

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ»  
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ  
ΣΧΟΛΗ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ: ΤΡΟΠΟΝΙΝΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COVID-19-  
ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2022**

## ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

### ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Παπαϊωάννου Νικολάου

#### Εξεταστική Επιτροπή

- Τούσουλης Δημήτριος, επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούτουζας Κωνσταντίνος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της .....για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. Παπαϊωάννου Νικολάου, συνεδρίασε σήμερα...../...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Παπαϊωάννου Νικολάου με τίτλο «**ΤΡΟΠΟΝΙΝΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COVID-19- ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Τούσουλης Δημήτριος, επιβλέπων

(Υπογραφή)\_\_\_\_\_

Κυρίτση Ελένη

(Υπογραφή)\_\_\_\_\_

Τούτουζας Κωνσταντίνος

(Υπογραφή)\_\_\_\_\_

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Δημήτριο Τούσουλη, καθώς μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ και να μελετήσω ένα αρκετά επίκαιρο θέμα, ενώ με την πολύτιμη καθοδήγηση του ολοκληρώθηκε η παρούσα μελέτη.

Θερμά επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια κ. Κυρίτση, η οποία συνέβαλε ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης. Οι παρατηρήσεις και οι συμβουλές της απεδείχθησαν καίριες και πολύτιμες για την εκπόνηση της.

Ευχαριστίες, θα ήθελα να απευθύνω επίσης στον τέως διευθυντή μου στην Παθολογική Κλινική, κ. Χαρίλαο Σαμαρά, ο οποίος με συμβούλευσε και κατεύθυνε από την αρχή της παρούσας μελέτης.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Τούτουζα, υπευθύνου του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών, χάρη στον οποίο μου δόθηκε η ευκαιρία να εξελιχθώ επιστημονικά.

Αφιερώνεται στους γονείς μου,  
που με τις καθημερινές τους θυσίες,  
εκπληρώνω τα όνειρα μου

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	7
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>9</b>
<b>ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΚΟΡΟΝΟΪΟΥ (COVID-19)</b> .....	10
Ορισμός.....	10
Η δομή και παθοφυσιολογία του ιού.....	10
Επιδημιολογικά δεδομένα- Οικονομικά στοιχεία.....	12
Τρόποι μετάδοσης.....	13
Πορεία νόσου-σημεία και συμπτώματα .....	18
Μεταλλάξεις του ιού.....	22
Διάγνωση .....	25
Αντιμετώπιση.....	28
<b>ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ</b> .....	<b>44</b>
Ο ρόλος της τροπονίνης στη διάγνωση καρδιακών παθήσεων.....	46
Ο ρόλος της τροπονίνης στην ιογενή μυοκαρδίτιδα.....	47
Τα επίπεδα της τροπονίνης στην νόσο Covid-19 .....	49
<b>ΟΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ COVID-19 ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b> .....	<b>50</b>
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	55
<b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	57
<b>ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ</b> .....	57
Δείγμα της μελέτης .....	57
Μεθοδολογία .....	58
<b>ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</b> .....	58
<b>ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ</b> .....	59
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	60
Περιγραφικά Αποτελέσματα .....	60
Στατιστικά Αποτελέσματα .....	60
<b>ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ</b> .....	62
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	65
<b>ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	67

<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>67</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ .....</b>	<b>68</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ .....</b>	<b>70</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>72</b>

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος COVID-19, πρωτοεμφανίστηκε πριν από σχεδόν τρία έτη και αποτελεί έκτοτε μια από τις συχνότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Σε λίγους μήνες μετατράπηκε σε πανδημία, αριθμώντας έως τώρα τουλάχιστον 455.000.000 περιστατικά και περισσότερους από 6.000.000 θανάτους. (1)

Η νόσος COVID-19, προκαλείται από τον ιό SARS-COV-2, έναν RNA-ιό, ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των κορονοϊών. Το πρώτο στέλεχος του κορονοϊού διεγνώσθη στη αγροτική περιοχή Γιουχάν της Κίνας τον Οκτώβριο του 2019 και έκτοτε εξαπλώθηκε ταχύτατα σε όλο τον πλανήτη. Η ιδιαίτερα μεταλλαξιγόνο βιοσύσταση του ιού, δεν άργησε να εμφανίσει μεταλλάξεις του πρωτοδιαγνωσθέντος στελέχους γεγονός που επέφερε ακόμα μεγαλύτερες δυσκολίες στην παγκόσμια ιατρική κοινότητα να αναχαιτίσει την πανδημία.

Αρχικά, επικράτησε η αντίληψη ότι πρόκειται για μία νόσο η οποία προσβάλλει κατά κύριο λόγο το αναπνευστικό σύστημα, με την κλινική της εμφάνιση να είναι από ασυμπτωματική έως και δυνατή να προκαλέσει λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.(2) Με το πέρασ του χρόνου ωστόσο και τις μαζικές μελέτες που ακολούθησαν στην προσπάθεια αποσαφήνισης του μηχανισμού δράσης του ιού, αποδείχθηκε ότι πρόκειται για μία συστηματική φλεγμονώδη νόσο του ενδοθηλίου με πολυσυστημική εκδήλωση, με πρωτεύον το αναπνευστικό σύστημα, δευτερευόντως το καρδιαγγειακό (3) και εν συνεχεία το νεφρικό (4), το γαστρεντερικό (5) και το περιφερικό νευρικό. (6)

Η θεραπεία και αντιμετώπιση της νόσου αρχικά αποδείχθηκε ιδιαίτερα απαιτητική για την ιατρική κοινότητα εφόσον επρόκειτο για μία παντελώς άγνωστη νόσο και στις πρώτες φάσεις της πανδημίας περιορίστηκε σε συμπτωματική αντιμετώπιση της νόσου. Με το πέρασ του χρόνου, η εμφάνιση μεταλλάξεων δημιούργησε μία ακόμα πιο απαιτητική για την ιατρική κοινότητα κατάσταση να διαχειριστεί, ελλείψει θεραπευτικής αγωγής της νόσου.

Στα πλαίσια αυτά, εκπονήθηκαν πολλαπλές έρευνες και μελέτες σχετικά με τον τρόπο κατανόησης του παθοφυσιολογικού μηχανισμού του ιού που την προκαλεί και μιας θεραπευτικής προσέγγισης έναντι της νόσου. Σταδιακά, ενισχύθηκε η αντίληψη ότι

η εκδήλωση και η βαρύτητα της νόσου οφείλεται σε ένα πλήθος παραγόντων. Στα πλαίσια αυτά, η πορεία της νόσου φαίνεται να έχει υπόβαθρο τόσο γονοτυπικό όσο και φαινοτυπικό.(7)

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον ωστόσο, αποτελούν οι επιπλοκές της νόσου στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι οποίες εκδηλώνεται κλινικά και εργαστηριακά. Συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα της τροπονίνης είναι συχνά σε ασθενείς με COVID- 19 και σχετίζονται με θανατηφόρα έκβαση.(8)

Η κυκλοφορία των εμβολίων μετά από ένα περίπου χρόνο, έδωσε μία προοπτική στην πρόληψη και αναχαίτιση της βαρείας νόσησης από τον SARS-COV-2, ενώ έδωσε πολύτιμο χρόνο στην ιατρική κοινότητα στην προσπάθεια ανεύρεσης θεραπείας έναντι του ιού. (9)

Λαμβάνοντας υπόψιν τα προαναφερθέντα, καίρια θεωρείται η περαιτέρω κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού δράσης του ιού καθώς και η κατηγοριοποίηση των παραγόντων κινδύνου που μπορούν να επιδεινώσουν την πορεία του ασθενή.

**Σκοπός** της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει τη σχέση των επιπέδων της τροπονίνης σε ασθενείς που νοσούν από COVID-19, με ή χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες.

Η εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος που αναφέρεται στην νόσο από τον SARS-COV-2 και την επικείμενη αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης σε νοσούντες από αυτήν, καθώς και τη σχέση της με τη παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων και το ειδικό μέρος όπου αναφέρεται ο σκοπός, το υλικό, οι μέθοδοι, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα της έρευνας. Στο παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα και η βιβλιογραφία.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΚΟΡΟΝΟΪΟΥ (COVID-19)**

### **1.1.Ορισμός**

Ως λοίμωξη COVID-19 ορίζεται η λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος η οποία προκαλείται από τον ιό SARS-COV-2, ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των κορονοϊών του γένους Betacoronavirus (10). Πρόκειται για ένα στέλεχος το οποίο δεν είχε απομονωθεί από τον άνθρωπο, με ιδιαίτερα λοιμογόνο και μεταλλαξιογόνο δράση και απομονώθηκε πρώτα από τον φορέα *Rhinolophus Affinis*, του γένους των νυκτερίδων.

Ο ιός SARS-COV-2, ανήκει στην οικογένεια των κορονοϊών, οι οποίοι είναι οι μεγαλύτεροι RNA-ιοί. Η οικογένεια αυτή αποτελείται από 4 γένη : τα α-,β-,γ-, και δ-CoV. Τα γένη γ- και δ- προσβάλλουν πτηνά. Τον άνθρωπο προσβάλλουν στελέχη των γενών α- και β- εκ των οποίων, δύο α-CoVs (HCoV-229E και HCoV-NL63) και δύο β-CoVs (HCoV-HKU1 and HCoV-OC43), τα οποία ευθύνονται για ήπιες αναπνευστικές λοιμώξεις. Τα στελέχη όμως των β-CoVs SARS-CoV, MERS-CoV, (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) και SARS-CoV-2 δύνανται να προκαλέσουν σοβαρότατη πνευμονική (αρχικά) αλλά και συστηματική νόσο στον άνθρωπο.

### **1.2.Η δομή και παθοφυσιολογία του ιού**

Το γενετικό υλικό των β-CoVs ιών, αποτελεί ένα συνεχές μόριο RNA, 27-32 kb, το οποίο χαρακτηρίζεται «positive-sense RNA», χαρακτηρισμός που υποδηλώνει πως το ιικό RNA είναι mRNA και συνεπώς μπορεί να μεταφραστεί αμέσως στο κύτταρο ξενιστή για τη σύνθεση πρωτεϊνών του ιού (οι οποίες είναι απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό του). Το γενετικό υλικό του CoV-2 (το RNA) εδράζεται σε μια ελικοειδή κατασκευή (το καψίδιο) που αποτελείται από πρωτεΐνες (Νουκλεοκαψιδικές πρωτεΐνες -N) και ολόκληρη αυτή η κατασκευή περικλείεται από μια άλλη κατασκευή δίκην φακέλου (envelop) η οποία είναι διπλή στιβάδα λιπιδίων (lipid bilayer όπως η κυτταρική μεμβράνη) στην οποία υπάρχουν κατάσπαρτες τριών ειδών πρωτεΐνες. Οι M (μεμβρανικές), οι E (envelop) και οι S (spike) πρωτεΐνες.

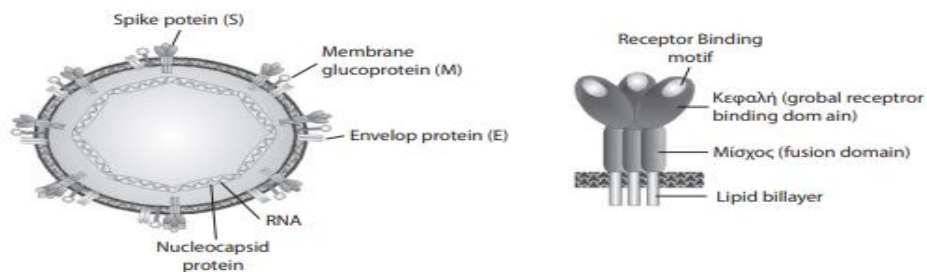
Οι τελευταίες αποτελούνται από τρεις τομείς:

1. Έναν διαμεμβρανικό τομέα που διαπερνά τη διπλή στιβάδα των λιπιδίων του φακέλου
2. Ένα βραχύ ενδομεμβρανικό τομέα (στο εσωτερικό του φακέλου)
3. Ένα μακρύ εξωμεμβρανικό (εξωτερικά του φακέλου) Ο τελευταίος αυτός τομέας εμφανίζει ακτινοειδή κατανομή στην επιφάνεια του φακέλου δίνοντας τη χαρακτηριστική μορφή κορώνας (στέμματος) στον ιό και είναι υπεύθυνος για την προσκόλληση στον υποδοχέα του κυττάρου και την είσοδο του ιού στο κύτταρο του ξενιστή.

Εμφανίζει χαρακτηριστική δομή η οποία αποτελείται από ένα τριμερή μίσχο και τρεις κεφαλές, οι οποίες εκπορεύονται του μίσχου αυτού. Ο τριμερής μίσχος (S2) κατά τη διαδικασία εισόδου του ιού στο κύτταρο, συντήκεται (fused) με την κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου του ξενιστή, ενώ οι τρεις κεφαλές αποτελούν συνέχειά του.

Οι S πρωτεΐνες του ιού είναι τύπου 1 πρωτεΐνες σύντηξης, γεγονός που σημαίνει ότι δεν απαιτείται η συνεργασία με άλλες πρωτεΐνες επιφανείας του ιού για την σύντηξή τους με την κυτταρική μεμβράνη του ξενιστή, γιατί περιέχεται τόσο η υποομάδα δέσμευσης με τον υποδοχέα όσο και την υποομάδα σύντηξης με την μεμβράνη του κυττάρου του ξενιστή).

Σε καθεμία από τις 3 S1 υποομάδες (κεφαλές) υπάρχει ένας συγκεκριμένος τομέας (motif) που αναγνωρίζει ένα συγκεκριμένο υποδοχέα, είναι δηλαδή η περιοχή που συνδέεται με τον υποδοχέα (Receptor Binding Domain-RBD) ώστε οι διάφορες υποπεριοχές των S1 υποομάδων (κεφαλών του εκτοτομέα) στα διάφορα ιϊκά γένη, να αναγνωρίζουν και να συνδέονται με διαφορετικούς υποδοχείς (Σχήμα 1). Ο SARS-Cov-2 έχει ως υποδοχέα το ACE2. Οι υποπεριοχές αυτές (RBD) είναι δύο ειδών SA και SB, με τον SARS-Cov-2 να χρησιμοποιεί την SB υποπεριοχή.(11-13)



Σχήμα 1. A: Δομή των SARS-CoV και SARS-COV-2. B: Δομή των S πρωτεϊνών.(12)

Η διαδικασία της σύντηξης κορωνοϊού-κυτταρικής μεμβράνης, απαιτεί την αρχική δράση μιας πρωτεάσης της επιφανείας του κυττάρου ξενιστή και την αφαίρεση 2 αμινοξέων από την S1 πρωτεΐνη του ιού η οποία βρίσκεται σε κατάσταση *ur-conformation* και συνδεδεμένη με τον υποδοχέα. Το βήμα αυτό θεωρείται απολύτως απαραίτητο για το έναυσμα της διαδικασίας εισόδου του ιού στο κύτταρο. Στην περίπτωση του SARS-CoV-2, η πρωτεάση είναι η TMPRSS2 (Transmembrane Protease Serine 2). Μετά την αφαίρεση των αμινοξέων, η S1 πρωτεΐνη αποχωρίζεται από την S2 (το μίσχο) και η τελευταία υφίσταται δομική αναδιαμόρφωση σε τρόπον ώστε, οι έλικες του τομέα (του μίσχου) μετατρέπονται σε συμπαγές μόριο σχήματος αλτήρα. Το μόριο αυτό εισέρχεται στην κυτταρική μεμβράνη του ξενιστή κυττάρου ώστε η κυτταρική μεμβράνη συντήκεται (*fusion*) με τον φάκελο του ιού και το σύμπλεγμα ιού-υποδοχέως ενδοκυττώνεται.(14-15)

Το έναυσμα της διαδικασίας εισόδου του ιού στο κύτταρο μετά την ένωσή του με το ACE2 είναι η απώλεια δύο αμινοξέων από την S πρωτεΐνη με τη δράση των πρωτεασών της επιφάνειας του κυττάρου ξενιστή, γεγονός που συνεπάγεται δομική αναδιαμόρφωση της S2 πρωτεΐνης (του μίσχου). Συνεπώς ο ρόλος των πρωτεασών της κυτταρικής μεμβράνης του ξενιστή κυττάρου στην είσοδο του ιού στο κύτταρο είναι καθοριστικός. Ιδιαίτερη σημασία, για τη λοίμωξη από τους κορωνοϊούς, έχει το γεγονός πως η TMPRSS2 και το ACE2 συνεκφράζονται στα κυψελιδικά, εντερικά και νεφρικά κύτταρα. (12,16-17)

### **1.3.Επιδημιολογικά δεδομένα- Οικονομικά στοιχεία**

Η πανδημία από τη νόσο COVID-19, άρχισε τον Οκτώβριο του 2019 αριθμώντας έως τώρα 455.000.000 περιστατικά και περισσότερους από 6.000.000 θανάτους, παγκοσμίως.(1) Η θνητότητα της νόσου δείχνει να είναι μεγαλύτερη στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες, ενώ νοσούντες άνω των 65 ετών εμφανίζουν δείκτη θνητότητας 8,1 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με αυτούς που ανήκουν σε ηλικιακές ομάδες κάτω από τα 65 έτη.(18,19).

Συγκεκριμένα, μια μεγάλη μελέτη ανάλυσης σε 308.010 ενήλικες(19), που έπασχαν από COVID-19 και νοσηλεύθηκαν σε πανεπιστημιακά κέντρα των ΗΠΑ έδειξε ότι οι άνδρες εμφάνισαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν δυσμενέστερη

πορεία νόσου και υψηλότερα ποσοστά χρήσης επεμβατικού μηχανικού αερισμού (διασωλήνωσης) και μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο σε σύγκριση με τις γυναίκες, ανεξαρτήτως ηλικιακής ομάδας, φυλής και συννοσηροτήτων.

Στην Ελλάδα, από την αρχή της πανδημίας, ο συνολικός αριθμός των κρουσμάτων ανέρχεται σε 2.732.866 εκ των οποίων οι 1.359.005 ήταν γυναίκες (51%). Ο αριθμός των θυμάτων υπολογίζεται σε 26792, με το μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας (81%) να εμφανίζουν άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών (22.209 θάνατοι).(20)

Ιδιαίτερη αξία αξίζει να δοθεί και στην επίδραση της νόσου στα οικονομικά της υγείας και την εργασία. Τα δημοσιονομικά μέτρα στα οποία αναγκάστηκαν να προβούν οι κυβερνήσεις ανά τον κόσμο και τα φαινόμενα «lock-down» επέφεραν τεράστιο πλήγμα στην παγκόσμια οικονομία, με αποτέλεσμα τα ποσοστά ανεργίας να αυξηθούν ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ η ανάγκη στήριξης των δομών υγείας τόσο με ανθρώπινο δυναμικό όσο και ιατρονοσηλευτικό εξοπλισμό προκάλεσε ακόμη μεγαλύτερο πλήγμα στις εγχώριες οικονομίες. Παρόμοιο πρόβλημα φαίνεται να προκύπτει και στον τομέα της παραγωγής καθώς η μείωση της ζήτησης των καταναλωτών στις ηπείρους της Ευρώπης και των ΗΠΑ περιόρισε και θα περιορίσει τις εισαγωγές από αναπτυσσόμενες χώρες, οι οποίες θα αναγκαστούν να μειώσουν τους ρυθμούς παραγωγής τους, θα επέλθει διαταραχή των εμπορικών αλυσίδων και επακόλουθη μείωση των επενδύσεων σε αυτές.(21-23) Καίριο πλήγμα δέχθηκαν επίσης χώρες που στηρίζουν την οικονομία τους στον τουρισμό, καθώς μειώθηκαν ή και απαγορεύτηκαν πολλές διηπειρωτικές αλλά και εγχώριες μετακινήσεις. Τέλος, η ανάγκη ανεύρεσης «χρυσής τομής» μεταξύ των επενδύσεων στην υγειονομική περίθαλψη και της οικονομικής στήριξης του πληθυσμού, αποτέλεσε ανισορροπία στην παγκόσμια οικονομία με την μεσαία και την χαμηλή τάξη να είναι αυτές που επλήγησαν στο μεγαλύτερο βαθμό από τις οικονομικές επιδράσεις της πανδημίας.(24)

#### **1.4 Τρόποι μετάδοσης**

Η υψηλή μεταδοτικότητα του ιού, δημιούργησε την ανάγκη να διενεργηθούν πολλές μελέτες και μεταanalύσεις στα πλαίσια κατανόησης των τρόπων μετάδοσης του ιού καθώς και στους παράγοντες που μπορούν να τους επηρεάσουν. Δεδομένη

θεωρείται πλέον η μετάδοση του ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο, καθώς επίσης αυτή από ζώο σε άνθρωπο.

Όπως στην περίπτωση του SARS-COV-1, η πρώτη και κύρια οδός μετάδοσης του ιού είναι τα αναπνευστικά σταγονίδια, τα οποία παράγονται κατά τη διάρκεια του βήχα, του πταρμού ή της ομιλίας. Σε μέγεθος, διακρίνονται σε μεγάλου μεγέθους, όταν είναι μεγαλύτερα από 5 μικρόμετρα ( $\mu\text{m}$ ) και τα αερόλυμα (μικρού μεγέθους), όταν είναι μικρότερα από 5  $\mu\text{m}$  και συνήθως απορρέουν από την εξάτμιση μεγάλων σταγονιδίων ή κατά τη διενέργεια ιατρονοσηλευτικών πράξεων. Παρόλο που τα μεγάλα σταγονίδια της αναπνοής ( $>5 \mu\text{m}$ ) τείνουν να πέφτουν από τον αέρα μάλλον γρήγορα, τα αερολύματα που περιέχουν μικρότερα σωματίδια ( $<5 \mu\text{m}$ ) μπορούν να διανύσουν μεγαλύτερες αποστάσεις.(25,26) Τα αναπνευστικά σταγονίδια δύνανται να διασπείρονται στην ατμόσφαιρα έως και σε απόσταση 2 μέτρων και κατακάθονται στο έδαφος ή σε άλλες επιφάνειες, στις οποίες ωστόσο μπορούν να παραμείνουν έως και 3 ημέρες και θεωρούνται ο βασικός μηχανισμός της υψηλής μεταδοτικότητας που εμφανίζει ο ιός. Η πιθανότητα μετάδοσης του SARS-Cov-2 μέσω αερολυμάτων υποτιμήθηκε σε μια μελέτη των Van Doremalen et al., οι οποίοι ανέφεραν ότι το SARS-CoV-2 μπορεί να παραμείνει βιώσιμο στα αερολύματα για έως 3 ώρες, με μείωση του μολυσματικού φορτίου κατά λιγότερο από 20% κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου(27). Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ωστόσο, ότι η εν λόγω μελέτη χρησιμοποίησε ένα εκνεφωτικό μηχάνημα για την παραγωγή πολύ μικρών ( $<5 \mu\text{m}$ ) αερομεταφερόμενων σωματιδίων που περιέχουν SARS-CoV-2 (105,25-50% μολυσματική δόση καλλιέργειας ιστού [TCID<sub>50</sub>] ανά χιλιοστόλιτρο) και δεν είναι σαφές αν οι τυπικοί ασθενείς με COVID-19 παράγουν παρόμοια αερολύματα που περιέχουν αυτό το φορτίο βιώσιμων ιών.(28,29)

Αντίθετα, σε μία άλλη μελέτη που διενεργήθηκε σε επιβάτες κρουαζιερόπλοιου που νόσησαν από COVID-19, αφού διερευνήθηκαν οι δυνητικές προσβολές από σταγονίδια και αερολύματα στα νέα κρούσματα COVID-19, η Azimi et al. κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αερόλυμα από μικρή εμβέλεια ήταν ο κυρίαρχος τρόπος μετάδοσης(30). Διερευνώντας την ίδια έξαρση κρουσμάτων στο κρουαζιερόπλοιο, οι Xu et.al. δεν διαπίστωσαν σημαντική αύξηση των κρουσμάτων μετά την εφαρμογή της πολιτικής απομόνωσης των κρουσμάτων, οδηγώντας τους στο συμπέρασμα ότι ο ιός

δεν εξαπλώθηκε μέσω του κεντρικού κλιματισμού σε επιμέρους δωμάτια και ότι ενδέχεται να μην είναι δυνατή η μετάδοση αερολυμάτων από μεγάλη εμβέλεια [31]. Αυτά τα δεδομένα συνάδουν ότι η βασικός τρόπος μετάδοσης του ιού ήταν είτε με αναπνευστικά σταγονίδια ή με μετάδοση αερολυμάτων από μικρή εμβέλεια.

Ένας ακόμη τρόπος μετάδοσης του ιού, πραγματοποιείται άμεσα ή έμμεσα, με τη συμμετοχή φορέων που φέρουν τον ιό. Με τον όρο άμεσα, θεωρείται η σωματική επαφή με τον φορέα του ιού ή τις εκκρίσεις του, ενώ με τον όρο έμμεσα η επαφή των μολυσμένων άκρων μας με τους βλεννογόνους του στόματος, της μύτης ή τους οφθαλμούς. Σε μια μελέτη της Ong et al., τα δείγματα που ελήφθησαν από επιφάνειες μπάνιου, συμπεριλαμβανομένων των τουαλετών και των νεροχυτών, σε ένα κλινικό κέντρο θεραπείας ασθενών με COVID-19 παρείχαν θετικά αποτελέσματα για ιϊκό RNA, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι επιφάνειες αυτές θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν αγωγούς για τη μετάδοση του ιού (32). Μια παρόμοια μελέτη διεξήχθη από τους Guo et al. στο νοσοκομείο Huoshenshen στη Γιουχάν στην οποία ανιχνεύθηκε RNA του SARS-CoV-2 σε δείγματα που συλλέχθηκαν από τους ορόφους της μονάδας εντατικής θεραπείας σε ποσοστό 70%, των γενικών θαλάμων σε ποσοστό 15,4% και των θαλάμων στάσης εργασίας των ιατρών και νοσηλευτών και το νοσοκομειακό φαρμακείο σε ποσοστό 100% (25). Είναι ενδιαφέρον ότι κανένας ασθενής δεν εισήλθε στο φαρμακείο πριν από τη συλλογή του δείγματος, γεγονός που υποδηλώνει ότι το SARS-CoV-2 μπορεί να μεταφερθεί στις σόλες των υποδημάτων του ιατρικού προσωπικού και στη συνέχεια να αερολυθεί κατά τη διάρκεια του περπατήματος. Ειδικότερα, μικρότερα σωματίδια (<2,5 μm) θα μπορούσαν να εκτοξευθούν από τον εξοπλισμό ατομικής προστασίας κατά την αφαίρεση, ενώ τα μεγαλύτερα (> 2,5 μm) θα μπορούσαν να αναδύονται από το δάπεδο από τα παπούτσια του ιατρικού προσωπικού (33). Ο ιός ανιχνεύθηκε επίσης με PCR σε άλλες επιφάνειες, όπως στους υπολογιστές, κάδους απορριμμάτων, χειρολισθήρες και πόμολα (25).

Οι Liu κ.ά. έδειξαν ότι τα δείγματα που συλλέχθηκαν από νοσοκομειακές περιοχές προσβάσιμες μόνο στο ιατρικό προσωπικό απέδωσαν μεγαλύτερες ποσότητες SARS-CoV-2 RNA από αυτές που συλλέχθηκαν από προσβάσιμες για τον ασθενή περιοχές.(33) Αν και αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι φορείς του ιού

δύνανται να συμβάλλουν στην κοινωνική και νοσοκομειακή εξάπλωση του SARS-CoV-2, θα πρέπει κανείς να ερμηνεύσει τα ευρήματα με προσοχή.

Σε μελέτες που διερευνούσαν τη βιωσιμότητα του ιού σε άψυχες επιφάνειες, χρησιμοποιήθηκαν πολύ υψηλής ευαισθησίας τεχνικές, ενώ σε άλλες περιβαλλοντικές μελέτες δειγματοληψίας ανιχνεύθηκε μεν ιικό RNA σε αντικείμενα που είχαν εκτεθεί στον ιό, το οποίο γενετικό υλικό ωστόσο δεν αποτελούσε βιώσιμο ιστό του ιού [34].

Θα πρέπει σίγουρα να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες, με συνθήκες που να αντανακλούν περισσότερο τις τυπικές συνθήκες έκθεσης και τις συνθήκες πραγματικής ζωής του SARS-CoV-2, με σκοπό να αποσαφηνιστεί η συμβολή των φορέων στην μετάδοση του ιού.[34, 35].

Μελέτες έχουν δείξει την παρουσία του SARS-CoV-2 στο ανθρώπινο σάλιο. Σε μια μελέτη του To et al., μεταξύ 12 επιβεβαιωμένων κρουσμάτων COVID-19, 11 είχαν ανιχνεύσιμο ιό μέσω PCR, και τρεις ασθενείς είχαν βιώσιμο ιό στο σάλιο τους (36). Αυτά τα ευρήματα μπορεί να υποδηλώνουν άμεση λοίμωξη των σιελογόνων αδένων από το SARS-CoV-2, ή διέλευση των αναπνευστικών εκκρίσεων από τον ρινοφάρυγγα ή χαμηλότερους αεραγωγούς μέσω του στόματος. Αυτό θα μπορούσε να επιτρέψει την εξάπλωση του SARS-CoV-2 μέσω της ανταλλαγής σάλιου (37).

Σε άλλη μελέτη οι Xia et al. ανέφεραν την παρουσία SARS-CoV-2 RNA στα δάκρυα ενός από τους 30 ασθενείς με COVID-19 που έπασχαν από επιπεφυκίτιδα [38]. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι δεν κατέστη δυνατή η καλλιέργεια βιώσιμου ιού στην προαναφερθείσα μελέτη.

Για τη μελέτη της πιθανής μετάδοσης του SARS-CoV-2 μέσω των κοπράνων, οι Zhang et al. συνέλεξαν δείγματα πρωκτικής και στοματικής κοιλότητας από 16 ασθενείς με νόσο COVID-19 και βρήκαν ανιχνεύσιμο RNA σε επιχρίσματα πρωκτού από 4 και 6 ασθενείς 0 και 5 ημερών από τη διάγνωση, αντίστοιχα [39]. Αντιστρόφως, τα επιθέματα από το στόμα ήταν θετικά με RT-PCR σε 8 και 4 ασθενείς την ημέρα 0 και την ημέρα 5, αντίστοιχα. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η βιωσιμότητα του ιού σε δείγματα κοπράνων δεν εξετάστηκε στην παρούσα μελέτη [39]. Ωστόσο, έχει προταθεί ότι τα περιττώματα θα μπορούσαν να εναποτεθούν σε μικροσωματίδια μπάνιου, καθώς οι ασθενείς προσπαθούν να καθαριστούν και στη συνέχεια θα μπορούσαν να εναποτεθούν σε επιφάνειες του αναπνευστικού βλεννογόνου [40]. Η Ding και οι



συνάδελφοί της εντόπισαν ένα ισχυρό φορτίο ιϊκού RNA σε 4 από τα 107 δείγματα που συλλέχθηκαν από επιφάνειες στην περιοχή του μπάνιου σε ειδικό νοσοκομείο για τη νόσο COVID-19 [41].

Σε μελέτη που διενεργήθηκε σε κολπικά επιχρίσματα σε γυναίκες που έπασχαν από Covid-19 δεν ανιχνεύθηκε φορτίο του ιού (42), ωστόσο στους άνδρες ενώ οι πρώτες μελέτες απενοχοποίησαν τον ιό για προσβολή σε σπερματικά δείγματα (43,44), στην συνέχεια αποδείχθηκε η παρουσία ιϊκού RNA σε δείγματα σπέρματος σε 6 από 38 ασθενείς με Covid-19 (45), σε μελέτη των Li et al., 3 εκ των οποίων μάλιστα απεβίωσαν.

Σχετικά με την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εξάπλωση και μετάδοση του ιού, έχει προταθεί ότι οι υψηλές θερμοκρασίες (άνω των 30°C) μειώνουν τη βιωσιμότητα των κορονοϊών, ενώ οι χαμηλές θερμοκρασίες (4 °C) παρατείνουν την παραμονή τους για πάνω από 28 ημέρες. (46) Διαπιστώθηκε μάλιστα ότι οι προοδευτικά υψηλότερες θερμοκρασίες είχαν ως αποτέλεσμα την επιτάχυνση της αδρανοποίησης του SARS-CoV-1 [47], οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η παστερίωση μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αδρανοποίηση του ιού (47). Οι Sobral et al. εκτιμούν ότι για κάθε βαθμό αύξησης της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος (κατά Fahrenheit), ο αριθμός των επιβεβαιωμένων λοιμώξεων COVID-19 μειώθηκε κατά 1,44 κρούσματα/ημέρα, (48). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μετάδοση και το φορτίο του SARS-CoV-2 μπορεί να επιδρά αρνητικά με τη θερμοκρασία και θετικά με την υγρασία. Αντίθετα, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η σχέση μεταξύ της σχετικής υγρασίας και της σταθερότητας του κορονοϊού στο περιβάλλον μπορεί να μην είναι γραμμική. Οι Casanova et al. παρατήρησαν ότι η επιβίωση του SARS-CoV-1 ήταν μεγαλύτερη σε περιβάλλοντα με αυξημένα ποσοστά υγρασίας (49) ενώ οι Liu et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χαμηλή υγρασία ευνοεί τη μετάδοση της νόσου COVID-19 (50). Η πλειονότητα των στοιχείων υποδεικνύει ότι η αυξημένη θερμοκρασία επηρεάζει αρνητικά τη βιωσιμότητα του SARS-CoV-2, ωστόσο η ακριβής επίδραση της υγρασίας παραμένει ασαφής. Περισσότερη έρευνα χρειάζεται για να αποσαφηνιστεί η εξάρτηση της μετάδοσης του SARS-CoV-2 από το κλίμα, ιδιαίτερα σε χαμηλότερες θερμοκρασίες και υγρασία.

Όσον αφορά στην επίδραση της ακτινοβολίας στο ιϊκό RNA, είναι γνωστό ότι το υπεριώδες φως είναι ένα αποτελεσματικό βιοκτόνο, ωστόσο η μακροπρόθεσμη έκθεση σε αυτό δύναται να προκαλέσει οφθαλμικούς και δερματικούς ερεθισμούς έως και ουλές. (51,52) Οι Darnell et al. ωστόσο, σε μελέτη αδρανοποίησης του SARS-CoV-1, διαπίστωσαν ότι τόσο ακτινοβολία γάμμα όσο και η υπεριώδης ακτινοβολία δεν είχε καμία επίδραση στην αδρανοποίηση του, ακόμη και μετά από έκθεση 15 λεπτών (47), ενώ οι Duan et al πέτυχαν αδρανοποίηση του SARS-CoV-1 μετά από 60 λεπτά με τη χρήση έντασης φωτός  $> 90 \mu\text{W}/\text{cm}^2$  σε απόσταση 80 cm (53).

Σχετικά με την επίδραση του pH στον SARS-CoV-2, δεν διατίθενται ακόμη διαθέσιμα δεδομένα, ωστόσο βασιζόμενοι σε προηγούμενες μελέτες στον SARS-CoV-1, απεδείχθη ότι εξαιρετικά βασικές και όξινες συνθήκες μειώνουν σημαντικά τη βιωσιμότητά του και η συγκεκριμένα η έκθεση του SARS-CoV-1 σε pH 12-14 για 1 ώρα και σε pH 1-3 στους 25-35°C απενεργοποίησε πλήρως τον ιό. Αντίθετα, ένα εύρος pH 5-9 ήταν γενικά φιλόξενο στο SARS-CoV-1, ανεξάρτητα από τη θερμοκρασία. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να ελεγχθεί η δυνατότητα μετάφρασης αυτών των αποτελεσμάτων στο SARS-CoV-2 (28,47).

### **1.5. Πορεία νόσου-σημεία και συμπτώματα**

Η νόσος Covid-19 θεωρείται πρωτίστως, όπως προαναφέρθηκε, μία ιογενής αναπνευστική και αγγειακή νόσος, η οποία πλήττει αρχικά το αναπνευστικό σύστημα, με εκδήλωση τόσο στο ανώτερο αναπνευστικό (ρινική κοιλότητα, στοματική κοιλότητα, επιγλωττίδα, φάρυγγας, λάρυγγας) όσο και στο κατώτερο (βρόγχοι, πνεύμονες). Η πορεία της νόσου ποικίλλει, καθώς μπορεί να εκδηλωθεί από ασυμπτωματική έως και απειλητική για τη ζωή. Διακρίνεται σε 4 στάδια-φάσεις :

1)Φάση 1-Ασυμπτωματική φάση (ιϊκή είσοδος και αντιγραφή): Η ασυμπτωματική φάση της νόσου έχει περιγραφεί επαρκώς από τις πρώτες ημέρες της πανδημίας SARS-CoV-2, με τα παιδιά και τους νεότερους ενήλικες να είναι πιθανότερο να βρίσκονται σε αυτήν την ομάδα. Η αναλογία των ασυμπτωματικών ασθενών σε περιοχές όπου έχει μελετηθεί μεγάλο ποσοστό νοσούντων, κυμαίνονταν από 10% έως 60%, με το 40% να είναι η πιο πρόσφατη εκτίμηση που αναφέρθηκε από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων. (CDC)

Υπάρχουν ποικίλες αναφορές μολυσματικότητας των ασυμπτωματικών φορέων, αλλά τα δεδομένα αποδεικνύουν όλο και περισσότερο ότι οι ασυμπτωματικοί φορείς μπορούν να μεταδώσουν το SARS-CoV-2 (54), υπογραμμίζοντας τη σημασία των συχνών δοκιμών σε άτομα με έκθεση ή περιβάλλοντα εργασίας υψηλού κινδύνου.

2) Φάση 2 : Προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος: Αυτό είναι το στάδιο που συσχετίζεται με τον ενεργό ιικό πολλαπλασιασμό και την εμφάνιση των αρχικών συμπτωμάτων στον οργανισμό. Χαρακτηρίζεται από την ήπια νόσηση (ολιγοσυμπτωματικοί ασθενείς) ή την μετρίου βαθμού νόσηση από τον ιό. Επικρατεί η γενική συναίνεση ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: πυρετός ή ρίγη, βήχας, αίσθημα δύσπνοιας, κόπωση, μυαλγίες ή αρθραλγίες, κεφαλαλγία, πρωτοεμφανιζόμενη απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης, φαρρυγαλγία, ρινική συμφόρηση ή καταρροή, ναυτία, έμετος και διαρροϊκές κενώσεις. (55) Στην φάση 2 οι περισσότεροι άνθρωποι είναι ιδιαίτερα μολυσματικοί κατά την οξεία περίοδο των συμπτωμάτων τους. Η συνιστώμενη κλινική παρακολούθηση περιλαμβάνει διαλείπουσα παλμική οξυμετρία και επαγρύπνηση για εμφάνιση άλλων συμπτωμάτων που μπορούν να σχετίζονται με την συμμετοχή και άλλων συστημάτων, όπως το καρδιαγγειακό, το περιφερικό νευρικό ή το νεφρικό. (56)

3) Φάση 3: Συστηματική φλεγμονή: Ένα υποσύνολο ασθενών με νόσο COVID-19, εξελίσσει την σοβαρή φάση της νόσου και αφορά τους νοσούντες που χρήζουν νοσηλείας. Σε αυτό το στάδιο, περίπου στην 7<sup>η</sup> -14<sup>η</sup> ημέρα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, οι ασθενείς εμφανίζουν επιδείνωση της κλινικής τους εικόνας, παρουσιάζουν παρατεταμένο εμπύρετο, οποίος δεν υφύεται με αντιπυρετική αγωγή, αίσθημα δύσπνοιας και αποκορεσμού του οξυγόνου και σε ορισμένες περιπτώσεις με συνοδό συμμετοχή και άλλων οργάνων-στόχου του ιού. Η συμμετοχή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος στην νόσο και η εκδήλωση της πνευμονίας από Covid-19, εξηγείται καλύτερα σε δύο φάσεις, μια πρώιμη και μια όψιμη. Η πρώιμη φάση χαρακτηρίζεται από ιική αντιγραφή που οδηγεί σε άμεση βλάβη των ιστών του βρογχικού δένδρου, η οποία ακολουθείται από μία όψιμη φάση όπου εκδηλώνεται ανοσολογική απάντηση με την ενεργοποίηση T-λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων καθώς και την ενεργοποίηση ουδετερόφιλων, η οποία απελευθερώνει κυτταροκίνες όπως παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF α), παράγων διέγερσης αποικιών

κοκκιοκυττάρων (GM-CSF), ιντερλευκίνης- 1 (IL- 1), ιντερλευκίνης- 6,1β,8,12 (IL-6,IL-1β, IL-8, IL- 12 και ιντερλευκίνη ifn)-γ. Στη σοβαρή νόσο COVID-19, η υπερενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος έχει ως αποτέλεσμα μια «καταιγίδα κυτταροκινών» που χαρακτηρίζεται από την μαζική απελευθέρωση κυτταροκινών, ιδίως της IL-6 και του TNF-α, στην κυκλοφορία, προκαλώντας τόσο στοχευμένη όσο και συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση (57,58,59). Οι διαταραχές των βιοδεικτών πήξης μπορεί επίσης να επέλθουν (αυξημένα δ-διμερή) και μπορεί να αντιπροσωπεύουν υποκλινική πρόοδο προς το στάδιο 4. Η μαζική ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων ειδικά, έχει αναφερθεί ως ένας μηχανισμός που συνδέει τις υπερφλεγμονώδεις και υπερπηκτικές καταστάσεις στην εξέλιξη της νόσου. Μελέτες έχουν αποκαλύψει εκτεταμένη αιμοφαγοκυττάρωση, η οποία συνάδει με μια υπερφλεγμονώδη κατάσταση σε παρόμοιο φάσμα όπως το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS), την αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (HLH), το πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά (MIS-C), και την νόσο Kawasaki (60). Ανάλογα με το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την έναρξη της νόσου έως την είσοδο στην φάση 3, οι ασθενείς ενδέχεται να έχουν μειωμένο όφελος από τις συμπτωματικές θεραπείες.(55,61)

4)Φάση 4: Ενδοθηλιακή Βλάβη, Θρόμβωση και Πολυοργανική Ανεπάρκεια : Μια μειοψηφία των ασθενών με νόσο COVID-19 θα εκδηλώσει την φάση 4 της νόσου, που συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Αυτό το στάδιο χαρακτηρίζεται από διάχυτη ενδοθηλιακή βλάβη (που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα παράγοντα von Willebrand και ενδοθηλιακής νόσου) και σοβαρή υπερφλεγμονώδη και υπερπηκτική κατάσταση. Η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και η επακόλουθη ανάπτυξη βλάβης του πνευμονικού παρεγχύματος σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 εξηγούνται από πολλαπλούς μηχανισμούς, στους οποίους περιλαμβάνεται η ενδοθηλίτιδα ως αποτέλεσμα άμεσης ιογενούς βλάβης και περιαγγειακής φλεγμονής, η οποία οδηγεί σε εναπόθεση μικροθρόμβων, η δυσλειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, λόγω της δέσμευσης του ιού στους υποδοχείς ACE2, η ενεργοποίηση του μηχανισμού καλικρεΐνης-βραδυκινίνης, η οποία ενισχύει την αγγειακή διαπερατότητα και η επικείμενη διαταραχή της μεμβράνης οσμωτικότητας των κυττάρων. (62-64) Τα κλινικά φαινόμενα περιλαμβάνουν αναπνευστική ανεπάρκεια

που δύναται να εξελιχθεί σε πολυοργανική ανεπάρκεια, με πρώτο όργανο στόχο την καρδιά, εξαιτίας της μυοκαρδιακής βλάβης που επέρχεται, την οξεία νεφρική βλάβη, φλεβικά και αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια και σοβαρές μεταβολικές διαταραχές, όπως επίμονη υπεργλυκαιμία και κετοξέωση. Πολλές νεκρωσίες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς με Covid-19 έχουν αποκαλύψει την εκτεταμένη παρουσία μικροεμβόλων σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων, της καρδιάς και του εγκεφάλου (65). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι μερικοί ασθενείς φάσης 4, εμφανίζουν υψηλά επίπεδα αντισωμάτων στον ιό SARS-CoV-2 χωρίς ωστόσο ενδείξεις ενεργού ιογενούς φορτίου (66), υποδεικνύοντας ότι σε αυτό το στάδιο η υποκείμενη παθοφυσιολογία καθορίζεται κυρίως από τη φλεγμονώδη αντίδραση και την διαταραχή της πήξης παρά την άμεση ιογενή βλάβη από τον ιό. Η εκδήλωση τελικού σταδίου ανεπάρκειας σε όργανα-στόχους δύναται να εκδηλωθεί τάχιστα καθιστώντας την θεραπεία ιδιαίτερα απαιτητική, αλλά μελέτες μέχρι στιγμής έχουν δείξει κάποια βελτίωση με αντιθρομβωτικά και αντιφλεγμονώδη πρωτόκολλα θεραπείας (67). Η ανάπτυξη συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) αποτελεί την πλέον δυσμενή επιπλοκή της νόσου στο αναπνευστικό σύστημα, στους νοσηλευόμενους ασθενείς από Covid-19. Χαρακτηρίζεται από διάχυτη κυψελιδική βλάβη στον πνεύμονα και τον σχηματισμό υαλοειδούς μεμβράνης στις κυψελίδες στην οξεία φάση, και επακόλουθο σχηματισμό οιδήματος του διάμεσου ιστού. Με την εγκατάστασή του, επέρχεται πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών οδηγώντας σε διάχυτη κυψελιδική βλάβη. στους πνεύμονες. (68,69) Οι περισσότεροι ασθενείς που επιβίωσαν από σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας από Covid-19 παρουσίασαν πνευμονική ίνωση (70, 71) ενώ σε πρόσφατη μελέτη ανεδείχθη ότι μεγάλο ποσοστό ασθενών μετά από εγκατεστημένο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας εμφάνισε ινώδεις ραβδώσεις στις αξονικές τομογραφίες θώρακα, πιθανώς επειδή ινωτικές βλάβες μπορεί να σχηματιστούν κατά τη διάρκεια της επούλωσης της κυτταρικής φλεγμονής με σταδιακή αντικατάσταση των κυτταρικών συστατικών από ουλώδεις ιστούς. (72)

## **1.6. Μεταλλάξεις του ιού**

Όπως προαναφέρθηκε, ο ιός του SARS-CoV-2 έχει ιδιαίτερα μεταλλαξιγόνο δράση. Στα πλαίσια της παγκόσμιας πανδημίας η τακτική και επισταμένη παρακολούθηση και ανάλυση των δειγμάτων, οδήγησε στην ανίχνευση πολλαπλών μεταλλάξεων του πρώτου στελέχους, οι οποίες μάλιστα παρουσίασαν διαφορετικά γενοτυπικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με τα προγονικά στελέχη του. Αξιοσημείωτο είναι ότι η γενετική εξέλιξη του ιού αναμενόταν μεγαλύτερη, ειδικά με το άκρως μεταδοτικό πρώτο στέλεχος της παραλλαγής D614G του SARS-COV-2, το οποίο συνδεόταν με αυξημένη μεταδοτικότητα μεν αλλά χωρίς την ικανότητα πρόκλησης βαριάς νόσησης (73,74). Μια άλλη παραλλαγή ταυτοποιήθηκε στον άνθρωπο, η οποία αποδόθηκε σε μετάδοση από μολυσμένο εκτρεφόμενο οικόσιτο ζώο στη Δανία, η οποία δεν συνδέθηκε ωστόσο με αυξημένη μεταδοτικότητα (74). Από τότε έχουν περιγραφεί πολλαπλές μεταλλάξεις του SARS-CoV-2, εκ των οποίων λίγες θεωρούνται μεταλλάξεις ανησυχίας (VOCs) λόγω της χαμηλής πιθανότητάς τους να εκδηλώσουν αυξημένη μεταδοτικότητα ή μολυσματικότητα, της μειωμένης ικανότητας διαφυγής ανίχνευσης τους, ή της μείωσης της αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού. Με τη συνεχιζόμενη εμφάνιση πολλαπλών μεταλλάξεων, το CDC και ο ΠΟΥ έχουν θεσπίσει ανεξάρτητα ένα σύστημα ταξινόμησης για τη διάκριση των αναδυόμενων παραλλαγών του SARS-CoV-2 σε μεταλλάξεις ανησυχίας (VOCs) και μεταλλάξεις ενδιαφέροντος (VOIs).

### **Μεταλλάξεις ανησυχίας (VOCs)**

1. Άλφα : Στα τέλη Δεκεμβρίου 2020, μια νέα ανησυχητική μετάλλαξη του SARS-CoV-2, B.1.1.7, που αναφέρεται επίσης ως μετάλλαξη Alpha ή GRY ανιχνεύθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο.(75,76) Η μετάλλαξη B. 1.1.7 περιλαμβάνει 17 μεταλλάξεις στο ιικό γονιδίωμα. Από αυτές, οι οκτώ βρίσκονται στην πρωτεΐνη ακίδα (S). Η N501Y δείχνει αυξημένα επίπεδα σύντηξης της ακίδας του ιού με τους υποδοχείς ACE 2, ενισχύοντας την ιική σύνδεση και την επακόλουθη είσοδο στα κύτταρα ξενιστή.(77-79) Η B.1.1.7 αναφέρθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες στα τέλη Δεκεμβρίου του 2020. Μια αρχική μελέτη παρατήρησης ανέφερε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στον κίνδυνο νοσηλείας ή σχετιζόμενης θνησιμότητας με την παραλλαγή της γενεαλογίας

B.1.1.7 σε σύγκριση με άλλες υπάρχουσες παραλλαγές. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες έχουν έκτοτε αναφέρει ότι τα άτομα που είχαν μολυνθεί με τον υπότυπο B.1.1.7 εμφάνισαν αυξημένη θνητότητα σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν μολυνθεί με άλλες μορφές κυκλοφορούντων παραλλαγών του ιού(80,76).

2. Βήτα: Μια άλλη μετάλλαξη του SARS-CoV-2, η B.1.351 που αναφέρεται επίσης ως μετάλλαξη Βήτα ή GH501Y.V2 είχε ως αποτέλεσμα το δεύτερο κύμα λοιμώξεων COVID-19 και εντοπίστηκε για πρώτη φορά στη Νότια Αφρική τον Οκτώβριο του 2020 (81). Η παραλλαγή B.1.351 περιλαμβάνει εννέα μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη ακίδα, εκ των οποίων τρεις μεταλλάξεις (K417N, E484K και N501Y ) βρίσκονται στην περιοχή RBD και αυξάνουν τη σύνδεση του ιού με τους υποδοχείς ACE. (82) Αυτή η μετάλλαξη έχει αναφερθεί ότι εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης και αυξημένη ανθεκτικότητα στις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις.(83)

3. Γάμμα: Η τρίτη μετάλλαξη ανησυχίας, η P.1 γνωστή και ως μετάλλαξη Gamma ή GR/501Y.V3, προσδιορίστηκε τον Δεκέμβριο του 2020 στη Βραζιλία. Η μετάλλαξη B.1.1.28 φέρει δέκα μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη ακίδα. Τρεις μεταλλάξεις (L18F, K417N, E484K) βρίσκονται στην περιοχή RBD, ομοίως με την παραλλαγή B.1.351.(84) Αξιοσημείωτα, αυτή η παραλλαγή είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα.

4. Δέλτα: Η τέταρτη μετάλλαξη ανησυχίας, B.1.617.2, η οποία αναφέρεται επίσης ως μετάλλαξη Delta, προσδιορίστηκε αρχικά τον Δεκέμβριο του 2020 στην Ινδία και ήταν υπεύθυνη για το θανατηφόρο δεύτερο κύμα λοιμώξεων COVID-19 τον Απρίλιο του 2021 στην Ινδία. Η παραλλαγή Delta θεωρήθηκε αρχικά ως μετάλλαξη ενδιαφέροντος. Ωστόσο, εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλο τον κόσμο, αναγκάζοντας τον ΠΟΥ να την ταξινομήσει ως VOC τον Μάιο του 2021. Η παραλλαγή B.1.617.2 φέρει δέκα μεταλλάξεις ( T19R, (G142D\*), 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N) στην πρωτεϊνική ακίδα και εμφανίζει υψηλά επίπεδα μεταδοτικότητας.

5. Όμικρον: Η πέμπτη μετάλλαξη ανησυχίας B.1.1.529 ή παραλλαγή Omicron εντοπίστηκε για πρώτη φορά στη Νότια Αφρική στις 23 Νοεμβρίου

2021 μετά από αύξηση του αριθμού των κρουσμάτων COVID-19.(85) Η Omicron αναγνωρίστηκε γρήγορα ως VOC εξαιτίας της ανίχνευσης περισσότερων από 30 μεταλλάξεων στην πρωτεϊνική ακίδα του ιού (86). Η αρχική εκτίμηση δείχνει ότι η μετάλλαξη Omicron είναι 2,8 φορές περισσότερα επίπεδα μολυσματικότητας συγκριτικά με την μετάλλαξη Delta(87)

### **Μεταλλάξεις ενδιαφέροντος (VOIs)**

1. Έψιλον(E): Οι μεταλλάξεις Epsilon (B.1.427 και B.1.429), που ονομάζονται επίσης CAL.20C/L452R, εμφανίστηκαν στις ΗΠΑ γύρω στον Ιούνιο του 2020 παρουσιάζοντας αύξηση 18,6- 24% στη μεταδοτικότητα σε σχέση με τα υπόλοιπα κυκλοφορόντα στελέχη. Οι παραλλαγές αυτές φέρουν ειδικές μεταλλάξεις (B.1.427: L452R, D614G, B.1.429: S13I, W152C, L452R, D614G). Αρχικά, κατηγοριοποιήθηκε ως μετάλλαξη ενδιαφέροντος, ωστόσο λόγω της αυξημένης μεταδοτικότητας του, το CDC κατέταξε αυτό το στέλεχος ως μετάλλαξη ανησυχίας στην ήπειρο ΗΠΑ(88).

2. Ζήτα (Z): Η μετάλλαξη ζήτα (P.2) έχει μεταλλάξεις 7 ακίδων (L18F) και εντοπίστηκε για πρώτη φορά στη Βραζιλία τον Απρίλιο του 2020.

3. Ήτα, Γιώτα(H,I) :Οι μεταλλάξεις Eta (B.1.525) και Iota (B.1.526) περιλαμβάνουν τις μεταλλάξεις στην ακίδα (B.1.525: A67V, Δ69/70, Δ144, E484K, D614G, Q677H, F888L, B.1.526: (L5F\*), T95I, D253G (S477N\*), (E484K\*), D614G (A701V\*) και ανιχνεύθηκαν για πρώτη φορά το Νοέμβριο του 2020.

4. Θήτα(Θ): Η μετάλλαξη Theta (P.3), που ονομάζεται επίσης GR/1092K.V1 φέρει δύο βασικές μεταλλάξεις στην πρωτεϊνική ακίδα (N501Y, και P681H) και εντοπίστηκε για πρώτη φορά στις Φιλιππίνες και την Ιαπωνία τον Φεβρουάριο του 2021.

5. Κάππα (K): Η μετάλλαξη Kappa (B.1.617.1) παρουσιάζει 8 βασικές μεταλλάξεις (T95I,G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R και Q1071H) και ανιχνεύθηκε για πρώτη φορά στην Ινδία τον Δεκέμβριο του 2021.

6. Λάμδα (Λ): Η μετάλλαξη Lambda(C.37) εντοπίστηκε για πρώτη φορά στο Περού τον Ιούνιο του 2021 και ακόμη δεν έχει ταυτοποιηθεί πλήρως.



7. Mi (M): Η μετάλλαξη M(B.1.621) ανιχνεύθηκε στην Κολομβία τον Αύγουστο του 2021 και ακόμη αναμένεται να ταυτοποιηθεί.

### 1.7.Διάγνωση

Η ταχύτατη ταυτοποίηση της αλληλουχίας του γενετικού υλικού του ιού έδωσε τη δυνατότητα ανάπτυξης διαγνωστικών μεθόδων για την ανίχνευση του ιϊκού RNA και τον εντοπισμό των κρουσμάτων από τον ιό. Σήμερα, υπάρχουν αρκετές διαγνωστικές μέθοδοι, κάποιες εκ των οποίων μάλιστα πραγματοποιούνται και χωρίς την ανάγκη παρουσίας ιατρονοσηλευτικού προσωπικού. Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (RT-PCR) αποτελεί μια μέθοδο PCR που αναπτύχθηκε για την ανίχνευση του γονιδιωματικού RNA. Η RT-PCR είναι μια επαρκώς αξιόπιστη και γρήγορη τεχνική, δίνοντας αποτελέσματα σε λίγες ώρες με υψηλή ευαισθησία (89). Η τεχνική RT-PCR βασίζεται σε δύο διαδοχικές αντιδράσεις: α) μετατροπή του RNA σε συμπληρωματικό DNA (cDNA) μέσω ενζύμου ανάστροφης μεταγραφής και β) αποδόμηση του δείγματος cDNA με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης. Η πρώτη αντίδραση παράγει πρωτογενή δείγματα DNA τα οποία θα χρησιμοποιηθούν στη δεύτερη αντίδραση και θα αντιγραφούν σε μεγάλο αριθμό μέσω επαναλαμβανόμενων θερμικών κύκλων. Η μέθοδος RT-PCR δίνει τη δυνατότητα ανάλυσης δειγμάτων πολλών εκκρίσεων, συμπεριλαμβανομένων των ρινοφαρυγγικών, στοματοφαρυγγικών ή ρινικών επιχρισμάτων, των αναρροφήσεων δειγμάτων της ανώτερης και κατώτερης αναπνευστικής οδού, της βρογχοκυψελιδικής πλύσης και των πτυέλων. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα δείγματα που λαμβάνονται από τον φάρυγγα τα πρώτα 24ωρα νόσησης, ενδέχεται να δώσουν παραπλανητικά αποτελέσματα, καθώς ο ιός μπορεί να μην έχει εναποτεθεί στα κατώτερα τμήματα του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Συνεπώς, τα δείγματα πρέπει να συλλέγονται προσεκτικά και με επαρκές δείγμα επιχρίσματος, όπου αυτό είναι δυνατό.

Περαιτέρω βοήθεια στην ανίχνευση των κρουσμάτων έδωσε η κυκλοφορία των δειγμάτων ταχείας ανίχνευσης του SARS-COV-2 (rapid test, self test). Παρά το γεγονός ότι εμφανίζουν χαμηλότερη ευαισθησία συγκριτικά με την παραδοσιακή μέθοδο της RT-PCR, η ευκολία στη χρήση τους βοήθησε στην ιχνηλάτηση πολλών κρουσμάτων. Για την διενέργεια της δοκιμασίας ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου απαιτείται δείγμα σιέλου ή

ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος. Μία άλλη μέθοδος που χρησιμοποιείται τόσο στα πλαίσια ανίχνευσης του ιού όσο και ανεύρεσης ασθενών που έχουν νοσήσει από τον ιό αλλά παρέμειναν ασυμπτωματικοί, αποτελεί η δοκιμασία ανίχνευσης αντισωμάτων. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην ανίχνευση ανοσοσφαιρινών ή αντισωμάτων που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα ως απάντηση στα ιικά αντιγόνα. Μια δοκιμασία ανίχνευσης αντισωμάτων μπορεί να ανιχνεύσει την παρουσία και να υπολογίσει τη συγκέντρωση των επιπέδων των ανοσφαιρινών IgG και IgM στα δείγματα αίματος, ορού ή πλάσματος προσδιορίζοντας έτσι την πιθανότητα ο ασθενής να πάσχει το ιού. Ένα «ανασυνδυασμένο» αντιγόνο που μιμείται τον ιό μπορεί να παραχθεί σε εργαστηριακές συνθήκες και να ελεγχθεί η αντίδραση τους με κυκλοφορόντα αντισώματα στο δείγμα. (90). Οι πιο συνηθισμένες δοκιμασίες αντισωμάτων βασίζονται σε δοκιμασίες πλευρικής ροής (LFA) και σε δοκιμασίες ανοσοπροσρόφησης δεσμευμένου ενζύμου (ELISA).

Σε μία δοκιμασία LFA, η παρουσία του μορίου ή των μορίων ενδιαφέροντος καθορίζεται από αντισώματα που ακινητοποιούνται σε μια πολυμερή μεμβράνη. Η συσκευή αποτελείται από μια κασέτα, που περικλείει μια λωρίδα από την πολυμερή μεμβράνη, που συνήθως περιέχει δύο γραμμές: μια γραμμή ελέγχου και μια γραμμή δοκιμής.(91) Ανάλογα με το αν η δοκιμή είναι για αντισώματα κατηγορίας IgG ή IgM ή και τα δύο, το παράθυρο οθόνης της κασέτας θα πρέπει να εμφανίζει μία, δύο ή τρεις λωρίδες. Αν η δοκιμή αφορά μόνο μία κατηγορία αντισωμάτων και είναι αρνητική, πρέπει να εμφανίζει μία λωρίδα, μόνο στη γραμμή ελέγχου. Αν η δοκιμή είναι θετική, θα πρέπει να εμφανίζει δύο λωρίδες, τόσο στη γραμμή ελέγχου όσο και στη γραμμή δοκιμής. Αν η δοκιμή είναι τόσο για αντισώματα IgG όσο και για IgM και είναι αρνητικά, θα πρέπει, και πάλι, να εμφανίζει μια λωρίδα στη γραμμή ελέγχου. Αν είναι θετικό και για τις δύο κατηγορίες αντισωμάτων, θα εμφανιστούν τρεις λωρίδες: ένα στη γραμμή ελέγχου, ένα στη γραμμή δοκιμής IgG και ένα στη γραμμή δοκιμής IgM. Επιπλέον, σε μια δοκιμασία IgG/IgM, μόνο ένα αντίσωμα μπορεί να υπάρχει, το οποίο θα μπορούσε να είναι έμμεσοι δείκτες της πορείας της λοίμωξης ή άμεση ανοσολογική απάντηση.

Σε δοκιμές ELISA, ελέγχεται η πιθανή σύντηξη των αντισωμάτων που φέρει ο ασθενής με ειδικά παρασκευασμένο ανασυνδυασμένο ιικό αντιγόνο και επιβεβαιώνεται από μια ενζυμική αντίδραση χρωματικής αλλαγής που επέρχεται στο δείγμα. Η αλλαγή

του χρώματος εξετάζεται με ειδικό φασματοσκόπιο, και η συγκέντρωση του αντισώματος ενδιαφέροντος μπορεί να προσδιοριστεί. (92) Αξίζει να αναφερθεί ότι έως τον Ιούνιο του 2020 μόνο 16 ορολογικές δοκιμές εγκρίθηκαν από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων. (93) Το πλεονέκτημα της μεθόδου LFA, στην οποία βασίζονται και οι δοκιμασίες ταχείας ανίχνευσης έναντι της μεθόδου ELISA είναι ότι η δοκιμασία μπορεί να πραγματοποιηθεί ακόμη και κατ' οίκον από τον ίδιο τον ασθενή χωρίς να απαιτείται ειδική εκπαίδευση σε αντίθεση με την ELISA, η οποία μπορεί να διεξαχθεί μόνο σε εργαστήρια με άδεια εκτέλεσης δοκιμών μέτριας ή υψηλής πολυπλοκότητας, καθώς το πρωτόκολλο απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό και συγκεκριμένες δομικές προδιαγραφές. Ως εκ τούτου, οι διαγνωστικές προσεγγίσεις του ιού εστιάστηκαν στη βελτίωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας των LFA. Το μεγαλύτερο θέμα που ανέκυψε ωστόσο σχετικά με τις ορολογικές δοκιμασίες, αφορά αυτό της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας. Η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα επέρχεται όταν τα αντισώματα συνδέονται με ένα αντιγόνο διαφορετικό από το αντιγόνο-στόχο, συχνά λόγω των ομοιοτήτων μεταξύ των μορίων. Για παράδειγμα, διασταυρούμενη αντιδραστικότητα παρατηρήθηκε από τους Okba και συν. στην πρωτεϊνική ακίδα (S) του SARS-CoV-2 με τις S πρωτεϊνικές ακίδες του SARS-CoV και του MERS-CoV (94). Το μεγαλύτερο ζήτημα με αυτήν τη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα είναι ότι μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα: ένας ασθενής που είχε μολυνθεί προηγουμένως με SARS-CoV μπορεί να βρεθεί θετικός για SARS-CoV-2, αν και δεν έχει μολυνθεί από τον συγκεκριμένο ιό. Αξίζει να αναφερθεί ότι δεν έχει παρατηρηθεί διασταυρούμενη αντιδραστικότητα για την υπομονάδα S1 της πρωτεΐνης ακίδας για τον ιό του MERS-CoV, ενώ φαίνεται ότι η υπομονάδα S2 είναι σχεδόν παρεμφερής μεταξύ των κορονοϊών, κάτι που θα μπορούσε να καταστήσει την υπομονάδα S1 καλύτερη υποψήφια ως υποπρωτεΐνη-στόχο για ορολογικές δοκιμασίες. Επιπλέον, η πλειονότητα των ασθενών αναπτύσσει αντισώματα μετά από περίπου 14 ημέρες ως αντίδραση σε λοίμωξη από SARS-CoV-2, ενώ πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι τόσο τα αντισώματα IgG όσο και τα αντισώματα IgM ανιχνεύθηκαν πέντε ημέρες μετά την νόσηση από τον ιό. (95).

Οι δοκιμές αντιγόνων, σε αντίθεση με τις μεθόδους που βασίζονται στην PCR, ανιχνεύουν τα ιικά συστατικά, τη γλυκοπρωτεΐνη S, την πρωτεΐνη M ή την

απελευθερωμένη πρωτεΐνη N ή ακόμη και τον ιό άμεσα, χωρίς βήματα θερμικής ενίσχυσης (89). Όπως και οι μέθοδοι που βασίζονται στην RT-PCR, οι δοκιμές αντιγόνων αποκαλύπτουν μόνο την ενεργό ιογενή λοίμωξη. Επειδή τα αντιγόνα προηγούνται των αντισωμάτων και είναι ειδικά για το στόχο, θα μπορούσαν να είναι πιο αξιόπιστα από τις δοκιμασίες αντισωμάτων. Οι δοκιμές αντιγόνων μπορούν να εκτελεστούν σε ταινίες LFA για σκοπούς ταχείας ανίχνευσης ή σε μορφή ELISA για καλύτερη ευαισθησία και χρήσεις υψηλής απόδοσης. Οι Diao et al. ανέπτυξαν μια φθορίζουσα ανοσοχρωματογραφική δοκιμασία LFA για την ανίχνευση της νουκλεοκαψιδικής (N) πρωτεΐνης του SARS-CoV-2 (96). Ως δείγματα χρησιμοποιήθηκαν ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα και δείγματα ούρων. Σε σύγκριση με τις δοκιμές ανίχνευσης νουκλεϊκού οξέος, η δοκιμασία έδειξε ευαισθησία 68% και ειδικότητα σε ποσοστό 100%. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές βρίσκονται ακόμη σε πρώιμο στάδιο έρευνας και χρήζουν περαιτέρω ανάλυσης, παρά το γεγονός ότι παρουσιάζουν ικανοποιητική ευαισθησία και υψηλά επίπεδα ειδικότητας.

Σχετικά με τις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους, αυτές έχουν βασιστεί σε τρανζίστορ επίδρασης πεδίου (field-effect transistors) και σε δοκιμές συντονισμού επιφανειακών πλασμονίων (surface plasmon resonance) που είναι γνωστό ότι παρέχουν γρήγορα και υψηλής ευαισθησίας αποτελέσματα, ωστόσο ακόμη δεν έχουν επισημοποιηθεί και επικαιροποιηθεί για την ανίχνευση του SARS-COV-2. (93)

## **1.8.Αντιμετώπιση**

### **1.8.1.Θεραπεία**

Πολλές κατευθυντήριες οδηγίες έχουν δημοσιευθεί για τη διαχείριση ασθενών που έχουν προσβληθεί από τη νόσο COVID-19. Καθώς πρόκειται για μία άγνωστη μέχρι τα προηγούμενα χρόνια νόσο, οι οδηγίες βασίζονται σε συστάσεις εμπειρογνομώνων και σε λιγοστά επιστημονικά δεδομένα. Παρόλα αυτά, δεν έχει οριστεί ακόμη συμφωνηθείσα φαρμακολογική διαχείριση της νόσου COVID-19, με αποτέλεσμα η πλειονότητα των συστάσεων να περιορίζεται στην υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία του ασθενή. Επιπλέον, τα αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τις σχετιζόμενες με τη νόσο COVID-19 κλινικές δοκιμές ρεμδεσιβίρης και δεξαμεθαζόνης είχαν οδηγήσει στην έγκριση αυτών των φαρμάκων

από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και εφαρμόστηκαν ως πρωτόκολλα θεραπείας σε αρκετές χώρες. (97-115) Η ανάγκη ανεύρεσης θεραπευτικής προσέγγισης και η πίεση χρόνου που ανέκυπτε από την εξάπλωση της πανδημίας, οδήγησε στην δημιουργία συστάσεων και ένταξη στις κατευθυντήριες γραμμές φαρμάκων, τα οποία δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς κατά της λοίμωξης από COVID-19. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν η υδροξυχλωροκίνη (HCQ), η χλωροκίνη (CQ), η λοπιναβίρη και ριτοναβίρη, καθώς δεν έδειξαν ιδιαίτερα εμφατικά αποτελέσματα σύμφωνα με μεγάλες κλινικές δοκιμές. (116-119) Μάλιστα, πρόσφατα αποτελέσματα μελέτης που διεξήχθη από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας σε 30 χώρες παγκοσμίως(120) αποκάλυψαν ότι πολλά σχήματα με τα προαναφερθέντα φάρμακα έχουν ελάχιστη ή και καμία επίδραση στη θεραπεία ασθενών που νοσηλεύονται με νόσο COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της ρεμδεσιβίρης (120). Ως εκ τούτου, οι αντιϊικοί και οι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες που έχουν συσταθεί για την αντιμετώπιση της νόσου, χρήζουν περαιτέρω ελέγχου και δοκιμών της αποτελεσματικότητάς προτού να μπορεί να ανακοινωθεί με βεβαιότητα η αποτελεσματικότητά τους έναντι του ιού. Οι κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της νόσου COVID-19 εμφανίζουν πολλές ομοιότητες στις περισσότερες χώρες, με τη θεραπεία να εστιάζεται και να κατηγοριοποιείται σε τέσσερις κύριες ομάδες φαρμάκων: τα αντι-ιικά, τα ανθελονοσιακά, τα κορτικοστεροειδή και τα αντιβιοτικά, με παραλλαγές σχετικά με τις δόσεις και τη διάρκεια χορήγησής τους, ανά τις χώρες, γεγονός που υπερτονίζει την ανεπαρκή τεκμηρίωση οποιασδήποτε φαρμακολογικής θεραπείας. (121) Τα αντι-ιικά φάρμακα στοχεύουν άμεσα στο παθογόνο μικροοργανισμό με σκοπό να εμποδιστεί η ανάπτυξη του. Μερικοί παράγοντες είναι ειδικοί για ορισμένους τύπους ιών, ενώ άλλοι εμφανίζουν ένα ευρύτερο φάσμα δραστηριότητας. Εννέα αντι-ιικά φάρμακα, είτε σε μορφή μονοθεραπείας ή σε συνδυασμό τους, τεκμηριώθηκαν για τη θεραπεία της νόσου COVID-19 παγκοσμίως. Κάθε ένα από αυτά, έχει δείξει αντι-ιικές επιδράσεις έναντι των ιών MERS-COV, SARS-COV, Έμπολα και του ιού της γρίπης (122). Αυτά τα φάρμακα έχουν διάφορους μηχανισμούς δράσης και κατά συνέπεια, έχουν διαφορετικά προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Παρά το γεγονός ότι πολλές κλινικές δοκιμές έχουν διεξαχθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των εν λόγω αντι-ιικών φαρμάκων έναντι της νόσου COVID-19, μόνο ένα αντι-ιικό

φάρμακο, η ρεμδεσιβίρη, έχει εγκριθεί για χρήση στη θεραπεία ασθενών που νοσηλεύονται με νόσο COVID-19. (123)

Γενικά, η σύσταση για τη χρήση αντι-ιικών φαρμάκων περιλαμβάνεται σε αρκετές κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της νόσου COVID-19 και μπορούν να χορηγηθούν σε περίπτωση που υπάρχει αμφιβολία σχετικά με τη χορήγηση φαρμάκου πρώτης επιλογής. Με εξαίρεση την ρεμδεσιβίρη, οι κατευθυντήριες γραμμές των Κάτω Χωρών δεν συνιστούν τη χρήση οποιωνδήποτε αντι-ιικών φαρμάκων ως πρώτης γραμμής θεραπεία για περιπτώσεις COVID-19 (109). Στην Αφρική, οι κατευθυντήριες γραμμές της Νιγηρίας απαγορεύουν τη χορήγηση όλων των αντι-ιικών εκτός αν πρόκειται για κλινικές δοκιμές (124). Στην Ασία, η ταυτόχρονη χρήση τριών ή περισσότερων αντι-ιικών φαρμάκων δεν συνιστάται σύμφωνα με τις κινεζικές συστάσεις (112,113). Η χρήση αυτών των αντι-ιικών παραγόντων στη διαχείριση κρουσμάτων COVID-19 βρίσκεται ακόμη σε στάδιο συζήτησης μεταξύ των χωρών, όπως αναφέρεται στις διάφορες θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές τους για την COVID-19, τόσο λόγω της διαθεσιμότητας όσο και της αποτελεσματικότητάς τους.

Η ρεμδεσιβίρη είναι το μοναδικό επί του παρόντος αντι-ιικό φάρμακο που έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία της νόσου COVID-19 (123). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σοβαρές περιπτώσεις, όπως υποστηρίχθηκε πρόσφατα από τα ευρήματα πολυάριθμων κλινικών δοκιμών που έχουν διεξαχθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς της σε ασθενείς με νόσο COVID-19 (125,126). Προκαταρκτικά ευρήματα της μεγαλύτερης πολυκεντρικής κλινικής δοκιμής έδειξαν ότι η ρεμδεσιβίρη μπορεί να επιταχύνει τον χρόνο ανάνηψης με τη βοήθεια συμπληρωμάτων οξυγόνου. Ωστόσο, η μονοθεραπεία δεν συνιστάται. Χορηγείται ενδοφλεβίως με δόση εφόδου τα 200 χιλιοστογραμμάρια για 30 λεπτά και έπειτα εγχέεται σε μία δόση των 100 χιλιοστογραμμάρια ενδοφλεβίως σε ημερήσια βάση για 4 έως 9 ημέρες. Η κατευθυντήρια γραμμή της θεραπείας για ασιατικές χώρες μάλιστα συνέστησε την έγκαιρη έναρξη θεραπείας με ρεμδεσιβίρη για την ελαχιστοποίηση του ιικού φορτίου του ιού και την ελαχιστοποίησης εμφάνισης μόνιμης βλάβης στο πνευμονικό παρέγχυμα (114). Σε μία πρόσφατη ενημέρωση ωστόσο, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει εκδώσει μία υπό όρους σύσταση έναντι της χρήσης της ρεμδεσιβίρης σε νοσηλευόμενους ασθενείς, ανεξάρτητα από τη

σοβαρότητα της νόσου, το οποίο αποδόθηκε στην παρούσα έλλειψη μελετών ότι η ρεμδεσιβίρη τεκμηριωμένα βελτιώνει την επιβίωση και την πρόγνωση σε αυτούς τους ασθενείς. (127) Η ρεμδεσιβίρη έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νόσο COVID-19 που νοσηλεύονται σε νοσηλευτικά ιδρύματα και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών ή βάρους άνω των 40 χιλιογραμμάτων (123). Δεν υπάρχει ακόμη σαφής απόδειξη για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ρεμδεσιβίρη σε εγκυμονούσες και θηλάζουσες μητέρες. Η ρεμδεσιβίρη έχει συσταθεί επίσης ως παρηγορητική θεραπεία (σε εγκύους ή παιδιά κάτω των 12 ετών) ή σε σοβαρά επιβεβαιωμένα περιστατικά από τις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες (100,102,103) Η άδεια επείγουσας χορήγησης (EUA) επέτρεψε τη χρήση της ρεμδεσιβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών ή μεταξύ 3,5 και 40 χιλιογραμμάτων σωματικού βάρους. (123) Δεν υπάρχει ακόμη μελέτη που να διασφαλίζει την ασφάλεια της ρεμδεσιβίρης και την ορθή δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία. Το φάρμακο αντενδείκνυται σε περίπτωση νεφρικής ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) και ηπατικής δυσλειτουργίας (102).

Η χρήση του αντι-ϊικού συνδυασμού της λοπιναβίρης με την ριτοναβίρη σε ασθενείς με νόσο COVID-19 βασίζεται σε παλαιότερες μελέτες της αποτελεσματικότητάς του έναντι των ιών MERS και SARS (128,129). Ωστόσο, τα αποτελέσματα πρόσφατης κλινικής μελέτης έδειξαν ότι ο συνδυασμός αυτός δεν εμφανίζει κανένα ενθαρρυντικό σημείο σε σύγκριση με την τυπική συμπτωματική θεραπεία σε ασθενείς με νόσο COVID-19 (130). Τελικά, ο ΠΟΥ διέκοψε τη μελέτη λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (LPV/r) λόγω της μικρής ή μηδενικής μείωσης της θνησιμότητας των νοσηλευόμενων ασθενών σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία (131). Για τη θεραπεία της νόσου COVID-19, η κοινή συνιστώμενη δόση είναι 400 χιλιοστογραμμάρια λοπιναβίρης με 100 χιλιοστογραμμάρια ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες. (132) Οι κατευθυντήριες γραμμές των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (NIH) δεν συνιστούν τη χρήση LPV/r ή οποιουδήποτε άλλου αναστολέα πρωτεάσης για ασθενείς που πάσχουν από COVID-19 (100). Ο συνδυασμός λοπιναβίρης-ριτοναβίρης(LPV/r) μπορεί να ενισχύσει την παράταση του διαστήματος QT και να διαταράξει το ερεθισματοπαγώγ σύστημα του καρδιακού μυ. Επομένως, θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT ή

υποκαλιαιμία και με φάρμακα που αυξάνουν το διάστημα QT όπως η αζιθρομυκίνη. Ο συνδυασμός LPV/r αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και/ή ηπατική δυσλειτουργία. (102) Ο αντι-ϊικός συνδυασμός της δαρουναβίρης με την κομπισιστάτη προτείνεται μόλις σε δύο κατευθυντήριες γραμμές, της Ιταλίας και της Κίνας ως η ασφαλέστερη εναλλακτική λύση όταν αντενδείκνυται ο συνδυασμός LPV/r (106,115). Χορηγείται σε δόση 800 mg δαρουναβίρης μαζί με 150 mg κομπισιστάτης ημερησίως για 5-7 ημέρες. Η ιταλική κατευθυντήρια γραμμή ωστόσο, ανέστειλε τη μη εγκεκριμένη χρήση των εν λόγω φαρμάκων τον Ιούλιο του 2020, ενώ δεν υπάρχουν ακόμη στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης στη διαχείριση της νόσου (132).

Η φαβιπιραβίρη εγκρίθηκε για τη θεραπεία της γρίπης στην Ιαπωνία το 2014 (133). Μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που διενεργήθηκε στην Κίνα για τη θεραπεία ασθενών με Covid 19, διαπίστωσε ότι η φαβιπιραβίρη μπορεί να μειώσει τη διάρκεια νοσηλείας και να περιορίσει τα συμπτώματα όπως ο πυρετός και οι εξάρσεις του βήχα (134). Η φαβιπιραβίρη χορηγείται σε δόση εφόδου 1600 χιλιοστογραμμάρια δύο φορές ημερησίως ακολουθούμενη από 600 χιλιοστογραμμάρια συντήρησης δύο φορές ημερησίως για πέντε ημέρες. Η φαβιπιραβίρη αντενδείκνυται απόλυτα κατά την εγκυμοσύνη, ενώ μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Απαιτείται πάντα στενή παρακολούθηση με ρύθμιση της δόσης ή της διάρκειας της από εξειδικευμένο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό.

Η ριμπαβιρίνη έχει μία ευρέος φάσματος δράση έναντι αρκετών RNA και DNA ιών. Χορηγείται ως δόση έγχυσης τα 500 χιλιοστογραμμάρια ενδοφλεβίως 2 έως 3 φορές την ημέρα για 10 ημέρες ή 400 χιλιοστογραμμάρια από το στόμα δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες. Ένα πρώιμο πρωτόκολλο τριπλής θεραπείας που περιλάμβανε ριμπαβιρίνη, LPV/r και υποδόρια ιντερφερόνη βήτα- 1b ήταν αποτελεσματικότερο από ότι η μονοθεραπεία με το συνδυασμό LPV/r στη θεραπεία ασθενών με ήπια έως μέτρια συμπτώματα COVID-19, όπως συμπεραίνεται από τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής κλινικής δοκιμής στο Χονγκ Κονγκ (135). Αυτό το πρωτόκολλο τριπλής θεραπείας συνιστάται να ξεκινά τα πρώτα 7 24ωρα νοσηλείας. Η ριμπαβιρίνη έχει αρνητική επίδραση στο αιμοποιητικό σύστημα (135). Αυτή η δυσμενής παρενέργεια αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα στη χορήγηση του συνδυασμού σε ασθενείς που πάσχουν από αναιμία ή αιματολογικά νοσήματα. Η παρακολούθηση με



ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και καρδιογράφημα συνιστάται από τις περισσότερες κατευθυντήριες γραμμές των ασιατικών χωρών. (113) Εξετάζοντας τις συσχετιζόμενες με το φάρμακο παρενέργειες και ειδικές προφυλάξεις, η ριμπαβιρίνη βρέθηκε ότι ευθύνεται για τερατογενεσίες, επομένως θα πρέπει να αποφεύγεται κατά την εγκυμοσύνη. Η ριμπαβιρίνη απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς και αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ( $\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$ ), ενώ θα πρέπει να παρακολουθούνται οι βιοδείκτες νεφρικής λειτουργίας κατά τη χρήση της.

Η οσελταμιβίρη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της νευραμινιδάσης που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της γρίπης (Α και Β), και η δοσολογία που χορηγείται είναι αυτή των 75 χιλιοστογραμμαρίων δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες (136). Ενδείκνυται για τη θεραπεία του ιού της γρίπης σε νοσηλευόμενα παιδιά, ασθενείς άνω των 65 ετών και ασθενείς με συννοσηρότητες ή έγκυες γυναίκες. Η οσελταμιβίρη μπορεί να μειώσει τη διάρκεια του πυρετού των ασθενών που δεν νοσηλεύονται σε νοσηλευτικά ιδρύματα, όταν χορηγείται λίγο μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων COVID-19 σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη.(137)

Η υδροξυχλωροκίνη (HCQ) και η χλωροκίνη (CQ) είναι ανθελονοσιακά φάρμακα που χορηγούνται και στη θεραπεία ορισμένων αυτοάνοσων παθήσεων. Κατά την έναρξη της πανδημίας COVID-19 και τα δύο φάρμακα συστήθηκαν σε πολλές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της νόσου COVID-19 παγκοσμίως. Επί του παρόντος, δεν χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμό ή και αποκλείονται από τα φάρμακα εκλογής κατά της νόσου.(100,115) Πρόσφατη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα εν λόγω φάρμακα δεν έχουν κλινικό όφελος όσον αφορά τη διαχείριση των ασθενών με COVID-19 (138), αλλά αντίθετα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών δυνητικά απειλητικών για τη ζωή. (139-141) Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων, τον Ιούνιο του 2020, ακύρωσε την προηγούμενη έγκρισή τους ως EUA για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων που ζυγίζουν τουλάχιστον 50 χιλιογραμμάρια και νοσηλεύονται με COVID-19 (142). Τα πορίσματα αρκετών πρόσφατων μελετών ανέδειξαν το δίλημμα σχετικά με τη χρήση των HCQ και CQ στη θεραπεία της νόσου COVID-19, καθώς ορισμένα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη χρήση τους (143-145) και άλλα τάσσονται έναντι αυτών. (146-148) Αξίζει να αναφερθεί ότι ο χρόνος ημιζωής των φαρμάκων μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από 40 ημέρες. (146)

Υπάρχουν πολλές προδιαγραφές που ορίζονται από διαφορετικές εθνικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση της υδροξυχλωροκίνης σε ασθενείς με νόσο COVID-19. Γενικά, συνιστάται η χορήγηση της σε βαρέως πάσχοντες νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19, ωστόσο, άλλες κατευθυντήριες γραμμές συμβουλεύουν τη χρήση της σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια συμπτωματολογία, ανεξάρτητα από την κατάσταση νοσηλείας (102,105) Σε ορισμένες κατευθυντήριες γραμμές, η χορήγηση της εξαρτάται από τη συγκατάθεση του ασθενούς/κηδεμόνα σύμφωνα με τη συμβουλή του ΠΟΥ (149), ενώ η άλλη ολλανδική κατευθυντήρια γραμμή (RIVM) συνέστησε τη χρήση του σε σοβαρές ή ορισμένες περιπτώσεις, όπως αποκορεσμός του οξυγόνου  $\leq 93\%$  στον αέρα του δωματίου, σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, με δείκτη μάζας σώματος  $\geq 30$ , ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (HbA1c  $\geq 8$ ), χρόνια νεφρική νόσο ή ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (109). Η διάρκεια της θεραπείας με υδροξυχλωροκίνη δεν υπερβαίνει συνήθως τις πέντε ημέρες, αρχίζοντας με δόση εφόδου 400 χιλιοστογραμμάρια από το στόμα δύο φορές για μία ημέρα και στη συνέχεια δόση συντήρησης 200 χιλιοστογραμμάρια δύο φορές την ημέρα (ή 400 χιλιοστογραμμάρια μία φορά) για την ημέρα 2 έως 5. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της περίπτωσης, η διάρκεια αυτή μπορεί να παραταθεί σε 7 ή 10 ημέρες στην κατευθυντήρια γραμμή των Ενωμένων Αραβικών Εμιράτων. (149)

Η δόση θεραπείας της χλωροκίνης είναι 3 ημέρες με συνολική δόση τα 1500 χιλιοστογραμμάρια. (150), ωστόσο στην Κίνα συνιστάται η χορήγηση 500 mg CQ δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες.(115) Γενικά, οι κατευθυντήριες γραμμές καθορίζουν τη δόση των ενηλίκων ασθενών, ενώ ελάχιστες πληροφορίες είναι διαθέσιμες σχετικά με την παιδιατρική δοσολογία. Η θεραπεία δεν συνιστάται για ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών ή βάρους κάτω των 50 χιλιογραμμάρων. Γνωρίζοντας ότι τα φάρμακα αυτά μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται από τους νεφρούς (150,151), πρέπει να δίδονται σαφείς συστάσεις και οδηγίες για τη χορήγηση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, για να αποφευχθεί η τοξικότητά τους. Επίσης, αν και θεωρούνται ασφαλή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η θεραπεία σε εγκυμονούσες απαιτεί την τακτική εξέταση της ασθενούς.

Μία από τις κύριες επιπλοκές της νόσου COVID-19 είναι η υπεροξεία φλεγμονώδης αντίδραση με επιπλοκές από ήπια δύσπνοια έως σύνδρομο οξείας

αναπνευστικής δυσχέρειας και πολυοργανική ανεπάρκεια. Αρκετοί βιοδείκτες της φλεγμονής (κυταρροκίνες και ιντερλευκίνες) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτήν την παθολογική διαδικασία (152). Τα κορτικοστεροειδή μέσω του μηχανισμού δράσης τους ρυθμίζουν τη σύνθεση των προφλεγμονωδών παραγόντων και μετριάζουν την υπεροξεία ανοσολογική απάντηση. Τον Ιούνιο του 2020, τα ευρήματα των κλινικών δοκιμών της μελέτης RECOVERY υποστήριξαν την θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς που απαιτούν αναπνευστική υποστήριξη. Η θεραπεία με δεξαμεθαζόνη ανέδειξε σημαντική μείωση των θανάτων στους ασθενείς που έπασχαν από τη νόσο COVID-19 και στους ασθενείς που λάμβαναν τακτικά συμπληρώματα οξυγόνου (153). Μια άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη που διενεργήθηκε σε 85 ασθενείς με νόσο COVID-19 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μεθυλπρεδνιζολόνη μείωσε τους θανάτους, τις εισαγωγές ΜΕΘ και την ανάγκη οξυγονοθεραπείας (154). Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν ανέδειξαν προστατευτική δράση των κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με νόσο COVID-19 και πιθανώς εμφάνισαν επιβλαβείς συνέπειες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (155). Κρίσιμο σημείο στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή αποτελεί το χρονικό σημείο έναρξης της θεραπείας, η δοσολογία και η διάρκεια της με στόχο τον έλεγχο της ανοσολογικής απόκρισης (156). Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή αποδεικνύεται ωφέλιμη μόνο σε ασθενείς που απαιτούν οξυγονοθεραπείας ή σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, καθώς τα στοιχεία για την αποτελεσματικά της σε ήπια πάσχοντες ασθενείς είναι εξαιρετικά χαμηλά. (157) Όσον αφορά στο φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένης της ανοσοκαταστολής, η χορήγηση τους ενδέχεται να παρατείνει τη διάρκεια της νόσου ή να διεγείρει μια δευτερογενή λοίμωξη. Ωστόσο, μια χαμηλή δόση, ισοδύναμη με 0,5-1,0 χιλιοστογραμμάρια μεθυλπρεδνιζολόνης θα μπορούσε να είναι χρήσιμη για την αποφυγή αυτών των συνεπειών (158) Η χρήση προφυλακτικών αντιβιοτικών θα μπορούσε να βοηθήσει στην πρόληψη οποιασδήποτε δευτερογενούς λοίμωξης (155). Σε εγκυμονούσες με νόσο COVID-19, η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να αντικατασταθεί με πρεδνιζολόνη, 40mg από του στόματος.(102) Τα δημοφιλέστερα κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνται στις κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της νόσου COVID-19 είναι η δεξαμεθαζόνη και η μεθυλπρεδνιζολόνη, ωστόσο η υδροκορτιζόνη είναι ασφαλέστερη και προτιμάται σε ασθενείς με σηψαιμία ή σηπτική καταπληξία (159).

Η δεξαμεθαζόνη είναι ένα κορτικοστεροειδές μακράς δράσης με χρόνο ημιζωής 36 έως 72 ώρες και δραστικότητα περίπου 25 φορές μεγαλύτερη από την υδροκορτιζόνη βραχείας δράσης (160). Η αποτελεσματικότητα της για τη νόσο COVID-19 ανεδείχθη σε πρόσφατη μελέτη, με συνιστώμενη δόση αυτή των 6 χιλιοστογραμμάρων ημερησίως για 10 ημέρες, η οποία μπορεί να μειώσει το ποσοστό θνησιμότητας σε ασθενείς με νόσο COVID-19 που χρήζουν οξυγονοθεραπείας ή υποστήριξη με συσκευή μηχανικού αερισμού (153).

Η μεθυλπρεδνιζολόνη είναι ένα στεροειδές ενδιάμεσης δράσης με ημίσεια ζωή 12 έως 36 ώρες και είναι 5 φορές ισχυρότερη της υδροκορτιζόνης (160). Τον Ιούνιο του 2020 δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα τυχαιοποιημένης πολυκεντρικής δοκιμής που δείχνουν ότι ένα σχήμα 6 ημερών με μεθυλπρεδνιζολόνη μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα, την εισαγωγή στη ΜΕΘ και την ανάγκη για αερισμό. Η δοσολογία που χρησιμοποιείται είναι η εξής: 40 χιλιοστογραμμάρια ανά 12 ώρες για 3 ημέρες και στη συνέχεια 20 χιλιοστογραμμάρια ανά 12 ώρες για άλλες 3 ημέρες (154). Άλλα ευρήματα υποδηλώνουν επίσης ότι η μεθυλπρεδνιζολόνη βελτίωσε τα αποτελέσματα της νόσου COVID-19 στους ασθενείς, όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 0,5-1,0 χιλιοστογραμμάρια ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους για διάστημα 3 ημερών σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε κοινό θάλαμο και για διάστημα 5-7 ημερών σε ασθενείς που έχουν βρίσκονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (154).

Η πρεδνιζόνη θεωρείται στις ΗΠΑ, ως εναλλακτική λύση αντί της δεξαμεθαζόνης(101). Αυτό το φάρμακο είναι διαθέσιμο μόνο σε από του στόματος χορήγηση με χρόνο ημιζωής 12 έως 36 ώρες (160).

Η δραστικότητα της πρεδνιζολόνης είναι παρόμοια με την πρεδνιζόνη με συγκρίσιμο βιολογικό χρόνο ημιζωής (160) Συνιστάται μόνο ως επιλογή σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο COVID-19 σε δόση 1 χιλιοστογραμμάριο ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους άπαξ ημερησίως.

Η υδροκορτιζόνη είναι ένα κορτικοστεροειδές βραχείας δράσης χρόνο ημιζωής 8 έως 12 ώρες, επομένως χορηγείται συχνότερα (2-4 φορές ημερησίως) (160) και προτάθηκε ως εναλλακτικό γλυκοκορτικοειδές στη θεραπεία της νόσου, εφόσον δεν υπάρχει διαθέσιμη η δεξαμεθαζόνη, χωρίς ωστόσο διαθέσιμα, επί του παρόντος, κλινικά αποτελέσματα.

Οι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες διερευνώνται ως συμπληρωματικές θεραπείες έναντι της νόσου του COVID-19. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν την ιντερλευκίνη- 2, την ιντερφερόνη-α, την ιντερφερόνη-γ και τα μονοκλωνικά αντισώματα (161). Επτά από αυτά τα φάρμακα προτάθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν για τη διαχείριση κρουσμάτων του COVID-19.

Η τοσιλιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα της τάξης IgG1, αναστολέας του υποδοχέα της ιντερλευκίνης- 6 [113]. Δύο μεγάλες μελέτες ανέδειξαν το ρόλο της τοσιλιζουμάμπης στη μείωση της πιθανότητας διασωλήνωσης ασθενών με σοβαρή πνευμονία από COVID-19 [114,115], ενώ αντίθετα άλλη κλινική μελέτη αντιτάχθηκε σε αυτά τα αποτελέσματα και δεν κατέληξε σε καμία βελτίωση της κλινικής κατάστασης ούτε μείωση της θνησιμότητας των ασθενών που έπασχαν από λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού.[116]. Το φάρμακο χορηγείται ως δόση έναρξης τα 4 χιλιοστογραμμάρια ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους κάθε 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια αύξηση σε 8 χιλιοστογραμμάρια ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους κάθε 4 εβδομάδες με βάση την κλινική ανταπόκριση σύμφωνα με τις κινεζικές κατευθυντήριες γραμμές (115), ενώ εάν υπάρχει μερική κλινική ανταπόκριση, μπορεί να εξεταστεί η περίπτωση χορήγησης και τρίτης δόσης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Ιταλίας. (106) Η τοσιλιζουμάμπη αντενδείκνυται σε βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις και δεν συνιστάται ως επιλογή θεραπείας για τη νόσο COVID-19 σε περιπτώσεις ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας, ή υπάρχουσας δερματικής φλεγμονής. (101,102,105)

Η σαριλουμάμπη είναι ένας αναστολέας της ιντερλευκίνης- 6 και συνιστάται μόνο στην κατευθυντήρια γραμμή της Ισπανίας με μια συνιστώμενη δόση των 200 ή 400 χιλιοστογραμμάτων ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, εφάπαξ έγχυσης, αν και δεν έχει ακόμη αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της (162). Μια μελέτη κοόρτης που διεξήχθη σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονία λόγω COVID-19 και σε ασθενείς με πολυοργανική ανεπάρκεια που έλαβε σαριλουμάμπη δεν ανέδειξε κανένα αποτέλεσμα στην έκβαση και την θνησιμότητα της νόσου σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν τη συνήθη θεραπεία, ωστόσο έδειξε ταχύτερη ανάκαμψη σε ασθενείς με αισθήματα δύσπνοιας κατά την έναρξη της μελέτης.(163) Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της παιδιατρικής δοσολογίας δεν είναι διαθέσιμη για αυτό το φάρμακο.

Η σιλτουξιμάμπη είναι ένας αναστολέας της ιντερλευκίνης- 6 και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα.(164) Σε μια μελέτη κοόρτης, η σιλτουξιμάμπη αποδείχθηκε αποτελεσματική στη μείωση της θνησιμότητας και της υπερφλεγμονής που προκαλείται από σύνδρομο καταιγίδας κυτταροκινών, η οποία σχετίζεται με ταχέως εξελισσόμενη αναπνευστική ανεπάρκεια σε ασθενείς με νόσο COVID-19 που χρειάζονται υποστήριξη από αναπνευστήρα (164) Η Ισπανία είναι η μόνη χώρα που την χορηγεί ως παρηγορητική θεραπεία (162), ενώ η χρήση της δεν συνιστάται σε ασθενείς με ουδετεροπενία, θρομβοπενία, έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες.

Η κανακινουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-IL-1β και αναφέρθηκε μόλις ένα περιστατικό που χορηγήθηκε σε ηλικιωμένο ασθενή με νόσο COVID-19 με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των υψηλών επιπέδων της ιντερλευκίνης- 6 και των φυσικών φονέων κυττάρων. (165) Η Ιταλία είναι η μόνη χώρα που θεωρεί την κανακινουμάμπη ως παρηγορητική θεραπεία με δοσολογία τα 600 χιλιοστογραμμάρια σε 0,25 λίτρα δεξτρόζης 5% ενδοφλεβίως για διάστημα 2 ωρών για ασθενείς που ζυγίζουν 40-60 χιλιογραμμάρια.(165)

Το ανακίνρα είναι ανταγωνιστής της ιντερλευκίνης. Σε μια ιταλική μελέτη κοόρτης, η χρήση υψηλής δόσης anakinra σε ασθενείς με COVID-19 και ARDS είχε ως αποτέλεσμα κλινικές βελτιώσεις στο 72% των ασθενών (166). Η θεραπεία με ανακίνρα δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ουδετεροπενία.

Έως τον Δεκέμβριο του 2020, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της ρουξολιτινίμπης στη μείωση της θνησιμότητας ή της νοσηρότητας των ασθενών που πάσχουν από COVID-19. Η παρηγορητική χρήση της ρουξολιτινίμπης στην Ισπανία αφορά ασθενείς με νόσο COVID-19 με διάμεση πνευμονία, σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, ταχεία αναπνευστική επιδείνωση που απαιτεί μη επεμβατική ή επεμβατική αναπνευστική λειτουργία και εξωπνευμονική ανεπάρκεια οργάνων (162) Στην Ισπανία, η δόση της είναι 5 χιλιοστογραμμάρια δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες (162). Η ρουξολιτινίμπη δεν συνιστάται σε περιπτώσεις ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας, έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες και σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (162)

Η βαρुकιτινίμπη είναι ένας εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας της κινάσης των Janus 1 και 2. Μια μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη σε ασθενείς με πνευμονία από COVID-19 στους οποίους χορηγήθηκε βαρुकιτινίμπη είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή αντισωμάτων έναντι της ακτινικής πρωτεΐνης S (167). Η δοσολογία της ενήλικης βαρικιτίνης σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ισπανίας είναι 4 mg μία φορά την ημέρα για 7-14 ημέρες και για ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, επιτρέπεται δόση 2 mg μία φορά την ημέρα (162). Η ασφάλεια της παιδιατρικής δόσης δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Η χορήγηση του φαρμάκου Δεν συνιστάται σε περιπτώσεις ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας, έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες και σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. (162)

Η ιντερφερόνη (IFN) τύπου I (συμπεριλαμβανομένης της IFN άλφα και της IFN βήτα) εφαρμόζεται τόσο ως αντι-ιική όσο και ως ανοσοτροποποιητική θεραπεία. Πρόκειται για πρωτεϊνικά μόρια που κατά την εξέλιξη της νόσου, μπορούν να τροποποιήσουν την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή στον ιό, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων της ιντερλευκίνης- 6. (168) Η κλινική σημασία της επίδρασης της ιντερφερόνης στη νόσο COVID-19 είναι αμφιλεγόμενη. Μία μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιντερφερόνης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς μείωσε το ιικό φορτίο (169,170), ενώ η καθυστερημένη χορήγηση της μετά τις 10 πρώτες ημέρες από τη διάγνωση νόσου, είχε ως αποτέλεσμα την κακή πρόγνωση της.(170,171). Η έγκαιρη χρήση των ιντερφερονών (-α και -β) αυξάνει τα ποσοστά ανάκαμψης και μειώνει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με COVID-19 (170,172). Αυτή η ευεργετική επίδραση της ιντερφερόνης αποδίδεται στην αντι-ιική δράση της, επισημαίνοντας τη σημασία της χρονικής στιγμής χορήγησης της, ενώ συνδυασμοί με άλλα αντι-ιικά φάρμακα παρέχουν θετικά αποτελέσματα σύμφωνα με άλλη κινεζική μελέτη.(173) Για να επιτευχθεί η αντι-ιική δραστηριότητα της, η ιντερφερόνη βήτα 1α χορηγείται ως 44 μικρογραμμάρια δόση εφόδου και στη συνέχεια 44 μικρογραμμάρια κάθε δεύτερη ημέρα ενώ η ιντερφερόνη βήτα 1β χορηγείται ως 250 μικρογραμμάρια δόση εφόδου και έπειτα 250 μικρογραμμάρια κάθε δεύτερη ημέρα.

Η χρήση αντιβιοτικών δεν αποτελεί μέρος των πρωτοκόλλων θεραπείας των ιογενών λοιμώξεων εκτός αν σχετίζεται με δευτερογενή βακτηριακή λοίμωξη. (174) Κατά τις πρώτες ημέρες αυτής της πανδημίας, οι γιατροί αναζητούσαν θεραπευτικές

επιλογές και η χρήση αζιθρομυκίνης στην αντιμετώπιση της πανδημίας COVID-19 εμφανίστηκε σε ανοικτή μη τυχαιοποιημένη μελέτη στη Γαλλία. (175) Η μελέτη αυτή άνοιξε τον δρόμο για μια μακρά συζήτηση σχετικά με τον ρόλο της αζιθρομυκίνης στη θεραπεία των ασθενών με COVID-19. Ωστόσο, ο ΠΟΥ δεν συμπεριέλαβε τη χρήση αυτού του αντιβιοτικού ως θεραπευτική επιλογή στις κατευθυντήριες γραμμές του. Η σύσταση ήταν η χρήση εμπειρικής θεραπείας σε σοβαρές περιπτώσεις και η αποκλιμάκωση της χρήσης αντιβιοτικών σε αρνητικές καλλιέργειες. (176)

Μία από τις αιτίες αυξημένης θνησιμότητας σε ασθενείς με COVID-19 είναι οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές της νόσου. Σε μια μελέτη που διενεργήθηκε στην Κίνα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με νόσο COVID-19 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ), κατέληξε σε καλύτερη πρόγνωση αυτών ενώ σε μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης, σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας από COVID-19, ανεδείχθη ότι παρά το γεγονός ότι βρίσκονταν σε αντιπηκτική αγωγή, εμφάνισαν θρομβωτικές επιπλοκές ακόμη απειλητικές για τη ζωή. (177) Η κατευθυντήρια γραμμή των ΗΠΑ ενθαρρύνει τους ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια αγωγή αντιπηκτικών ή αντισταθμιστικών να συνεχίσουν την θεραπεία τους με το πέρας της διάγνωσης από COVID-19. (100) Όσον αφορά στους ενήλικες ασθενείς που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο με νόσο COVID-19, η προφυλακτική αγωγή με ΗΧΜΒ θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με την καθιερωμένη αγωγή με ΗΧΜΒ για τους ασθενείς που βρίσκονται σε κλινοστατισμό. (100,177) Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους είναι ασφαλείς κατά το θηλασμό σε αντίθεση με τα από του στόματος αντιπηκτικά.

Αξίζει να αναφερθεί ότι ενώ το κόστος της θεραπείας με ανθελονοσιακά και κορτικοστεροειδή μπορεί να είναι προσιτό για τις περισσότερες χώρες ανά τον κόσμο, τα αντι-ιικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα είναι πολύ ακριβότερα και αυτό θα μπορούσε να παρεμποδίσει τη διαθεσιμότητά τους σε όλους τους ασθενείς που χρειάζονται τέτοιες θεραπείες. (178) Σε γενικές γραμμές, αυτά τα φάρμακα δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε εθνική κλίμακα σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες.

### **1.8.2.Εμβολιασμός**



Η ταχύτατη εξάπλωση της πανδημίας του Covid-19, δημιούργησε την ανάγκη δημιουργίας εμβολίου έναντι της νόσου, τόσο με σκοπό την αναχαίτιση της νόσου όσο και για τον περιορισμό των επιζήμιων συνεπειών της στην κοινότητα σε υγειονομικό και οικονομικό επίπεδο. Τα εμβόλια που αναπτύχθηκαν και εφαρμόστηκαν στην Ευρώπη και την Αμερική στηρίχθηκαν στην τεχνολογία του αγγελιοφόρου RNA και άλλα σε αυτήν των αδενοϊών. Στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ κυκλοφορούν και διατίθενται 4 εμβόλια, δύο βασιζόμενα στην τεχνολογία του αγγελιαφόρου RNA και δύο σε αυτήν των αδενοϊών, όπως προαναφέρθηκε. Όσον αφορά στην πρώτη κατηγορία εμβολίων, στηρίζουν την τεχνολογία τους στην δημιουργία αντισωμάτων έναντι της πρωτεϊνικής ακίδας S του SARS-COV-2.

Το πρώτο κυκλοφορούν εμβόλιο, πρόκειται για ένα λιπιδικό νανοσωματίδιο με τροποποιημένο RNA γενετικό υλικό το οποίο δρα έναντι στην πρωτεΐνη S του ιού SARS-CoV-2 και έχει λάβει έγκριση σε 85 χώρες παγκοσμίως.(179) Πραγματοποιείται με τη χορήγηση δύο δόσεων. Μία τυχαιοποιημένη δοκιμή σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του εμβολίου που αποτελείτο από μία ομάδα συμμετεχόντων ηλικίας 16 ετών και άνω.(180) Συνολικά, 43.548 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1: 1 σε μία ομάδα που έλαβε το εμβόλιο και σε άλλη η οποία έλαβε εικονικό εμβόλιο. Τα αποτελέσματα έδειξαν 180 περιπτώσεις νόσησης από Covid-19 μετά από έκθεση στον ιό, 8 από την εμβολιασμένη ομάδα και 172 από την ομάδα εικονικού φαρμάκου, γεγονός που καθιστά 95% αποτελεσματικότητα του εμβολίου στην πρόληψη λοιμώξεων COVID-19. Οι αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 27% για τους εμβολιασμένους ασθενείς και 12% για τους ασθενείς με εικονικό φάρμακο. Μεταξύ της εμβολιασθείσας ομάδας, ανιχνεύθηκαν λεμφαδενοπάθεια της δεξιάς μασχάλης, παροξυσμική κοιλιακή αρρυθμία και παραισθησία της δεξιάς κνήμης. (180)

Στην ίδια κατηγορία, ανήκει το τρίτο κυκλοφορούν εμβόλιο και πρόκειται για ένα λιπιδικό νανοσωματίδιο με τροποποιημένο αγγελιοφόρο RNA (mRNA), το οποίο κωδικοποιεί τη σταθεροποιημένη πρωτεϊνική ακίδα S σε όλο το μήκος της. Έως σήμερα, έχει λάβει έγκριση σε 41 χώρες. (181) Μία τυχαιοποιημένη μελέτη σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του εμβολίου. Η μελέτη αυτή αποτελούνταν από 30.420 κλινικά σταθερούς ενήλικες χωρίς γνωστό ιστορικό νόσησης από COVID-

19.Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία ώστε να λάβουν είτε δύο δόσεις του εμβολίου είτε εικονικό φάρμακο φυσιολογικού ορού σε αναλογία 1:1. Αυτό έγινε με διαφορά 28 ημερών στο ίδιο χέρι. Τουλάχιστον 14 ημέρες μετά το δεύτερο εμβολιασμό, 196 κρούσματα COVID-19 ανιχνεύθηκαν, εκ των οποίων 185 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με φυσιολογικό ορό και 11 στην ομάδα του Moderna, προσδίδοντας έτσι αποτελεσματικότητα σε ποσοστό 94,1%.(182) Όσον αφορά στις παρενέργειες του εμβολίου αυτές περιλάμβαναν το αίσθημα καταβολής, μυαλγίες, αρθραλγίες και κεφαλαλγίες, οι οποίες αυξήθηκαν μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου και διήρκεσαν περίπου 3 ημέρες.

Στην δεύτερη κατηγορία εμβολίων, ανήκει το δεύτερο κυκλοφορούν εμβόλιο, το οποίο βασίζεται στην δημιουργία ενός μη αντιγραφόμενου εμβολίου από ιικό φορέα του γένους των χιμπατζήδων. Έχει λάβει έγκριση κυκλοφορίας σε 101 χώρες και πραγματοποιείται σε δύο δόσεις. Η αποτελεσματικότητά τους ελέγχθηκε με 4 τυχαιοποιημένες μελέτες (183-185), οι οποίες ανέδειξαν ότι η αποτελεσματικότητά του εμβολίου διαφέρει ανάλογα με το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των δύο δόσεων. Είναι ενδιαφέρον ότι οι μελέτες είχαν αρχικά προγραμματιστεί ως μελέτες εφάπαξ δόσης. Σε μία ενδιάμεση μελέτη, η αποτελεσματικότητά δύο δόσεων του εμβολίου ήταν 70,4% και η προστασία κατά της συμπτωματικής νόσου ήταν 64,1% μετά από τουλάχιστον μία τυπική δόση. Με βάση αυτήν τη μελέτη, το εμβόλιο έλαβε άδεια κυκλοφορίας για χρήση σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, με τη μορφή δύο τυπικών δόσεων με διαφορά 4-12 εβδομάδων για ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω.(183-185) Ως ανεπιθύμητες ενέργειες, υπήρξαν τρεις περιπτώσεις μυελίτιδας (δύο στην ομάδα που έλαβε το εμβόλιο σε ομάδα 12174 εμβολιασμένων και μία στην περίπτωση που έλαβε το εικονικό εμβόλιο σε ομάδα πληθυσμού 11879), οι οποίες ωστόσο θεωρήθηκαν μη σχετιζόμενες με το εμβόλιο. (183-185)

Το 4<sup>ο</sup> κυκλοφορούν εμβόλιο ανήκει και αυτό στην 2<sup>η</sup> κατηγορία που προαναφέρθηκε και πρόκειται για ένα μη αντιγραφόμενο, ανασυνδυασμένο ανθρώπινο αδενοϊό τύπου 26, ο οποίος περιέχει μια πλήρους μήκους πρωτεΐνη S του SARS-COV-2, η οποία επάγει αντισωματική απόκριση κατά του ιού. (179) Η διαφορά του με τα υπόλοιπα 3 εμβόλια, είναι ότι απαιτείται μόλις μία δόση, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα εμβόλια. Μελέτη που διεξήχθη για το εν λόγω εμβόλιο (186), αποτελούνταν από

συνολικά 43783 συμμετέχοντες οι οποίοι στη συνέχεια υποδιαιρέθηκαν σε δύο ηλικιακές ομάδες: 18-59 ετών, 60 και πάνω. Οι συμμετέχοντες αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες σε αναλογία 1: 1 με την μία ομάδα να λαμβάνει εικονικό φάρμακο και την άλλη να λαμβάνει το εμβόλιο. Μετά από 14 ημέρες χορήγησης του εμβολίου, ανιχνεύθηκαν συνολικά 468 επιβεβαιωμένα κρούσματα, με τις 116 περιπτώσεις να ανήκουν στην ομάδα που εμβολιάστηκε έναντι 348 που ανήκαν στην ομάδα που έλαβε το εικονικό εμβόλιο, αναδεικνύοντας έτσι αποτελεσματικότητα 66,9%. Μετά από 28 ημέρες παρακολούθησης, επιβεβαιώθηκαν ακόμη 259 κρούσματα, 66 των οποίων ανήκαν στην εμβολιασμένη ομάδα. Μετά από 28 ημέρες, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου εξισώθηκε σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.(186) Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ως επί το πλείστο η εμφάνιση εμπυρέτου, η κεφαλαλγία, μυαλγίες ή αίσθημα αδυναμίας και καταβολής.

## 2. ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ

### 2.1. Το δομικό μόριο της τροπονίνης

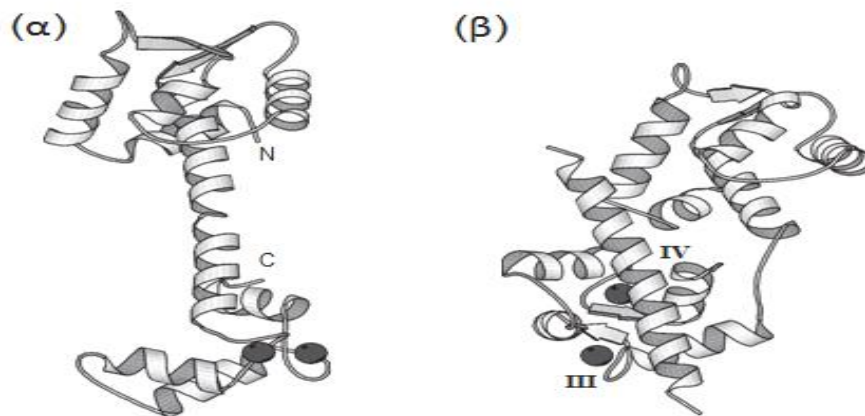
Η συστολή του καρδιακού μυ, είναι μια πολύπλοκη διαδικασία στην οποία η διέγερση των καρδιομυοκυττάρων, η οποία επέρχεται ως αποτέλεσμα της εκπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης και της επακόλουθης αύξησης των ενδοκυττάρων επιπέδων των ιόντων ασβεστίου, συνδυάζεται με την παραγωγή μηχανικής ισχύς. Ο βασικός ρόλος στη διατήρηση της μυϊκής συσταλτικότητας ανήκει σε ένα από τα συστατικά των ινών που τους περικλείουν, το σύμπλεγμα της τροπονίνης. Πρόκειται για ένα πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που αποτελείται από τρεις υπομονάδες – την τροπονίνη C (TnC), η οποία είναι υπεύθυνη για την δέσμευση των ιόντων ασβεστίου, την τροπονίνη I (TnI), η οποία αναστέλλει τη δραστηριότητα του συμπλέγματος της ακτινομοοσίνης και την τροπονίνη T (TnT), η οποία αλληλεπιδρά με την τροπομοοσίνη και οδηγεί σε αναστολή της σε ακίνη. (187) Οι σύνθετες αλλαγές στη δομή της τροπονίνης, οι οποίες επέρχονται μετά τη δέσμευση των ιόντων ασβεστίου, επιτρέπουν την εξαρτώμενη από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), αλληλεπίδραση της μιοσίνης με την ακίνη με αποτέλεσμα τη συστολή των μυών. Οι τροπονίνες, ως ρυθμιστικοί παράγοντες της σύσπασης των μυών, βρίσκονται τόσο στους καρδιακούς όσο και στους σκελετικούς μύες, με την διαφορά ότι κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια στους εκάστοτε ιστούς και φέρουν διαφορετική αλληλουχία αμινοξέων.

Η τροπονίνη, με σχετική μοριακή μάζα περίπου 80.000 Dalton (80 kDa), αποτελείται, όπως προαναφέρθηκε, από τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, την τροπονίνη T (TnT), την τροπονίνη I (TnI) και την τροπονίνη C (TnC) ) με την κάθε μία να εκτελεί και διαφορετική λειτουργία. Πρόσφατη μελέτη, δείχνει ότι οι τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες (TnC, TnI, TnT) αναδιπλώνονται μάλιστα η μία γύρω από την άλλη μέσα στο μόριο της τροπονίνης. (189)

Η κρυσταλλική δομή της TnC έχει μοριακό βάρος περίπου 18,4 kDa και αποκαλύπτει μια δομή σε σχήμα αλτήρα με δύο σφαιρικές περιοχές που συνδέονται σε μια κεντρική έλικα (Σχ. 2α). (188,189) Κάθε σφαιρική περιοχή περιέχει ένα ζεύγος σημείων πρόσδεσης ιόντων ασβεστίου. Αυτά τα σημεία πρόσδεσης που βρίσκονται στην τερματική περιοχή N έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην ανακατανομή των ιόντων ασβεστίου, ενώ οι τερματικές περιοχές C εμφανίζουν δομικό ρόλο και δημιουργούν τις

κατάλληλες συνθήκες πρόσδεσης των ιόντων ασβεστίου. Επιπλέον, η τελική περιοχή C είναι μόνιμα κατειλημμένη από ιόντα ασβεστίου και μαγνησίου. Η πολυπεπτιδική αλυσίδα της TnI σχηματίζει μία αμφίφιλη α-έλικα που προσδένεται με την υδρόφοβη περιοχή του τερματικού τμήματος της TnC (189) (Σχ. 2β).

Όταν η συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου είναι χαμηλή, η ανασταλτική περιοχή της TnI (190) αλληλεπιδρά με την ακίνη, εμποδίζοντας έτσι τη δραστηριότητα της αντλίας νατρίου-καλίου. Αντίθετα, όταν η συγκέντρωση των ιόντων ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο αυξηθεί, η δέσμευση των ιόντων στην τερματική περιοχή N διευκολύνει την πρόσδεση του υδρόφοβου τμήματος με την α-έλικα της TnI.



Σχήμα 2 : Η δομή της TnC. Η κρυσταλλική δομή της TnC(α), Το σύμπλεγμα της τροπονίνης με το τερματικό άκρο N της TnI (β). Προσδεμένα ιόντα ασβεστίου (III–IV) αναπαριστώνται ως μαύρα σφαιρίδια. (189) Takeda S. Crystal structure of troponin and the molecular mechanism of muscle regulation. *J Electron Microsc (Tokyo)*. 2005;54 Suppl 1:i35-41. doi: 10.1093/jmicro/54.suppl\_1.i35.

Στον άνθρωπο, η τροπονίνη I εκφράζεται σε τρεις ισομορφές: τις ταχείς και βραδείς σκελετικές ισομορφές και την καρδιακή ισομορφή. Η καρδιακή ισομορφή του TnI εκφράζεται αποκλειστικά στον καρδιακό μυ. Το γονίδιο της (TNNI3) βρίσκεται στο 19ο χρωμόσωμα (19q13.4) και αποτελείται από οκτώ εξόνια και επτά ιντρόνια. Το εξόνιο 3 απουσιάζει από τα γονίδια των σκελετικών ισομορφών και κωδικοποιεί το τερματικό τμήμα N της καρδιακού TnI. (192)

Η τροπονίνη Τ εκφράζεται στον άνθρωπο από τρία γονίδια που κωδικοποιούν τις βραδείς και τις ταχείς σκελετικές ισομορφές της τροπονίνης Τ και την καρδιακή ισομορφή του. Το γονίδιο της καρδιακής τροπονίνης Τ (TNNT2) εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1 (1q32.3), έχει μήκος 17kb (193), και αποτελείται από 17 εξόνια και 16 ιντρόνια. (194)

Το σύμπλεγμα της τροπονίνης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ιατρική πράξη. Ένας αριθμός μεταλλάξεων σε γονίδια της τροπονίνης οδηγεί στην ανάπτυξη διαφορετικών τύπων καρδιομυοπαθειών. Επιπλέον, τα τελευταία 25 χρόνια χρησιμοποιείται η μέτρηση ισομορφών της TnI και TnT, ειδικών για τον καρδιακό μυϊκό ιστό για τη διάγνωση παθολογιών που σχετίζονται με τη νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων. Τέλος, αποτελεί στόχο για ορισμένα καρδιοτονωτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. (187)

## **2.2.Ο ρόλος της τροπονίνης στη διάγνωση καρδιακών παθήσεων**

Οι καρδιακές τροπονίνες αποτελούν τον κρισιμότερο βιοδείκτη για την διάγνωση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και την διαστρωμάτωση κινδύνου σε αυτά, ενώ αποτελούν σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο σε δομικές παθήσεις του καρδιακού μυ και περιπτώσεις ιογενών λοιμώξεων όπως στην μυοκαρδίτιδα και την περικαρδίτιδα. Είναι οι πλέον ευαίσθητοι και ειδικοί από τους κλασικούς καρδιακούς δείκτες (κρεατινική κινάση, ισοένζυμο αυτής και μυοσφαιρίνη, ενώ τα τελευταία χρόνια, η καθιέρωση των τροπονινών υψηλής ευαισθησίας (hs Tr) συμβάλλει στην ακριβέστερη και ταχύτερη διάγνωση μυοκαρδιακών παθήσεων. Επιπρόσθετα, ο ρυθμός μεταβολής των τιμών της τροπονίνης του ασθενούς, έχει ιδιαίτερα σημαντική προγνωστική αξία τόσο σε οξείες προσβολές του μυοκαρδίου όσο και στην διαστρωμάτωση του μακροπρόθεσμου καρδιαγγειακού κινδύνου.(196)

Η υπεροχή της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας I, έγκειται στο γεγονός ότι είναι δυνατή η ανίχνευση 10 έως και 100 φορές χαμηλότερων συγκεντρώσεων τροπονίνης, ενώ η αρνητική προγνωστική της αξία για το έμφραγμα του μυοκαρδίου υπερβαίνει το 95% από την πρώτη κιόλας μέτρηση της. Οι τροπονίνες υψηλής ευαισθησίας εντοπίζονται εκτός από περιπτώσεις οξείας μυοκαρδιακής βλάβης και σε υγιή άτομα,

για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητος ο τακτικός υπολογισμός της με σκοπό να αξιολογηθεί η διακύμανση της.

Στην περίπτωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, είναι σημαντικό να υπολογιστεί όχι μόνο η μέγιστη τιμή τροπονίνης αλλά και οι σειριακές αλλαγές στις τιμές της. Απαραίτητη είναι μια τιμή τροπονίνης ανώτερη του 99<sup>ου</sup> εκατοστημορίου του ανώτερου επιπέδου αναφοράς, ενώ μια αύξηση >20% μετά από 3-6 ώρες από την αρχική μέτρηση, απαιτείται για τον σαφή καθορισμό του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Βάση των τελευταίων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρίας (197), η αύξηση της τιμής της τροπονίνης >50% από τις τιμές αναφοράς, δημιουργεί ισχυρές ενδείξεις παρουσίας μυοκαρδιακής νέκρωσης και ισχαιμίας. Ακόμη, ο προσδιορισμός και η παρακολούθηση μεταβολής των τιμών της τροπονίνης, μπορεί να διατελέσει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του ασθενή συνυπολογίζοντας το κόστος-όφελος, μεταξύ μιας άμεσα παρεμβατικής ή φαρμακευτικής αντιμετώπισης του ασθενή.(196)

Πέραν των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων ωστόσο, παθολογικά αυξημένες τιμές τροπονίνης μπορούν να εντοπιστούν και σε περιπτώσεις φλεγμονής, όπως η μυοκαρδίτιδα και η περικαρδίτιδα, ακόμα και σε τιμές που μπορούν να μιμηθούν τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Επίσης, ταχυαρρυθμίες ή βραδυαρρυθμίες, υπερτασικές κρίσεις, ή μια οξεία νευρολογική νόσος όπως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή υπαραχνοειδής αιμορραγία, δύνανται να προκαλέσουν αύξηση των τιμών της τροπονίνης. Περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ραβδομύωσσης και διηθητικά νοσήματα όπως η αμυλοείδωση ή η σαρκοείδωση σχετίζονται με τροπονιναιμία, ενώ ακόμη και μία σοβαρή αναιμία μπορεί να συσχετιστεί με τροπονιναιμία.

Τέλος, δομικές παθήσεις όπως σοβαρού βαθμού στένωση αορτής, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αλλά και περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης, σπασμού των στεφανιαίων αρτηριών και μυοκαρδιοπάθειας Tako-Tsubo δύνανται να προκαλέσουν παθολογικά αυξημένα επίπεδα τροπονίνης.(196,197)

### **2.3. Ο ρόλος της τροπονίνης στην ιογενή μυοκαρδίτιδα**

Η φλεγμονώδης προσβολή του μυοκαρδίου και η εμφάνιση μυοκαρδίτιδας μπορεί να προκληθεί από διάφορους λοιμώδεις και μη λοιμώδεις παράγοντες, με τις ιογενείς λοιμώξεις να αποτελούν ωστόσο το συχνότερο αίτιο. Οι συνηθέστεροι ιοί που

έχουν ενοχοποιηθεί για εμφάνιση μυοκαρδίτιδας είναι οι αδενοϊοί και οι εντεροϊοί (Coxsackie) και ακολουθούν οι παρβοϊοί B19, οι κυτταρομεγαλοϊοί, οι ερπητοϊοί, ιοί της ηπατίτιδας C και B, ο ιός της γρίπης, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, οι ιοί της ερυθράς, της ιλαράς και της πολυομυελίτιδας και οι ιοί Echo και Epstein-Barr. Η είσοδος του γενετικού υλικού στο μυοκαρδιακό κύτταρο μεσολαβείται από έναν ειδικό υποδοχέα, ο οποίος είναι ίδιος στις περιπτώσεις των ιών Coxsackie B και ορισμένων αδενοϊών και ακολουθεί ο ιικός πολλαπλασιασμός και η κυτταρική βλάβη. Η αρχική κυτταροτοξική φάση διαρκεί περίπου 3-4 ημέρες και ενώ δεν παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση, που είναι το βασικό ιστολογικό εύρημα της μυοκαρδίτιδας, επέρχεται νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων ως απότοκος της απευθείας κυτταροτοξικής-λυτικής δράσης του ιού. Η κυτταρική νέκρωση προκαλεί απελευθέρωση αντιγόνων από το εσωτερικό του κυττάρου στην κυκλοφορία και ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος του ξενιστή με την απελευθέρωση κυττάρων φυσικών φονέων, μακροφάγων και T λεμφοκυττάρων. (196) Επέρχεται η φάση της ιικής κάθαρσης, στην οποία εισέρχονται αυτοάνοσοι μηχανισμοί, με την παρουσία ειδικών για το παθογόνο B και T λεμφοκυττάρων τα οποία μπορούν να στραφούν έναντι στόχων του ξενιστή στα πλαίσια του φαινομένου μοριακής μίμησης. Ακολουθεί η παραγωγή κυτταροκινών όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα, ιντερλευκίνης 1 και ιντερλευκίνης 6 καθώς και αντισωμάτων έναντι κοινών αντιγονικών επιτόπων του ιού και πρωτεϊνών του μυοκαρδιακού κυττάρου που μπορούν να επιδεινώσουν την μυοκαρδιακή βλάβη. Ιστολογικά, αποκαλύπτεται φλεγμονώδης διήθηση του μυοκαρδίου. Διαγνωστικά, το ηλεκτροκαρδιογράφημα στερείται ειδικών ευρημάτων, ωστόσο συνηθέστερο χαρακτηριστικό είναι το εύρημα της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας με μη ειδικού τύπου διαταραχές του διαστήματος ST, ενώ το ηχοκαρδιογράφημα αν και παρέχει πολύτιμες πληροφορίες στην διαχρονική παρακολούθηση των ασθενών μέσω της εκτίμησης του μεγέθους των καρδιακών κοιλοτήτων, του πάχους των τοιχωμάτων και της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας, δεν έχει ειδικά ευρήματα. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς έχει καθιερωθεί επίσης ως ένα πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο, ιδίως όταν διενεργείται στην οξεία φάση της νόσου, ωστόσο η ενδομυοκαρδιακή βιοψία αποτελεί την εξέταση αναφοράς στη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας.(196)



Όσον αφορά στον αιματολογικό έλεγχο, η κινητοποίηση των δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης στερείται ευαισθησίας για τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας, αλλά η ανίχνευση τους επιβεβαιώνει την διάγνωση. Κατά τεκμήριο, ανιχνεύονται στην οξεία φάση, ενώ οι τροπονίνες I και T εντοπίζονται στο 35% των περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας με ευαισθησία 34-71% και ειδικότητα 83-89% για την διάγνωση της. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός, ότι οι τροπονίνες παραμένουν αυξημένες για αρκετές ημέρες ή και εβδομάδες, ενώ τα αυξημένα επίπεδα τους έχουν συνδυαστεί με δυσμενέστερη πρόγνωση.

### **2.3.1. Τα επίπεδα της τροπονίνης στην νόσο Covid-19**

Τα μυοκαρδιακά κύτταρα όπως προαναφέρθηκε είναι ένας δυνητικός στόχος του SARS-CoV- 2, ενώ τα αυξημένα επίπεδα της τροπονίνης είναι συχνά σε ασθενείς με COVID- 19 και σχετίζονται σημαντικά με θανατηφόρα έκβαση. Η τροπονιναιμία από τον Covid-19, δύναται να αποδοθεί σε διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς όπως η μυοκαρδιακή προσβολή μη ισχαιμικής αιτιολογίας που μπορεί να επέλθει σε περιπτώσεις υποξίας, σήψης, συστηματικής φλεγμονής, υπερέκκρισης κυτταροκινών ή ιογενούς μυοκαρδίτιδας ή ακόμη και ισχαιμικής αιτιολογίας βλάβης του μυοκαρδίου εξαιτίας ρήξης πλάκας, σπασμού της στεφανιαίας αρτηρίας ή και μικροθρόμβωσης. Παράλληλα, συνυπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια από Covid-19 ή και ιστορικό σοβαρής αναιμίας, ενοχοποιείται για την εμφάνιση αυξημένων τιμών τροπονίνης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός, ότι σε πρόσφατα δημοσιευθείσα σειρά αυτοψιών ασθενών με νόσο COVID-19, εντοπίστηκε φλεγμονή των ενδοθηλιακών κυττάρων σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του καρδιακού μυός, χωρίς την ύπαρξη ωστόσο σημείων υπέρ λεμφοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας, ενισχύοντας έτσι την θεωρία ότι μπορεί να συμμετέχουν και άλλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στην προσβολή του μυοκαρδίου από τη νόσο Covid-19. (198)

### **3.ΟΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ COVID-19 ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

#### **3.1. Οι επιπλοκές του COVID-19**

Το μετατρεπτικό ένζυμο 2 της αγγειοτενσίνης (Angiotensin Converting Enzyme 2-ACE2) αποδείχθηκε ο υπεύθυνος υποδοχέας για την προσβολή των κυττάρων του οργανισμού από τον κορωνοϊό SARS-CoV-2. Όπως προαναφέρθηκε, η νόσος COVID-19, αποτελεί πρωτίστως μια νόσο του αναπνευστικού συστήματος, μπορεί ωστόσο να εκδηλωθεί και ως μια πολυσυστηματική νόσος, με αποτέλεσμα να πλήττονται και άλλα συστήματα, όπως το καρδιαγγειακό, το νεφρικό καθώς επίσης και να διαταράσσεται η πήκτικότητα του αίματος.

##### **3.1.1. Στο καρδιαγγειακό σύστημα**

Έχει διαπιστωθεί πως στα μυοκαρδιακά κύτταρα και στα προερχόμενα από τα μονοκύτταρα, μακροφάγα, το ACE 2 υπερεκφράζεται (199) και αυτό έχει ως συνέπεια την αύξηση της παραγωγής κυτταροκινών. Το ένζυμο αυτό διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη νευροορμονική ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος, τόσο σε υγιείς όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Η πρόσδεση του ιού σε αυτό, μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές των βιοχημικών μηχανισμών που συμμετέχει και δυνητικά να προκαλέσει ακόμα και άμεση προσβολή του μυοκαρδίου. (200,201) Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι πλέον σοβαρές μορφές της νόσου COVID-19 χαρακτηρίζονται από οξεία συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πολυοργανική ανεπάρκεια. Πρόσφατες μελέτες, έχουν δείξει υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυταροκινών στο κυκλοφορικό σύστημα σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 και συνεπώς δευτεροπαθή βλάβη του μυοκαρδίου. Σε συνέχεια, η διαταραχή του λόγου προσφοράς-ζήτησης οξυγόνου, μπορεί να οδηγήσει σε τύπου 2 εμφράγματα σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή νόσο του Covid-19. Η αυξημένη καρδιομεταβολική ζήτηση που επέρχεται με τη συστηματική λοίμωξη σε συνδυασμό με την υποξία που προκαλείται από την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, μπορεί να επηρεάσει τη σχέση προσφοράς-ζήτησης οξυγόνου στους μυοκαρδιακούς ιστούς.(200) Το προθρομβωτικό περιβάλλον επίσης, που δημιουργείται από τη συστηματική φλεγμονή σε συνδυασμό με τις αυξημένες ροές αίματος στο στεφανιαίο αγγειακό δίκτυο, δύνανται να επισπεύσουν τη ρήξη πλάκας και την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.(202)

Τέλος, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε κρίσιμη συστηματική νόσο και να πυροδοτήσουν αρρυθμίες, ειδικά σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο. Ειδικά, στη νόσο COVID-19 έχουν αναφερθεί περιστατικά υποκαλιαμίας, λόγω της αλληλεπίδρασης του SARS-CoV-2 με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, με αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αρρυθμιών.(202)

### **3.1.2. Στον νεφρό**

Η οξεία νεφρική βλάβη σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 είναι πολύ συχνή. Σε μια αναδρομική ανάλυση 5449 ασθενών που νοσηλεύονταν σε κοινό θάλαμο νοσηλείας το ποσοστό των νοσηλευόμενων ασθενών ήταν 37%, ποσοστό το οποίο ήταν ακόμα υψηλότερο σε νοσηλευόμενους ασθενείς στη ΜΕΘ (203). Η βλάβη του νεφρού, σε δύο μελέτες που έγινε βιοψία νεφρού, ήταν οξεία σωληναριακή νέκρωση (204,205). Η απευθείας νεφροτοξική δράση του SARS-CoV-2 δεν μπορεί να αποκλειστεί με βεβαιότητα, ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις που καθιστούν λιγότερο πιθανή την απευθείας ενοχή του σε σχέση με την ενοχή των λοιπών διαταραχών που αυτός προκαλεί: δηλαδή τη μικροαγγειοπάθεια, την υπερπηκτικότητα, και την ανισορροπία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Όπως αναφέρθηκε ήδη, η είσοδος του ιού στο κύτταρο εξαρτάται, εκτός από την ένωση με τον υποδοχέα του (ACE2), κυρίως από την απόσπαση του εξωκυττάριου τομέα του υποδοχέα, η οποία με τη σειρά της εξαρτάται από τη δραστικότητα της TMPRSS2. Στον νεφρό όμως η TMPRSS2 εκφράζεται στο άπω εσπειραμένο τμήμα (204) και όχι στο εγγύς, το οποίο στη βιοψία είναι το κυρίως προσβαλλόμενο. Συνεπώς η απευθείας νεφροτοξική δράση του ιού δεν μπορεί να στοιχειοθετηθεί με τις παρούσες γνώσεις.

### **3.1.3. Στην πηκτικότητα του αίματος**

Στην νόσο του COVID-19 έχουν αναφερθεί πολλά περιστατικά ισχαιμίας των άκρων, πνευμονικής εμβολής και εγκεφαλικών επεισοδίων και μάλιστα σε νέα άτομα απόλυτα υγιή (206,207). Η φλεβική, η αρτηριακή ακόμα και μικροαγγειακή θρόμβωση, είναι επίσης συχνές. Είναι γνωστό πως η αγγειοτενσίνη II αυξάνει την έκφραση του αναστολέα του διεγέρτη του πλασμινογόνου (Plasminogene Activator Inhibitor-1-PAI-

1) δημιουργώντας θρομβογόνο τάση. Πράγματι, έχει ανακοινωθεί πως η χορήγηση πλασμινογόνου σε ασθενείς με COVID-19 βελτίωσε σημαντικά τον κορεσμό οξυγόνου και ελάττωσε σημαντικά την εξοίδηση των κυψελίδων (208). Εξάλλου το ACE2 εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα (209) όπου αποδεδειγμένα αποκλείει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων (210). Η ελάττωση συνεπώς του ACE2 στην κυτταρική μεμβράνη, είτε λόγω ενδοκύττωσης με τον ιό είτε λόγω της αποκοπής του εξωκυττάριου τομέα (διαλυτό ACE2) κατά την ένωση με την S πρωτεΐνη του ιού, πιθανότατα ευθύνεται σε σημαντικό βαθμό για τα θρομβοεμβολικά επεισόδια της COVID-19.

### **3.2.Προδιαθεσικοί παράγοντες**

Η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία και η καρδιαγγειακή νόσος έχουν αναδειχθεί, από τις μέχρι σήμερα ανακοινώσεις, οι συνηθέστερες συννοσηρότητες των ατόμων που προσβάλλονται από τον SARS-CoV-2, και οι οποίες επιπλέον αποτελούν δυσμενέστατους προγνωστικούς παράγοντες για την έκβαση της νόσου. Πρόσφατη μελέτη συνόψισε τα ευρήματα από 6 μελέτες και έδειξε ότι ο επιπολασμός της υπέρτασης, της καρδιαγγειακής νόσου και του διαβήτη σε ασθενείς με COVID-19 ήταν 17,1%, 16,4% και 9,7%, αντίστοιχα. (211)

#### **3.2.1.Στεφανιαία νόσος**

Οι επιπλοκές του Covid-19 στο καρδιαγγειακό σύστημα αναφέρθηκαν προηγουμένως και συνοψίζονται τόσο σε άμεση προσβολή του μυοκαρδίου (οξεία μυοκαρδίτιδα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, έμφραγμα του μυοκαρδίου τύπου), όσο και σε έμμεση εξαιτίας δευτεροπαθών αιτιών (συστηματική φλεγμονή, σήψη, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια). Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός επίσης, ότι μεγάλος αριθμός ασθενών με νόσο COVID-19 που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ ή χρειάστηκαν θεραπεία με επεμβατικό μηχανικό αερισμό, είχαν υπόβαθρο στεφανιαίας νόσου και αυξημένα επίπεδα τροπονίνης στο αίμα τους. (201) Πέραν των δυνητικών επιπλοκών της νόσου στο καρδιαγγειακό σύστημα, θεωρείται ότι και η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου μπορεί να αποτελέσει έναν αρνητικό προγνωστικό παράγοντα στην πορεία και έκβαση των βαρέως πασχόντων ασθενών με COVID-19. (211)

### **3.2.2. Σακχαρώδης Διαβήτης**

Στα ανθρώπινα μονοκύτταρα, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ευοδώνουν την ανάπτυξη του SARS-CoV-2 και αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό του, ενώ η γλυκόλυση συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό του μέσω της παραγωγής μιτοχονδριακών αντιδραστικών ειδών οξυγόνου. Η υπεργλυκαιμία ή το ιστορικό με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2, διαπιστώθηκε ότι αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με SARS-COV-2. (212) Αξίζει να σημειωθεί ότι η απορρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα είναι μια τυπική επιπλοκή της νόσου COVID-19 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Για παράδειγμα, σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με ινσουλίνη, η λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV συσχετίστηκε με ταχέως αυξανόμενη ανάγκη για υψηλές δόσεις ινσουλίνης. Οι μεταβολές στις ανάγκες σε ινσουλίνη είναι φαινομενικά συνδεδεμένες με τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών (213).

Επίσης, αν και η διαβητική κετοξέωση είναι συνήθως μια επιπλοκή που παρατηρείται σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, σε ασθενείς με νόσο COVID-19, η διαβητική κετοξέωση μπορεί επίσης να εκδηλωθεί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Σε μια μελέτη που διενεργήθηκε σε σακχαρωδιαβητικούς ασθενείς που νοσηλεύθηκαν σε μονάδες εντατικής θεραπείας, το 77% των ασθενών με COVID-19 που εμφάνισαν διαβητική κετοξέωση έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. (214)

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη λοιπόν εμφανίζουν δυσμενέστερη πρόγνωση και συνιστάται ο τακτικός γλυκαιμικός έλεγχος ειδικά σε αυτούς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας.

### **3.2.3. Παχυσαρκία**

Επί παχυσαρκίας, η ελάττωση της έκφρασης του ACE 2 στον επικάρδιο λιπώδη ιστό συνεπάγεται φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ έχει παρατηρηθεί παρόμοιο φαινόμενο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (215). Επί λοιμώξεως με SARS-CoV-2, ωστόσο δεν έχει διερευνηθεί ακόμη εάν η ελάττωση της έκφρασης του ACE2 στα μακροφάγα, που συρρέουν στο μυοκάρδιο, συμμετέχει στη

διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας κατά την νόσο του Covid-19 και αν η παχυσαρκία διαδραματίζει ρόλο στην έκβαση των ασθενών αυτών.

#### **3.2.4.Αρτηριακή υπέρταση**

Η διαταραχή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που επισυμβαίνει στη λοίμωξη αυτή, δύναται να επηρεάσει τις τιμές της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπόβαθρο αρτηριακής υπέρτασης. Αν και δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα, παρατηρείται ότι ασθενείς με υπόβαθρο αρτηριακής υπέρτασης, εμφάνισαν δυσμενέστερη πρόοδο(είσοδο στη μονάδα εντατικής θεραπείας, χρήση μηχανικού αερισμού, ή θάνατο). (216). Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει μελέτη που να καταδεικνύει ανεξάρτητη προγνωστική αξία της υπέρτασης στη θνησιμότητα των ασθενών με COVID-19, ωστόσο αποτελεί μία από τις πλέον συνήθεις νόσους σε ηλικιωμένους ασθενείς και η παρουσία της έχει παρατηρηθεί σε αρκετούς ασθενείς που νοσηλεύονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΤΡΟΠΟΝΙΝΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COVID-19- ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η νόσος COVID-19, πρωτοεμφανίστηκε πριν από σχεδόν τρία έτη και αποτελεί έκτοτε μια από τις συχνότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Πρόκειται για μία νόσο πρωτίστως του αναπνευστικού συστήματος και του ενδοθηλίου, η οποία εμφανίζει έντονη θρομβογόνο δράση, ωστόσο μελέτες έδειξαν ότι και άλλα συστήματα οργάνων μπορούν να προσβληθούν με επικρατέστερο αυτών, το καρδιαγγειακό.(217)

Τα αυξημένα επίπεδα της τροπονίνης είναι συχνά σε ασθενείς με COVID- 19 και σχετίζονται σημαντικά με θανατηφόρα έκβαση. Αρκετοί μηχανισμοί δύνανται να αποδοθούν στην τροπονιναιμία των ασθενών όπως η μυοκαρδιακή προσβολή μη ισχαιμικής αιτιολογίας που μπορεί να επέλθει σε περιπτώσεις υποξίας, σήψης, συστηματικής φλεγμονής, υπερέκκρισης κυτταροκινών ή ιογενούς μυοκαρδίτιδας ή ακόμη και ισχαιμικής αιτιολογίας βλάβης του μυοκαρδίου εξαιτίας ρήξης πλάκας, σπασμού αρτηρίας του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου ή και μικροθρόμβωσης.

Παράλληλα, συνυπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια από Covid-19 ή και ιστορικό σοβαρής αναιμίας, ενοχοποιείται για την εμφάνιση αυξημένων τιμών τροπονίνης.. Επί του παρόντος ωστόσο, κανένας από αυτούς τους προαναφερθέντες μηχανισμούς δεν έχει αποδειχθεί ότι ευθύνεται για την άνοδο των επιπέδων της τροπονίνης και πιθανής μεταγενέστερης βλάβης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με COVID-19.

Η ανισορροπία που συντελείται στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στη νόσο Covid-19, δύναται να περιπλέξει την κλινική πορεία του ασθενή ως απότοκος της φλεγμονώδους αντίδρασης, της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και της μικροαγγειακής βλάβης.

Όσον αφορά στη μεταβλητότητα των επιπέδων της τροπονίνης στην πορεία της νόσου, εικάζεται ότι αρκετοί είναι οι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να την επηρεάσουν, με βασικότερους το σωματικό βάρος, την αρτηριακή υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη, την παχυσαρκία, την παρουσία στεφανιαίας νόσου και την ηλικία του ασθενή.(202,217)



## **ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να μελετήσει τα επίπεδα της τροπονίνης σε ασθενείς που πάσχουν από COVID-19 και να διερευνήσει τους πιθανούς προδιαθεσικούς παράγοντες που μπορούν να τα επηρεάσουν.

## **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

### **Δείγμα της μελέτης**

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 115 άτομα, οι οποίοι έπασχαν από COVID-19 και νοσηλεύθηκαν στην Α' Παθολογική Κλινική του ΓΝ «ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΟΝ ΒΟΥΛΑΣ» από τον Ιανουάριο του 2021 ως τον Μάρτιο του 2022.

### **Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη**

Στην παρούσα μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς :

1. Με διάρκεια νοσηλείας λιγότερη των 48 ωρών
2. Με διάρκεια νοσηλείας άνω των 30 ημερών
3. Με συννοσηρότητες όπως κακοήθειες ή αυτοάνοσα νοσήματα
4. Ασθενείς κάτω των 18 ετών

Όλοι οι τελικώς ενταχθέντες ασθενείς νοσούσαν από COVID-19 και υπολογίστηκαν τα υψηλότερα επίπεδα τροπονίνης τους μεταξύ των ημερών 3-12. Εξετάσθηκαν επίσης σωματομετρικά χαρακτηριστικά όπως το σωματικό βάρος, η ηλικία των ασθενών και συννοσηρότητες όπως η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης και αρρυθμιών και ελέγχθηκε η πιθανή συσχέτιση τους με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης. Τέλος, τα επίπεδα τροπονίνης συγκρίθηκαν με τους βιοχημικούς δείκτες της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και την φερριτίνη.

## **Μέθοδος**

Σε όλους τους ασθενείς της μελέτης, αναλύθηκαν δείγματα ορού και υπολογίστηκαν οι τιμές της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της φερριτίνης.

Η μονάδα μέτρησης που χρησιμοποιήθηκε για την μέτρηση της τροπονίνης ήταν τα πικογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (pg/ml), ενώ φυσιολογικές τιμές τροπονίνης στον ανδρικό πληθυσμό ορίζονται τα επίπεδα τροπονίνης κάτω (<34,2 pg/ml) και στον γυναικείο πληθυσμό της μελέτης φυσιολογικά ορίζονται τα όρια χαμηλότερα της τιμής του 15,6 pg/ml.

Παράλληλα, υπολογίστηκαν οι τιμές των βιοχημικών δεικτών της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης με φυσιολογικές τιμές να θεωρούνται αυτές κάτω <5 χιλιοστογραμμάριων ανά δεκατόλιτρο (mg/dl) και οι τιμές της φερριτίνης με τα φυσιολογικά όρια να ορίζονται μεταξύ των 20-200 χιλιοστογραμμάριων ανά δεκατόλιτρο (mg/dl).

Διενεργήθηκε φυσική εξέταση σε κάθε ασθενή της μελέτης, μετρήθηκε το σωματικό βάρος και το ύψος του και ελήφθη πλήρες ατομικό ιατρικό ιστορικό για την καταγραφή συννοσηροτήτων όπως η στεφανιαία νόσος, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και αρρυθμίες.

## **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Όλες οι μεταβλητές ελέγχθηκαν για κανονική κατανομή των δεδομένων με p-p plots. Τα δεδομένα εκφράστηκαν με μέση τιμή ± τυπικής απόκλισης. Οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν για διαφορές μεταξύ των μελετώμενων ομάδων με ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way analysis), ενώ παράλληλα διενεργήθηκαν στατιστικές δοκιμασίες  $\chi^2$ , t-test, Pearson correlation και anova.

Όλες οι αναφερόμενες τιμές «p» βασίζονται σε two-sided έλεγχο.

Τιμές  $p < 0,05$  θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του λογισμικού SPSS version 25.0 ( SPSS Inc. Chicago, IL).

## **ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Το πρωτόκολλο της μελέτης αυτής συνάδει με τις οδηγίες περί ηθικής της διακήρυξης του Ελσίνκι του 1975, όπως προκύπτει από την έγκριση από την επιτροπή βιοηθικής του ιδρύματος.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Περιγραφικά αποτελέσματα

Το δείγμα της έρευνας απαρτιζόταν από συνολικά 115 ασθενείς, εκ των οποίων οι 62 ήταν άνδρες (53,9%) και οι 53 ήταν γυναίκες (46,1%). Ως προς τα συνοδά νοσήματα που ελέγχθηκαν, από αρτηριακή υπέρταση έπασχε το 53,0 %, από σακχαρώδη διαβήτη το 27,0 %, από στεφανιαία νόσο το 25,2 %, από αρρυθμίες το 27,0 %, ενώ υπέρβαροι-παχύσαρκοι εξ αυτών ήταν το 48,7 % του δείγματος.

Παθολογικές τιμές της τροπονίνης εμφάνισε το 30,6 % του δείγματος. Αναλυτικότερα, η μέση τιμή της τροπονίνης ήταν  $645,0 \pm 4056$ , της φερριτίνης  $629 \pm 867,7$ , της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης  $82,8 \pm 67,0$  και η μέση ηλικία των ασθενών τα  $73,0$  έτη  $\pm 15,8$ .

### Στατιστικά αποτελέσματα

Από την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας t-test, στο σύνολο του δείγματος δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τις συννοσηρότητες που μελετήθηκαν όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η στεφανιαία νόσος, οι αρρυθμίες και ο δείκτης μάζας σώματος. Προέκυψε ωστόσο, ότι οι άνδρες παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές CRP σε σχέση με τις γυναίκες ( $p = 0,032$ ).

Από την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας Pearson correlation, προέκυψε ότι η τροπονίνη εμφανίζει θετική συσχέτιση με τη φερριτίνη ( $p < 0,001$ ), όπως αντίστοιχα και η φερριτίνη με τη CRP ( $p = 0,001$ ).

Από την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας one way anova, η ηλικία δεν δείχνει να συσχετίζεται με την τροπονίνη, την φερριτίνη ή την CRP.

Από την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας  $\chi^2$ , σε σχέση με την τροπονίνη, βρέθηκε ότι τα άτομα με ατομικό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, εμφάνιζαν με μεγαλύτερη συχνότητα παθολογικές τιμές τροπονίνης ( $p = 0,035$ ), ομοίως με τα άτομα με ιστορικό στεφανιαίας νόσου ( $p = 0,001$ ), τα άτομα με ιστορικό αρρυθμιών ( $p < 0,001$ ), καθώς επίσης και οι γυναίκες. ( $p = 0,042$ )

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ υπέρβαρων και νορμοβαρών ( $p = 0,346$ ). Βρέθηκε όμως ότι τα άτομα με ηλικία άνω των 66 ετών, εμφάνιζαν συχνότερα παθολογικές τιμές τροπονίνης.

Όσον αφορά τη σύγκριση της φερριτίνης και της CRP με τις συννοσηρότητες, το φύλο και την ηλικία δεν ανεδείχθησαν σημαντικά στατιστικές διαφορές. ( $p > 0,05$ ).

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Δημογραφικά και κλινικά του χαρακτηριστικά του δείγματος

<b>ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Φύλο</b>	Άνδρες	62	53,9
	Γυναίκες	53	46,1
<b>Ηλικία</b>	20-50 ετών	14	12,2
	51-65 ετών	16	13,9
	>66 ετών	85	73,9
<b>Αρτηριακή υπέρταση</b>	Ναι	61	53,0
	Όχι	54	47,0
<b>Στεφανιαία νόσος</b>	Ναι	29	25,2
	Όχι	86	74,8
<b>Αρρυθμίες</b>	Ναι	31	27,0
	Όχι	84	73,0
<b>Σακχαρώδης διαβήτης</b>	Ναι	31	27,0
	Όχι	84	73,0
<b>BMI</b>	>25	56	48,7
	<25	59	51,3
<b>Τροπονίνη</b>	Φυσιολογικές τιμές	77	69,4
	Παθολογικές τιμές	34	30,6
<b>CRP</b>	Φυσιολογικές τιμές	7	6,1
	Παθολογικές τιμές	108	93,9
<b>Φερριτίνη</b>	Χαμηλές τιμές	1	0,9
	Φυσιολογικές τιμές	34	29,6
	Παθολογικές τιμές	80	69,6
<b>Μέσες τιμές:</b>	Ηλικία	73,1± 15,9	
	Τροπονίνη	645,1±4056,9	
	Φερριτίνη	629,7±867,8	
	CRP	82,8±67,1	

**Πίνακας 2.** Σύγκριση μέσων τιμών τροπονίνης, φερριτίνης και CRP σε σχέση με σωματομετρικά χαρακτηριστικά και ιστορικό

Μεταβλητές	ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ									
	Τροπονίνη			Φερριτίνη			CRP			
	n	$\bar{x}\pm SD$	p	n	$\bar{x}\pm SD$	p	n	$\bar{x}\pm SD$	p	
Ηλικία	20-50	14	4,8±3,2	0,62	14	789,7±1183,3	0,65	14	92,1±89,6	0,66
	51-65	16	35,3±98,9		16	494,1±254,5		16	72,1±58,8	
	≥66	85	865,3±4706,1		84	628,8±886,6		85	83,3±64,9	
Σακχαρώδης Διαβήτης	Όχι	84	831,8±4736,8	0,419	84	662,2±963,1	0,511	84	77,75±62,9	0,181
	Ναι	31	139,1±325,66		31	533,4±963,1		31	96,64±76,9	
Αρτηριακή Υπέρταση	Όχι	54	742,1±4901,9	0,811	54	564,5±806,5	0,451	54	77,2±60,5	0,401
	Ναι	61	559,2±3167,2		61	687,4±921,4		61	87,8±72,5	
Στεφανιαία νόσος	Όχι	86	341,4±2637	0,352	86	606,9±817,7	0,630	86	78,77±67,5	0,264
	Ναι	29	1545,7±6690,6		29	697,3±1014,9		29	94,9±65,5	
Αρρυθμίες	Όχι	84	84,6±468,8	0,141	84	551,8±648,6	0,237	84	77,3±63,5	0,145
	Ναι	31	2163,9±7659,9		31	840,9±1278,6		31	97,9±74,9	
ΔΜΣ	<25	56	785,6±4834,8	0,719	56	649,6±986,0	0,812	56	74,5±60,0	0,193
	>25	59	511,7±3185,6		59	611,0±746,7		59	90,8±72,8	

**ΠΙΝΑΚΑΣ. 3.** Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης τροπονιαιμίας με βάση τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και το ατομικό ιστορικό

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ		ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ				p
		Φυσιολογικές Τιμές		Παθολογικές Τιμές		
		n	%	n	%	
Ηλικία	20-65	26	33,8	2	5,9	0,001
	≥66	51	66,2	32	94,1	
Φύλο	Άνδρας	47	61,0	14	41,2	0,042
	Γυναίκα	30	39,0	20	58,8	
Σακχαρώδης Διαβήτης	Όχι	60	77,9	20	58,8	0,035
	Ναι	17	21,1	14	41,2	
Αρτηριακή Υπέρταση	Όχι	36	46,8	14	41,2	0,369
	Ναι	41	53,2	20	58,8	
Στεφανιαία νόσος	Όχι	65	84,4	18	52,9	0,001
	Ναι	12	15,6	16	47,1	
Αρρυθμίες	Όχι	66	85,7	16	47,1	<0,001
	Ναι	11	14,3	18	52,9	
ΔΜΣ	<25	41	53,2	16	47,1	0,346
	>25	36	46,8	18	52,9	

**Πίνακας 4. Συντελεστής συσχέτισης**

		ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ	ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ	CRP	ΗΛΙΚΙΑ
ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ	Pearson Correlation	1	,607**	,150	,121
	Sig. (2-tailed)		,000	,109	,198
	N	115	115	115	115
ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ	Pearson Correlation	,607**	1	,303**	,036
	Sig. (2-tailed)	,000		,001	,703
	N	115	115	115	115
CRP	Pearson Correlation	,150	,303**	1	,036
	Sig. (2-tailed)	,109	,001		,704
	N	115	115	115	115
ΗΛΙΚΙΑ	Pearson Correlation	,121	,036	,036	1
	Sig. (2-tailed)	,198	,703	,704	
	N	115	115	115	115

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν τα επίπεδα της τροπονίνης σε ασθενείς που πάσχουν από Covid-19. Με βάση την υπόθεση της πιθανής συσχέτισης των αυξημένων επιπέδων με τη νόσο, στη συνέχεια έγινε σύγκριση των ασθενών που εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα στο δείγμα ορού τους με διάφορους παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις τιμές της τροπονίνης όπως ο δείκτης μάζας σώματος, η ηλικία και το φύλο των ασθενών και η παρουσία συννοσηροτήτων όπως στεφανιαίας νόσου, αρρυθμιών, αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη. Παράλληλα, ελέγχθηκαν τα επίπεδα αύξησης δύο βιοχημικών δεικτών, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της φερριτίνης.

Βρέθηκε ότι οι γυναίκες που πάσχουν από Covid-19 έχουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης στο αίμα ενώ η πλειονότητα του συνόλου των ασθενών με ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή αρρυθμιών εμφάνισαν τροπονιναιμία κατά τη νοσηλεία τους.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκύπτει από δύο γυναίκες της μελέτης, οι οποίες εμφάνισαν οξεία ιογενή μυοκαρδίτιδα κατά τη νοσηλεία τους.

Παράλληλα, επιβεβαιώθηκε η αρχική θεώρηση, ότι οι ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τόσο τύπου I όσο και τύπου II, εμφάνιζαν με μεγαλύτερη συχνότητα αυξημένες τιμές τροπονίνης συγκριτικά με το δείγμα της μελέτης.

Η ηλικία δεν αποτέλεσε προγνωστικό παράγοντα τροπονιναιμίας σε ασθενείς που νοσούν από Covid-19, καθώς η διάκριση που έγινε σε τρεις κατηγορίες ασθενών, μεταξύ 20-50 ετών, 51-65 ετών και 66 ετών και άνω δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα τροπονίνης τους.

Ομοίως, ο δείκτης μάζας σώματος δεν έδειξε να επηρεάζει τα επίπεδα τροπονίνης στους ασθενείς του δείγματος της μελέτης, μετά τη σύγκριση που έγινε σε ασθενείς με  $\Delta\text{ΜΣ}<25$  χιλιογραμμαρίων ανά τετραγωνικά μέτρα ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) και σε αυτούς με  $\Delta\text{ΜΣ}>25$   $\text{kg}/\text{m}^2$ .

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, προκαλεί το γεγονός ότι η τροπονίνη εμφανίζει θετική συσχέτιση με την φερριτίνη, όπως αντίστοιχα και η φερριτίνη με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Η εμφάνιση τροπονιναιμίας σε ιογενείς συνδρομές δεν είναι η πλέον

συνήθης, η εμφάνιση της ωστόσο συνιστά περαιτέρω έλεγχο για πιθανή συμμετοχή του μυοκαρδίου σε αντίστοιχες συνδρομές.

Η προσβολή του μυοκαρδίου είναι συχνή (217) σε ιογενείς παθήσεις, ενώ η νόσος του Covid-19 επάγει την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και διαταράσσει την αγγειακή ομοιοστασία. Ο υπολογισμός των επιπέδων της τροπονίνης διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ανίχνευση καρδιακών παθήσεων και στην αξιολόγηση πιθανής βλάβης που επέρχεται στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Η παθοφυσιολογία της βλάβης του μυοκαρδίου που προκαλείται από τη λοίμωξη COVID-19 δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, ωστόσο μελέτες υποστηρίζουν ότι η παθογένεση της μυοκαρδιακής προσβολής μπορεί να επέρχεται από μια διαδικασία ιικού πολλαπλασιασμού εντός των ίδιων των καρδιομυοκυττάρων, ενώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι η διάχυτη κυτταροκιναιμία που προκαλείται από το SARS-CoV-2 με επακόλουθη συστηματική φλεγμονή δύναται να εγείρει την μυοκαρδιακή προσβολή.

Σε κάθε ασθενή που χρήζει νοσηλείας θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα της τροπονίνης, καθώς μελέτες αναφέρουν την προσβολή του μυοκαρδιακού συστήματος σε νοσούντες από Covid-19 (218), ακόμη και πριν την συμμετοχή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος στην νόσο. Η ανίχνευση τροπονιναιμίας σε ασθενείς με Covid-19, δύναται αφενός να ενισχύσει την υποψία της μυοκαρδιακής συμμετοχής στη νόσο και αφετέρου να αποτελέσει χρήσιμο προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη και την έκβαση της νόσου, ειδικά στους νοσηλευόμενους ασθενείς.

Στην παρούσα μελέτη, επιβεβαιώθηκε η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης σε ασθενείς με υπόβαθρο καρδιακής νόσου, όπως η στεφανιαία νόσος και η κολπική μαρμαρυγή καθώς επίσης και σε αυτούς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Αντίθετα, η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, η ηλικία και ο δείκτης μάζας δεν δείχνουν να εγείρουν την απελευθέρωση τροπονινών στο αίμα και να προσβάλουν άμεσα το μυοκάρδιο.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να θέτουν την τροπονιναιμία ως ένα ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη στην έκβαση της νόσου, ωστόσο, η αύξηση αυξημένων επιπέδων τροπονίνης κατά τη διάρκεια της νόσου είναι ενδεικτική της βαρύτητας της και υποδηλώνει μυοκαρδιακή συμμετοχή ιδίως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

## **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης λόγω του μικρού δείγματος δεν μπορούν να γενικευθούν σε όλους τους ασθενείς που πάσχουν από νόσο Covid-19. Επί πλέον η μικρή εμπειρία στη νόσο αποτελεί βασικό περιορισμό.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Σε ασθενείς που νοσούν από Covid-19 και έχουν υπόβαθρο καρδιακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη, ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα τροπονίνης στο αίμα, ενώ ένας ακόμα παράγοντας που δείχνει να συμμετέχει στην εμφάνιση τροπονιναιμίας σε ασθενείς που νοσούν από τον SARS-COV-2, είναι το γυναικείο φύλο και η μεγάλη ηλικία.

Τα πρώτα ευρήματα συμφωνούν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία και επιβεβαιώνουν τον ρόλο της τροπονίνης στην πορεία και έκβαση της νόσου.

Η μέτρηση της τροπονίνης αποτελεί μια απλή εξέταση για τα τριτοβάθμια και τεταρτοβάθμια νοσοκομεία, η οποία ωστόσο μπορεί να αποτελέσει καίριο διαγνωστικό μέσο για την ανίχνευση μυοκαρδιακής προσβολής σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο.

Αναγκαία κρίνεται η περαιτέρω μελέτη και έρευνα τόσο της νόσου όσο και των δυνητικών επιπλοκών της, με σκοπό την περαιτέρω κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών δράσης του ιού στα διάφορα συστήματα αλλά και την αναχαίτισή της σε παγκόσμια κλίμακα.

## ΤΡΟΠΟΝΙΝΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COVID-19- ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης σχετίζονται με την νόσο του Covid-19 και πιθανώς επηρεάζονται από προδιαθεσικούς παράγοντες όπως ο δείκτης μάζας σώματος, η ηλικία, το φύλο, η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και καρδιακών παθήσεων όπως η στεφανιαία νόσος και οι αρρυθμίες.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να μελετήσει τα επίπεδα της τροπονίνης σε ασθενείς που πάσχουν από COVID-19 και να διερευνήσει τους πιθανούς προδιαθεσικούς παράγοντες που μπορούν να τα επηρεάσουν

**Υλικό και Μέθοδος:** Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 115 άτομα που νόσησαν και νοσηλεύτηκαν με Covid-19 στο Γ.Ν.ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΟ ΒΟΥΛΑΣ. Τα επίπεδα της τροπονίνης μετρήθηκαν με την μέθοδο ELISA και οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε ομάδες και αναλύθηκαν πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες που μπορούν επηρεάσουν τα επίπεδα της τροπονίνης.

**Αποτελέσματα:** Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη σύγκριση ασθενών που έπασχαν από στεφανιαία νόσο και σε αυτούς με ελεύθερο ατομικό ιστορικό έδειξαν ότι οι διαφορές μεταξύ των μέσων όρων τροπονίνης ανάμεσα στις δύο κατηγορίες ήταν στατιστικώς σημαντικές ( $p=0,001$ ), ενώ αντίστοιχα ευρήματα προέκυψαν από τα αποτελέσματα σύγκρισης ασθενών με υπόβαθρο σακχαρώδους διαβήτη, οι οποίοι εμφάνιζαν αυξημένη συχνότητα να εκδηλώσουν τροπονιναίμια στην πορεία της νοσηλείας τους( $p=0,035$ ). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα από την παρουσία ή όχι αρρυθμιών, καθώς προέκυψε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στους ασθενείς με ιστορικό αρρυθμιών συγκριτικά με εκείνους που είχαν ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό( $p=0,001$ ). Παρατηρήθηκε επίσης, πως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της τροπονίνης και της φερριτίνης, όπως αντίστοιχα και της φερριτίνης με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ( $p<0,001$ ), αντίστοιχα.

**Συμπεράσματα:** Βρέθηκε ότι ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο του Covid-19 και έχουν υπόβαθρο στεφανιαίας νόσου και αρρυθμιών, εμφανίζουν μεγαλύτερη

πιθανότητα να εκδηλώσουν τροπονιναιμία στη διάρκεια της νοσηλείας τους ενώ παράγοντες όπως το φύλο και ο σακχαρώδης διαβήτης μπορούν να αποτελέσουν προδιαθεσικούς παράγοντες για την αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης.

## **CARDIAC TROPONIN ELEVATION IN PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION- PREDISPOSING FACTORS**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Increased troponin levels are associated with Covid-19 disease and are probably affected by predisposing risk factors such as body mass index, age, gender, presence of arterial hypertension, diabetes mellitus and heart diseases such as coronary artery disease and arrhythmias.

**Aim:** The aim of this study is to study troponin levels in patients with COVID-19 and to investigate the possible predisposing factors that may affect them

**Material and Methods:** The sample of the study consisted of 115 subjects hospitalized with Covid-19 at the GENERAL HOSPITAL "ASKLEPIEIO VOULAS". Troponin levels were measured with the method of ELISA and patients were categorized into groups, while possible predisposing factors that may affect troponin levels were also analyzed.

**Results:** The results which obtained by comparing patients with history of coronary artery disease and those free of CAD, showed that patients with diagnosed coronary artery disease presented elevated troponin levels with higher incidence compared to the patients free of medical history( $p=0.001$ ), while similar findings withdrawn by comparing patients with a background of diabetes mellitus, who had an increased incidence of pathological troponin levels during their hospitalization, compared to those without DM history ( $p=0.035$ ). Similar results were obtained by the presence or absence of arrhythmias, as there was a statistically significant difference in patients with a medical history of arrhythmias compared to those without any reported arrhythmias in their medical history ( $p=0.001$ ). It was also observed that there is a positive correlation between troponin and ferritin, as well as ferritin and C-reactive protein ( $p<0.001$ ), respectively.

**Conclusions:** It was found that patients hospitalized due to Covid-19 disease with a medical history of coronary artery disease and arrhythmias are more prone to develop elevated troponin levels in their blood sample, while same fact applies for

patients with a history of diabetes mellitus. Gender also seems to play a predisposing role in increased troponin levels in patients with SARS-COV-2.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-march-2022>
2. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention Anshika Sharma 1, Isra Ahmad Farouk 1, Sunil Kumar Lal 1 2
3. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020 Sep 1;41(32):3038-3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623. PMID: 32882706; PMCID: PMC7470753.
4. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, Zununi Vahed S. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021 May;31(3):e2176. doi: 10.1002/rmv.2176. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33022818; PMCID: PMC7646060.
5. Kariyawasam JC, Jayarajah U, Riza R, Abeysuriya V, Seneviratne SL. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021 Dec 2;115(12):1362-1388. doi: 10.1093/trstmh/trab042. PMID: 33728439; PMCID: PMC7989191.
6. Andalib S, Biller J, Di Napoli M, Moghimi N, McCullough LD, Rubinos CA, O'Hana Nobleza C, Azarpazhooh MR, Catanese L, Elicer I, Jafari M, Liberati F, Camejo C, Torbey M, Divani AA. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021 Feb 14;21(3):9. doi: 10.1007/s11910-021-01102-5. PMID: 33586020; PMCID: PMC7882462.
7. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, Gan H, Sun YL, Fu W, Li W, Liang HL, Cao YY, Yan Q, Cao C, Gao HY, Brügger MC, van de Veen W, Sokolowska M, Akdis M, Akdis CA. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021 Feb;76(2):428-455. doi: 10.1111/all.14657. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33185910.
8. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, Johnston TP, Sahebkar A. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and



- follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Mar;19(3):345-357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32921216.
9. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, Gostin LO, Larson HJ, Rabin K, Kimball S, El-Mohandes A. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nat Med.* 2021 Feb;27(2):225-228. doi: 10.1038/s41591-020-1124-9. Epub 2020 Oct 20. Erratum in: *Nat Med.* 2021 Jan 11;; PMID: 33082575; PMCID: PMC7573523.
  10. Leila Mousavizadeh, Sorayya Ghasemi, Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, Volume 54, Issue 2, 2021, Pages 159-163, ISSN 1684-1182
  11. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol* 2016; 3: 237-261
  12. Ν.Δ. Παπαγαλάνης Κ.Χ. Σιαμόπουλος *Ελληνική Νεφρολογία* 2020; 32 (3): 175 – 189. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και Covid-19
  13. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020; 181: 281- 292
  14. Bitker L, Burrell LM. Classic and nonclassic renin-angiotensin systems in the critically ill. *Crit Care Clin* 2019; 35: 213-227
  15. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 226-236
  16. Serfozo P, Wysocki J, Gulua G et al. Ang II (angiotensin II) conversion to angiotensin-(1-7) in the circulation is POP (prolyloligopeptidase)-dependent and ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2)-independent. *Hypertension* 2020; 75: 173-182
  17. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK et al; HCA Lung Biological Network. HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020; 181: 1016-1035

18. Yanez, N. David; Weiss, Noel S.; Romand, Jacques-André; Treggiari, Miriam M. (2020). COVID-19 mortality risk for older men and women. BMC Public Health, 20(1), 1742–. doi:10.1186/s12889-020-09826-8
19. Male gender is a predictor of higher mortality in hospitalized adults with COVID-19. [Ninh T Nguyen<sup>1</sup>](#), [Justine Chinn<sup>1</sup>](#), [Morgan De Ferrante<sup>2</sup>](#), [Katharine A Kirby<sup>3</sup>](#), [Samuel F Hohmann<sup>4</sup>](#), [Alpesh Amin<sup>5</sup>](#)
20. [Covid19.gov.gr/covid19-live-analytics/](https://www.covid19.gov.gr/covid19-live-analytics/)
21. Imports hit by coronavirus: domestic producers hold on to Chinese raw materials, <https://radiovesti.ru/brand/60944/episode/2251963/>
22. Alan Siu. Economic Impact of SARS: The Case of Hong Kong. School of Economics and Finance, The University of Hong Kong
23. Catrin Sohrabi, Zaid Alsafi, Niamh O’Neill, Mehdi Khan, Ahmed Kerwan, Ahmed AlJabir, Christos Iosifidis, Riaz Agha. World Health Organization declares Global Emergency: A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19).
24. Akbulaev, Nurkhodzha and Mammadov, Ilkin and Aliyev, Vasif, Economic Impact of COVID-19 (July 13, 2020). SYLWAN, 164(5) ISI Indexed, May 2020
25. Guo Z-D, Wang Z-Y, Zhang S-F, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. Emerg Infect Dis. 2020;26(7):1586–91
26. Fernstrom A, Goldblatt M. Aerobiology and its role in the transmission of infectious diseases. J Pathogens. 2013;2013:1–13. <https://doi.org/10.1155/2013/493960>.
27. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. New England J Med Massachusetts Medical Society. 2020;382:1564–7.
28. Zhou, L., Ayeh, S.K., Chidambaram, V. et al. Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. BMC Infect Dis 21, 496 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06222-4>
29. Rubens JH, Karakousis PC, Jain SK, Schwartz KL, Kim J, Garber G, et al. Stability and viability of SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2020;382(20):1962–6.

30. Azimi P, Keshavarz Z, Guillermo J, Laurent C, Stephens BR, Allen JG. Mechanistic Transmission Modeling of COVID-19 on the Diamond Princess Cruise Ship Demonstrates the Importance of Aerosol Transmission. medRxiv. 2020;2020:07.13.20153049
31. Xu P, Qian H, Miao T, Yen H, Tan H, Cowling B, et al. Transmission routes of Covid-19 virus in the Diamond Princess Cruise ship. medRxiv. 2020;2020:04.09.20059113
32. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a Symptomatic Patient. JAMA. 2020;323(16):1610–2. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227>.
33. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature (London). 2020;582(7813):557–60. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>.
34. Goldman E. Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites. Lancet Infect Dis Lancet Publishing Group. 2020;20:892–3.
35. Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R. Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. The Lancet Infectious Diseases. 2020;21. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30678-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30678-2).
36. To KKW, Tsang OTY, Yip CCY, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis. 2020;71(15):841–3
37. Wei J, Li Y. Airborne spread of infectious agents in the indoor environment. Am J Infect Control. 2016;44(9):S102–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.06.003>
38. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. J Med Virol. 2020;92(6):589–94. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
39. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple

- shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386–9. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
40. COVID-19: Toilets dominate environmental detection of SARS-CoV-2 in a hospital - CEBM [Internet]. [cited 2020 Oct 14]. Available from: <https://www.cebm.net/study/covid-19-toilets-dominate-environmental-detection-of-sars-cov-2-in-a-hospital>
  41. Ding Z, Qian H, Xu B, Huang Y, Miao T, Yen HL, et al. Toilets dominate environmental detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in a hospital. *Sci Total Environ.* 2021;753:141710. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141710>.
  42. Qiu L, Liu X, Xiao M, Xie J, Cao W, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):813–7. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375>.
  43. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1135–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>.
  44. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol Reprod.* 2020;103(1):4–6. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa050>.
  45. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e208292. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>.
  46. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hospital Infect.* 2020;104(3):246–51. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>.
  47. Darnell MER, Subbarao K, Feinstone SM, Taylor DR. Inactivation of the coronavirus that induces severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV. *J Virol Methods.* 2004;121(1):85–91. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2004.06.006>.

48. Sobral MFF, Duarte GB, da Penha Sobral AIG, Marinho MLM, de Souza Melo A. Association between climate variables and global transmission of SARS-CoV-2. *Sci Total Environ.* 2020;729:138997. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138997>.
49. Casanova LM, Jeon S, Rutala WA, Weber DJ, Sobsey MD. Effects of Air temperature and relative humidity on coronavirus survival on surfaces. *Appl Environ Microbiol.* 2010;76(9):2712–7. <https://doi.org/10.1128/AEM.02291-09>.
50. Liu J, Zhou J, Yao J, Zhang X, Li L, Xu X, et al. Impact of meteorological factors on the COVID-19 transmission: a multi-city study in China. *Sci Total Environ.* 2020 Jul;726:138513. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138513>.
51. Zaffina S, Camisa V, Lembo M, Vinci MR, Tucci MG, Borra M, et al. Accidental exposure to UV radiation produced by germicidal lamp: case report and risk assessment. *Photochem Photobiol.* 2012;88(4):1001–4. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01151.x>.
52. Trevisan A, Piovesan S, Leonardi A, Bertocco M, Nicolosi P, Pelizzo MG, et al. Unusual high exposure to ultraviolet-C radiation. *Photochem Photobiol.* 2006;82(4):1077. <https://doi.org/10.1562/2005-10-27-RA-728>.
53. Duan S-M, Zhao X-S, Wen R-F, Huang J-J, Pi G-H, Zhang S-X, et al. Stability of SARS coronavirus in human specimens and environment and its sensitivity to heating and UV irradiation. *Biomed Environ Sci.* 2003;16(3):246–55.
54. Gandhi M., Yokoe D.S., Havlir D.V. Asymptomatic transmission, the Achilles' heel of current strategies to control Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:2158–2160
55. Cordon-Cardo C, Pujadas E, Wajnberg A, Sebra R, Patel G, Firpo-Betancourt A, Fowkes M, Sordillo E, Paniz-Mondolfi A, Gregory J, Krammer F, Simon V, Isola L, Soon-Shiong P, Aberg JA, Fuster V, Reich DL. COVID-19: Staging of a New Disease. *Cancer Cell.* 2020 Nov 9;38(5):594-597. doi: 10.1016/j.ccell.2020.10.006. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33086031; PMCID: PMC7547574.
56. Liu S.T.H., Lin H.M., Baine I., Wajnberg A., Gumprecht J.P., Rahman F., Rodriguez D., Tandon P., Bassily-Marcus A., Bander J., et al. Convalescent

- plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat. Med.* 2020 doi: 10.1038/s41591-020-1088-9.
57. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32353251; PMCID: PMC7185942.
  58. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020 Jul;108(1):17-41
  59. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggemann MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020 Jul;75(7):1564-1581
  60. Colafrancesco S., Alessandri C., Conti F., Priori R. COVID-19 gone bad: a new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun. Rev.* 2020;19:102573.
  61. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H., Beckmann N.D., Nirenberg S., Wang B., Lavin Y., Swartz T.H., Madduri D., Stock A., et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med.* 2020 doi: 10.1038/s41591-020-1051-9. Published online August 24, 2020
  62. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jul;20(7):389-391
  63. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 09;383(2):120-128
  64. Van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Brüggemann RJ, van der Hoeven H. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife.* 2020 Apr 27;9

65. Bryce C., Grimes Z., Pujadas E., Ahuja S., Beasley M.B., Albrecht R., Hernandez T., Stock A., Zhao Z., Al Rasheed M., et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.05.18.20099960.
66. Wajnberg A., Mansour M., Leven E., Bouvier N.M., Patel G., Firpo-Betancourt A., Mendu R., Jhang J., Arinsburg S., Gitman M., et al. Humoral response and PCR positivity in patients with COVID-19 in the New York City region, USA: an observational study. *Lancet Microbe*. 2020 doi: 10.1016/S2666-5247(20)30120-8. Published online September 25, 2020
67. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., HLH Across Speciality Collaboration, UK COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–1034
68. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 420–422
69. Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020; 10.1038/s41379-020-0536-x
70. Chen JY, Qiao K, Liu F, et al. Lung transplantation as therapeutic option in acute respiratory distress syndrome for COVID-19-related pulmonary fibrosis. *Chin Med J (Engl)* 2020; 10.1097/cm9.0000000000000839
71. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* 2020; 10.1007/s00330-020-6801-0
72. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. *J Thromb Haemost* 2020; 10.1111/jth.14828
73. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, Hengartner N, Giorgi EE, Bhattacharya T, Foley B, Hastie KM, Parker MD,

- Partridge DG, Evans CM, Freeman TM, de Silva TI, Sheffield COVID-19 Genomics Group. McDanal C, Perez LG, Tang H, Moon-Walker A, Whelan SP, LaBranche CC, Sapphire EO, Montefiori DC. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020 Aug 20;182(4):812-827.e19.
74. Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude Munnink BB, Hakze-van der Honing RW, Gerhards N, Tolsma P, Bouwstra R, Sikkema RS, Tacken MG, de Rooij MM, Weesendorp E, Engelsma MY, Brusckke CJ, Smit LA, Koopmans M, van der Poel WH, Stegeman A. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill*. 2020 Jun;25(23)
75. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, Slayton RB, Tong S, Silk BJ, Armstrong GL, Biggerstaff M, Dugan VG. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage - United States, December 29, 2020-January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jan 22;70(3):95-99.
76. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, Hinsley WR, Laydon DJ, Dabrera G, O'Toole Á, Amato R, Ragonnet-Cronin M, Harrison I, Jackson B, Ariani CV, Boyd O, Loman NJ, McCrone JT, Gonçalves S, Jorgensen D, Myers R, Hill V, Jackson DK, Gaythorpe K, Groves N, Sillitoe J, Kwiatkowski DP, COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. Flaxman S, Ratmann O, Bhatt S, Hopkins S, Gandy A, Rambaut A, Ferguson NM. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*. 2021 May;593(7858):266-269.
77. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, Bennett H, Boyoglu-Barnum S, Shi W, Graham BS, Carfi A, Corbett KS, Seder RA, Edwards DK. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*. 2021 Jan 25;
78. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, Pearson CAB, Russell TW, Tully DC, Washburne AD, Wenseleers T, Gimma A, Waites W, Wong KLM, van Zandvoort K, Silverman JD, CMMID COVID-19 Working Group. COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium. Diaz-Ordaz



- K, Keogh R, Eggo RM, Funk S, Jit M, Atkins KE, Edmunds WJ. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021 Apr 09;372(6538)
79. Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States-Challenges and Opportunities. *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1037-1038.
80. Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI, Russell TW, Semple MG, Jit M, Edmunds WJ., Centre for Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group. ISARIC4C investigators. Association of tiered restrictions and a second lockdown with COVID-19 deaths and hospital admissions in England: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2021 Apr;21(4):482-492
81. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, Doolabh D, Pillay S, San EJ, Msomi N, Mlisana K, von Gottberg A, Walaza S, Allam M, Ismail A, Mohale T, Glass AJ, Engelbrecht S, Van Zyl G, Preiser W, Petruccione F, Sigal A, Hardie D, Marais G, Hsiao NY, Korsman S, Davies MA, Tyers L, Mudau I, York D, Maslo C, Goedhals D, Abrahams S, Laguda-Akingba O, Alisoltani-Dehkordi A, Godzik A, Wibmer CK, Sewell BT, Lourenço J, Alcantara LCJ, Kosakovsky Pond SL, Weaver S, Martin D, Lessells RJ, Bhiman JN, Williamson C, de Oliveira T. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021 Apr;592(7854):438-443.
82. Mwenda M, Saasa N, Sinyange N, Busby G, Chipimo PJ, Hendry J, Kapon O, Yingst S, Hines JZ, Minchella P, Simulundu E, Changula K, Nalubamba KS, Sawa H, Kajihara M, Yamagishi J, Kapin'a M, Kapata N, Fwoloshi S, Zulu P, Mulenga LB, Agolory S, Mukonka V, Bridges DJ. Detection of B.1.351 SARS-CoV-2 Variant Strain - Zambia, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Feb 26;70(8):280-282
83. Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, Liu L, Kwong PD, Huang Y, Shapiro L, Ho DD. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. *bioRxiv*. 2021 Apr 09;
84. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, Crispim MAE, Sales FC, Hawryluk I, McCrone JT, Hulswit RJG, Franco LAM, Ramundo

- MS, de Jesus JG, Andrade PS, Coletti TM, Ferreira GM, Silva CAM, Manuli ER, Pereira RHM, Peixoto PS, Kraemer MU, Gaburo N, Camilo CDC, Hoeltgebaum H, Souza WM, Rocha EC, de Souza LM, de Pinho MC, Araujo LJT, Malta FSV, de Lima AB, Silva JDP, Zauli DAG, de S Ferreira AC, Schnekenberg RP, Laydon DJ, Walker PGT, Schlüter HM, Dos Santos ALP, Vidal MS, Del Caro VS, Filho RMF, Dos Santos HM, Aguiar RS, Modena JLP, Nelson B, Hay JA, Monod M, Miscouridou X, Coupland H, Sonabend R, Vollmer M, Gandy A, Suchard MA, Bowden TA, Pond SLK, Wu CH, Ratmann O, Ferguson NM, Dye C, Loman NJ, Lemey P, Rambaut A, Fraiji NA, Carvalho MDPSS, Pybus OG, Flaxman S, Bhatt S, Sabino EC. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. medRxiv. 2021 Mar 03
85. Vaughan A. Omicron emerges. *New Sci.* 2021 Dec 04;252(3363):7.
  86. Callaway E. Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert. *Nature.* 2021 Dec;600(7887):21.
  87. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW. Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. *ArXiv.* 2021 Dec 01;
  88. Zhang W, Davis BD, Chen SS, Sincuir Martinez JM, Plummer JT, Vail E. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA.* 2021 Apr 06;325(13):1324-1326.
  89. K. Green, A. Winter, R. Dickinson, S. Graziadio, R. Wolff, S. Mallett, A.J. Allen, E.B. Park What tests could potentially be used for the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19 and what are their advantages and disadvantages ?
  90. M.J. Loeffelholz, Y.-W. Tang. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg. Microb. Infect.*, 9 (2020), pp. 747-756
  91. J.H. Soh, H.M. Chan, J.Y. Ying. Strategies for developing sensitive and specific nanoparticle-based lateral flow assays as point-of-care diagnostic device *Nano Today*, 30 (2020), Article 100831
  92. D. Lin, L. Liu, M. Zhang, Y. Hu, Q. Yang, J. Guo, Y. Dai, Y. Xu, Y. Cai, X. Chen, K. Huang, Z. Zhang Evaluations of serological test in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak

93. Meral Yüce, Elif Filiztekin, Korin Gasia Özkaya, COVID-19 diagnosis —A review of current methods, *Biosensors and Bioelectronics*, Volume 172, 2021, 112752, ISSN 0956-5663, <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>.
94. N. Okba, M. Muller, W. Li, C. Wang, C. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2020 (2020), 10.1101/2020.03.18.20038059. 03.18.20038059
95. M. Cevik, C. Bamford, A. Ho. COVID-19 pandemic – a focused review for clinicians. *Clin. Microbiol. Infect.* (2020), 10.1016/j.cmi.2020.04.023
96. B. Diao, K. Wen, Jian Chen, Y. Liu, Z. Yuan, C. Han, Jiahui Chen, Y. Pan, L. Chen, Y. Dan, J. Wang, Y. Chen, G. Deng, H. Zhou, Y. Wu. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. *medRxiv* 2020.3.7.20032524 (2020), 10.1101/2020.03.07.20032524
97. U.S. Food and Drug Administration. COVID-19 Resources for Health Professionals. 2020.
98. European Medicines Agency. COVID-19 Latest Updates. 2020.
99. Government of Canada. Clinical Management of Patients with COVID-19, Second Interim Guidance. 2020
100. National Institution of Health (NIH). Therapeutic Management COVID-19 Treatment Guidelines, COVID-19 Treatment Guidelines. 2020.
101. Ministry of National Health Services Regulations and Coordination. Clinical Management, Government of Pakistan. Guidelines for Covid19. 2020.
102. Ministry of Health. Saudi MoH Protocol for Adults Patients Suspected of/Confirmed with COVID-19 Supportive Care and Antiviral Treatment of Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. 2020.
103. The Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP). Interim Clinical Guidance for Adults with Suspected or Confirmed COVID-19 in Belgium. 2020.
104. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis Relatif à la Prise en Charge des cas Confirmés D'infection au Virus. 2020.
105. National Health Library and Knowledge Service, HSE. Covid-19 HSE Clinical Guidance and Evidence: Medication. 2020.

106. Agenzia Italiana del Farmaco. Emergenza COVID-19. 2020.
107. Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Guidelines for the Treatment of People with COVI-19 Disease. 2020.
108. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Medicamenteuze Behandeling voor Patiënten Met COVID-19 (Infectie Met SARS–CoV-2). 2020.
109. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). YNHHS Treatment Algorithm for Hospitalized Adults with Non–Severe COVID-19. 2020.
110. Government of India, Ministry of Health and Family Welfare, Directorate General of Health Services (EMR Division). Clinical Management Protocol: COVID-19. 2020.
111. Department of Disease Control. Corona Virus Disease (COVID-19). 2020.
112. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. 2020.
113. Chinese Pharmaceutical Association. Expert Consensus on Rational Drug Use in Clinical Practice for COVID-19. Expert Consensus on Rational Drug Use in Clinical Practice for COVID-19. 2020.
114. National Centre for Infectious Disease. Interim Treatment Guidelines for COVID-19. 2020.
115. National Health Commission and National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). Clinical Guideline. *Chin. Med. J.* 2020, 133, 1087–1095.
116. Eslami, G.; Mousaviasl, S.; Radmanesh, E.; Jelvay, S.; Bitaraf, S.; Simmons, B.; Wentzel, H.; Hill, A.; Sadeghi, A.; Freeman, J.; et al. The impact of sofosbuvir/daclatasvir or ribavirin in patients with severe COVID-19. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020, 75, 3366–3372.
117. Rahmani, H.; Davoudi-Monfared, E.; Nourian, A.; Khalili, H.; Hajizadeh, N.; Jalalabadi, N.Z.; Fazeli, M.R.; Ghazaeian, M.; Yekaninejad, M.S. Interferon  $\beta$ -1b in treatment of severe COVID-19, A randomized clinical trial. *Int. Immunopharmacol.* 2020, 88, 106903.
118. Landi, L.; Ravaglia, C.; Russo, E.; Cataleta, P.; Fusari, M.; Boschi, A.; Giannarelli, D.; Facondini, F.; Valentini, I.; Panzini, L.; et al. Blockage of

- interleukin-1 $\beta$  with canakinumab in patients with Covid-19. *Sci. Rep.* 2020, 10, 1–9.
119. Cao, Y.; Wei, J.; Zou, L.; Jiang, T.; Wang, G.; Chen, L.; Huang, L.; Meng, F.; Huanf, L.; Wang, N.; et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020, 146, 137–146.e3.
  120. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19—Interim WHO Solidarity Trial Results. *N. Engl. J. Med.* 2020, 284, 497–511.
  121. Jirjees, F.; Saad, A.K.; Al Hano, Z.; Hatahet, T.; Al Obaidi, H.; Dallal Bashi, Y.H. COVID-19 Treatment Guidelines: Do They Really Reflect Best Medical Practices to Manage the Pandemic? *Infect. Dis. Rep.* 2021, 13, 259-284. <https://doi.org/10.3390/idr13020029>
  122. Senanayake, S.L. Drug repurposing strategies for COVID-19. *Future Drug Discov.* 2020, 2, 6–8.
  123. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Treatment for COVID-19. 2020.
  124. Federal Ministry of Health and Nigeria Center for Disease Control. National Interim Guidelines for Clinical Management of COVID-19 and Surveillance Sop. 2020.
  125. Beigel, J.H.; Tomashek, K.M.; Dodd, L.E.; Mehta, A.K.; Zingman, B.S.; Kalil, A.C.; Hohmann, E.; Chu, H.Y.; Luetkemeyer, A.; Kline, S.; et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Final Report. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 1813–1826.
  126. Grein, J.; Ohmagari, N.; Shin, D.; Diaz, G.; Asperges, E.; Castagna, A.; Feldt, T.; Green, G.; Green, M.L.; Lescure, F.X.; et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 2327–2336
  127. World Health Organization. WHO Recommends against The Use of Remdesivir in COVID-19 Patients. 2020.
  128. Chan, K.S.; Lai, S.T.; Chu, C.M.; Tsui, E.; Tam, C.Y.; Wong, M.M.L.; Tse, M.W.; Que, T.L.; Peiris, J.S.M.; Sung, J.; et al. Treatment of severe acute respiratory

- syndrome with lopinavir/ritonavir: A multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med. J.* 2003, 9, 399–406
129. Yao, T.T.; Qian, J.D.; Zhu, W.Y.; Wang, Y.; Wang, G.Q. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J. Med. Virol.* 2020, 92, 556–563
  130. Cao, B.; Wang, Y.; Wen, D.; Liu, W.; Wang, J.; Fan, G.; Ruan, L.; Song, B.; Cai, Y.; Wei, M.; et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 1787–1799
  131. World Health Organization. Public Health Round-Up. 2020
  132. Johnson and Johnson. Lack of Evidence to Support Use of Darunavir-Based Treatments for SARS-CoV-2. 2020.
  133. Furuta, Y.; Komeno, T.; Nakamura, T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2017, 93, 449–463.
  134. U.S. National Library of Medicine Clinical Trial. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=remdesivir+&cntry=ES&state=&city=&dist=>
  135. Hung, I.F.N.; Lung, K.C.; Tso, E.Y.K.; Liu, R.; Chung, T.W.H.; Chu, M.Y.; Ng, Y.Y.; Lo, J.; Chan, J.; Tam, A.R.; et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19, an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020, 395, 1695–1704.
  136. Beigel, J.H.; Hayden, F.G. Influenza Therapeutics in Clinical Practice—Challenges and Recent Advances. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2020.
  137. Chiba, S. Effect of Early Oseltamivir on COVID-19-Suspected Outpatients without Hypoxia. *Oseltamivir* 2020, 1–15.
  138. Mehra, M.R.; Ruschitzka, F.; Patel, A.N. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19, a multinational registry analysis. *Lancet* 2020, 395, 1820.

139. Martinez, M.A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020, 64.
140. Mahase, E. Covid-19, WHO halts hydroxychloroquine trial to review links with increased mortality risk. *BMJ* 2020, 369, m2126.
141. Mahase, E. Hydroxychloroquine for covid-19, the end of the line? *BMJ* 2020, 369.
142. U.S. Food and Drug Administration. Letter Revoking EUA for Chloroquine Phosphate and Hydroxychloroquine Sulfate. 2020
143. Guérin, V.; Lévy, P.; Thomas, J.-L.; Lardenois, T.; Lacrosse, P.; Sarrazin, E.; de Andreis, N.R.; Wonner, M. Azithromycin and Hydroxychloroquine Accelerate Recovery of Outpatients with Mild/Moderate COVID-19. *Asian J. Med. Health* 2020, 18, 45–55.
144. Arshad, S.; Kilgore, P.; Chaudhry, Z.S.; Jacobsen, G.; Wang, D.D.; Huitsing, K.; Huitsing, K.; Brar, I.; Alangaden, G.J.; Ramesh, M.S.; et al. Henry Ford COVID-19 Task Force. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int. J. Infect Dis.* 2020, 97, 396–403.
145. Gao, J.; Tian, Z.; Yang, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends* 2020, 14, 72–73.
146. Molina, J.M.; Delaugerre, C.; Le Goff, J.; Mela-Lima, B.; Ponscarne, D.; Goldwirt, L.; de Castro, N. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med. Mal. Infect.* 2020, 50, 384.
147. Schrezenmeier, E.; Dörner, T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: Implications for rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020, 16, 155–166
148. World Health Organization. Targeted Update: Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment of COVID-19. 2020

149. United Arab Emirates Ministry of Health and Prevention, Government of Dubai, Dubai Health Authority, Department of Health. National Guidelines for Clinical Management and Treatment of COVID-19, 2020, 19(V4): 1–61
150. Furst, D.E. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus* 1996, 5, S11–S15.
151. Rismanbaf, A.; Zarei, S. Liver and Kidney Injuries in COVID-19 and Their Effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. *Arch. Acad. Emerg. Med.* 2020, 8, e17.
152. Wiersinga, W.J.; Rhodes, A.; Cheng, A.C.; Peacock, S.J.; Prescott, H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020, 324, 782–793.
153. The Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19-Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 2020, 384, 693–704.
154. Corral-Gudino, L.; Bahamonde, A.; Arnaiz-Revillas, F.; Barquero, J.G.; Abadía-Otero, J.; García-Ibarbia, C.; Mora, V.; Hernández, A.C.; Hernández, J.L.; López-Muñiz, G.; et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *MedRxiv* 2020.
155. Singh, A.K.; Majumdar, S.; Singh, R.; Misra, A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician’s perspective. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020, 14, 971–978.
156. Fernández-Cruz, A.; Ruiz-Antorán, B.; Muñoz-Rubio, E.; Sancho-López, A.; Callejas-Díaz, A.; Avendaño-Solá, C.; Ramos-Martínez, A. The Right Time for Steroids in COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020.
157. Ye, Z.; Wang, Y.; Colunga-Lozano, L.E.; Prasad, M.; Tangamornsuksan, W.; Rochweg, B.; Yao, L.; Motaghi, S.; Couban, R.J.; Ghadimi, M.; et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020, 192, E756–E767
158. Xu, K.; Chen, Y.; Yuan, J.; Yi, P.; Ding, C.; Wu, W.; Li, Y.; Ni, Q.; Zou, R.; Li, X.; et al. Factors Associated with Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020, 71, 799–806.



159. Dellinger, R.P.; Levy, M.M.; Carlet, J.M.; Bion, J.; Parker, M.M.; Jaeschke, R.; Reinhart, K.; Angus, D.C.; Brun-Buisson, C.; Beale, R.; et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008, 34, 17–60.
160. Spoelhof, B.; Ray, S.D. Corticosteroids. In *Encyclopedia of Toxicology*, 3rd ed.; Academic Press: Amsterdam, The Netherlands, 2014; Volume 1, pp. 1038–1042
161. Fauci, A.S.; Rosenberg, S.A.; Sherwin, S.A. Immunomodulators in clinical medicine. *Ann. Intern. Med.* 1987, 106, 421–433
162. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Tratamientos Disponibles Sujetos a Condiciones Especiales de Acceso Para el Manejo de la Infección Respiratoria por SARS-CoV-2-Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.* 2020.
163. Della-Torre, E.; Campochiaro, C.; Cavalli, G.; De Luca, G.; Napolitano, A.; La Marca, S.; Boffini, N.; Da Prat, V.; Di Terlizzi, G.; Lanzillotta, M.; et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: An open-label cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2020, 79, 1277–1285
164. Gritti, G.; Raimondi, F.; Ripamonti, D.; Riva, I.; Landi, F.; Alborghetti, L.; Frigeni, M.; Damiani, M.; Micò, C.; Faggioli, S.; et al. IL-6 Signalling Pathway Inactivation with Siltuximab in Patients with COVID-19 Respiratory Failure: An Observational Cohort Study. *Medrxiv* 2020
165. Caracciolo, M.; Macheda, S.; Labate, D.; Tescione, M.; La Scala, S.; Vadalà, E.; Squillaci, R.; D'Aleo, F.; Morabito, A.; Garreffa, C.; et al. Case Report: Canakinumab for the Treatment of a Patient with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front. Immunol.* 2020, 11.
166. Cavalli, G.; De Luca, G.; Campochiaro, C.; Della-Torre, E.; Ripa, M.; Canetti, D.; Oltolini, C.; Castiglioni, B.; Din, C.T.; Boffini, N.; et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020, 2, e325–e331.

167. Bronte, V.; Ugel, S.; Tinazzi, E.; Vella, A.; De Sanctis, F.; Canè, S.; Batani, V.; Trovato, R.; Fiore, A.; Petrova, V.; et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in severe COVID-19 patients. *J. Clin. Investig.* 2020.
168. Acharya, D.; Liu, G.; Gack, M.U. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2020, 20, 397–398
169. Hadjadj, J.; Yatim, N.; Barnabei, L.; Corneau, A.; Boussier, J.; Smith, N.; Péré, H.; Charbit, B.; Bondet, V.; Chenevier-Gobeaux, C.; et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020, 369, 718–724.
170. Zhan, Y.; Zhu, L.; Hou, Z.; Liu, F.; Song, P.; Qiu, F.; Wang, X.; Zou, X.; Wan, D.; et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host. Microbe* 2020, 28, 455–464.e2.
171. Aricò, E.; Bracci, L.; Castiello, L.; Gessani, S.; Belardelli, F. Are we fully exploiting type I Interferons in today's fight against COVID-19 pandemic? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020, 54, 43–50.
172. Zhang, Q.; Bastard, P.; Liu, Z.; Le Pen, J.; Moncada-Velez, M.; Chen, J.; Ogishi, M.; Sabli, I.K.D.; Hodeib, S.; Korol, C.; et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020, 370.
173. Zhou, Q.; Chen, V.; Shannon, C.P.; Wei, X.S.; Xiang, X.; Wang, X.; Wang, Z.H.; Tebbutt, S.J.; Kollmann, T.R.; Fish, E.N. Interferon- $\alpha$ 2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020, 11, 1061.
174. Manohar, P.; Loh, B.; Nachimuthu, R.; Hua, X.; Welburn, S.C.; Leptihn, S. Secondary Bacterial Infections in Patients with Viral Pneumonia. *Front. Med.* 2020, 7, 420.
175. Gautret, P.; Lagier, J.C.; Parola, P.; Hoang, V.T.; Meddeb, L.; Mailhe, M.; Doudier, B.; Courjon, J.; Giordanengo, V.; Vieira, V.E.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19, results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020, 56, 105949
176. World Health Organization. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection (SARI) when COVID-19 Disease Is Suspected. Interim guidance.

177. Helms, J.; Tacquard, C.; Severac, F.; Leonard-Lorant, I.; Ohana, M.; Delabranche, X.; Merdji, H.; Clere-Jehl, R.; Schenck, M.; Gandet, F.F.; et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020, 46, 1089–1110
178. Drugs.com, Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. 2021
179. Francis AI, Ghany S, Gilkes T, et al. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions *Postgraduate Medical Journal* 2022;98:389-394
180. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603–15.doi:10.1056/NEJMoa2034577
181. Umakanthan S, Chattu VK, Ranade AV, et al. A rapid review of recent advances in diagnosis, treatment and vaccination for COVID-19. *AIMS Public Health* 2021;8:137–53.doi:10.3934/publichealth.2021011
182. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 — preliminary report. *N Engl J Med Overseas Ed* 2020;383:1920–31
183. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99–111.doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1
184. Onyeaka H, Al-Sharify ZT, Ghadhban MY, et al. A review on the advancements in the development of vaccines to combat coronavirus disease 2019. *Clin Exp Vaccine Res* 2021;10:6.doi:10.7774/cevr.2021.10.1.6
185. Knoll MD, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *The Lancet* 2021;397:72–4
186. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:2187–201
187. Katrukha, I. A. (2013). Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Moscow)*, 78(13), 1447–1465. doi:10.1134/s0006297913130063

188. Ohtsuki I, Maruyama K, and Ebashi S (1986) Regulatory and cytoskeletal proteins of vertebrate skeletal muscle. *Adv. Protein Chem.*38: 1–67.
189. Takeda S. Crystal structure of troponin and the molecular mechanism of muscle regulation. *J Electron Microsc (Tokyo)*. 2005;54 Suppl 1:i35-41. doi: 10.1093/jmicro/54.suppl\_1.i35. PMID: 16157639.
190. Li M X, Spyrapopoulos L, and Sykes B D (1999) Binding of cardiac troponin-I147-163 induces a structural opening in human cardiac troponin-C. *Biochemistry* 38: 8289–8298
191. Syska H, Wilkinson J M, Grand R J, and Perry S V (1976) The relationship between biological activity and primary structure of troponin I from white skeletal muscle of the rabbit. *Biochem. J.* 153: 375–387.
192. Bhavsar, P. K., Brand, N. J., Yacoub, M. H., and Barton, P. J. (1996) *Genomics*, 35, 1123.
193. Mesnard, L., Logeart, D., Taviaux, S., Diriong, S., Mercadier, J. J., and Samson, F. (1995) *Circ. Res.*, 76, 687692.
194. Farza, H., Townsend, P. J., Carrier, L., Barton, P. J., Mesnard, L., Bahrend, E., Forissier, J. F., Fiszman, M., Yacoub, M. H., and Schwartz, K. (1998) *J. Mol. Cell Cardiol.*, 30, 12471253.
195. Cummins, B., Auckland, M. L., and Cummins, P. (1987) *Am. Heart J.*, 113, 13331344.
196. Καρδιολογία, Τούσουλης Δημήτριος
197. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054
198. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–8
199. Li YQ, Wang SJ, Wang CX, Gao DF, Ding KN, Niu XL. Effect of peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  agonist on angiotensin converting enzyme 2

- mRNA expression in monocyte-derived macrophages of essential hypertensive patients. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2012; 34: 379-383
200. T.Y. Xiong, S. Redwood, B. Prendergast, M. Chen Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications *Eur Heart J* (2020)
  201. B. Li, J. Yang, F. Zhao, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China *Clin Res Cardiol* (2020)
  202. Manish Bansal, Cardiovascular disease and COVID-19, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Volume 14, Issue 3, 2020, Pages 247-250
  203. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98: 209-218
  204. Battle D, Soler MJ, Sparks MA et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 1380-1383
  205. Diao B, Wang C, Wang R et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *MedRxiv* 2020.doi: 10.1101/ 2020.03.04.20031120v4
  206. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L et al; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14
  207. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med* 2020; 382: e60
  208. Wu Y, Wang T, Guo C et al. Plasminogen improves lung lesions and hypoxemia in patients with COVID-19. *QJM* 2020; 113: 539-545
  209. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 525: 135-140
  210. Fraga-Silva RA, Sorg BS, Wankhede M et al. ACE2 activation promotes antithrombotic activity. *Mol Med* 2010; 16: 210-215
  211. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531–538.

212. Yang, J. K. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet. Med.* 23, 623–628 (2006).
213. Wu, L., Girgis, C. M. & Cheung, N. W. COVID-19 and diabetes: insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clin. Endocrinol.* 93, 390–393 (2020).
214. Pal, R., Banerjee, M., Yadav, U. & Bhattacharjee, S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review of literature. *Diabetes Metab. Syndr.* 14, 1563–1569 (2020).
215. Patel VB, Mori J, McLean BA et al. ACE2 deficiency worsens epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in response to diet-induced obesity. *Diabetes* 2016; 65:
216. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;26(368):m1091.
217. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms Gregorio Tersalvi, MD, Marco Vicenzi, MD, Davide Calabretta, MD, Luigi Biasco, MD, PhD, Giovanni Pedrazzini, M and Dario Winterton, MD
218. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J Infect* 2020;80:607–13.