med.Care* 1994;32(8):755-70.
35. Greco PJ, Eisenberg JM. Changing physicians' practices. *N.Engl.J.Med.* 1993;329(17):1271-3.
36. van Campen C, Sixma HJ, Kerssens JJ, Peters L. Assessing noninstitutionalized asthma and COPD patients' priorities and perceptions of quality of health care: the development of the QUOTE-CNSLD instrument. *J.Asthma* 1997;34(6):531-8.
37. van Campen C, Sixma H, Friele RD, Kerssens JJ, Peters L. Quality of care and patient satisfaction: a review of measuring instruments. *Med.Care Res.Rev.* 1995;52(1):109-33.
38. Cataract Management Guideline Panel. Cataract in adults: management of functional impairment. Clinical practice guideline. Department of Health and Human services, Rockville 1993;No 4 (AHCPR publication no.93-0542.).

39. Depression Guideline Panel. Depression in primary care. Vol 1. Detection and diagnosis. Clinical practice guideline. Department of Health and Human services, Rockville 1993;No 5 (AHCPR publication no. 93-0550.).
40. El-Sadr W, Oleske JM, Agins BD. Evaluation and management of early HIV infection. Clinical practice guideline. Department of Health and Human services, Rockville 1994;No 7 (AHCPR publication no. 94-0572.).
41. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Clinical practice guideline. Department of Health and Human services, Rockville 1994;No 8 (AHCPR publication no. 94-0582.).
42. Chalmers I. The Cochrane collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann N.Y.Acad.Sci.* 1993;703:156-63.
43. Chalmers I, Enkin M, Keirse MJ. Preparing and updating systematic reviews of randomized controlled trials of health care. *Milbank Q.* 1993;71(3):411-37.
44. Coronary artery bypass graft surgery in N. York state 1989-1992. Albany N.York State, Department of Health 1992.
45. Coronary artery bypass graft surgery in N. York state 1990-1992. Albany N.York State, Department of Health 1993.
46. Hannan EL, Kilburn H, Jr., Racz M, Shields E, Chassin MR. Improving the outcomes of coronary artery bypass surgery in New York State. *JAMA* 1994;271(10):761-6.
47. Health plan Employer Data and Information Set and user's manual Version 2.0. National Committee for Quality Assurance, Washington DC 1993.
48. Parente S, Loureiro R. [Total quality management in healthcare. The European Foundation for Quality Management Model]. *Acta Med.Port.* 1998;11(11):979-88.
49. Jackson S. Achieving a culture of continuous improvement by adopting the principles of self-assessment and business excellence. *Int.J.Health Care Qual Assur.Inc.Leadersh.Health Serv.* 1999;12(2-3):59-64.
50. Naylor G. Using the business excellence model to develop a strategy for a healthcare organisation. *Int.J.Health Care Qual Assur.Inc.Leadersh.Health Serv.* 1999;12(2-3):37-44.



51. DuPlessis HM, Inkelas M, Halfon N. Assessing the performance of community systems for children. *Health Serv.Res.* 1998;33(4 Pt 2):1111-42.
52. Mangione-Smith R, McGlynn EA. Assessing the quality of healthcare provided to children. *Health Serv.Res.* 1998;33(4 Pt 2):1059-90.
53. Payne R. Practice guidelines for cancer pain therapy. Issues pertinent to the revision of national guidelines. *Oncology (Huntingt)* 1998;12(11A):169-75.
54. Chang HM. Cancer pain management. *Med.Clin North Am* 1999;83(3):711-36, vii.
55. Verhoef MJ, Sutherland LR. Outpatient health care utilization of patients with inflammatory bowel disease. *Dig.Dis.Sci.* 1990;35(10):1276-80.
56. Blomqvist P, Ekblom A. Inflammatory bowel diseases: health care and costs in Sweden in 1994. *Scand.J.Gastroenterol.* 1997;32(11):1134-9.
57. Williams JG, Cheung WY, Russell IT, Cohen DR, Longo M, Lervy B. Open access follow up for inflammatory bowel disease: pragmatic randomised trial and cost effectiveness study. *BMJ* 2000;320(7234):544-8.
58. de Boer AG, Sprangers MA, Bartelsman JF, de Haes HC. Predictors of health care utilization in patients with inflammatory bowel disease: a longitudinal study. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1998;10(9):783-9.
59. de Boer AG, Wijker W, de Haes HC. Predictors of health care utilization in the chronically ill: a review of the literature. *Health Policy* 1997;42(2):101-15.
60. van de I, Sixma H, Smeets T, Veloso FT, Odes S, Montague S et al. Quality of health care in inflammatory bowel disease: development of a reliable questionnaire (QUOTE-IBD) and first results. *Am.J.Gastroenterol.* 2001;96(12):3329-36.
61. Patrick DL. Finding health-related quality of life outcomes sensitive to health-care organization and delivery. *Med.Care* 1997;35(11 Suppl):NS49-NS57.
62. Grazier KL. The chronically ill and managed care. *J.Healthc.Manag.* 1998;43(6):477-9.
63. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999;117(1):49-57.

64. Hay JW, Hay AR. Inflammatory bowel disease: costs-of-illness. *J.Clin.Gastroenterol.* 1992;14(4):309-17.
65. Etzwiler DD. Chronic care: a need in search of a system. *Diabetes Educ.* 1997;23(5):569-73.
66. van der Eijk, Vlachonikolis IG, Munkholm P. Which factors influence health-related quality of life in patients with IBD: A role for quality of care? Submitted for publication 2000.
67. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? 1988. *Arch.Pathol.Lab Med.* 1997;121(11):1145-50.
68. Hall JA, Dornan MC. Meta-analysis of satisfaction with medical care: description of research domain and analysis of overall satisfaction levels. *Soc.Sci.Med.* 1988;27(6):637-44.
69. Smart H, Mayberry J, Calcraft B, Morris JS, Rhodes J. Effect of information booklet on patients' anxiety levels and consultation rates in Crohn's disease. *Public Health* 1986;100(3):184-6.
70. Jones SC, Gallacher B, Lobo AJ, Axon AT. A patient knowledge questionnaire in inflammatory bowel disease. *J.Clin.Gastroenterol.* 1993;17(1):21-4.
71. Moser G, Tillinger W, Sachs G, Genser D, Maier-Dobersberger T, Spiess K et al. Disease-related worries and concerns: a study on out-patients with inflammatory bowel disease. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1995;7(9):853-8.
72. Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mouzas I. Quality of care of patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). The patients' perception. *Gastroenterology* 2000;118(4 (suppl 2)):a1362 (abstr no 6200).
73. Borgaonkar MR, Townson G, Donnelly M, Irvine EJ. Providing disease-related information worsens health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflamm.Bowel.Dis.* 2002;8(4):264-9.
74. Sixma HJ, Kerssens JJ, Campen CV, Peters L. Quality of care from the patients' perspective: from theoretical concept to a new measuring instrument. *Health Expect.* 1998;1(2):82-95.

75. Borgiel A, O'Neil JJ. Assessing quality in primary care. Can we ask the right questions? *Can.Fam.Physician* 1997;43:1699-4.
76. Jun M, Peterson RT, Zsidisin GA. The identification and measurement of quality dimensions in health care: focus group interview results. *Health Care Manage.Rev.* 1998;23(4):81-96.
77. Lebow JL. Consumer assessments of the quality of medical care. *Med.Care* 1974;12(4):328-37.
78. van der Eijk, Freitas J, O' Morain C. Quality of care for patients with inflammatory bowel disease (IBD): opinions of physicians and patients. Submitted for publication 2000.
79. International Organization of Standardization Quality Management and Quality System Elements, Part 2. Guidelines for Services, Geneva:ISO 1990.
80. van Campen C, Sixma HJ, Kerssens JJ, Peters L, Rasker JJ. Assessing patients' priorities and perceptions of the quality of health care: the development of the QUOTE-Rheumatic-Patients instrument. *Br.J.Rheumatol.* 1998;37(4):362-8.
81. Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am.J.Gastroenterol.* 1996;91(8):1571-8.
82. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96(3):804-10.
83. Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mouzas IA. Quality of life of Greek patients with inflammatory bowel disease. Validation of the Greek translation of the inflammatory bowel disease questionnaire. *Digestion* 2001;63(4):240-6.
84. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1(8167):514.
85. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand.J.Gastroenterol.Suppl* 1989;170:2-6.

86. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. Oxford, UK:Blackwell Scientific, 1994.
87. Ayanian JZ, Weissman JS, Chasan-Taber S, Epstein AM. Quality of care by race and gender for congestive heart failure and pneumonia. *Med.Care* 1999;37(12):1260-9.
88. Larsson BW, Larsson G, Starrin B. Patients' views on quality of care: a comparison of men and women. *J.Nurs.Manag.* 1999;7(3):133-9.
89. Larsson BW. Patients' views on quality of care: age effects and identification of patient profiles. *J.Clin Nurs.* 1999;8(6):693-700.

## **Γ. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ.**

### *Γ.1. Εισαγωγή*

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) αποτελεί ένα αμφίδρομο σύστημα επικοινωνίας μεταξύ του κεντρικού νευρικού συστήματος και του νευρικού πλέγματος του γαστρεντερικού σωλήνα. Το ΑΝΣ επηρεάζει και ρυθμίζει την κινητικότητα, τον ρυθμό έκκρισης καθώς επίσης και την ανοσολογική απόκριση του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα (1). Η διαταραχή της λειτουργίας του ΑΝΣ και της σχέσης μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού είναι γνωστή σε παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση κ.τ.λ. Στις ΙΦΕΝ παρατηρείται συχνά διαταραχή των κενώσεων υπό την μορφή διαρροιών. Στην παθογένεια αυτών θα μπορούσε να συμμετέχει και διαταραχή της λειτουργίας του ΑΝΣ είτε στα πλαίσια πρωτογενούς προσβολής, είτε ως συνέπεια της τοπικής προσβολής του βλεννογόνου. Συνεπώς, βλάβες του ΑΝΣ, θα μπορούσαν να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο τόσο στα συμπτώματα, όσο και στην παθογένεση των ΙΦΕΝ (2).

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν την συμμετοχή του ΑΝΣ στην παθογένεια των ΙΦΕΝ:

(α) Ο εντερικός σωλήνας παρουσιάζει πυκνή νεύρωση από ίνες του ΑΝΣ. Η πυκνότερη νεύρωση παρατηρήθηκε στην περιοχή του στομάχου και στην περιοχή του ορθού (3).

(β) Οι ίνες του ΑΝΣ παρουσιάζουν τοπογραφική συγγένεια και επικοινωνία με κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος του βλεννογόνου του εντέρου. Με την χρήση ηλεκτρονικής μικροσκοπίας έχει αναφερθεί επαφή μαστοκυττάρων με νευρικές ίνες στο έντερο επίμυων (4), ενώ αντίστοιχες παρατηρήσεις υπάρχουν και για πλασματοκύτταρα (5,6).

(γ) Διέγερση αισθητηριακών νευρών μπορεί να πυροδοτήσει την έναρξη του μηχανισμού της φλεγμονής, μέσω έκκρισης νευροπεπτιδίων, όπως η ουσία P (substance P) ή το πεπτίδιο το σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης (calcitonin gene-related peptide). Ειδικότερα, έχει αναφερθεί ότι η ουσία P παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της αιματικής ροής και της διαπερατότητας ενός αγγείου (7). Επιπλέον τα επίπεδα της ουσίας P βρέθηκαν σημαντικά επηρεασμένα σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και παρουσίαζαν σημαντική συσχέτιση με την βαρύτητα της φλεγμονής, όπως αυτή διαπιστώθηκε ιστολογικά (8,9).

(δ) Τόσο στην ΕΚ, όσο και στην CD οι ιστολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν και βλάβες των νευρικών ινών, οι οποίες αφορούν τόσο το υποβλεννογόνιο, όσο και το μεντερικό πλέγμα του εντέρου (10-12).

(ε) Η τοπική εφαρμογή λιδοκαΐνης μειώνει σημαντικά τον βαθμό φλεγμονής, εμποδίζοντας την μεταφορά μηνυμάτων μέσω της νευρικής οδού. Σε μοντέλο πειραματικής

κολίτιδας η χορήγηση λιδοκαΐνης από το ορθό οδηγεί σε σημαντική μείωση όλων των παραγόντων της φλεγμονής (13).

(στ) Πειραματικά μοντέλα κολίτιδας τόσο σε επίμυες (14,15) όσο και σε κουνέλια (16) έχουν δείξει διαταραχές της λειτουργίας του ΑΝΣ.

Όλα τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζουν την ύπαρξη κάποιου βαθμού επικοινωνίας και αλληλεξάρτησης μεταξύ του ΚΝΣ, του ΑΝΣ, του νευρικού πλέγματος του εντέρου καθώς και του ανοσολογικού συστήματος.

## **Γ.2. Μέθοδοι για την εκτίμηση των διαταραχών του ΑΝΣ**

### ***Γ.2.1. Εκτίμηση της αντιδραστικότητας της κόρης***

Ο χρόνος που μεσολαβεί από την έκθεση στο φως, μέχρι την μέγιστη μύση της κόρης του οφθαλμού μπορεί να θεωρηθεί ως ένας δείκτης της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού ΑΝΣ, ενώ αντίστοιχα η μέγιστη διάμετρος της κόρης στο σκοτάδι μπορεί να θεωρηθεί ως δείκτης της δράσης του συμπαθητικού (17). Εάν συγκριθούν οι δείκτες αυτοί με νορμογράμματα και εφόσον βρεθεί απόκλιση μεγαλύτερη από την τυπική απόκλιση ( $\pm$ SD) πρόκειται για παθολογικό εύρημα. Αρκεί ένας από τους δύο παραπάνω δείκτες να είναι παθολογικός για να έχουμε την διάγνωση της δυσλειτουργίας του ΑΝΣ (2,17). Δυστυχώς η μέθοδος αυτή εξαρτάται απόλυτα από την συνεργασία του ασθενούς, ενώ επιπλέον επηρεάζεται και από την υποκειμενικότητα του παρατηρητή. Επιπλέον οι δείκτες αυτοί μπορεί να επηρεάζονται και από οφθαλμικές παθήσεις.

### ***Γ.2.2. Εκτίμηση του καρδιαγγειακού συστήματος***

Η καρδιακή συχνότητα είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού ΑΝΣ. Όταν το πρώτο διεγείρεται ο καρδιακός ρυθμός αυξάνει (π.χ. κατά την διάρκεια φυσικής άσκησης), ενώ αντίστοιχα όταν διεγείρεται το δεύτερο ο καρδιακός ρυθμός ελαττώνεται (π.χ. μετά τα γεύματα, ή κατά την διάρκεια της ανάπαυσης). Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι εκτίμησης των διαταραχών του ΑΝΣ, μέσω της μελέτης του καρδιαγγειακού συστήματος. Αρχικές μελέτες χρησιμοποίησαν την μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά την διάρκεια χειρισμού Valsava, αλλά τα δεδομένα για την τεχνική αυτή είναι εξαιρετικά περιορισμένα και χωρίς στοιχεία αξιοπιστίας.

Μια περισσότερο μελετημένη τεχνική είναι η μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά την διάρκεια βαθιάς εισπνοής/εκπνοής. Η μεταβολή αυτή συνίσταται σε επιβράδυνση του ρυθμού κατά την εκπνοή (αυξημένο διάστημα RR στο ηλεκτροκαρδιογράφημα-ΗΚΓ) και αύξηση κατά την εισπνοή (μειωμένο διάστημα RR στο ΗΚΓ). Ο λόγος της μέσης τιμής του διαστήματος RR κατά την εκπνοή και την εισπνοή έχει θεωρηθεί μία αξιόπιστη δοκιμασία

(Εκ/Εσ mean RR) για την εκτίμηση της λειτουργίας του παρασυμπαθητικού ΑΝΣ (18,19). Η αξιοπιστία της μεθόδου αυτής επηρεάζεται ωστόσο από τον βαθμό συνεργασίας του ασθενούς. Παρόμοια τεχνική είναι και η τεχνική της αιφνίδιας ανάκλισης από την ύπτια θέση (tilting), όπου καταγράφονται μεταβολές της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης και αυτές κατόπιν συσχετίζονται με το ΑΝΣ (18,19).

### **Γ.3. Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας**

Ο όρος μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) (heart rate variability) αναφέρεται στην μέτρηση των μεταβολών της χρονικής διάρκειας διαδοχικών καρδιακών κύκλων σε συνθήκες φλεβοκομβικού ρυθμού. Η ΜΚΣ μελετήθηκε ως δείκτης της λειτουργίας του ΑΝΣ σε νευρολογικά σύνδρομα ή σε μεταβολικά νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (20,21). Έχει βρεθεί ότι η αύξηση του συμπαθητικού τόνου, ή η μείωση του παρασυμπαθητικού συνοδεύονται από μείωση της τιμής της ΜΚΣ (22,23).

Η μέτρηση της ΜΚΣ επιτυγχάνεται με δύο μεθόδους ανάλυσης των συνεχών μεταβολών των καρδιακών κύκλων: (1) ανάλυση στο πεδίο του χρόνου (time domain analysis), και (2) ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων (frequency domain analysis).

#### **Γ.3.1 Ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου**

Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την καταγραφή μιας ακολουθίας ηλεκτροκαρδιογραφικών (ΗΚΓ) διαστημάτων R-R, και την υποβολή τους κατόπιν σε μαθηματική επεξεργασία, ώστε να προσδιοριστεί η μεταβλητότητα της χρονικής διάρκειας των διαδοχικών φλεβοκομβικών διαστημάτων R-R. Η ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου μπορεί να γίνει με μετρήσεις μικρής χρονικής διάρκειας (short term time domain analysis) ή και μεγάλης διάρκειας (long term time domain analysis). Η τελευταία είναι συνήθως 24-ωρη ΗΚΓ καταγραφή (Holter) όπου το εξεταζόμενο άτομο βρίσκεται στις συνήθεις δραστηριότητες του (π.χ. εγρήγορση, ύπνος κ.τ.λ.). Προϋπόθεση είναι η μη λήψη φαρμάκων που άμεσα ή έμμεσα επηρεάζουν τον τόνο του ΑΝΣ (δακτυλίτιδα, β-ανταγωνιστές, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου).

Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι δείκτες που προσδιορίζουν τη ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου είναι οι εξής:

1. *Μέσο NN (mean NN) (σε ms)*: Μέση τιμή της διάρκειας όλων των R-R διαστημάτων.
2. *SDNN (σε ms)*: Τυπική απόκλιση της μέσης τιμής όλων των καρδιακών κύκλων R-R (standard deviation about the mean of all coupling intervals between normal beats).
3. *SDANN (σε ms)*: Τυπική απόκλιση της μέσης τιμής των ανά 5 min καρδιακών κύκλων R-R (standard deviation of 5 min NN intervals). Ο δείκτης αυτός κατά βάση προσδιορίζει το κατά πόσον διαφέρει η μέση καρδιακή συχνότητα κατά την διάρκεια κάθε

πεντάλεπτου, από την μέση καρδιακή συχνότητα ολόκληρου του 24-ωρου και τις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ εγρήγορσης και ύπνου.

4. *SD* (σε ms): Μέση τυπική απόκλιση όλων των τυπικών αποκλίσεων της μέσης τιμής της διάρκειας των καρδιακών κύκλων R-R σε όλα τα πεντάλεπτα του 24-ωρου (mean of all 5 min standard deviation of NNs). Ο δείκτης αυτός προσδιορίζει το βαθμό των μεταβολών της καρδιακής συχνότητας ανά διαστήματα 5 min και τείνει να αγνοήσει την κirkάδια μεταβολή αυτής.
5. *PNN50* (σε %): Αναφέρεται στο ποσοστό των διαστημάτων R-R που η διαφορά του μήκους κύκλου από το αμέσως προηγούμενο διάστημα R-R είναι μεγαλύτερη από 50 msec (proportion of adjacent NNs more than 50msec different). Αυξημένη τιμή pNN50 εκφράζει αυξημένο τόνο του παρασυμπαθητικού ΑΝΣ.
6. *RMSSD* (σε ms): Τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων των διαφορών, των κατά συνέχεια καταγραφόμενων κανονικών καρδιακών κύκλων (root mean square of difference of successive NNs). Ο δείκτης αυτός, όπως και ο προηγούμενος εκφράζει ειδικά τον τόνο του παρασυμπαθητικού συστήματος.

Οι πρώτοι τέσσερις δείκτες αντανακλούν την ολική ΜΚΣ, ενώ οι δύο τελευταίοι αποτελούν μια έκφραση του τόνου του παρασυμπαθητικού ΑΝΣ.

### **Γ.3.2 Ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο των συχνοτήτων**

Η μέθοδος βασίζεται στο γεγονός ότι κάθε σύνθετος ρυθμός όπως π.χ. ο καρδιακός ρυθμός, που αποτελείται από μια χρονοσειρά διαδοχικών γεγονότων, μπορεί να αναλυθεί, κατόπιν κατάλληλου μαθηματικού μετασχηματισμού (ταχεία ανάλυση κατά Fourier, fast Fourier transformation) σε ημιτονοειδείς αρμονικές καμπύλες με διάφορες συχνότητες. Οι κυκλικές μεταβολές της καρδιακής συχνότητας κατά την διάρκεια του 24-ωρου παρουσιάζουν περιοδικότητα (T), δηλαδή έχουν κάποια συχνότητα σε Hz. Με κατάλληλες μαθηματικές μεθόδους (ταχεία ανάλυση κατά Fourier, αυτοπαλινδρόμηση, autoregressive model) υπάρχει η δυνατότητα της φασματικής ανάλυσης (spectral analysis) των συνεχών περιοδικών μεταβολών της ΚΣ. Η φασματική ισχύς (power spectrum) μιας καθορισμένης περιοχής συχνοτήτων ορίζεται ως ο φυσικός λογάριθμος του τετραγώνου της τυπικής απόκλισης της μέσης τιμής του μεγέθους πλάτους των ημιτονοειδών καμπυλών που περιλαμβάνονται στη συγκεκριμένη περιοχή συχνοτήτων. Η φασματική ισχύς ενός συγκεκριμένου πεδίου συχνοτήτων (frequency band) περιοδικών μεταβολών της ΚΣ υπολογίζεται και εκφράζεται ποσοτικά (natural log σε msec<sup>2</sup>/Hz). Από τις μελέτες των Akselrod και συν (22,24) διαπιστώθηκε ότι η δράση του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού ΑΝΣ προκαλεί τις συνεχείς κυκλικές μεταβολές της φλεβοκομβικής συχνότητας στη διάρκεια του 24-ωρου. Μεταβολές της ΚΣ υψηλής συχνότητας (high frequency, HF) προκαλούνται από τον τόνο του παρασυμπαθητικού, ενώ η παράμετρος της



χαμηλής συχνότητας (low frequency, LF) αντανακλά τόσο τον τόνο του συμπαθητικού, όσο και του παρασυμπαθητικού (25). Με άλλα λόγια η παράμετρος HF κατά την ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο των συχνοτήτων βρίσκεται υπό τον έλεγχο του παρασυμπαθητικού συστήματος, ενώ η παράμετρος LF βρίσκεται υπό τον έλεγχο τόσο του συμπαθητικού, όσο και του παρασυμπαθητικού. Τόσο από πειραματικά δεδομένα (22,26), όσο και από κλινικές μελέτες (27,28) έχει βρεθεί ότι το πηλίκο της φασματικής ισχύος στο πεδίο των χαμηλών συχνοτήτων προς την τιμή στο πεδίο των υψηλών συχνοτήτων αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της ισορροπίας μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού τόνου. Η εκτίμηση της ΜΚΣ επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο και τον καρδιακό ρυθμό (25,29). Η τεχνική αυτή έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μελέτες όπου η εκτίμηση της ισορροπίας μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού ΑΝΣ, ή η εκτίμηση του τόνου του παρασυμπαθητικού από μόνου του παρουσίαζε ενδιαφέρον, με αξιόπιστα αποτελέσματα (30).

#### **Γ.4. Εκτίμηση των διαταραχών του ΑΝΣ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ**

Παρόλο που υπάρχουν ισχυρά προκλινικά δεδομένα για την συσχέτιση ΑΝΣ και ΙΦΕΝ, λίγες κλινικές μελέτες εκτίμησης της δυσλειτουργίας του ΑΝΣ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ έχουν γίνει.

Με την μελέτη της μεταβολής της καρδιακής συχνότητας κατά την εσπνοή/εκπνοή και κατά την αιφνίδια ανάκλιση ο Lindgren και συν εκτίμησαν την λειτουργία του ΑΝΣ σε ασθενείς με CD (n=33) και σε ασθενείς με ΕΚ (n=40). Διαταραχές του ΑΝΣ αναφέρθηκαν στο 48% των ασθενών με CD οι οποίες κυρίως αφορούσαν διαταραχή της λειτουργίας του συμπαθητικού ΑΝΣ (18). Αντίθετα στους ασθενείς με ΕΚ οι διαταραχές παρατηρήθηκαν σε μικρότερο ποσοστό (33%) και αφορούσαν κυρίως δυσλειτουργία του παρασυμπαθητικού (19). Ωστόσο το ποσοστό αυτό είναι αρκετά υψηλό και ιδιαίτερα στους ασθενείς με CD, γιατί το όριο που έθεσαν οι συγγραφείς για τον χαρακτηρισμό μιας δοκιμασίας ως παθολογικής ήταν πολύ υψηλό και αντιστοιχούσε στην 20η εκατοστιαία θέση (20<sup>th</sup> percentile,  $\pm 1.5$  mean SD), ενώ επιπλέον θεωρούσαν ότι η ύπαρξη παθολογικών τιμών έστω και σε μία μόνο δοκιμασία αρκούσε για την διάγνωση της διαταραχής του ΑΝΣ, πράγμα που αμφισβητείται έντονα από την βιβλιογραφία (31-33).

Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη από τον Straub και συν οι διαταραχές του ΑΝΣ όπως εκτιμήθηκαν τόσο με την μέθοδο των μεταβολών της κόρης του οφθαλμού, όσο και μέσω της ΜΚΣ με την μέθοδο της εισπνοής/εκπνοής και της αιφνίδιας ανάκλισης, ήταν σημαντικά σπανιότερες. Η μέθοδος της ΜΚΣ ήταν παθολογική σε λιγότερο από το 5% των ασθενών, ενώ η μέθοδος της εκτίμησης των μεταβολών της κόρης ήταν παθολογική περίπου στο 25% των ασθενών (2).

Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη εκτίμησης της ΜΚΣ με 24-ωρη ΗΚΓ καταγραφή μελέτησε 27 ασθενείς με ΙΦΕΝ, οι οποίοι βρισκόταν σε κλινική ύφεση της νόσου. Σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, οι ασθενείς με ΙΦΕΝ παρουσίαζαν μια επικράτηση του παρασυμπαθητικού. Επιπλέον αυτή η επικράτηση ήταν ιδιαίτερα έντονη κατά την διάρκεια της ημέρας (34).

#### **Γ.5. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΕΡΑΣ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΥΦΕΣΗ. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΦΑΣΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ 24-ΩΡΟΥ.**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, παρόλο που υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν συμμετοχή του ΑΝΣ στην παθοφυσιολογία των ΙΦΕΝ, εντούτοις οι κλινικές μελέτες σχετικά με το θέμα αυτό είναι εξαιρετικά περιορισμένες. Οι δημοσιευμένες μελέτες δεν χρησιμοποιούν την μέθοδο της 24-ωρης ΗΚΓ καταγραφής και της διπλής ανάλυσης τόσο στο πεδίο του χρόνου, όσο και στο πεδίο της συχνότητας, μέθοδος που είναι κατά κοινή παραδοχή η πλέον αξιόπιστη.

Με βάση τα δεδομένα αυτά αποφασίσαμε να μελετήσουμε την ύπαρξη ή όχι διαταραχών του ΑΝΣ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, οι οποίοι βρισκόταν σε ύφεση, με την μέθοδο της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά την διάρκεια ενός 24-ωρου και να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα με μια ομάδα υγιών μαρτύρων αντίστοιχη με τους ασθενείς ως προς ηλικία και φύλο.

##### **Γ.5.1. Ασθενείς-Μέθοδος**

###### *Γ.5.1.1. Ασθενείς*

Συνολικά 27 ασθενείς, (16 με ΕΚ και 11 με CD, μέση ηλικία 52.4 έτη) οι οποίοι παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία της Γαστρεντερολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ηρακλείου μετείχαν στην μελέτη. Η διάγνωση της ΙΦΕΝ είχε γίνει σύμφωνα με τα δεδομένα κριτήρια του Lennard-Jones (35). Μια λεπτομερής εκτίμηση των ασθενών γινόταν πριν από την έναρξη στην μελέτη, η οποία περιλάμβανε ιστορικό, καρδιολογική κλινική εκτίμηση, ΗΚΓ, γενική αίματος βιοχημικό έλεγχο ρουτίνας και εκτίμηση των θυρεοειδικών ορμονών. Ασθενείς οι οποίοι παρουσίαζαν σακχαρώδη διαβήτη, θυρεοειδοπάθειες, οποιαδήποτε γνωστή καρδιακή αρρυθμία η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την εκτίμηση της ΜΚΣ, καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο δεν μετείχαν

στην μελέτη. Ακόμη ασθενείς που βρισκόταν σε αγωγή με οποιοδήποτε β-αδρενεργικό αγωνιστή ή ανταγωνιστή διαύλων Ca αποκλείονταν από την μελέτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν μια μέση φυσική δραστηριότητα. Ασθενείς με έντονη φυσική δραστηριότητα δεν μετείχαν στην μελέτη. Επίσης δεν συμπεριελήφθησαν περιπτώσεις στις οποίες είχε γίνει εκτομή τμήματος του εντέρου, για οποιοδήποτε λόγο. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να βρίσκονται σε κλινική ύφεση (όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση τον δείκτη CAI (36) για τους ασθενείς με ΕΚ και τον δείκτη HBI (37) για τους ασθενείς με CD) κατά τις προηγούμενες 10-12 εβδομάδες πριν από την ένταξη τους στην μελέτη. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν μεσαλαμίνη ως θεραπεία συντήρησης για την νόσο τους για τουλάχιστον δύο μήνες.

Κατά την διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας πριν την 24-ωρη καταγραφή της καρδιακής λειτουργίας, οι ασθενείς δεν έλαβαν αντιχολινεργικά φάρμακα για κωλικοειδείς κοιλιακούς πόνους ή διάρροια. Κατά την διάρκεια των προηγούμενων 24 ωρών πριν την εκτίμηση της ΜΚΣ οι ασθενείς δεν έλαβαν ροφήματα που να περιέχουν καφεΐνη και δεν κάπνισαν.

Κατά το 24-ωρο της καταγραφής ζητήθηκε από τους ασθενείς να ακολουθήσουν τις συνήθειες καθημερινές τους δραστηριότητες. Καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν κάποια επίδραση της μεσαλαμίνης στην ΜΚΣ, όλοι οι ασθενείς συνέχισαν κανονικά την αγωγή τους και κατά την ημέρα της καταγραφής.

Μία ομάδα 28 υγιών εθελοντών, οι οποίοι ήταν αντίστοιχοι με την ομάδα των ασθενών ως προς το φύλο και την ηλικία, χρησιμοποιήθηκε ως μάρτυρες. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των μαρτύρων παρουσιάζονται στον πίνακα 24.

**Πίνακας 24:** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των υγιών μαρτύρων. Δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας των ασθενών και των μαρτύρων.

	Ασθενείς		Μάρτυρες
	Ελκώδης κολίτις	Νόσος Crohn	
Αριθμός ασθενών	16	11	26
Γυναίκες	3 (19%)	3 (27%)	6 (23%)
Διάρκεια ΙΦΕΝ, έτη (μέση τιμή)	7.3	6	
Έκταση νόσου			
Πρωκτίτις	2		
Αριστερή κολίτις	6		
Πανκολίτις	6		
Λεπτό έντερο		5	
Παχύ έντερο		3	
Λεπτό & παχύ έντερο		3	
Εκτομή εντέρου	0	0	
Νοσηλεύόμενοι	0	0	0
Ηλικία διάμεση (εύρος)	55 (34-75)	49 (23-54)	53 (25-74)
Μεγαλύτεροι 50 ετών	11 (69%)	3 (27%)	14 (54%)
Καπνιστές	3 (19%)	5 (45%)	0
Θεραπεία			
mesalamine	16 (100%)	11 (100%)	
κορτικοειδή	0	0	

#### Γ.5.1.2. Εκτίμηση της ΜΚΣ

Για την καταγραφή της καρδιακής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε συσκευή Holter τριών καναλιών. Για την επεξεργασία των καταγραφέντων στοιχείων χρησιμοποιήθηκε ο επεξεργαστής Marquette 8500 series με την εφαρμογή του λογισμικού 5.8 Marquette Laser Holter scanner (Marquette Electronics Inc, Milwaukee, Wisconsin, USA), ο οποίος ανίχνευε και κατέγραφε κάθε QRS σύμπλεγμα. Η Holter καταγραφή ελέγχθηκε και οπτικά από έναν ανεξάρτητο παρατηρητή, ώστε να αποφευχθούν πιθανά τεχνικά λάθη. Η ανάλυση στο πεδίο του χρόνου συμπεριέλαβε πέντε παραμέτρους: i) **mean NN**: το μέσο διάστημα RR ii) **SDNN**: η σταθερή απόκλιση του μέσου διαστήματος RR iii) **SDANN**: η σταθερή απόκλιση των ανα 5 min μέσων διαστημάτων iv) **rMSSD**: η μέση τετραγωνική ρίζα των διαφορών των

παρακείμενων διαστημάτων RR ν) **pNN50**: η αναλογία των παρακείμενων διαστημάτων RR μεγαλύτερη των 50ms. Οι πρώτοι τρεις δείκτες αντανακλούν την ολική MKΣ, ενώ οι δύο τελευταίοι αποτελούν μια έκφραση του τόνου του παρασυμπαθητικού ANΣ.

Για την εκτίμηση του φάσματος συχνοτήτων της MKΣ χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος που ήδη περιγράψαμε. Διακρίθηκαν δύο φάσματα συχνοτήτων, η χαμηλή συχνότητα (low frequency, LF) (0.06 μέχρι 0.15 Hz) η οποία αποτελεί μια μέτρηση της δράσης του συμπαθητικού ANΣ, αλλά επηρεάζεται και από το παρασυμπαθητικό και η υψηλή συχνότητα (high frequency, HF) (0.15 μέχρι 0.40 Hz) η οποία αποτελεί κατά κύριο λόγο δείκτη έκφρασης του παρασυμπαθητικού. Για να είναι περισσότερο αξιόπιστη η μελέτη της δράσης του συμπαθητικού ANΣ, πρέπει να γίνει διόρθωση ως προς την επίδραση του παρασυμπαθητικού ANΣ στο φάσμα των χαμηλών συχνοτήτων, πράγμα που επιτυγχάνεται με την εκτίμηση του λόγου LF/HF. Ο λόγος αυτός εκφράζει την ισορροπία μεταξύ των δύο σκελών του ANΣ. Αύξηση του λόγου LF/HF εκφράζει μια υπερίσχυση του συμπαθητικού έναντι του παρασυμπαθητικού ANΣ.

Όλοι οι δείκτες εκτιμήθηκαν σε όλη την 24-ωρη καταγραφή. Ανάλυση του φάσματος συχνοτήτων έγινε επιπλέον ξεχωριστά για κάθε ώρα του 24-ωρου. Η επαναληψιμότητα (test-retest reliability) της μεθόδου εκτιμήθηκε στην ομάδα των υγιών μαρτύρων, όπου οι τιμές όλων των δεικτών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους μεταξύ της αρχικής μέτρησης και μιας δεύτερης μέτρησης που έγινε μετά από τέσσερις εβδομάδες.

### **Γ.5.1.3. Στατιστική ανάλυση**

Τα δημογραφικά δεδομένα περιγράφονται ως μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση τιμή και εύρος. Διαφορές μεταξύ της ομάδας των ασθενών και των μαρτύρων σε ότι αφορά τους δείκτες της MKΣ εκτιμήθηκαν με την δοκιμασία t (two-sided t-test), ενώ για την σύγκριση μέσων τιμών χρησιμοποιήθηκε και η μέθοδος ANOVA. Για την ανίχνευση διαφορών ως προς τους δείκτες LF, HF και LF/HF κατά την διάρκεια του 24-ωρου, έγινε αρχικά ανάλυση για όλη την χρονική περίοδο καταγραφής (24 ώρες), ανάλυση κατά την διάρκεια της ημέρας (07:00 μέχρι 22:00) και κατόπιν ανάλυση στην διάρκεια των νυχτερινών ωρών (22:00 μέχρι 07:00). Η κανονικότητα και η ομοιογένεια των παρατηρήσεων εξετάστηκαν με τις μεθόδους Kolmogorov-Smirnov και δοκιμασία Cochran-C αντίστοιχα.

### **Γ.6. Αποτελέσματα**

Οι μέσες τιμές ( $\pm$  τυπική απόκλιση) από όλους τους δείκτες που καταγράφηκαν και στις δύο ομάδες κατά την διάρκεια του 24-ωρου συνολικά, παρουσιάζονται στον πίνακα 25. Η απόλυτη τιμή φασματικής ισχύος στο φάσμα LF και ο λόγος LF/HF ήταν σημαντικά χαμηλότερα ( $p < 0.001$ ) στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες στην ανάλυση του 24-

ωρου συνολικά. Η απόλυτη τιμή φασματικής ισχύος στο φάσμα HF ήταν υψηλότερη στους μάρτυρες, αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.090$ ).

**Πίνακας 25:** Σύγκριση των δεικτών της ΜΚΣ μεταξύ ασθενών και μαρτύρων.

	<b>ασθενείς (mean±SD)</b>	<b>μάρτυρες (mean±SD)</b>	<b>Τιμή p</b>
<b>HF</b>	6.01±0.79	6.38±0.82	0.090
<b>LF</b>	5.11±0.95	7.09±0.65	<0.001
<b>LF/HF</b>	0.78±0.08	1.19±0.10	<0.001
<b>SDANN</b>	121.51±27.22	129.46±38.75	0.385
<b>SD</b>	62.85±28.09	66.46±21.89	0.596
<b>rMSSD</b>	33.48±16.01	37.00±17.22	0.437
<b>pNN50</b>	11.27±10.25	13.52±10.97	0.434
<b>MeanNN</b>	804.31±194.38	808.57±97.24	0.918
<b>SDNN</b>	137.70±30.65	144.60±38.26	0.465

HF= υψηλή συχνότητα, LF= χαμηλή συχνότητα,

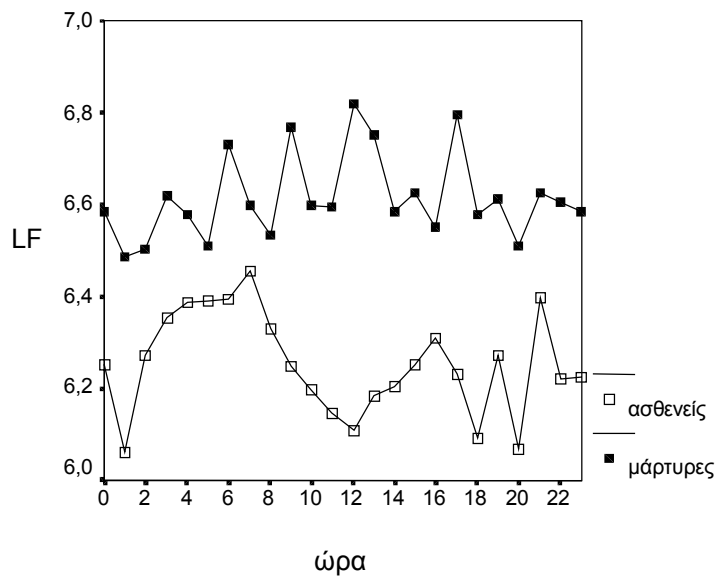
mean NN:μέσο διάστημα RR, SDNN:σταθερή απόκλιση του μέσου διαστήματος RR, SDANN:σταθερή απόκλιση των ανα 5 min μέσων διαστημάτων, rMSSD:μέση τετραγωνική ρίζα των διαφορών των παρακείμενων διαστημάτων RR, pNN50: η αναλογία των παρακείμενων διαστημάτων RR μεγαλύτερη των 50ms.

Σε ότι αφορά την ηλικία, το φύλο και το είδος της νόσου (EK vs CD), ο μόνος παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει τους δείκτες της ΜΚΣ είναι η ηλικία, αλλά και αυτή η επίδραση δεν είναι στατιστικά σημαντική. Ειδικότερα ασθενείς ηλικίας <50 ετών είχαν απόλυτη τιμή φασματικής ισχύος LF=5.45±0.9 vs 4.7±0.9 για τους ασθενείς με ηλικία >50 ετών ( $p=0.060$ ). Σε ότι αφορά την φασματική ισχύ HF και τον λόγο LF/HF, για τις ομάδες των ασθενών με βάση την ηλικία (λιγότερο και περισσότερο από 50 ετών) οι τιμές ήταν 6.67±0.12 vs 6.21±0.11 και 0.82±0.08 vs 0.76±0.09 αντίστοιχα ( $p=0.048$  και  $p=0.090$ ). Η ηλικία φαίνεται να έχει κάποια επίδραση στην ΜΚΣ και στους μάρτυρες επίσης. Σε ότι αφορά το κάπνισμα, ασθενείς που καπνίζουν είχαν απόλυτη τιμή φασματικής ισχύος στο φάσμα LF=4.69±0.73 (mean±SD) και αυτοί που δεν καπνίζουν 5.28±1.01 (mean±SD), διαφορά που δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.105$ ). Ο λόγος LF/HF ήταν 0.77±0.08 για τους καπνιστές και 0.81±0.09 για τους μη-καπνιστές ( $p=0.262$ ).

### *Γ.6.1. Ανάλυση φάσματος της ΜΚΣ στην διάρκεια του 24-ωρου*

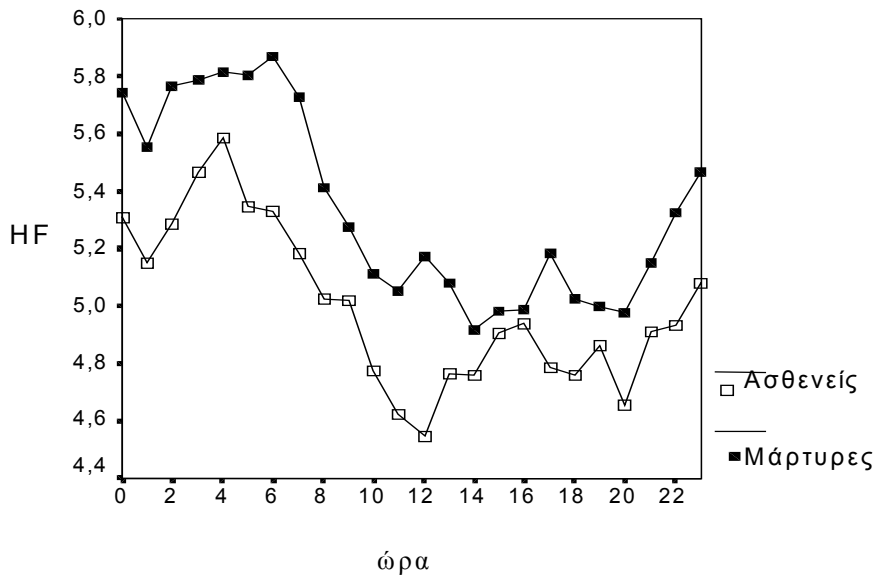
Οι εικόνες 5, 6 και 7 δείχνουν την μεταβολή των απόλυτων τιμών φασματικής ισχύος στο φάσμα της LF, της HF και του λόγου LF/HF κατά την διάρκεια του 24-ωρου. Σε ότι αφορά την LF, παρατηρήθηκε οριακή διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στο σύνολο των 24 ωρών ( $p=0.066$ ), με τους ασθενείς να παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές. Αντίθετα, δεν υπήρχε διαφορά στις τιμές φασματικής ισχύος που παρατηρήθηκαν κατά την διάρκεια της ημέρας και της νύχτας, στην ομάδα των ασθενών ( $p=0.07$ ). Διαφορά μεταξύ ημέρας και νύχτας δεν παρατηρήθηκε ούτε στην ομάδα των υγιών μαρτύρων.

Σε ότι αφορά την απόλυτη τιμή φασματικής ισχύος στο φάσμα LF, οι τιμές κατά την διάρκεια της νύχτας ήταν σημαντικά ψηλότερες από τις αντίστοιχες στην διάρκεια της ημέρας τόσο στην ομάδα των ασθενών, όσο και των υγιών μαρτύρων ( $p<0.001$ ). Σε ότι αφορά τον λόγο LF/HF υπήρχε πάλι σημαντική διαφορά μεταξύ ημέρας και νύχτας και στις δύο ομάδες ( $p<0.001$ ). Ωστόσο οι απόλυτες τιμές φασματικής ισχύος δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων κατά την διάρκεια του 24-ωρου συνολικά. Κατά την διάρκεια της ημέρας ωστόσο, ο λόγος ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς από ότι στους υγιείς μάρτυρες ( $p<0.001$ ).

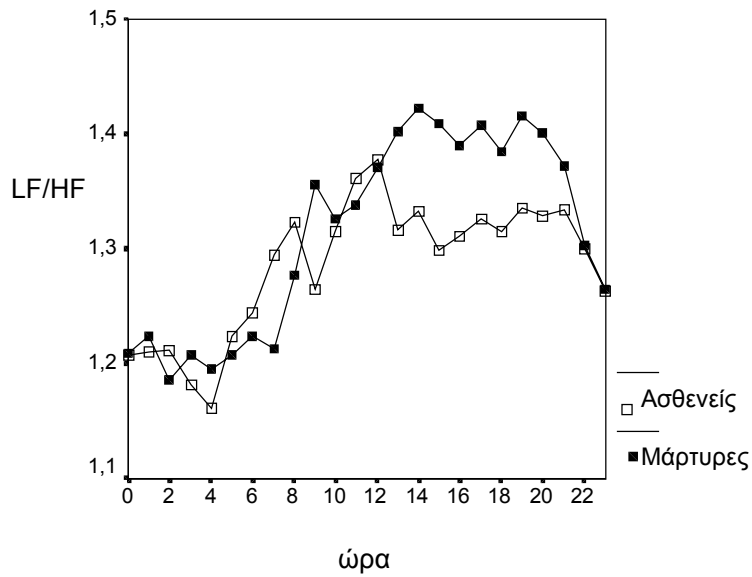


**Εικόνα 5:** Κατανομή των τιμών της LF κατά την διάρκεια του 24-ωρου για τους ασθενείς με ΙΦΕΝ και τους υγιείς μάρτυρες. Δεν παρατηρείται διαφορά και στις δύο ομάδες σε ότι αφορά την διαφοροποίηση των τιμών μεταξύ μέρας και νύχτας ( $p=0.8$ ), ενώ οριακή διαφορά παρατηρείται μεταξύ των δύο ομάδων ( $p=0.066$ ) (οι ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές).





**Εικόνα 6:** Κατανομή των απόλυτων τιμών φασματικής ισχύος στο φάσμα της HF κατά την διάρκεια του 24-ώρου για τους ασθενείς με ΙΦΕΝ και τους υγιείς μάρτυρες. Σημαντική διαφορά σε ότι αφορά την διαφοροποίηση των τιμών κατά την διάρκεια της νύχτας και της ημέρας και στις δύο ομάδες ( $p < 0.001$ ). Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ( $p = 0.172$ ). Η ομάδα των ασθενών παρουσιάζει χαμηλότερες τιμές.



**Εικόνα 6:** Λόγος LF/HF κατά την διάρκεια του 24-ώρου για τους ασθενείς με ΙΦΕΝ και τους υγιείς μάρτυρες. Σημαντική διαφορά μεταξύ τιμών κατά την διάρκεια της ημέρας και της νύχτας και στις δύο ομάδες ( $p < 0.001$ ). Δεν παρατηρείται διαφορά μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων ( $p = 0.680$ ). Χαμηλότερες τιμές για την ομάδα των ασθενών, ιδιαίτερα κατά τις απογευματινές ώρες (χωρίς στατιστική σημαντικότητα).

## Γ.7. Συζήτηση

Τα αποτελέσματα στην μελέτη αυτή υποστηρίζουν ότι υπάρχει διαταραχή στην ισορροπία του ΑΝΣ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, οι οποίοι βρίσκονται σε κλινική ύφεση. Αυτή η διαταραχή της ισορροπίας συνίσταται κυρίως σε μια επικράτηση του τόνου του παρασυμπαθητικού κατά την διάρκεια της ημέρας στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Η επικράτηση αυτή οφείλεται στην μειωμένη δράση του συμπαθητικού στους ασθενείς, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Το γεγονός ότι αυτό παρατηρείται σε ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση σημαίνει ότι η διαταραχή αυτή είναι ανεξάρτητη από την βαρύτητα της νόσου.

Η ΜΚΣ έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της δραστηριότητας του ΑΝΣ σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη, σε μελέτες τόσο με μετρήσεις μικρής χρονικής διάρκειας (short term time domain analysis) όσο και μεγάλης χρονικής διάρκειας (long term time domain analysis). Η φασματική ανάλυση της ΜΚΣ έχει δώσει νέα στοιχεία σχετικά με την ισορροπία των δύο σκελών του ΑΝΣ. Μελέτες που έχουν γίνει σε υγιείς εθελοντές επιβεβαιώνουν ότι κατά την διάρκεια της ημέρας και ιδιαίτερα τις πρώτες ώρες μετά το πρωινό ξύπνημα υπάρχει κυριαρχία του συμπαθητικού ΑΝΣ, ενώ κατά την διάρκεια της νύχτας κυριαρχεί ο παρασυμπαθητικός τόνος (23).

Η κινητικότητα του πεπτικού σωλήνα ρυθμίζεται από το νευρικό σύστημα του εντέρου. Μέσω επικοινωνίας του εντερικού νευρικού συστήματος με το ΚΝΣ, το εντερικό νευρικό σύστημα αλληλεπιδρά με το ΑΝΣ. Όταν γίνεται ανάλυση φάσματος της ΜΚΣ, γίνεται εκτίμηση του ΑΝΣ της καρδιάς, και όχι του πεπτικού συστήματος. Παρόλα αυτά σε μελέτες εκτίμησης της λειτουργίας του ΑΝΣ σε διαβητικούς ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της δυσλειτουργίας του καρδιακού με το εντερικό ΑΝΣ (38). Είναι επομένως λογικό και με βάση τα στοιχεία άλλων μελετών να θεωρήσουμε ότι με την μελέτη της ΜΚΣ συνεκτιμάται και η λειτουργία του εντερικού ΑΝΣ (39;40).

Έχει παρατηρηθεί ότι διαταραχές του ΑΝΣ υπάρχουν και σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, σύνδρομο δυσαπορρόφησης και χρόνιες παθήσεις του ήπατος, πράγμα που πιθανολογεί την συμμετοχή των διαταραχών του ΑΝΣ στην παθογένεια πολλών παθήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα (41-43).

Σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, έγινε εκτίμηση της λειτουργίας του ΑΝΣ με τις μεθόδους της μεταβολής της καρδιακής συχνότητας κατά την βαθιά εισπνοή και με εκτίμηση των μεταβολών της κόρης του οφθαλμού. Διαταραχές του ΑΝΣ βρέθηκαν σε περίπου τους μισούς ασθενείς με CD και περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών με ΕΚ. Η παρουσία διαταραχών του ΑΝΣ δεν συσχετιζόταν με την βαρύτητα και την διάρκεια της νόσου (44). Τα στοιχεία αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από μια δεύτερη μελέτη από τον Straub και συν. Η διαταραχή του ΑΝΣ, όπως εκτιμήθηκε από την μέθοδο της μεταβολής της καρδιακής

συχνότητας στην εισπνοή ήταν εξαιρετικά σπάνια (<5%) ενώ η εκτίμηση μέσω των μεταβολών της κόρης ήταν συχνότερη, αλλά και πάλι όχι τόσο συχνή (20%) (2). Υπεραντιδραστικότητα του ANΣ όπως εκτιμήθηκε με βάση τις αλλαγές του μεγέθους της κόρης, βρέθηκε στο 25-30% των ασθενών, και παρουσίαζε ισχυρή συσχέτιση με τον βαθμό της φλεγμονής (2). Τα αντικρουόμενα αυτά δεδομένα μπορεί να οφείλονται σε διαφορετικές μεθόδους εκτίμησης των διαταραχών του ANΣ, είτε σε διαφορετικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στην μελέτη.

Στην δική μας μελέτη η μέση τιμή της φασματικής ισχύος στο φάσμα των LF καθώς και ο λόγος LF/HF ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες κατά την διάρκεια της ημέρας, πράγμα που σημαίνει κυριαρχία του παρασυμπαθητικού συστήματος. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται είτε σε αυξημένο τόνο του παρασυμπαθητικού, είτε σε μειωμένο τόνο του συμπαθητικού, είτε και στα δύο. Ωστόσο το γεγονός ότι παρατηρείται μειωμένη τιμή στο φάσμα LF, ενώ στο φάσμα HF, η τιμές διατηρούνται σχετικά σταθερές, σημαίνει ότι υπάρχει μάλλον μια μείωση του τόνου του συμπαθητικού. Η μείωση αυτή του τόνου του συμπαθητικού παρατηρείται την ημέρα και ιδιαίτερα το απόγευμα. Αυτή η διαταραχή της ισορροπίας του ANΣ στους ασθενείς με ΙΦΕΝ που βρίσκονται σε ύφεση σημαίνει ότι είναι μια διαταραχή ανεξάρτητη της ενεργού φλεγμονής και σχετίζεται μάλλον με τους βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς των ΙΦΕΝ. Παράλληλα όμως, κάνει περισσότερο πιθανή την συμμετοχή του ANΣ στην παθογένεια των συμπτωμάτων των ασθενών με ΙΦΕΝ και κατά την φάση της υποτροπής. Τα δεδομένα αυτά θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν στην συμπτωματική αντιμετώπιση των ΙΦΕΝ αν θεωρηθεί ότι οι διαταραχές της ισορροπίας του ANΣ έχουν ως συνέπεια και διαταραχές στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα.

Το κάπνισμα θεωρείται ότι έχει σημαντική επίδραση στον τόνο του παρασυμπαθητικού ANΣ στην καρδιά (45). Ωστόσο μια τέτοια επίδραση δεν παρατηρήθηκε στην μελέτη μας. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά σε κανέναν από τους δείκτες της ΜΚΣ μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών ασθενών. Επιπλέον είναι γνωστό ότι πολλές παράμετροι που σχετίζονται με την επίδραση του ANΣ στο καρδιαγγειακό σύστημα μεταβάλλονται με την ηλικία (46). Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν και στην μελέτη μας. Μεγαλύτερη τιμή φασματικής ισχύος στο φάσμα LF καθώς και υψηλότερος λόγος LF/HF παρατηρήθηκε στους ασθενείς ηλικίας <50 ετών. Φαίνεται δηλαδή ότι η αύξηση της ηλικίας έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο παρασυμπαθητικό καρδιακό τόνο, τουλάχιστον σε ασθενείς με ΙΦΕΝ.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ΙΦΕΝ παρουσιάζουν διαταραχή της ισορροπίας του ANΣ. Αυτή η διαταραχή εκφράζεται ως επικράτηση του παρασυμπαθητικού τόνου, οφείλεται δε στην μείωση του συμπαθητικού τόνου. Η μείωση αυτή παρατηρείται κατά την διάρκεια της ημέρας και ιδιαίτερα το απόγευμα. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν την

ανάγκη για νέες μελέτες με σκοπό την εκτίμηση της λειτουργίας του ANΣ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ σε ύφεση και σε έξαρση, στους διάφορους φαινότυπους της CD καθώς και σε ομάδες ασθενών με ΕΚ διαφορετικής έκτασης.

## Βιβλιογραφία

1. Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N.Engl.J.Med.* 1996;334(17):1106-15.
2. Straub RH, Antoniou E, Zeuner M, Gross V, Scholmerich J, Andus T. Association of autonomic nervous hyperreflexia and systemic inflammation in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J.Neuroimmunol.* 1997;80(1-2):149-57.
3. Sternini C, Reeve JR, Jr., Brecha N. Distribution and characterization of calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the digestive system of normal and capsaicin-treated rats. *Gastroenterology* 1987;93(4):852-62.
4. Stead RH, Tomioka M, Quinonez G, Simon GT, Felten SY, Bienenstock J. Intestinal mucosal mast cells in normal and nematode-infected rat intestines are in intimate contact with peptidergic nerves. *Proc Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1987;84(9):2975-9.
5. Felten DL, Felten SY, Bellinger DL, Carlson SL, Ackerman KD, Madden KS et al. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function. *Immunol.Rev.* 1987;100:225-60.
6. Felten DL, Overhage JM, Felten SY, Schmedtje JF. Noradrenergic sympathetic innervation of lymphoid tissue in the rabbit appendix: further evidence for a link between the nervous and immune systems. *Brain Res.Bull.* 1981;7(5):595-612.
7. Pernow B. Role of tachykinins in neurogenic inflammation. *J.Immunol.* 1985;135(2 Suppl):812s-5s.
8. Bernstein CN, Robert ME, Eysselein VE. Rectal substance P concentrations are increased in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Am J.Gastroenterol.* 1993;88(6):908-13.
9. Mantyh CR, Vigna SR, Bollinger RR, Mantyh PW, Maggio JE, Pappas TN. Differential expression of substance P receptors in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995;109(3):850-60.
10. Bishop AE, Polak JM, Bryant MG, Bloom SR, Hamilton S. Abnormalities of vasoactive intestinal polypeptide-containing nerves in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1980;79(5 Pt 1):853-60.

11. Bjorck S, Dahlstrom A, Ahlman H. Topical treatment of ulcerative proctitis with lidocaine. *Scand.J.Gastroenterol.* 1989;24(9):1061-72.
12. Brewer DB, Thompson H, Haynes IG, Alexander-Williams J. Axonal damage in Crohn's disease is frequent, but non-specific. *J.Pathol.* 1990;161(4):301-11.
13. McCafferty DM, Sharkey KA, Wallace JL. Beneficial effects of local or systemic lidocaine in experimental colitis. *Am J.Physiol* 1994;266(4 Pt 1):G560-G567.
14. Ruhl A, Hurst S, Collins SM. Synergism between interleukins 1 beta and 6 on noradrenergic nerves in rat myenteric plexus. *Gastroenterology* 1994;107(4):993-1001.
15. Jacobson K, McHugh K, Collins SM. Experimental colitis alters myenteric nerve function at inflamed and noninflamed sites in the rat. *Gastroenterology* 1995;109(3):718-22.
16. Reinshagen M, Patel A, Sottili M, Nast C, Davis W, Mueller K et al. Protective function of extrinsic sensory neurons in acute rabbit experimental colitis. *Gastroenterology* 1994;106(5):1208-14.
17. Straub RH, Thies U, Jeron A, Palitzsch KD, Scholmerich J. Valid parameters for investigation of the pupillary light reflex in normal and diabetic subjects shown by factor analysis and partial correlation. *Diabetologia* 1994;37(4):414-9.
18. Lindgren S, Lilja B, Rosen I, Sundkvist G. Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. *Scand.J.Gastroenterol.* 1991;26(4):361-6.
19. Lindgren S, Stewenius J, Sjolund K, Lilja B, Sundkvist G. Autonomic vagal nerve dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Scand.J.Gastroenterol.* 1993;28(7):638-42.
20. Ewing DJ, Neilson JM, Travis P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br.Heart J.* 1984;52(4):396-402.
21. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Solda P, Calciati A, Ferrari MR et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992;86(5):1443-52.
22. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213(4504):220-2.

23. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ.Res.* 1986;59(2):178-93.
24. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J.Physiol* 1985;249(4 Pt 2):H867-H875.
25. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol.Clin.* 1992;10(3):499-537.
26. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84(2):482-92.
27. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am J.Cardiol.* 1989;63(15):1117-20.
28. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J.Physiol* 1990;258(3 Pt 2):H713-H721.
29. Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, Ericson M, Lindblad LE, Jensen-Urstad M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand.* 1997;160(3):235-41.
30. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br.Heart J.* 1994;71(1):1-2.
31. Ryder RE, Hardisty CA. Which battery of cardiovascular autonomic function tests? *Diabetologia* 1990;33(3):177-9.
32. Wieling W, van Lieshout JJ. The assessment of cardiovascular reflex activity: standardization is needed. *Diabetologia* 1990;33(3):182-3.
33. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet.Med.* 1992;9(2):166-75.



34. Mouzas IA, Pallis AG. Autonomic imbalance during the day in patients with inflammatory bowel disease in remission. Evidence from spectral analysis of heart rate variability over 24 hours. *Dig.Liver Dis.* 2002.
35. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand.J.Gastroenterol.Suppl* 1989;170:2-6.
36. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N.Engl.J.Med.* 1994;330(26):1841-5.
37. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1(8167):514.
38. Buyschaert M, Donckier J, Dive A, Ketelslegers JM, Lambert AE. Gastric acid and pancreatic polypeptide responses to sham feeding are impaired in diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Diabetes* 1985;34(11):1181-5.
39. Adeyemi EO, Desai KD, Towsey M, Ghista D. Characterization of autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome by means of heart rate variability studies. *Am.J.Gastroenterol.* 1999;94(3):816-23.
40. Karling P, Nyhlin H, Wiklund U, Sjoberg M, Olofsson BO, Bjerle P. Spectral analysis of heart rate variability in patients with irritable bowel syndrome. *Scand.J.Gastroenterol.* 1998;33(6):572-6.
41. Heitkemper M, Burr RL, Jarrett M, Hertig V, Lustyk MK, Bond EF. Evidence for autonomic nervous system imbalance in women with irritable bowel syndrome. *Dig.Dis.Sci.* 1998;43(9):2093-8.
42. Usai P, Usai SP, Lai M, Corda MG, Piras E, Calcara C et al. Autonomic dysfunction and upper digestive functional disorders in untreated adult coeliac disease. *Eur.J.Clin.Invest* 1997;27(12):1009-15.
43. Hendrickse MT, Triger DR. Autonomic and peripheral neuropathy in primary biliary cirrhosis. *J.Hepatol.* 1993;19(3):401-7.
44. Piccirillo G, Bucca C, Bauco C, Cinti AM, Michele D, Fimognari FL et al. Power spectral analysis of heart rate in subjects over a hundred years old. *Int.J.Cardiol.* 1998;63(1):53-61.

45. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y et al. Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am.J.Cardiol.* 1990;65(1):84-8.
46. Piha SJ. Cardiovascular autonomic reflex tests: normal responses and age-related reference values. *Clin.Physiol* 1991;11(3):277-90.