

Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου
Σχολή Οικονομικών Επιστημών
και Διοίκησης

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Πολιτική Υγείας και Σχεδιασμός Υπηρεσιών Υγείας

Μεταπτυχιακή Διατριβή



**Συσχέτιση Μεταξύ των Τιμών Ct και της Συμπτωματολογίας Ασθενών οι Οποίοι Έχουν
Προσβληθεί από τον Κορωνοϊό SARS-CoV-2**

Έλενα Μαλτέζου

Επιβλέπων Καθηγητής
Δρ. Ελπιδοφόρος Σ. Σωτηριάδης

Ιανουάριος 2022

Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου
Σχολή Οικονομικών Επιστημών
και Διοίκησης

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Πολιτική Υγείας και Σχεδιασμός Υπηρεσιών Υγείας

Μεταπτυχιακή Διατριβή

Συσχέτιση Μεταξύ των Τιμών Ct και της Συμπτωματολογίας Ασθενών οι Οποίοι Έχουν Προσβληθεί από τον Κορωνοϊό SARS-CoV-2

Έλενα Μαλτέζου

Επιβλέπων Καθηγητής Δρ. Ελπιδοφόρος Σ. Σωτηριάδης

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή υποβλήθηκε προς μερική εκπλήρωση των απαιτήσεων για απόκτηση μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών στην Πολιτική Υγείας και Σχεδιασμό Υπηρεσιών Υγείας από τη Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου.

Ιανουάριος 2022

Περίληψη

Εδώ και δύο χρόνια περίπου η πανδημία COVID-19 ταλαιπωρεί την ανθρωπότητα με τα υγειονομικά συστήματα ανά τον κόσμο να επιβαρύνονται και να έρχονται αντιμέτωπα με πρωτοφανείς συνθήκες. Η μεγάλη μεταδοτικότητα του ιού, τα υψηλά ποσοστά θανάτου σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με υποκείμενα νοσήματα σε συνδυασμό με την έλλειψη ειδικών αντιϊκών φαρμάκων και εμβολίων για την καταπολέμηση του, επέβαλαν τη λήψη δραστικών μέτρων κοινωνικής απομόνωσης και καθολικής απαγόρευσης κυκλοφορίας σε πολλές χώρες. Ένα από τα βασικά ερωτήματα που απασχόλησε την επιστημονική κοινότητα είναι κατά πόσο υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του έμμεσου δείκτη για το ιϊκό φορτίο – Cycle threshold (Ct) - και του επιπέδου νοσηρότητας των ανθρώπων με θετικό δείγμα. Η τιμή Ct θα μπορούσε να βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας να αναγνωρίζουν ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για σοβαρή νόσο από COVID-19 και επιπρόσθετα ο δείκτης αυτός θα μπορούσε να είναι ενδεικτικός του βαθμού νοσηρότητας. Συνεπώς τα άτομα με αυξημένο δείκτη Ct θα μπορούσαν να λαμβάνουν επιπλέον θεραπευτικές παρεμβάσεις με στόχο την αποτροπή σοβαρότερων επιπλοκών. Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη στην οποία συμπεριελήφθησαν ασθενείς και προσωπικό (n = 434) του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας με θετικό δείγμα από το Φεβρουάριο (2021) μέχρι τον Ιούλιο (2021). Καταγράφηκαν δεδομένα όπως είναι το φύλο, η ηλικία, ο έμμεσος δείκτης (Ct) για το ιϊκό φορτίο, τα υποκείμενα νοσήματα, οι ημέρες νοσηλείας, η πιθανότητα νοσηλείας στις ΜΕΘ, η πιθανή διασωλήνωση, η έκβαση, η ομάδα αίματος, και ο Δείκτης Μάζας Σώματος. Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν σαφή προτίμηση του ιού στο ανδρικό φύλο με τον μέσο όρο των ημερών νοσηλείας τους να κυμαίνεται στις 8. Οι περισσότεροι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς να είναι απαραίτητη η διασωλήνωση ή η περίθαλψη τους στις ΜΕΘ. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 52 έτη και ο έμμεσος δείκτης (Ct) για το ιϊκό φορτίο ήταν αρκετά υψηλός. Οι περισσότεροι είχαν ως αρχικό σύμπτωμα την πνευμονία και ως υποκείμενο νόσημα την αρτηριακή πίεση. Από την έρευνα προέκυψε ότι καθώς αυξάνεται η ηλικία των συμμετεχόντων παρατηρείται αύξηση του έμμεσου δείκτη ιϊκού φορτίου. Παρόμοια συμπεράσματα έχουν εξαχθεί και για τους ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στις ΜΕΘ με τον μέσο όρο όμως των ημερών νοσηλείας τους να κυμαίνεται στις 23 ημέρες. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν υπέρβαροι και είχαν μέση ηλικία 63 έτη.

For almost two years now, the COVID-19 pandemic has plagued humanity, with health systems around the world struggling to cope with unprecedented conditions. The high transmissibility of the virus, the high rates of death in elder people with comorbidities combined with the lack of specific antiviral drugs and vaccines to fight back necessitated the taking of drastic measures of social isolation and a total ban on circulation in many countries worldwide. One of the key questions that the scientific community was asked to answer was whether there is a correlation between the indirect marker of the viral load –Cycle threshold (Ct) – and the morbidity level of people with a positive sample. The Ct value could help health professionals identify high risk patients with severe COVID-19 disease and in addition this marker could be indicative of the morbidity level. Therefore, people with a low Ct value could receive additional therapeutic interventions in order to prevent more serious complications. In the present study, a retrospective study was performed which included patients and staff (n = 434) of the Nicosia General Hospital having a positive sample from February (2021) to July (2021). Data was recorded such as gender, age, indirect marker for viral load (Ct), comorbidities, days of hospitalization, possibility of ICU hospitalization, possible intubation, blood type and Body Mass Index. The results highlight a clear preference of the corona virus in men with a mean number of 8 days of hospital stay. Most patients recovered without the need for intubation or ICU care. The mean age of the participants was 52 years and the indirect marker for viral load (Ct) was quite high. The majority had pneumonia as an initial symptom and high blood pressure as a comorbidity. The research results show that as the age of the participants increases, there is an increase in the indirect marker of the viral load (Ct). Similar conclusions have been drawn for patients admitted to the ICU, with a mean number of 23 days of hospital stay. Most patients were overweight and had a mean age of 63 years.

*«Αφιερωμένο σε 'σένα γιε μου...
μη σταματήσεις να ονειρεύεσαι»*

Θερμές ευχαριστίες προς τους συναδέλφους μου, της ομάδας COVID του Μικροβιολογικού Τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας, με τους οποίους αναλάβαμε από την πρώτη στιγμή τη διενέργεια της μοριακής εξέτασης COVID-19 και οι οποίοι με μόχθο και αυτοθυσία προσφέρουν μέχρι σήμερα τις υπηρεσίες τους τόσο στους ασθενείς όσο και στο προσωπικό του Νοσοκομείου. Επίσης ευχαριστώ τη διοίκηση του Γ. Ν. Λευκωσίας, τους Δρ. Λάκη Παλάζη (Υπεύθυνος ΚΕΘ) και Δρ. Δέσπω Πιερίδου (Διευθύντρια Μικροβιολογικού Τμήματος, Γ. Ν. Λευκωσίας) για τη χορήγηση άδειας για πρόσβαση στα δεδομένα των ασθενών.

Περιεχόμενα

Περίληψη	iv
Abstract	v
Περιεχόμενα	vii
Κατάλογος Σχημάτων / Διαγραμμάτων	viii
Κατάλογος Πινάκων	ix
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια	x
1 Εισαγωγή	1
1.1 Ταξινόμηση ιού – Ιστορική Αναδρομή	2
1.2 Παράγοντες που Αυξάνουν τη Βαρύτητα της Νόσου	5
1.2.1 Κορωνοϊός – Ηλικία	5
1.2.2 Κορωνοϊός – Φύλο	7
1.2.3 Κορωνοϊός – Κάπνισμα	10
1.2.4 Κορωνοϊός - Υποκείμενα Νοσήματα	13
1.2.5 Κορωνοϊός - Ομάδα Αίματος	15
1.2.6 Κορωνοϊός – Τιμή Ct	16
2 Ερευνητικό Μέρος	19
2.1 Σκοπός	19
2.2 Υλικό και Μέθοδος	20
2.3 Στατιστική Ανάλυση	21
3 Αποτελέσματα – Συζήτηση	22
3.1 Γενικός Πληθυσμός	22
3.2 Ασθενείς ΜΕΘ	28
3.3 Περιορισμοί Μελέτης	34
4 Συμπεράσματα	35
4.1 Συμπεράσματα και Πολιτική Υγείας	37
Βιβλιογραφικές αναφορές	38

Κατάλογος Σχημάτων / Διαγραμμάτων

Σχήμα 1	Η απεικόνιση ενός κορωνοϊού στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	1
Σχήμα 2	Σχηματικό διάγραμμα της προέλευσης των κορωνοϊών SARS-CoV-1, MERS-CoV και SARS-CoV-2	4
Σχήμα 3	Σχηματική αναπαράσταση των επιδράσεων από τους υποδοχείς του αρυλικού υδρογονάνθρακα (AHRs)	11
Διάγραμμα 1	Ηλικία	23
Διάγραμμα 2	Ο έμμεσος δείκτης για το ιϊκό φορτίο (Ct)	24
Διάγραμμα 3	Αριθμός ημερών νοσηλείας	24
Διάγραμμα 4	Ηλικία των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ	29
Διάγραμμα 5	Ο έμμεσος δείκτης για το ιϊκό φορτίο (Ct) των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ	30
Διάγραμμα 6	Αριθμός ημερών νοσηλείας των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ	30

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1	Γενικά στοιχεία των συμμετεχόντων	23
Πίνακας 2	Αρχικά συμπτώματα	25
Πίνακας 3	Υποκείμενο νόσημα	25
Πίνακας 4	Έλεγχος συσχέτισης Pearson μεταξύ της ηλικία των συμμετεχόντων και του έμμεσου δείκτη για το ιικό φορτίο (Ct)	26
Πίνακας 5	Κύρια στατιστικά μέτρα ανάμεσα στην ηλικία κα στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο (Ct)	26
Πίνακας 6	Έλεγχος συσχέτισης Pearson μεταξύ των ημερών νοσηλείας των συμμετεχόντων και του έμμεσου δείκτη για το ιικό φορτίο (Ct)	27
Πίνακας 7	Έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο (Ct) και στην έκβαση ασθένειας	27
Πίνακας 8	Έλεγχος ANOVA ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο (Ct) και στην ομάδα αίματος των συμμετεχόντων	28
Πίνακας 9	Γενικά στοιχεία ασθενών σε ΜΕΘ	28
Πίνακας 10	Αρχικά συμπτώματα	31
Πίνακας 11	Υποκείμενα νοσήματα ασθενών που εισήλθαν στις ΜΕΘ	31
Πίνακας 12	Έλεγχος συσχέτισης Pearson ανάμεσα στην ηλικία και στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο (Ct) των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ	32
Πίνακας 13	Έλεγχος συσχέτισης Pearson ανάμεσα στις ημέρες νοσηλείας και στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ	32
Πίνακας 14	Έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο (Ct) και στην έκβαση ασθένειας για τους ασθενείς που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ	33
Πίνακας 15	Έλεγχος ANOVA ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη ιικό φορτίο και στον Δείκτη Μάζας Σώματος	33
Πίνακας 16	Έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο (Ct) και στο φύλο για τους ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στις ΜΕΘ	34
Πίνακας 17	Έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα ανάμεσα στην εισαγωγή ή μη στην ΜΕΘ και στην τιμή που λαμβάνει η μεταβλητή Ct.	34

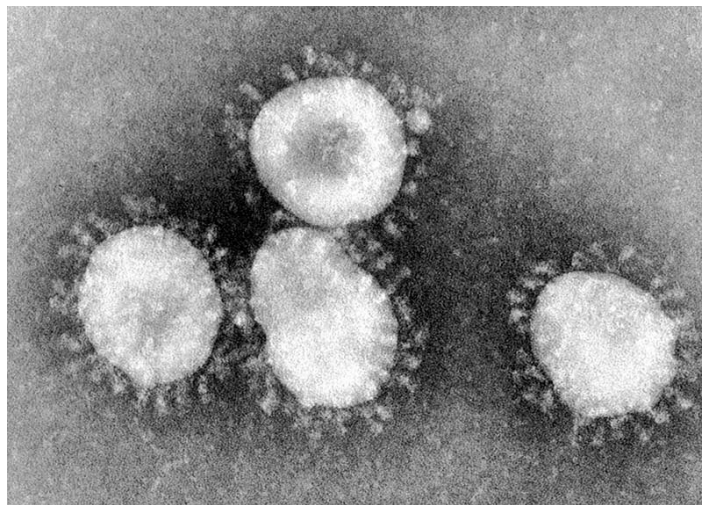
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ACE2	Angiotensin Converting Enzyme 2, Μετατρεπτικό Ένζυμο της Αγγειοτενσίνης 2
CDC	Center for Disease Control and Prevention, Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νόσων
CFR	Case Fatality Ratio, Ποσοστό % θνητότητας ανά επιβεβαιωμένο περιστατικό
COVID-19	Corona Virus Disease-19, Νόσος από Κορωνοϊό-19
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome – Corona Virus, Κορωνοϊός που προκαλεί Αναπνευστικό Σύνδρομο της Μέσης Ανατολής
RNA	Ribonucleic Acid, Ριβονουκλεϊκό Οξύ
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome, Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο
SARS-CoV-1	SARS-Corona Virus-1, Κορωνοϊός που προκαλεί Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο τύπου 1
SARS-CoV-2	SARS-Corona Virus-2, Κορωνοϊός που προκαλεί Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο τύπου 2
SD	Standard Deviation, Σταθερά απόκλιση

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Στα τέλη Δεκεμβρίου του 2019, στην πόλη Γιουχάν της επαρχίας Χουμπέι στην Κίνα, ξέσπασε επιδημία πνευμονίας. Τις πρώτες μέρες του 2020 οι κινεζικές αρχές διαπίστωσαν ότι αιτία της επιδημίας ήταν ένας νέος κορωνοϊός, που μέχρι εκείνη τη στιγμή δεν είχε προσβάλει τον άνθρωπο. Πρόκειται για έναν νέο τύπο ιού από την οικογένεια των κορωνοϊών, οι οποίοι είναι εδώ και πολλά χρόνια γνωστοί στην ιατρική κοινότητα. Η ονομασία τους προέρχεται από τη χαρακτηριστική εμφάνισή τους στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, όπου διακρίνονται εξογκώματα περιμετρικά των υλικών σωματιδίων σαν στέμμα, το οποίο στα λατινικά λέγεται «κορόνα» (λατινικά: corona) (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Η απεικόνιση ενός κορωνοϊού στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο © CDC/Dr Fred Murphy.¹

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ονόμασε το νέο ιό SARS-CoV-2 και τη νόσο που προκαλεί στους ανθρώπους COVID-19 που χαρακτηρίζεται από σοβαρή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Η ονομασία SARS-CoV-2 προέκυψε σε αντιδιαστολή με τον ιό SARS-CoV-1 της οικογένειας των κορωνοϊών ο οποίος προκαλούσε τη νόσο SARS. Ο νέος ιός έφερε σημαντικές ομοιότητες με τον SARS-CoV-1, τον οποίο η ανθρωπότητα κατάφερε με δυσκολία να νικήσει το 2003. Το ακρωνύμιο SARS σημαίνει Severe Acute

Respiratory Syndrome, δηλαδή Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο, το SARS-CoV-2 σημαίνει SARS-CoronaVirus-2 δηλαδή Κορωνοϊός Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού Συνδρόμου τύπου 2, και η κλινική νόσος COVID-19 σημαίνει CoronaVirus Disease που εμφανίστηκε το έτος 2019.² Ο Οργανισμός κήρυξε πανδημία, αφού ο ιός έχει πλέον εξαπλωθεί σε δεκάδες χώρες του κόσμου -ανάμεσά τους και την Κύπρο- με δεκάδες χιλιάδες κρούσματα και θανατηφόρα περιστατικά. Ο ιός φαίνεται πως μεταδίδεται εύκολα από άτομο σε άτομο και εξαπλώνεται ραγδαία, προσβάλλοντας άτομα κάθε ηλικίας. Εξαιτίας του γεγονότος ότι ο ιός είναι πρωτοεμφανιζόμενος, οι διεθνείς οργανισμοί Υγείας διαθέτουν λίγες πληροφορίες για τη συμπεριφορά του. Η σχετική έρευνα είναι σε εξέλιξη παράλληλα με την πανδημία, με στόχο να αναπτυχθούν το συντομότερο δυνατό προληπτικά και θεραπευτικά μέσα ενάντια στον ιό. Με τα σημερινά δεδομένα, δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τη νόσο COVID-19. Οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται κατά περίπτωση είναι υποστηρικτικές και έχουν στόχο να αποτρέψουν σοβαρές επιπλοκές. Τέτοιου είδους θεραπεία αποτελεί η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων η οποία ενδείκνυται για ασθενείς που δεν χρειάζονται υποστήριξη με οξυγόνο αλλά έχουν παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο όπως: γήρανση, παχυσαρκία, χρόνια νεφρική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, ανοσοκαταστολή, καρδιαγγειακή νόσο, υπέρταση και χρόνια αναπνευστικά προβλήματα.

1.1 Ταξινόμηση ιού - Ιστορική Αναδρομή

Οι κορωνοϊοί διαπιστώνονται σε παγκόσμια κλίμακα να προσβάλλουν τόσο ανθρώπους όσο και άλλα θηλαστικά, όσο και πτηνά. Ταξινομούνται στην υπο-οικογένεια των Ορθοκορωνοϊών (τάξη: Nidovirales, υποτάξη: Coronidovirineae, οικογένεια: Coronaviridae). Οι κορωνοϊοί μπορούν να ταξινομηθούν σε 4 γένη, τα α-/β-/γ-/δ-κορωνοϊοί. Τα γένη α- και β-κορωνοϊοί προσβάλλουν θηλαστικά, ενώ τα γ- και δ-κορωνοϊοί πρωταρχικά προσβάλλουν πτηνά.³

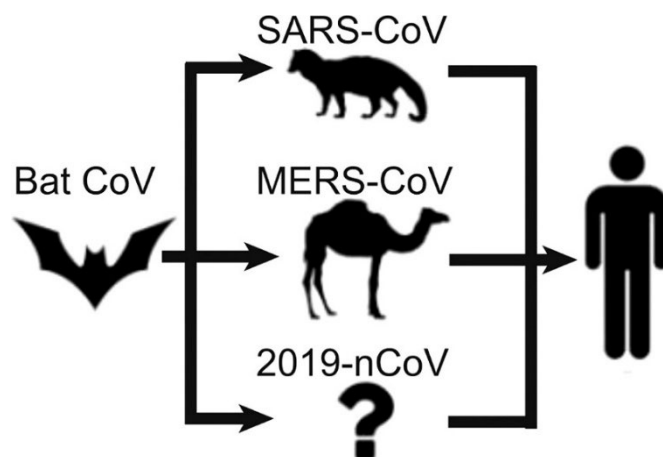
Οι κορωνοϊοί είναι μία οικογένεια που περιλαμβάνει εκατοντάδες διαφορετικούς ιούς. Οι περισσότεροι από αυτούς επηρεάζουν διάφορα ζώα, όπως οι νυχτερίδες, οι κότες, οι καμήλες και οι γάτες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ένας από τους παραπάνω ιούς μπορεί να μεταλλαχθεί έτσι ώστε να μπορεί να μεταδοθεί και σε άλλα είδη. Ο πρώτος κορωνοϊός ανακαλύφθηκε στις κότες τη δεκαετία του 1930. Από τότε πέρασαν σχεδόν 30 χρόνια μέχρι να ταυτοποιηθεί ο πρώτος κορωνοϊός σε άνθρωπο ασθενή. Σήμερα, γνωρίζουμε 7 είδη κορωνοϊών που έχουν την ικανότητα να προκαλούν λοιμώξεις σε ανθρώπους. Από

αυτούς, οι 4 είναι ενδημικοί (δηλαδή επηρεάζουν συνήθως συγκεκριμένες ομάδες ατόμων σε μία περιοχή) και προκαλούν ήπια νόσηση, ενώ οι υπόλοιποι 3 προκαλούν σοβαρότερες λοιμώξεις και είναι δυνητικά απειλητικοί για τη ζωή. Οι κορωνοϊοί έχουν εξαπλωθεί σε όλες τις χώρες του κόσμου και ευθύνονται για περίπου το 10-15% των περιστατικών κοινού κρυολογήματος, κυρίως κατά τους χειμερινούς μήνες. Οι κορωνοϊοί που προκαλούν ήπια ή μέτρια συμπτώματα στον άνθρωπο είναι οι 229E, OC43, NL63 και HKU1.

Οι πρώτοι κορωνοϊοί που διαπιστώθηκε ότι έχουν την ικανότητα να προκαλούν νόσηση στον άνθρωπο ήταν οι 229E και OC43. Οι δύο παραπάνω ιοί προκαλούν κοινό κρυολόγημα και σπάνια προκαλούν σοβαρή νόσηση. Συνήθως συνυπάρχουν με άλλες αναπνευστικές παθήσεις στον ίδιο ασθενή. Το 2004, ανιχνεύθηκε για πρώτη φορά ο ιός NL63 σε ένα βρέφος που έπασχε από βρογχιολίτιδα (μία λοίμωξη του κατωτέρου αναπνευστικού) στην Ολλανδία. Ο ιός προφανώς κυκλοφορούσε εδώ και αρκετά χρόνια, ωστόσο αυτή ήταν η πρώτη φορά που ανιχνεύθηκε σε άνθρωπο. Ένα χρόνο αργότερα, στο Χονγκ Κονγκ ανακαλύφθηκε ένας ακόμα κορωνοϊός, αυτή τη φορά σε έναν ηλικιωμένο ασθενή με πνευμονία. Ο ιός αυτός ονομάστηκε HKU1 και έκτοτε έχει επιβεβαιωθεί ότι κυκλοφορεί σε αρκετές χώρες παγκοσμίως.

Ωστόσο, υπάρχουν και κορωνοϊοί που προκαλούν σοβαρότερη νόσηση. Για παράδειγμα ο ιός SARS-CoV που προκαλούσε τη νόσο SARS. Ο ιός αυτός παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το Νοέμβριο του 2002, ωστόσο τα αίτια της επιδημίας που προκάλεσε αποκαλύφθηκαν το 2003 όταν το National Microbiology Laboratory του Καναδά κατάφερε να αναλύσει το γονιδίωμα του ιού. Η επιδημία του SARS έχει αρκετές ομοιότητες με την πανδημία του COVID-19 που αντιμετωπίζουμε σήμερα. Ο ιός SARS-CoV προκαλούσε σοβαρότερη νόσηση σε ηλικιωμένους ασθενείς ενώ τα συμπτώματά του περιελάμβαναν πυρετό, βήχα, μυαλγίες και πονόλαιμο. Ωστόσο, τα ποσοστά θνησιμότητας του SARS ήταν πολύ υψηλότερα σε σχέση με τον COVID-19. Από το 2002 μέχρι το 2014, κατέληξαν συνολικά 774 άτομα. Δέκα χρόνια αργότερα, το 2012, εμφανίστηκε μία νέα επιδημία από έναν άλλο κορωνοϊό, τον MERS-CoV. Η πρώτη περιστατικό του MERS παρατηρήθηκε στη Σαουδική Αραβία. Ο ιός αυτός προκάλεσε δύο ακόμα εξάρσεις: μία στη Νότια Κορέα το 2015 και μία στη Σαουδική Αραβία το 2018. Περιστασιακά παρατηρούνται μικρές επιδημίες του MERS, ωστόσο αυτές περιορίζονται άμεσα.⁴

Γονιδιακές αναλύσεις του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2 έδειξαν ότι διέθετε τυπικά χαρακτηριστικά ιού της οικογένειας των κορωνοϊών. Ανήκει στην γενεαλογία των βήτα-κορωνοϊών.⁵ Νωρίς στην πορεία της επιδημίας στην Κίνα, επιστήμονες κατάφεραν να συλλέξουν ολοκληρωμένη τη γενετική αλληλουχία από ασθενείς προσβεβλημένους με SARS-CoV-2. Το γονιδίωμα αυτό διέθετε 79,5% ταυτόσημη αλληλουχία με τον SARS-CoV-1. Προφανώς ο νέος ιός προήλθε από τον SARS-CoV-1 και θεωρείται ένας νέος βήτα-κορωνοϊός που προσβάλλει τον άνθρωπο.⁶ Οι επιστήμονες ανέλυσαν τη πλήρη αλληλουχία γονιδιώματος του SARS-CoV-2 συγκριτικά με άλλα διαθέσιμα γονιδιώματα από άλλους βήτα-κορωνοϊούς. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν τη στενή συσχέτιση του νέου ιού με τον αντίστοιχο κορωνοϊό BatCov RaTG13 που προκαλεί σύνδρομο όμοιο με SARS στις νυχτερίδες με ταυτοποίηση που πλησιάζει το 96%. Οι μελέτες αυτές υποδεικνύουν ότι ο ιός SARS-CoV-2 πιθανά να προέρχεται από τις νυχτερίδες και σταδιακά να εξελίχθηκε από τον κορωνοϊό των νυχτερίδων RaTG13 (Σχήμα 2).^{6, 7}



Σχήμα 2. Σχηματικό διάγραμμα της προέλευσης των κορωνοϊών SARS-CoV-1, MERS-CoV και SARS-CoV-2.⁷

Ο ιός SARS-CoV-2 μεταδίδεται εύκολα από άνθρωπο σε άνθρωπο και έτσι διαδόθηκε γρήγορα σε όλες τις ηπείρους και τα κράτη. Στην επακόλουθη πανδημία COVID-19, μέχρι σήμερα 258,164,425 άτομα έχουν μολυνθεί και 5,166,192 έχουν χάσει τη ζωή τους.⁸ Ως αναδυόμενη επείγουσα οξεία νόσος του αναπνευστικού, η COVID-19 μεταδίδεται πρώτιστα διαμέσου της αναπνευστικής οδού, με σταγονίδια, αναπνευστικές εκκρίσεις και άμεση επαφή.⁹ Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι ο ιός έχει απομονωθεί στο αίμα και στα κόπρανα, υποδεικνύοντας την πιθανότητα πολλαπλών οδών μετάδοσης, κάτι που ωστόσο χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.¹⁰ Τα υπάρχοντα στοιχεία υποδεικνύουν μία περίοδο μετάδοσης κυμαινόμενη από μία έως δεκατέσσερις ημέρες, με τις περισσότερες

περιπτώσεις να είναι μεταξύ τριών και επτά ημερών. Ο ιός είναι εξαιρετικά μεταδιδόμενος στους ανθρώπους και προκαλεί σοβαρά προβλήματα ιδίως στους ηλικιωμένους και σε άτομα με υποκείμενα χρόνια νοσήματα.¹¹

1.2 Παράγοντες που αυξάνουν τη βαρύτητα της νόσου

Σε μία ετερογενή νόσο όπως η COVID-19, οι υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου καθορίζουν τη βαρύτητα της νόσου και την εξέλιξή της.¹² Στη σοβαρή νόσο COVID-19, οι πρωταρχικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, το αρρεν φύλο, την παχυσαρκία, το κάπνισμα, και τις συνυπάρχουσες χρόνιες καταστάσεις όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, και άλλες.^{13 - 15}

Παρόλο που η επιστημονική κοινότητα έχει επικεντρωθεί σε μεγάλο βαθμό στα χαρακτηριστικά των ασθενών (π.χ. ηλικία, παχυσαρκία, συννοσηρότητες, συμπτωματολογία), πολύ λίγες μελέτες έχουν γίνει για τη συσχέτιση του ιϊκού φορτίου ή της ομάδας αίματος και της νοσηρότητας των ασθενών οι οποίοι έχουν προσβληθεί από τον κορωνοϊό SARS-CoV-2.

Πιο κάτω παρουσιάζεται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των διαφόρων παραγόντων που φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου.

1.2.1 Κορωνοϊός – Ηλικία

Πρώιμα δεδομένα στο τέλος του πρώτου κύματος της πανδημίας στην Κίνα δείχνουν ότι ο δείκτης θνητότητας ανά επιβεβαιωμένο περιστατικό (Case Fatality Ratio, CFR) για τη COVID-19 αυξάνεται με την ηλικία, από 0,4% ή λιγότερο σε άτομα ηλικίας 49 ετών και κάτω, 1,3% στα άτομα ηλικίας 50-59 ετών, 3,6% στα άτομα ηλικίας 60-69 ετών, 8% στα άτομα ηλικίας 70-79 ετών, και αγγίζει το 14,8% στα άτομα άνω των 80 ετών.^{13, 14} Ο συνολικός CFR ήταν 2,3%. Συγκριτικά, ο παγκόσμιος CFR κυμαινόταν στο 2,8%, ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής στο 2,7%.¹⁶ Ο αυξανόμενος αριθμός των ηλικιωμένων στη χώρα με το μεγαλύτερο πληθυσμό της γης, σε συνδυασμό με τις ιδιαίτερες κοινωνικοοικονομικές συνθήκες και τη συνεχιζόμενη υγειονομική μεταρρύθμιση της χώρας σηματοδοτεί σημαντικές προκλήσεις για τη Κίνα στον αγώνα ενάντια στη COVID-19, ειδικά για τις πρώτες ημέρες της πανδημίας.^{17, 18}

Στην Ιταλία, τη χώρα που είχε σημαντική επίπτωση μετά την Κίνα, τα δεδομένα του δείκτη CFR παρουσιάζουν μια πιο βαθιά επίδραση της ηλικίας στην πορεία της πανδημίας. Ο δείκτης CFR εμφανίζει τιμές από 0,4% στους ασθενείς 49 ετών και κάτω, 1% στις ηλικίες 50-59 ετών, 3,5% στους 60-69 ετών, 12,8% στους 70-79 ετών, και έως 20,2% στους άνω των 80 ετών. Ο συνολικός δείκτης CFR ήταν 7,2% με βάση τις πρώτες εκτιμήσεις.¹⁹ Αξιοσημείωτα, το συνολικό CFR ήταν υψηλότερο στην Ιταλία παρά στην Κίνα (7,2% έναντι 2,3% αντίστοιχα). Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η Ιταλία εμφανίζει υψηλότερο CFR στις ηλικίες άνω των 70 ετών αλλά και στο γεγονός ότι διαθέτει μεγαλύτερο ποσοστό ηλικιωμένων ατόμων από την Κίνα (22,8 % έναντι 11,9 %, αντίστοιχα).

Η Γαλλία εμφάνισε παρόμοια δεδομένα με αύξηση των νοσηλειών και των εισαγωγών στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας (ΜΕΘ) συνδεδεμένη με αύξηση της ηλικίας, επιπλέον του δείκτη CFR και του αριθμού των θανάτων.²⁰

Στις ΗΠΑ η πρώτη εμφάνιση της COVID-19 διαπιστώθηκε εντός μιας Μονάδας Φροντίδας Χρονίως Πασχόντων και ο πρώτος θάνατος αφορούσε άτομο 82 ετών. Στοιχεία από μία σειρά 5700 ασθενών με COVID-19 που εισήχθησαν σε νοσοκομεία στην πόλη της Νέας Υόρκης έδωσαν εντυπωσιακά παρόμοιες τάσεις στους θανάτους από COVID-19 αναφορικά με τις ηλικίες. Συγκεκριμένα, οι θάνατοι από κορωνοϊό σε νοσηλευόμενους για τη νόσο ασθενείς ήταν 3,3% για ασθενείς νεότερους από 49 ετών, 4,8% για αυτούς στις ηλικίες 50-59, 6,4% για τις ηλικίες 60-69, 12,6% για τις ηλικίες 70-79, και έως 25,9% για τις ηλικίες άνω των 80 ετών.²¹ Δεδομένα από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νόσων στις ΗΠΑ (Center for Disease Control and Prevention, CDC), παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά σε νοσηλείες, εισαγωγές ΜΕΘ, και θανάτους από COVID-19 στις ηλικίες άνω των 65 ετών από ότι σε νεότερες ηλικιακές ομάδες.²²

Ίσως τα περισσότερα εντυπωσιακά δεδομένα που αφορούν τη COVID-19, είναι οι περιπτώσεις νόσου και οι θάνατοι σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων στις ΗΠΑ. Υπάρχουν περίπου 1,5 εκατομμύρια τρόφιμοι σε τέτοιες μονάδες στις ΗΠΑ, λιγότερο από το 0,5% του πληθυσμού τους. Η διάμεση τιμή του δείκτη θνητότητας ανά επιβεβαιωμένο περιστατικό (CFR) των τροφίμων που διαμένουν σε τέτοιες εγκαταστάσεις είναι 10% Το ποσοστό αυτό είναι σημαντικά ψηλότερο από τον παγκόσμιο CFR ο οποίος κυμαινόταν κάτω από το 2% την 1^η Ιουνίου 2021. Επιπλέον, σε αυτό τον ειδικό πληθυσμό

διαπιστώθηκε το 31% από το σύνολο των θανάτων από τη νόσο στις ΗΠΑ.²³

1.2.2 Κορωνοϊός – Φύλο

Από την αρχή της πανδημίας του νέου κορωνοϊού φάνηκε ότι οι άνδρες ασθενείς με COVID-19 είναι πιο ευαίσθητοι και σε παγκόσμιο επίπεδο οι περισσότεροι θάνατοι από COVID-19 αφορούν άντρες ασθενείς.^{24 - 26} Μάλιστα, οι άνδρες με COVID-19 φαίνεται να χρειάζονται ακόμη και νοσηλεία σε μονάδες εντατικής παρακολούθησης.^{21, 27, 28} Για παράδειγμα, μετά από στατιστική ανάλυση μεγάλου αριθμού περιστατικών στην Ιταλία, διαπιστώθηκε ότι το 82% των ασθενών με COVID-19 που έχρηζαν εντατικής θεραπείας ήταν άνδρες.²⁹ Τα ποσοστά θνητότητας είναι επίσης υψηλότερα στους άνδρες, καθώς μια εθνική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα ανέφερε ποσοστό θνητότητας 2,8% για τους άνδρες, σε σύγκριση με 1,7% για τις γυναίκες.³⁰ Σε αρκετές μελέτες ασθενών που νοσηλεύτηκαν με COVID-19, το ανδρικό φύλο έχει αναγνωριστεί ως αυξημένος παράγοντας κινδύνου όσον αφορά τον κίνδυνο θανάτου.^{31 - 34}

Αυτές οι παρατηρήσεις έχουν αποδοθεί ποικιλοτρόπως σε υποκείμενες συννοσηρότητες μεταξύ των ανδρών, ορμονικούς παράγοντες ή διαφορές του ανοσοποιητικού συστήματος μεταξύ ανδρών και γυναικών.³⁵⁻³⁷ Ορισμένες συννοσηρότητες που σχετίζονται με επιδείνωση του COVID-19 μπορεί να είναι πιο συχνές στους άνδρες, αν και δημοσιευμένες μελέτες δεν παρέχουν δεδομένα ανά φύλο.^{27, 38, 39} Μια ιταλική μελέτη παρατήρησε ότι μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του προστάτη, εκείνοι που υποβάλλονταν σε θεραπεία στέρησης ανδρογόνων είχαν καλύτερα αποτελέσματα από εκείνους που δεν είχαν, υποδηλώνοντας έτσι μια συμβολή των ορμονών του φύλου στη θνητότητα από τον COVID-19⁴⁰. Επιπλέον, υπάρχουν ειδικές για το φύλο διαφορές στην έκφραση των πρωτεϊνών ACE2 και TMPRSS2, οι οποίες διευκολύνουν την είσοδο του ιού SARS-CoV-2 στα κύτταρα^{41, 42}. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι παράγοντες κινδύνου σοβαρής νόσου διαφέρουν μεταξύ των φύλων μπορεί να βελτιώσει την κλινική αξιολόγηση κινδύνου και να δώσει νέες βιολογικές γνώσεις σχετικά με την αιτιολογία της νόσου.

Είναι επίσης γνωστό ότι η ευαισθησία ανδρών και γυναικών στις λοιμώξεις είναι διαφορετική. Για παράδειγμα, η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Α και η φυματίωση είναι συχνότερες στους άνδρες, ενώ άνδρες μολυσμένοι από τον ιό της ηπατίτιδας C ή από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) έχουν σταθερά υψηλότερα ιικά

φορτία. Αντίθετα, το ανοσοποιητικό σύστημα των γυναικών απαντά ισχυρότερα στα εμβόλια και αδρανοποιεί ικανοποιητικότερα πολλούς λοιμογόνους παράγοντες. Στα δεδομένα αυτά βασίστηκε η πρόσφατη δημοσίευση στο έγκριτο περιοδικό Nature της ομάδας του Takahashi και συνεργατών από το Πανεπιστήμιο Yale των ΗΠΑ (26 Αυγούστου 2020,), η οποία μελέτησε τις διαφορές της ανοσολογικής απόκρισης μεταξύ ανδρών και γυναικών έναντι στο νέο κορωνοϊό.⁴³

Πιο αναλυτικά, οι ερευνητές του Πανεπιστημίου Yale κατέγραψαν τις διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών με COVID-19 ως προς το ιϊκό φορτίο, την παραγωγή ειδικών για τον SARS-CoV-2 αντισωμάτων, τις παραγόμενες από τον οργανισμό κυτταροκίνες (διαλυτές πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση) και τον φαινότυπο των ανοσοκυττάρων (την παρουσία δηλαδή ειδικών δεικτών σε αυτά) στο αίμα ασθενών με COVID-19. Στη μελέτη συμμετείχαν 98 ασθενείς, 47 άνδρες και 51 γυναίκες, με επιβεβαιωμένη (με μοριακό έλεγχο) λοίμωξη από τον SARS-CoV-2, που είχαν εκδηλώσει μέσης βαρύτητας νόσο και δεν είχαν λάβει θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Οι ερευνητές μέτρησαν τα επίπεδα αντισωμάτων (IgG και IgM) έναντι του SARS-CoV-2 και 71 διαφορετικών κυτταροκινών στο πλάσμα των ασθενών, και παράλληλα ανέλυσαν λεπτομερώς τα κύτταρα του αίματός τους με πολυχρωματική κυτταρομετρία ροής για την παρουσία 40 διαφορετικών επιφανειακών και ενδοκυτταρικών δεικτών. Εκτός από το φύλο, συνεκτίμησαν την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, τη θεραπευτική αγωγή που έλαβαν οι ασθενείς και τη βαρύτητα της νόσου, ενώ στην ανάλυση συμπεριελήφθη και ο χρόνος, δηλ. οι ημέρες από την εμφάνιση συμπτωμάτων και/ή εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας.

Ως προς το ιϊκό φορτίο, τα επίπεδα μεταξύ ανδρών και γυναικών με COVID-19 στην αρχή της νόσου ήταν παρόμοια. Αντίστοιχα παρόμοια μεταξύ των δύο φύλων ήταν και τα επίπεδα παραγωγής αντισωμάτων, τόσο στην αρχή αλλά και κατά την πορεία της νόσου. Από τις μελετηθείσες κυτταροκίνες, οι σχετιζόμενες με τη φλεγμονή ιντερλευκίνη-8 (IL-8) και IL-18 ήταν αυξημένες στην αρχή και η χημειοκίνη CCL5 αυξήθηκε σταδιακά κατά την πορεία της νόσου, κυρίως στους άνδρες και λιγότερο στις γυναίκες ασθενείς. Τα αυξημένα επίπεδα αυτών των κυτταροκινών που σχετίζονται με τη φλεγμονή, είχαν αντίκτυπο και στον αριθμό συγκεκριμένων πληθυσμών από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

Οι ερευνητές κατέγραψαν διαφορές στα ποσοστά των μονοκυττάρων, δηλαδή κυττάρων

της φυσικής ανοσίας με κύριους ρόλους να φαγοκυτταρώνουν και να καταστρέφουν τα παθογόνα που μολύνουν τον οργανισμό και να ενεργοποιούν τα λεμφοκύτταρα. Ενώ ο αριθμός των κλασικών μονοκυττάρων (που χαρακτηρίζονται από την παρουσία του δείκτη CD14 και την απουσία του CD16, είναι δηλαδή CD14+CD16-) ήταν παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών, τα ενδιάμεσα μονοκύτταρα (CD14+CD16+) ήταν αυξημένα στις γυναίκες. Αντίθετα, αυτά που ονομάζουμε «μη κλασικά» μονοκύτταρα (CD14-CD16+) ήταν πολύ υψηλότερα στους άνδρες με COVID-19. Ως προς τα λεμφοκύτταρα, ενώ στην αρχή της COVID-19 δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, κατά την πορεία της νόσου οι άντρες-ασθενείς εμφάνισαν πολύ χαμηλότερα επίπεδα T λεμφοκυττάρων σε σχέση με τις γυναίκες. Οι γυναίκες-ασθενείς είχαν περισσότερα καλά διαφοροποιημένα και ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα, τα οποία παρήγαγαν αρκετή ιντερφερόνη-γ όπως και παράγοντες που ενεργοποιούν άλλα κυτταροτοξικά κύτταρα (πχ. IL-15 που ενεργοποιεί τα φυσικά φονικά κύτταρα, M-CSF που ενεργοποιεί τα μακροφάγα). Αντίθετα, οι άνδρες-ασθενείς με COVID-19 εμφάνισαν χαμηλότερη ενεργοποίηση των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων τους και χαμηλότερη παραγωγή ιντερφερόνης-γ, στοιχεία τα οποία σε συσχέτιση με την αυξημένη ηλικία και τον υψηλότερο δείκτη μάζας-σώματος αποτέλεσαν παράγοντες δυσμενέστερης πρόγνωσης.

Συνδυάζοντας τα παραπάνω δεδομένα, φαίνεται ότι η συνολική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος στις γυναίκες-ασθενείς με COVID-19 είναι πολύ διαφορετική από αυτή των ανδρών. Στις γυναίκες, ακόμα και προχωρημένης ηλικίας, τα χαμηλά επίπεδα παραγόμενων κυτταροκινών που σχετίζονται με τη φλεγμονή (των IL-8, IL-18 και κυρίως της CCL5) επιδρούν στα μονοκύτταρά τους σταματώντας τη μετάβασή τους προς ενδιάμεσα μονοκύτταρα, χωρίς να επηρεάζεται η λειτουργικότητα και ο αριθμός των T λεμφοκυττάρων. Στους άνδρες αντίθετα, τα υψηλά επίπεδα κυτταροκινών που σχετίζονται με τη φλεγμονή (IL-8, IL-18, CCL5) επιδρούν στα μονοκύτταρά τους μετατρέποντάς τα σε «μη κλασικά» (άρα και μη λειτουργικά), και συγχρόνως επιδρούν στα T λεμφοκύτταρά τους οδηγώντας σε μείωση του αριθμού τους. Το αποτέλεσμα είναι χαμηλή απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος, μειωμένη δυνατότητα περιορισμού της λοίμωξης από το νέο κορωνοϊό, εντονότερη φλεγμονή και τελικά, δυσμενέστερη έκβαση της COVID-19 στους άνδρες-ασθενείς.

Τα ευρήματα αυτά δίνουν για πρώτη φορά μια πιθανή εξήγηση για τις παρατηρούμενες

φυλετικές διαφορές ως προς την ευαισθησία και την πρόγνωση της COVID-19. Προτείνουν επίσης, ότι λόγω των ανοσολογικών διαφορών, η θεραπευτική προσέγγιση ανδρών και γυναικών με COVID-19 μάλλον θα πρέπει να είναι και αυτή διαφορετική.

1.2.3 Κορωνοϊός – Κάπνισμα

Η σχέση ανάμεσα στο κάπνισμα και στον κίνδυνο λοίμωξης από κορωνοϊό, καθώς και στη σοβαρότητα της νόσου, είναι ένα επίμαχο θέμα, καθώς έχουν υπάρξει επιστημονικές αναφορές ότι η νικοτίνη φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο λοίμωξης ή σοβαρής νόσου.

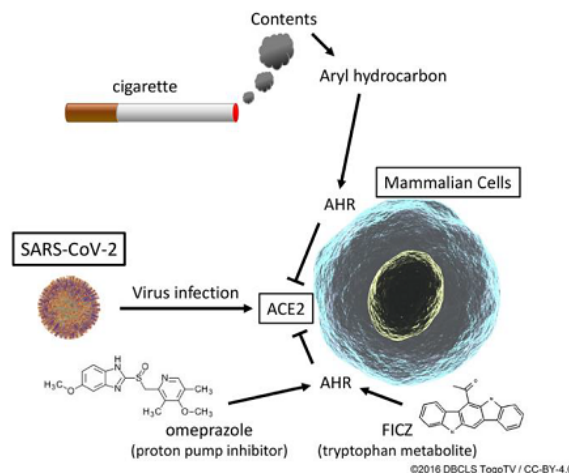
Σύμφωνα με μελέτη που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Scientific Reports, η επιστημονική ομάδα του Keiji Tanimoto στο Πανεπιστήμιο της Χιροσίμα ανακάλυψε δύο δραστικές ουσίες που μιμούνται την επίδραση των χημικών ουσιών που εμπεριέχονται στον καπνό του τσιγάρου. Οι ουσίες αυτές προσδένονται σε έναν υποδοχέα των κυττάρων όλων των θηλαστικών ειδών που αναστέλλει την παραγωγή των πρωτεϊνών ACE2, μια διαδικασία η οποία φαίνεται ότι μειώνει την ικανότητα του κορωνοϊού να εισβάλλει στα κύτταρα ⁴⁴

Είναι ευρέως γνωστό ότι ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (PAHs), οι οποίοι προσδένονται και ενεργοποιούν τους υποδοχείς του αρυλικού υδρογονάνθρακα (AHRs). Πρόκειται για υποδοχείς εντός των κυττάρων που είναι ταυτόχρονα και παράγοντας μεταγραφής, δηλαδή μπορεί να προκαλέσει μια ευρεία γκάμα κυτταρικών δραστηριοτήτων μέσω της ικανότητά τους να αυξάνουν ή να μειώνουν την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων.

Γνωρίζοντας τη σχέση PAHs και AHRs, οι ερευνητές θέλησαν να μελετήσουν την επίδραση δραστικών συστατικών που ενεργοποιούν τους AHRs στην έκφραση των γονιδίων που ελέγχουν την παραγωγή της πρωτεΐνης ACE2 –της περιβόητης πρωτεΐνης του υποδοχέα στην επιφάνεια πολλών τύπων κυττάρων που λειτουργεί σαν την «κλειδαριά» που ο ιός SARS-CoV-2 είναι σε θέση να ξεκλειδώσει. Μόλις ο ιός καταφέρει να «κολλήσει» πάνω στην πρωτεΐνη ACE2, μπορεί στη συνέχεια να εισέλθει και να μολύνει το κύτταρο. Αρχικά οι επιστήμονες μελέτησαν διάφορες κυτταρικές σειρές για να δουν τα επίπεδα γονιδιακής έκφρασης της ACE2. Παρατήρησαν λοιπόν ότι τα κύτταρα από την στοματική κοιλότητα, τους πνεύμονες και το ήπαρ είχαν τα υψηλότερα ποσοστά έκφρασης της συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Τα κύτταρα αυτά εκτέθηκαν στη συνέχεια σε διάφορες δόσεις ενός εκχυλίσματος καπνού τσιγάρου για 24 ώρες. Έπειτα, αξιολογήθηκε το ποσοστό έκφρασης του γονιδίου CYP1A1.

Πράγματι η έκθεση του στο εκχύλισμα του καπνού προκαλούσε την αυξημένη έκφρασή του στα κύτταρα του ήπατος και των πνευμόνων με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε το ίδιο στα κύτταρα της στοματικής κοιλότητας. Με άλλα λόγια, όσο μεγαλύτερη η δραστηριότητα του CYP1A1 τόσο μικρότερη η παραγωγή των υποδοχέων ACE2.

Με αλληλούχιση RNA οι ερευνητές εξέτασαν τι ακριβώς συνέβαινε με την γονιδιακή έκφραση και διαπίστωσαν ότι το εκχύλισμα καπνού τσιγάρου αύξησε την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με έναν αριθμό βασικών σηματοδοτικών διαδικασιών εντός των κυττάρων που ρυθμίζονται από τους υποδοχείς του αρυλικού υδρογονάνθρακα (AHRs). Και για να παρακολουθήσουν πιο άμεσα αυτό τον μηχανισμό μέσω του οποίου οι AHRs δρουν επί της έκφρασης της ACE2, μελέτησαν την επίδραση δύο φαρμάκων που ενεργοποιούν τους AHRs σε ηπατικά κύτταρα. Το πρώτο ήταν ένα παράγωγο της τρυπτοφάνης και το δεύτερο, η ομεπραζόλη που χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και των πεπτικών ελκών. Τα στοιχεία από την αλληλούχιση RNA έδειξαν ότι το γονίδιο CYP1A1 εισχωρούσε βαθιά στα ηπατικά κύτταρα χάρη στους AHRs και η έκφραση του γονιδίου ACE2 σιγούσε, και πάλι κατά δοσο-εξαρτώμενο τρόπο. Με απλά λόγια, το εκχύλισμα καπνού τσιγάρου και τα δύο προαναφερόμενα φάρμακα μπορούν να καταστείλουν την έκφραση της ACE2 στα κύτταρα και άρα να μειώσουν την ικανότητα του SARS-CoV-2 να εισέλθει στα κύτταρα (Σχήμα 3).



Σχήμα 3. Σχηματική αναπαράσταση των επιδράσεων από τους υποδοχείς του αρυλικού υδρογονάνθρακα (AHRs).⁴⁴

Μια άλλη πρόσφατη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το κάπνισμα διπλασιάζει τον κίνδυνο για σοβαρή νόσο COVID-19 και ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο, σε σχέση με τους μη καπνιστές. Έτσι, έρχεται να προστεθεί σε νεότερα στοιχεία που φαίνεται να

ανατρέπουν την αρχική παράδοση εικόνα ότι το κάπνισμα πιθανώς να λειτουργεί προστατευτικά στην περίπτωση του κορωνοϊού.

Οι ερευνητές, με επικεφαλής τον Δρ. Μάριο Φάλκι του Βασιλικού Κολλεγίου του Λονδίνου (King's), ανέλυσαν στοιχεία από 2,4 εκατομμύρια χρήστες της βρετανικής ψηφιακής εφαρμογής ZOE για τη μελέτη των συμπτωμάτων της COVID-19 κατά το πρώτο επιδημικό κύμα της άνοιξης. Η μέση ηλικία των χρηστών της εφαρμογής ήταν τα 44 έτη, το 63% γυναίκες και το 11% καπνιστές. Οι συμμετέχοντες κατέγραφαν στην εφαρμογή τα συμπτώματά τους και η μελέτη έκανε σύγκριση μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, διαπιστώθηκε ότι οι καπνιστές ήταν κατά μέσο όρο 14% πιθανότερο να εκδηλώσουν τρία βασικά συμπτώματα (βήχα, δύσπνοια, πυρετό) της COVID-19, 50% πιθανότερο να εμφανίσουν ταυτόχρονα τουλάχιστον δέκα συμπτώματα κορωνοϊού (βήχα, πυρετό, απώλεια όσφρησης, απώλεια όρεξης, διάρροια, κόπωση, σύγχυση, μυϊκούς πόνους κ.ά.) και είχαν, επίσης, υπερδιπλάσια πιθανότητα, σε σχέση με τους μη καπνιστές, να χρειαστούν νοσηλεία μετά τη διάγνωση λοίμωξης COVID-19.⁴⁵

Το κάπνισμα είναι πολύ πιθανό να επιδεινώσει τη σοβαρότητα της Covid-19 και να αυξήσει τον κίνδυνο θανάτου ενός ασθενούς, σύμφωνα με μια άλλη νέα βρετανική επιστημονική έρευνα, την πρώτη που καταλήγει σε αυτό το συμπέρασμα συνδυάζοντας εμπειρικά και γενετικά δεδομένα. Οι ερευνητές, με επικεφαλής την Δρ. Άσλεϊ Κλιφτ, του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης μελέτησαν στοιχεία για 13.446 ανθρώπους που είχαν κάνει μοριακό τεστ για κορωνοϊό. Οι 1.649 είχαν βγει θετικοί, ενώ στη συνέχεια, από αυτούς, οι 968 χρειάστηκαν εισαγωγή στο νοσοκομείο και οι 444 πέθαναν εξαιτίας της λοίμωξης από κορωνοϊό. Το 59% των συμμετεχόντων δεν είχαν ποτέ καπνίσει, το 37% ήταν πρώην καπνιστές και μόνο το 4% ενεργοί καπνιστές, εκ των οποίων το 71% κάπνιζαν ένα έως 20 τσιγάρα τη μέρα και το 29% περισσότερα από 20. Διαπιστώθηκε ότι, σε σχέση με τους μη καπνιστές, οι καπνιστές είχαν κατά μέσο όρο 80% μεγαλύτερη πιθανότητα για νοσηλεία και θάνατο λόγω της Covid-19.⁴⁶

Στη συνέχεια, βρέθηκε ότι η γενετική προδιάθεση στο κάπνισμα σχετίζεται με 45% υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης Covid-19 και 60% μεγαλύτερο κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω του κορωνοϊού, καθώς επίσης σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Αν μάλιστα υπάρχει γενετική προδιάθεση για πολύ συχνό κάπνισμα, τότε

υπερδιπλασιάζεται ο κίνδυνος μόλυνσης από κορωνοϊό, πενταπλασιάζεται ο κίνδυνος νοσηλείας και δεκαπλασιάζεται ο κίνδυνος θανάτου από COVID-19.

Όπως είδαμε και πιο πάνω, μελέτες όπως αυτή της ομάδας του Tanimoto έχουν προτείνει μία προστατευτική δράση του καπνίσματος σε σχέση με τον κίνδυνο για COVID-19. Όμως, οι μελέτες σε αυτό το πεδίο μπορούν εύκολα να επηρεαστούν από μεροληψίες στη δειγματοληψία, στη συμμετοχή στην έρευνα και στις απαντήσεις. Τα ευρήματα όμως έρευνας όπως αυτής των Δρ. Μάριο Φάλκι και Άσλεϊ Κλιφτ δείχνουν ξεκάθαρα ότι οι καπνιστές αντιμετωπίζουν όχι μόνο αυξημένο κίνδυνο θανάτου αλλά και μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από μία ευρύτερη γκάμα συμπτωμάτων COVID-19 σε σχέση με τους μη καπνιστές.

1.2.4 Κορωνοϊός – Υποκείμενα Νοσήματα

Δύο στις τρεις νοσηλείες λόγω COVID-19 θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί εάν οι ασθενείς δεν έπασχαν από παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση ή/και καρδιακή ανεπάρκεια. Την εκτίμηση αυτή κάνουν ερευνητές του Πανεπιστημίου Tufts των ΗΠΑ, οι οποίοι διερεύνησαν τις ιατρικές καταστάσεις που θέτουν ασθενείς σε υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή νόσηση και ανάγκη για νοσηλεία από COVID-19. Ειδικότερα, η συγκεκριμένη ερευνητική ομάδα ανέπτυξε ένα στατιστικό μοντέλο για περίπου 1.000.000 νοσηλεύομενους (Νοέμβριος 2020), στο οποίο ενσωμάτωσε δεδομένα σχετικά με υποκείμενα νοσήματα, καθώς και άλλες παραμέτρους, όπως η ηλικία, το φύλο και η εθνότητα. Συνοψίζοντας τα κυριότερα σημεία της σχετικής μελέτης, αναφέρεται ότι με βάση το στατιστικό μοντέλο, 30% των νοσηλειών οφείλονταν στην παχυσαρκία, 26% στην υπέρταση, 21% στον σακχαρώδη διαβήτη και 12% στην καρδιακή ανεπάρκεια.⁴⁷

Με δεδομένο ότι περισσότερες από αυτές τις καταστάσεις συνυπάρχουν συχνά στο ίδιο άτομο, το στατιστικό μοντέλο υπολόγισε τις νοσηλείες λόγω συνδυασμών. Έτσι, εκτιμάται ότι το 64% των νοσηλειών θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί εάν είχαν απαλειφθεί οι τέσσερις αυτές κλινικές καταστάσεις. Η μελέτη κατέδειξε επίσης ότι οι ηλικιωμένοι με σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια ήταν πιο πιθανό να νοσηλευθούν από τους νεότερους με την ίδια κατάσταση. Ωστόσο η παχυσαρκία επηρέασε τον κίνδυνο νοσηλείας λόγω COVID-19 παρόμοια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Οι ειδικοί τονίζουν πως η πανδημία COVID-19 με τη βοήθεια των εμβολίων και των φαρμάκων που αναπτύσσονται φαίνεται ότι θα ξεπεραστεί στο επόμενο χρονικό

διάστημα. Τα ενδοκρινολογικά, μεταβολικά και καρδιαγγειακά νοσήματα όμως θα παραμείνουν ως μείζονα θέματα δημόσιας υγείας.

Ένα από τα θέματα που προβλημάτισε την επιστημονική κοινότητα κατά τη διάρκεια της πανδημίας είναι η παχυσαρκία και ο ρόλος που παίζει στη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Αρκετές δημοσιεύσεις έχουν ήδη επισημάνει τη συσχέτιση της βαριάς νόσησης από COVID-19 με την παχυσαρκία.^{48, 49}

Πλέον, πρόσφατη αναφορά από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ καταδεικνύει το πρόβλημα με αριθμούς. Ανάλυση δεδομένων από 150.000 ενήλικες νοσηλευόμενους με COVID-19 στις ΗΠΑ, υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος βαριάς νόσησης και θανάτου από COVID-19 αυξάνεται σε συνάρτηση με τον υψηλότερο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα υψηλός σε παχύσαρκα άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών.⁵⁰

Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος εισαγωγής σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ήταν ιδιαίτερα αυξημένος σε άτομα με βαριά παχυσαρκία. Για παράδειγμα οι ασθενείς με ΔΜΣ 40 έως 44,9kg/m² είχαν αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής σε ΜΕΘ κατά 6%, ενώ οι ασθενείς με ΔΜΣ ≥ 45 kg/m² είχαν ακόμα υψηλότερο κίνδυνο κατά 16%. Συγκριτικά δε με τους ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ, οι υπέρβαροι ασθενείς με ΔΜΣ 25 έως 29,2kg/m² είχαν 12% μεγαλύτερη πιθανότητα ανάγκης μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, ενώ ο κίνδυνος διασωλήνωσης φάνηκε να αυξάνεται σε 108% σε ασθενείς με βαριά παχυσαρκία (ΔΜΣ ≥ 45 kg/m²). Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος θανάτου ήταν 8% υψηλότερος σε παχυσαρκία με ΔΜΣ 30 έως 34,9kg/m² και 61% υψηλότερος σε ασθενείς με ΔΜΣ ≥ 45 kg/m². Σύμφωνα με τους ερευνητές, πιθανοί λόγοι είναι η χρόνια φλεγμονή και η διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας που συνοδεύουν το αυξημένο σωματικό βάρος.

Από τη βιβλιογραφία είναι πλέον ξεκάθαρο πως σε ασθενείς με συννοσηρότητες η συνύπαρξη του ιού SARS-CoV-2 μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη και την έκβαση προϋπάρχοντων χρόνιων καταστάσεων. Στοιχεία από άλλες αναπνευστικές λοιμώξεις, όπως η εποχική γρίπη για παράδειγμα, δείχνουν ότι η λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει έξαρση των χρόνιων νοσημάτων (άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια), και σχετίζεται με λειτουργική έκπτωση σε ηλικιωμένους ασθενείς.^{51, 52} Καταστάσεις όπως η πνευμονία της κοινότητας επίσης συσχετίζονται με γνωσιακή έκπτωση.⁵³ Επιπλέον, η λειτουργική επιδείνωση σημειώνεται αμέσως με την έναρξη της νοσηλείας σε μεγάλη μερίδα ηλικιωμένων ασθενών μετά από ένα οξύ

επεισόδιο νόσησης, όπως η πνευμονία και συνήθως δεν επανέρχεται στο προηγούμενο επίπεδο με την έξοδο από το νοσοκομείο.⁵⁴ Τα στοιχεία αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη παρακολούθησης της εξέλιξης των χρόνιων νοσημάτων σε ασθενείς με κορωνοϊό και την επίδραση του SARS-CoV-2 σε αυτά σε βραχυπρόθεσμο και μακροπρόθεσμο επίπεδο.

1.2.5 Κορωνοϊός - Ομάδα Αίματος

Καθώς η πανδημία του ιού SARS-CoV εξελίσσεται, ολοένα και περισσότερες μελέτες διερευνούν την σχέση των ομάδων αίματος κατά ABO και της COVID-19 λοίμωξης. Η πλειονότητα των ερευνητών αναφέρουν ότι μεγαλύτερο κίνδυνο ευαισθησίας στη λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό έχουν τα άτομα ομάδας αίματος A. Ενώ η έως τώρα βιβλιογραφία συμφωνεί ότι η ομάδα αίματος O δρα προστατευτικά έναντι της λοίμωξης, υπάρχει διαφωνία γύρω από το ποια ομάδα έχει την υψηλότερη ευαισθησία.⁵⁵ Μία από τις πιο πρόσφατες μελέτες στη Γιουχάν, πρότεινε ότι οι άνθρωποι με ομάδα αίματος A είχαν υψηλότερες πιθανότητες να νοσήσουν, ενώ τα άτομα ομάδας αίματος O, είχαν λιγότερες πιθανότητες.^{56, 57}

Οι ομάδες αίματος φαίνεται να επηρεάζουν τον κίνδυνο μόλυνσης αλλά και την έκβαση της λοίμωξης, δηλαδή την πιθανότητα να χρειαστεί κάποιος διασωλήνωση ή να καταλήξει.⁵⁸ Για παράδειγμα, η ομάδα αίματος O μπορεί να δρα προστατευτικά για τη λοίμωξη, αλλά μπορεί να μη μειώνει το κίνδυνο σοβαρής έκβασης. Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Zietz και συνεργάτες (2020), οι ασθενείς ομάδας αίματος A είχαν μικρότερο κίνδυνο διασωλήνωσης και θανάτου σε σύγκριση με την ομάδα αίματος O, ενώ οι AB διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο. Τα υψηλότερα ποσοστά διασωλήνωσης είχαν τα άτομα ομάδας B, αλλά χαμηλότερη θνησιμότητα από τα άτομα ομάδας O.⁵⁹ Αντίθετα οι Latz και συνεργάτες (2020) πρότειναν ότι η ομάδα A είχε τον υψηλότερο κίνδυνο διασωλήνωσης και θανάτου.⁵⁵ Παρόμοια, μια αναδρομική μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς ομάδας A ή AB, είχαν περισσότερες πιθανότητες διασωλήνωσης σε σχέση με τους O ή B.⁶⁰

Συμπερασματικά, οι περισσότερες μελέτες διαπίστωσαν ότι οι ομάδες αίματος A και AB είχαν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής ασθένειας ή θανάτου, ενώ η ομάδα αίματος O δρα προστατευτικά έναντι θανάτου ή σοβαρών αποτελεσμάτων της COVID-19 λοίμωξης.⁵⁸

Όσο αφορά τις ρέζους (Rh) ομάδες, τα Rh(+) άτομα φαίνεται να είναι πιο επιρρεπή στη

λοιμώξη και να έχουν περισσότερες πιθανότητες για χειρότερη έκβαση, δηλαδή διασωλήνωση και θάνατο.⁵⁵ Τα Rh(-) άτομα έχουν 2,7% λιγότερες πιθανότητες για χειρότερη έκβαση, δηλαδή διασωλήνωση και θάνατο.⁶⁰ Τέλος, μια μελέτη έδειξε ότι τα άτομα με ομάδα αίματος O(+) διατρέχουν το λιγότερο κίνδυνο, ενώ τα A(+) διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο.⁶¹

Ενώ προηγούμενες μελέτες έδειξαν πως η ομάδα αίματος έπαιζε ρόλο στον κίνδυνο λοίμωξης και στη σοβαρότητα της νόσου, μια νέα αμερικανική επιστημονική έρευνα, η μεγαλύτερη του είδους της έως τώρα, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να δικαιολογούν ότι η ομάδα αίματος πράγματι επηρεάζει τον κίνδυνο σοβαρής COVID-19, ούτε καν την πιθανότητα λοίμωξης σε πρώτη φάση. Η έρευνα σε περίπου 108.000 ανθρώπους που έκαναν τεστ κορωνοϊού ή νοσηλεύθηκαν εξαιτίας του σε τρεις αμερικανικές πολιτείες, δεν βρήκε κάποια ουσιαστική συσχέτιση ανάμεσα στην ομάδα αίματος και στη διάγνωση του κορωνοϊού μέσω τεστ, στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της νόσου και στην πιθανότητα νοσηλείας ή εισαγωγής σε ΜΕΘ.⁶² Σύμφωνα με την άποψη των ερευνητών, θεωρείται πιθανόν ότι έπαιξαν ρόλο διάφοροι παράγοντες, όπως η τύχη, η μεροληψία, οι γενετικές διαφορές στους ανθρώπους των διαφορετικών δειγμάτων πληθυσμού, οι διαφορές στη γεωγραφία, οι παραλλαγές του κορωνοϊού κ.ά., με τελικό αποτέλεσμα να εμφανιστεί κάποια ομάδα αίματος πιο ευάλωτη στον ιό SARS-CoV-2.

1.2.6 Κορωνοϊός – Τιμή Ct

Καθώς τα θετικά δείγματα από τον κορωνοϊό αυξάνονται μέρα με τη μέρα και οι χώρες αυξάνουν τον αριθμό των εξετάσεων που κάνουν, ένα θέμα που βρίσκεται υπό συζήτηση ανάμεσα στην επιστημονική κοινότητα είναι κατά πόσο τα μοριακά διαγνωστικά τεστ (RT-PCR) πρέπει επιπλέον να καταγράφουν –πέρα από το αν κάποιος είναι θετικός ή όχι στον ιό- μια ακόμη σημαντική πληροφορία που αποτελεί έναν έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο – Cycle threshold (Ct). Ο δείκτης Ct αποτελεί τον αριθμό των κύκλων ενίσχυσης του δείγματος από ένα άνθρωπο, οι οποίοι χρειάζεται να γίνουν, προκειμένου να ξεπεραστεί το όριο ανίχνευσης του κορωνοϊού. Όσο μικρότερο είναι το CT, τόσο μεγαλύτερο εκτιμάται το ιικό φορτίο.

Η πλέον αξιόπιστη και ευρέως διαδεδομένη μέθοδος διάγνωσης της νόσου COVID-19 είναι η μοριακή ανίχνευση του γενετικού υλικού του ιού σε ρινοφαρυγγικά δείγματα των

εξεταζομένων. Προκειμένου να ανιχνευθεί το ιϊκό γενετικό υλικό πολλαπλασιάζεται ώστε να καταστεί ορατό. Ο επιλεκτικός αυτός πολλαπλασιασμός του ιϊκού γενετικού υλικού πραγματοποιείται σε διαδοχικούς κύκλους με τη βοήθεια ενός ενζύμου, της πολυμεράσης, γι' αυτό και η διαδικασία του πολλαπλασιασμού ονομάζεται αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR). Μια θετική όμως διάγνωση για την παρουσία του ιού δεν σημαίνει το ίδιο πράγμα για όλους. Υπάρχουν ασθενείς που φέρουν μεγαλύτερο ιϊκό φορτίο και άλλοι κατά πολύ μικρότερο. Οι λόγοι αυτής της διαφοροποίησης είναι πολλοί και ποικίλοι και έχουν να κάνουν τόσο με το μέγεθος της αρχικής μόλυνσης όσο και με το γενετικό υπόβαθρο καθώς και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του καθενός. Αυτή την ποσοτική συνιστώσα μιας θετικής διάγνωσης ήθελαν να αξιοποιήσουν τώρα οι επιστήμονες για τον έλεγχο της πανδημίας, καθώς τα άτομα με μεγαλύτερο ιϊκό φορτίο αφενός κινδυνεύουν τα ίδια να νοσήσουν βαρύτερα, αφετέρου απελευθερώνουν στο περιβάλλον περισσότερα ιϊκά σωματίδια, πράγμα που σημαίνει ότι διασπείρουν τη νόσο αποτελεσματικότερα!

Μελέτες που έγιναν στην αρχή της πανδημίας είχαν δείξει ότι οι ασθενείς κατά τις πρώτες μέρες της λοίμωξης COVID-19 είχαν τιμές Ct κάτω του 30, συχνά κάτω και του 20, κάτι που υποδηλώνει έντονη παρουσία του ιού. Όσο περνάει ο χρόνος και ο ιός βρίσκεται σε φάση αποδρομής, η τιμή Ct στα τεστ σταδιακά ανεβαίνει. Συγκεκριμένα, έρευνα επιστημόνων της Ιατρικής Σχολής και του Ιατρικού Κέντρου του Πανεπιστημίου Κορνέλ της Νέας Υόρκης, που έγινε τον Ιούνιο του 2020 σε 678 νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19, βρήκε ότι από όσους είχαν $Ct \leq 25$ στα τεστ τους, το 35% απεβίωσε τελικά, έναντι ποσοστού θανάτων 18% για όσους είχαν $25 < Ct < 30$ και μόνο 6% για όσους είχαν $Ct \geq 30$.⁶³ Τον Αύγουστο του ίδιου έτους, ερευνητές στη Βραζιλία διαπίστωσαν ότι μεταξύ 875 ασθενών, εκείνοι με τιμή $Ct \leq 25$ ήταν πιο πιθανό να νοσήσουν βαρύτερα ή ακόμα και να πεθάνουν σε σχέση με ασθενείς με τιμές Ct άνω των 25.⁶⁴

Πιο πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι ένα μεγάλο ιϊκό φορτίο μπορεί να επηρεάσει σημαντικά πόσο μεταδοτικός είναι ένας ασθενής, αλλά και πόσο σοβαρά συμπτώματα θα έχει ο ίδιος. Μελέτη Γάλλων ερευνητών η οποία δημοσιεύτηκε τέλος Σεπτεμβρίου του 2020, επιβεβαίωσε την αυξημένη μολυσματικότητα των ασθενών με χαμηλές τιμές Ct. Ειδικότερα, εξετάζοντας 3.790 δείγματα ασθενών με γνωστές τιμές Ct, οι Γάλλοι επιστήμονες διαπίστωσαν ότι μπορούσαν να καλλιεργήσουν τον ιό στο 70% των δειγμάτων με τιμές Ct κάτω του 25, ενώ μπόρεσαν να πετύχουν το ίδιο μόλις στο 3% των

δειγμάτων με Ct 35 και άνω.⁶⁵ Πρακτικά λοιπόν, η τιμή Ct θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από τις αρμόδιες αρχές ως έμμεσος δείκτης κινδύνου για να εντοπίζουν άμεσα τα άτομα που ενδεχομένως να χρήζουν ιατρικής παρακολούθησης κατά προτεραιότητα.

Κεφάλαιο 2

Ερευνητικό Μέρος

2.1 Σκοπός

Καθώς τα θετικά δείγματα από τον κορωνοϊό αυξάνονται μέρα με τη μέρα και οι χώρες αυξάνουν τον αριθμό των εξετάσεων που κάνουν, ένα θέμα που βρίσκεται υπό συζήτηση ανάμεσα στην επιστημονική κοινότητα είναι κατά πόσο τα μοριακά διαγνωστικά τεστ (RT-PCR) πρέπει επιπλέον να καταγράφουν –πέρα από το αν κάποιος είναι θετικός ή όχι στον ιό- μια ακόμη σημαντική πληροφορία που αποτελεί έναν έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο – Cycle threshold (Ct). Αποτελεί λοιπόν ζωτικής σημασίας η μελέτη συσχέτισης μεταξύ των τιμών Ct και της συμπτωματολογίας των ατόμων με θετικό βιολογικό δείγμα. Η συσχέτιση μεταξύ του δείκτη Ct και του επιπέδου της υγείας των ανθρώπων που έχουν προσβληθεί από τον ιό θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη αντίστοιχων πολιτικών υγείας και θεραπευτικών παρεμβάσεων που θα βελτίωναν τη διαχείριση των περιστατικών κορωνοϊού που ανιχνεύονται.

Άρα, το βασικό ερευνητικό ερώτημα που εγείρεται είναι κατά πόσο υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της τιμής Ct και του επιπέδου νοσηρότητας των ανθρώπων με θετικό δείγμα. Επιπλέον, επιδιώκουμε να ερευνήσουμε κατά πόσο άτομα με μεγαλύτερο ιικό φορτίο κινδυνεύουν να νοσήσουν βαρύτερα. Η τιμή Ct θα μπορούσε να βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας να αναγνωρίζουν ασθενείς με ψηλό κίνδυνο για σοβαρή νόσο από COVID-19. Επιπρόσθετα ο δείκτης αυτός θα μπορούσε να είναι ενδεικτικός του βαθμού νοσηρότητας. Συνεπώς τα άτομα με αυξημένο δείκτη Ct θα μπορούσαν να λαμβάνουν επιπλέον θεραπευτικές παρεμβάσεις με στόχο την αποτροπή σοβαρότερων επιπλοκών.

Επίσης, στα πλαίσια της μελέτης θα αξιολογήσουμε την πιθανή συσχέτιση του δείκτη Ct με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως το φύλο, την ηλικία του ασθενή, την ομάδα αίματος κτλ. Τέλος, θα προσπαθήσουμε να επιβεβαιώσουμε με εργαστηριακούς δείκτες

πρόσφατες επιστημονικές δημοσιεύσεις που αναφέρουν ότι ο ιός φαίνεται να «προτιμά» το ισχυρό φύλο.

2.2 Υλικό και Μέθοδος

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη σε αντιπροσωπευτικό τυχαίο δείγμα 434 συνολικά ατόμων που νόσησαν από COVID-19. Η μελέτη διεξήχθη στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας και αξιολογήθηκαν 8031 άτομα, εκ των οποίων τα 434 με θετικό βιολογικό δείγμα. Τα υπό μελέτη άτομα ανήκαν σε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες: α) άτομα τα οποία έτυχαν περίθαλψης στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΑΕΠ) του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας, β) εσωτερικοί ασθενείς, γ) προσωπικό του Νοσοκομείου και δ) άτομα τα οποία επέλεξαν να κάνουν επί πληρωμή τη μοριακή εξέταση στο Νοσοκομείο.

Αφού πρώτα εξασφαλίστηκαν όλες οι απαραίτητες άδειες για τη διεξαγωγή της έρευνας, λήφθηκαν τα δεδομένα με χρήση της ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας και του αρχείου του Μικροβιολογικού Τμήματος. Το ερευνητικό εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένας συγκεντρωτικός πίνακας, στον οποίο αναγραφόταν το φύλο, η ηλικία, ο έμμεσος δείκτης (Ct) για το ιικό φορτίο, τα υποκείμενα νοσήματα, οι ημέρες νοσηλείας, η πιθανότητα νοσηλείας στις ΜΕΘ, η πιθανή διασωλήνωση, η έκβαση, η ομάδα αίματος, και ο Δείκτης Μάζας Σώματος. Η χρονική περίοδος που μελετήθηκε ήταν από το Φεβρουάριο (2021) μέχρι τον Ιούλιο (2021).

Τα δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν για τη μοριακή ανίχνευση του SARS-CoV-2 ήταν ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα, από τα οποία προσδιορίστηκαν οι τιμές Ct για όλους τους ασθενείς με χρήση της μοριακής εξέτασης Xpert Xpress SARS-CoV-2. Η εξέταση Xpert Xpress SARS-CoV-2 αποτελεί μία αυτοματοποιημένη διαγνωστική εξέταση *in vitro* για την ποιοτική ανίχνευση νουκλεϊκού οξέος του SARS-CoV-2. Η μοριακή εξέταση πραγματοποιήθηκε σε συστήματα οργάνων GeneXpert Cepheid και Infinty (CE IVD), στο Μικροβιολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας. Τα συστήματα αυτά αυτοματοποιούν και ενσωματώνουν την προετοιμασία δειγμάτων, την εκχύλιση και ενίσχυση νουκλεϊκού οξέος, καθώς επίσης και την ανίχνευση γονιδιακών στόχων τόσο σε απλά όσο και σε σύνθετα δείγματα χρησιμοποιώντας τη διαδικασία πολλαπλασιασμού PCR σε πραγματικό χρόνο. Η εξέταση παρέχει αποτελέσματα με βάση την ανίχνευση δύο γονιδίων, του N2 και E, εκ των οποίων το N2 αποτελεί το ειδικό γονίδιο στο γονιδίωμα του SARS-CoV-2. Το τεστ

θεωρείται θετικό για τιμές $Ct \leq 45$.

2.3 Στατιστική Ανάλυση

Σε πρώτη φάση, τα δεδομένα συλλέχθηκαν σε αρχείο μορφής excel και στη συνέχεια έγινε κωδικοποίηση και εισαγωγή τους στο στατιστικό πρόγραμμα SPSS v. 26. Ακολούθως πραγματοποιήθηκε περιγραφική ανάλυση με την χρήση διαγραμμάτων και πινάκων συχνοτήτων. Για την απάντηση των ερευνητικών ερωτημάτων, πραγματοποιήθηκαν οι έλεγχοι t για ανεξάρτητα δείγματα, ANOVA και συσχέτισης κατά Pearson, σε επίπεδο σημαντικότητάς 5%.

Κεφάλαιο 3

Αποτελέσματα - Συζήτηση

3.1 Γενικός Πληθυσμός

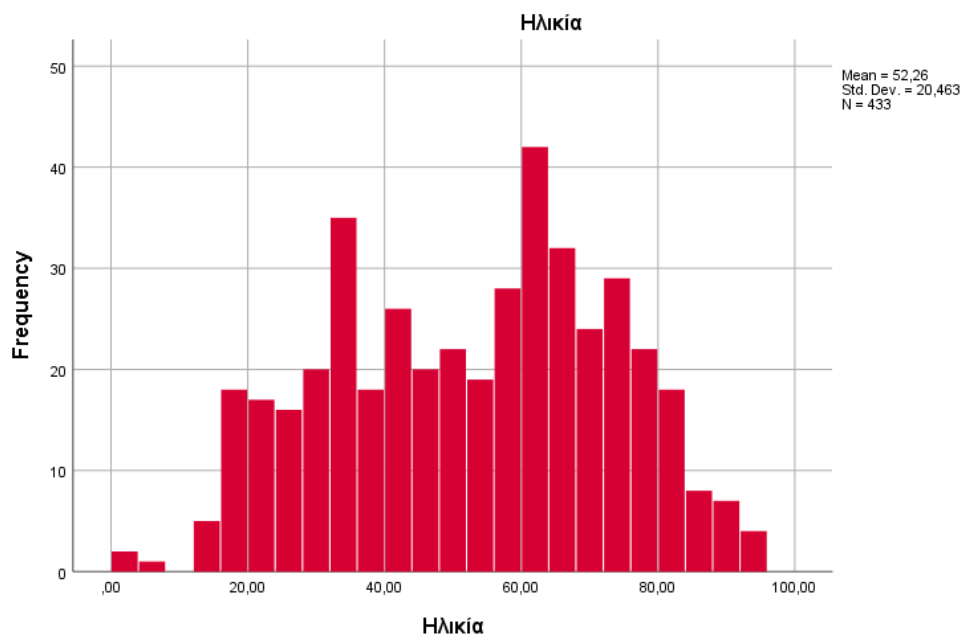
Κατά το εξάμηνο Φεβρουάριος 2021 – Ιούλιος 2021 πραγματοποιήθηκαν 8031 εξετάσεις, εκ των οποίων οι 434 ήταν θετικές στον COVID-19, ποσοστό που αντιστοιχεί σε 5.41%. Σε αυτή την έρευνα συμμετείχαν 434 άτομα, που είχαν νοσήσει από COVID -19. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα κύρια στοιχεία των συμμετεχόντων. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς (N=413, 95.2%) και το 4.8% αυτών ήταν προσωπικό του νοσοκομείου.

Ακόμα, από τον πίνακα 1 προκύπτει ότι οι περισσότεροι συμμετέχοντες ήταν άντρες (N=243, 56%) και το 44% αυτών γυναίκες. Επίσης, οι περισσότεροι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς οι οποίοι κρίθηκε ότι έχρηζαν νοσηλείας (N=218, 50.3%) και το 49.7% έλαβαν αγωγή για το σπίτι. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων ανάρρωσε από την ασθένεια (N=388, 90.7%) και το 9.3% αυτών απεβίωσαν. Ακόμα, οι περισσότεροι συμμετέχοντες δεν χρειάστηκε να νοσηλευτούν στην ΜΕΘ (n=330, 78.4%) και το 21.6% αυτών νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘ. Τέλος, οι περισσότεροι συμμετέχοντες δεν διασωληνώθηκαν (N=329, 78.1%) και το 21.9% αυτών διασωληνώθηκαν.

Πίνακας 1: Γενικά στοιχεία των συμμετεχόντων.

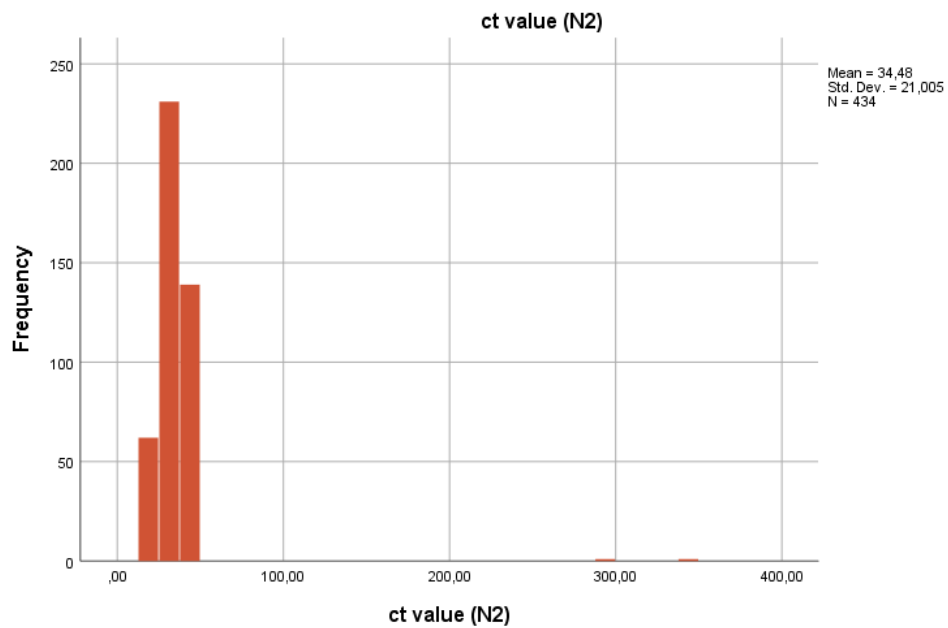
		Συχνότητα	Ποσοστό (%)
Ασθενής/προσωπικό	Ασθενής	413	95,2%
	Προσωπικό	21	4,8%
Φύλο	Άντρας	243	56,0%
	Γυναίκα	191	44,0%
Νοσηλεία/Παραπομπή στο σπίτι	Νοσηλεία	218	50,3%
	Σπίτι	215	49,7%
Έκβαση: Ύαση/Θάνατος	Ύαση	388	90,7%
	Θάνατος	40	9,3%
Νοσηλεία ΜΕΘ	Ναι	91	21,6%
	Όχι	330	78,4%
Διασωλήνωση	Ναι	92	21,9%
	Όχι	329	78,1%

Στο διάγραμμα 1 παρουσιάζεται η ηλικία των συμμετεχόντων. Από το διάγραμμα αυτό προκύπτει ότι η μέση ηλικία των συμμετεχόντων είναι ίση με 52.3 έτη και η απόκλιση ισούται με 20.46.



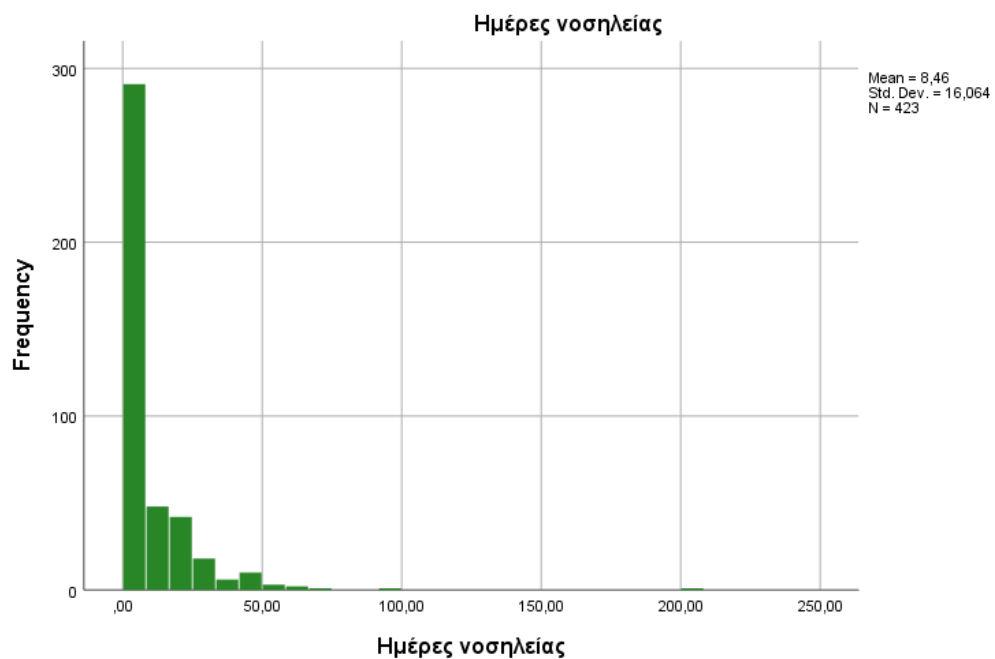
Διάγραμμα 1: Ηλικία

Στο διάγραμμα 2 παρουσιάζεται ο έμμεσος δείκτης για το ιικό φορτίο (Ct). Από το ακόλουθο διάγραμμα προκύπτει ότι η μέση τιμή για το δείκτη (Ct) είναι ίση με 34.48. Η τιμή αυτή είναι αρκετά υψηλή και η τυπική απόκλιση ίση με 21.



Διάγραμμα 2: Ο έμμεσος δείκτης για το ιϊκό φορτίο (Ct).

Στο διάγραμμα 3 παρουσιάζεται ο αριθμός των ημερών νοσηλείας των συμμετεχόντων. Από το ακόλουθο διάγραμμα προκύπτει ότι ο μέσος αριθμός νοσηλείας είναι 8.5 μέρες και η τυπική απόκλιση ίση με 16.1 ήμερες.



Διάγραμμα 3: Αριθμός ημερών νοσηλείας.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα αρχικά συμπτώματα που είχαν οι συμμετέχοντες. Οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες είχαν πνευμονία (N=92, 18.4%). Το 10% των

συμμετεχόντων ήταν εμπύρετοι, το 7.2% αυτών είχαν βήχα και το 5% αυτών είχαν δύσπνοια.

Πίνακας 2: Αρχικά συμπτώματα.

	Συχνότητα	Ποσοστό
Δεν καταγράφηκαν	168	38.7%
Πνευμονία	92	18.4%
Βήχας	36	7.2%
Εμπύρετο	50	10%
Δύσπνοια	25	5%
Άλλο	63	20.7%

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα υποκείμενα νοσήματα που καταγράφηκαν. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν αρτηριακή υπέρταση (N=45,9%). Το 4.8% των συμμετεχόντων ήταν παχύσαρκοι, το 3.4% αυτών είχαν σακχαρώδη διαβήτη, το 2.8% αυτών είχαν καρδιακή ανεπάρκεια, το 2.2% αυτών είχαν Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και το 2% αυτών είχαν Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια.

Πίνακας 3: Υποκείμενο νόσημα.

	Συχνότητα	Ποσοστό
Δεν καταγράφηκαν	331	76.3%
Αρτηριακή υπέρταση	45	9%
Παχυσαρκία	24	4.8%
Σακχαρώδη διαβήτη	17	3.4%
Καρδιακή Ανεπάρκεια	14	2.8%
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	11	2.2%
Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια	10	2%
Άλλο	63	12.6%

Στον πίνακα 4 παρουσιάζεται ο έλεγχος συσχέτισης μεταξύ της ηλικίας των συμμετεχόντων και του έμμεσου δείκτη για το ιϊκό φορτίο (Ct). Ο έλεγχος συσχέτισης πραγματοποιήθηκε σε επίπεδο σημαντικότητας 5%. Από τον ακόλουθο πίνακα προκύπτει ότι υπάρχει ελάχιστη θετική σχέση ανάμεσα στην ηλικία και στον έμμεσο δείκτη για το

ϊικό φορτίο ($r=0.099$, $p<5\%$). Οπότε, καθώς αυξάνεται η ηλικία των συμμετεχόντων μειώνεται το ιϊκό φορτίο.

Πίνακας 4: Έλεγχος συσχέτισης Pearson μεταξύ της ηλικίας των συμμετεχόντων και του έμμεσου δείκτη για το ιϊκό φορτίο (Ct).

		Ct value (N2)	Ηλικία
Ct value (N2)	Pearson	1	,099*
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)		,040
	N	434	433
Ηλικία	Pearson	,099*	1
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)	,040	
	N	433	433

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Από τον ακόλουθο πίνακα 5 προκύπτει ότι ο υψηλότερος μέσος όρος της τιμής Ct εμφανίζεται στην ηλικία από 61 – 90 ετών (M.O.=36.4, T.A.= 28.01). Στην συνέχεια ακολουθούν οι ηλικιακές ομάδες 90 και άνω ετών (M.O.=35.2, T.A.= 5.96), από 31 – 60 ετών (M.O.=33.7, T.A.= 6.92) και από 0 – 30 ετών (M.O.=32.1, T.A.= 8.10).

Πίνακας 5: Κύρια στατιστικά μέτρα ανάμεσα στην ηλικία και στον έμμεσο δείκτη για το ιϊκό φορτίο (Ct).

Ηλικία	Μέσος όρος Ct	Τυπική απόκλιση Ct
0 – 30 ετών	32.1	8.10
31 – 60 ετών	33.7	6.92
61 – 90 ετών	36.4	28.01
90+ ετών	35.2	5.96

Στον πίνακα 6 παρουσιάζεται ο έλεγχος συσχέτισης μεταξύ των ημερών νοσηλείας των συμμετεχόντων και του έμμεσου δείκτη για το ιϊκό φορτίο (Ct). Ο έλεγχος συσχέτισης πραγματοποιήθηκε σε επίπεδο σημαντικότητας 5%. Από τον ακόλουθο πίνακα προκύπτει ότι δεν υπάρχει σχέση ανάμεσα στον αριθμό ημερών νοσηλείας και στον έμμεσο δείκτη

(Ct) για το ιϊκό φορτίο. Οπότε οι μέρες νοσηλείας δεν επηρεάζονται από το ιϊκό φορτίο.

Πίνακας 6: Έλεγχος συσχέτισης Pearson μεταξύ των ημερών νοσηλείας των συμμετεχόντων και του έμμεσου δείκτη για το ιϊκό φορτίο (Ct).

		Ct value (N2)	Ημέρες νοσηλείας
Ct value (N2)	Pearson	1	,064
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)		,189
	N	434	423
Ημέρες νοσηλείας	Pearson	,064	1
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)	,189	
	N	423	423

Στον πίνακα 7 παρουσιάζεται ο έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιϊκό φορτίο (Ct) και την έκβαση ασθένειας. Το επίπεδο σημαντικότητας του ελέγχου είναι 5%. Από τον ακόλουθο πίνακα προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιϊκό φορτίο (Ct) και την έκβαση ασθένειας, αφού το επίπεδο σημαντικότητάς είναι μεγαλύτερο του 5%. Οπότε το ιϊκό φορτίο δεν επηρεάζει την έκβαση της ασθένειας.

Πίνακας 7: Έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιϊκό φορτίο (Ct) και στην έκβαση ασθένειας.

	Έκβαση: Ίαση/Θάνατος	N	Mean	Std. Deviation	t	df	sig
		8				6	90
	Θάνατος	40	33.7	5.78			

Στον πίνακα 8 παρουσιάζεται ο έλεγχος ANOVA ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιϊκό φορτίο (Ct) και στην ομάδα αίματος των συμμετεχόντων. Το επίπεδο σημαντικότητας του ελέγχου είναι 5%. Από τον ακόλουθο πίνακα προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιϊκό φορτίο (Ct) και στην ομάδα

αίματος των συμμετεχόντων, αφού το επίπεδο σημαντικότητας του ελέγχου είναι μεγαλύτερο του 5%. Οπότε το ιικό φορτίο δεν επηρεάζεται από την ομάδα αίματος των συμμετεχόντων.

Πίνακας 8: Έλεγχος ANOVA ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο (Ct) και στην ομάδα αίματος των συμμετεχόντων.

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	146,038	6	24,340	,510	,800
Within Groups	6447,572	135	47,760		
Total	6593,609	141			

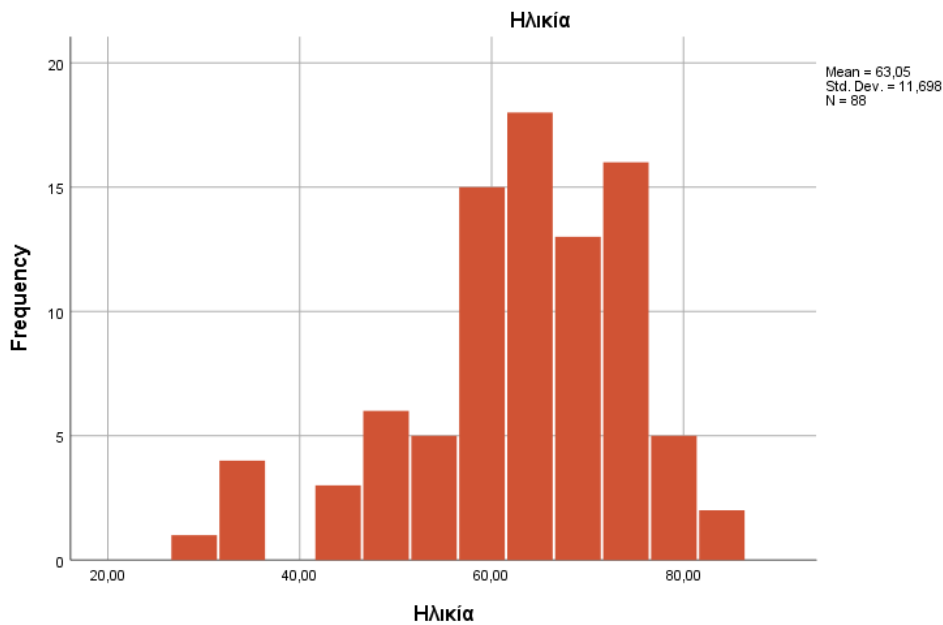
3.2 Ασθενείς ΜΕΘ

Σε αυτό το τμήμα της έρευνας συμμετείχαν 88 ασθενείς που εισήχθησαν σε ΜΕΘ. Από τον πίνακα 9 προκύπτει ότι οι περισσότεροι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘ ήταν άντρες (N=58, 65.9%) και το 34.1% αυτών ήταν γυναίκες. Ακόμα, οι περισσότεροι συμμετέχοντες ήταν υπέρβαροι (N=23, 45.1%). Το 41.2% αυτών ήταν παχύσαρκοι, το 11.8% των συμμετεχόντων είχαν κανονικό βάρος και το 2% αυτών ήταν ελλιποβαρείς. Τέλος, οι περισσότεροι συμμετέχοντες ανάρρωσαν (N=62, 71.3%) και το 28.7% αυτών απεβίωσαν.

Πίνακας 9: Γενικά στοιχεία ασθενών σε ΜΕΘ.

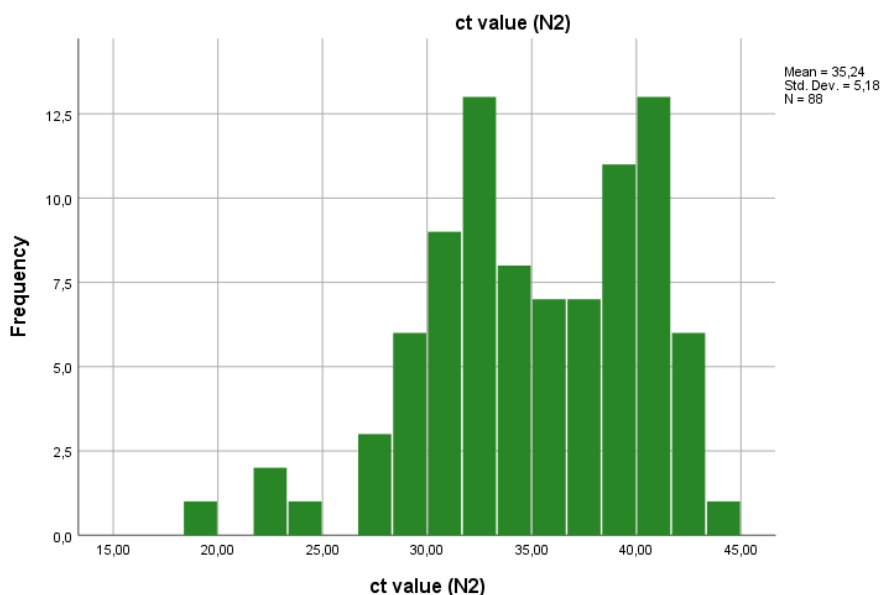
		Συχνότητα	Ποσοστό (%)
Φύλο	Άντρας	58	65,9%
	Γυναίκα	30	34,1%
ΔΜΣ	Ελλιποβαρής	1	2,0%
	Κανονικός	6	11,8%
	Υπέρβαρος	23	45,1%
	Παχύσαρκος	21	41,2%
Έκβαση: Ύαση/Θάνατος	Ύαση	62	71,3%
	Θάνατος	25	28,7%

Στο διάγραμμα 4 παρουσιάζεται η ηλικία των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ. Από το ακόλουθο διάγραμμα προκύπτει ότι η μέση ηλικία των συμμετεχόντων είναι ίση με 63.1 έτη και τυπική απόκλιση ισούται με 11.7 έτη.



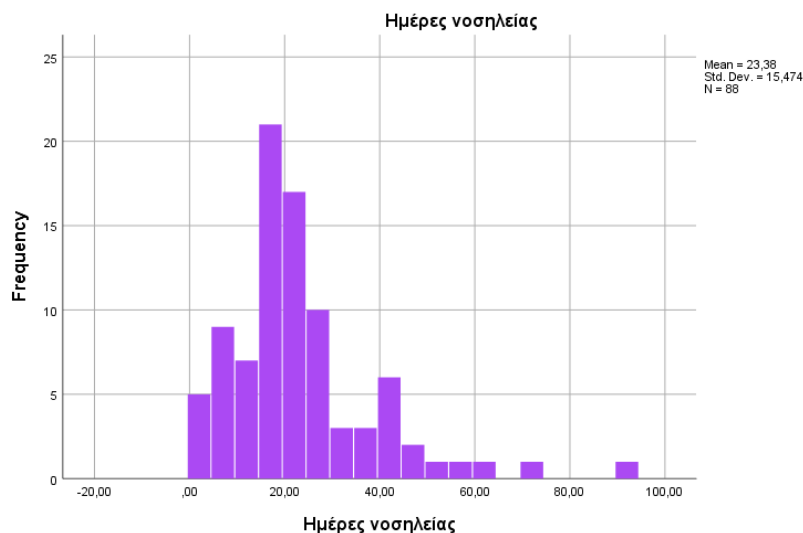
Διάγραμμα 4: Ηλικία των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ.

Στο διάγραμμα 5 παρουσιάζεται ο έμμεσος δείκτης για το υϊκό φορτίο (Ct) των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ. Από το ακόλουθο διάγραμμα προκύπτει ότι η μέση τιμή του δείκτη(Ct) των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ είναι ίση με 35.24. Η τιμή αυτή είναι υψηλή και η τυπική απόκλιση ίση με 5.18.



Διάγραμμα 5: Ο έμμεσος δείκτης για το ιικό φορτίο (Ct) των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ.

Στο διάγραμμα 6 παρουσιάζεται ο αριθμός των ημερών νοσηλείας των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ. Από το ακόλουθο διάγραμμα προκύπτει ότι ο μέσος αριθμός νοσηλείας των συμμετεχόντων ήταν 23.38 μέρες και η τυπική απόκλιση ίση με 15.5 ημέρες.



Διάγραμμα 6: Αριθμός ημερών νοσηλείας των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ.

Στον πίνακα 10 παρουσιάζονται τα αρχικά συμπτώματα των εισελθόντων ασθενών στις ΜΕΘ. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες ως αρχικό σύμπτωμα είχαν την πνευμονία (N=69, 75.9%). Το 12.1% αυτών είχαν ως αρχικό σύμπτωμα την αναπνευστική ανεπάρκεια και οι υπόλοιποι είχαν άλλα συμπτώματα.

Πίνακας 10: Αρχικά συμπτώματα.

	Συχνότητα	Ποσοστό
Αναπνευστική ανεπάρκεια	11	12.1%
Βήχας	1	1.1%
Δύσπνοια	3	3.4%
Πνευμονία	69	75.9%
Εμπύρετο	2	2.2%
Θρομβόλυση	1	1.1%
Υποπτη κλινική εικόνα	3	3.4%

Στον πίνακα 10 παρουσιάζονται τα υποκείμενα νοσήματα που αντιμετώπιζαν οι ασθενείς που εισήχθησαν στις ΜΕΘ. Από τον ακόλουθο πίνακα προκύπτει ότι οι περισσότεροι ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ, είχαν υποκείμενο νόσημα την αρτηριακή υπέρταση (N=36, 41%). Το 23.9% των συμμετεχόντων είχαν υποκείμενο νόσημα την παχυσαρκία, το 11.4% αυτών έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη και το 25% αυτών έπασχαν από άλλα υποκείμενα νοσήματα.

Πίνακας 11: Υποκείμενα νοσήματα ασθενών που εισήλθαν στις ΜΕΘ.

	Συχνότητα	Ποσοστό
Αρτηριακή υπέρταση	36	41%
Παχυσαρκία	21	23.9%
Καρδιακή Ανεπάρκεια	10	11.4%
Σακχαρώδη Διαβήτη	15	17.1%
Δεν καταγράφηκαν	1	1.1%
Άλλο	22	25%

Στον πίνακα 12 προκύπτει ότι δεν υπάρχει σχέση ανάμεσα στην ηλικία και στον έμμεσο δείκτη για το ιϊκό φορτίο (Ct) των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ. Πιο συγκεκριμένα, το επίπεδο σημαντικότητας είναι 5%. Από τον ακόλουθο πίνακα προκύπτει ότι το ιϊκό φορτίο των ασθενών που βρίσκονται στις ΜΕΘ δεν επηρεάζεται από την ηλικία αυτών.

Πίνακας 12: Έλεγχος συσχέτισης Pearson ανάμεσα στην ηλικία και στον έμμεσο δείκτη για το ιϊκό

φορτίο (Ct) των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ.

		Ηλικία	Ct value (N2)
Ηλικία	Pearson	1	-,153
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)		,154
	N	88	88
Ct value (N2)	Pearson	-,153	1
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)	,154	
	N	88	88

Στον πίνακα 13 προκύπτει ότι δεν υπάρχει σχέση ανάμεσα στις ημέρες νοσηλείας και στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο (Ct) των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ. Πιο συγκεκριμένα, το επίπεδο σημαντικότητας είναι 5%. Από τον ακόλουθο πίνακα προκύπτει ότι το ιικό φορτίο των ασθενών που βρίσκονται στις ΜΕΘ δεν επηρεάζεται από τις ημέρες νοσηλείας αυτών.

Πίνακας 13: Έλεγχος συσχέτισης Pearson ανάμεσα στις ημέρες νοσηλείας και στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο των ασθενών που εισήχθησαν στις ΜΕΘ.

		Ct value (N2)	Ημέρες νοσηλείας
Ct value (N2)	Pearson	1	-,163
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)		,129
	N	88	88
Ημέρες νοσηλείας	Pearson	-,163	1
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)	,129	
	N	88	88

Στον πίνακα 14 παρουσιάζεται ο έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο και στην έκβαση ασθένειας για τους ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στις ΜΕΘ. Το επίπεδο σημαντικότητας του ελέγχου είναι 5%. Από τον ακόλουθο πίνακα προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη

για το ιικό φορτίο (Ct) και στην έκβαση ασθένειας, αφού το επίπεδο σημαντικότητας είναι μεγαλύτερο του 5%. Οπότε το ιικό φορτίο δεν επηρεάζει την έκβαση της ασθένειας για τους ασθενείς που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ.

Πίνακας 14: Έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο (Ct) και στην έκβαση ασθένειας για τους ασθενείς που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ.

	Έκβαση:	N	Mean	Std.			
	Ίαση/Θάνατος			Deviation	t	df	sig
	ς						
Ct value	Ίαση	62	35,6	4,79	1.105	85	0.272
(N2)	Θάνατος	25	34,2	6,02			

Στον πίνακα 15 παρουσιάζεται ο έλεγχος ANOVA ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο και στον Δείκτη Μάζας Σώματος. Το επίπεδο σημαντικότητας του ελέγχου είναι 5%. Από τον παρακάτω πίνακα προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο και στον Δείκτη Μάζας Σώματος, αφού το επίπεδο σημαντικότητας είναι μεγαλύτερο του 5%. Αρά ο Δείκτης Μάζας Σώματος δεν επηρεάζει το ιικό φορτίο.

Πίνακας 15: Έλεγχος ANOVA ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη ιικό φορτίο και στον Δείκτη Μάζας Σώματος.

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	132,810	3	44,270	1,909	,141
Within Groups	1090,123	47	23,194		
Total	1222,933	50			

Στον πίνακα 16 παρουσιάζεται ο έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο (Ct) και στο φύλο για τους ασθενείς που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ. Το επίπεδο σημαντικότητας του ελέγχου είναι 5%. Από τον ακόλουθο πίνακα προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιικό φορτίο (Ct) και στο φύλο, αφού το επίπεδο σημαντικότητάς είναι μεγαλύτερο του 5%.

Οπότε το ιϊκό φορτίο δεν επηρεάζεται από το φύλο όσον αφορά τους ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στις ΜΕΘ.

Πίνακας 16: Έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα ανάμεσα στον έμμεσο δείκτη για το ιϊκό φορτίο (Ct) και στο φύλο για τους ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στις ΜΕΘ.

	Φύλο	N	Mean	Std. Deviation	t	df	sig
Ct value	Άντρας	58	34,8	5,35	-0.994	86	0.32
(N2)	Γυναίκα	30	36,0	4,83			

Στον ακόλουθο πίνακα 17 παρουσιάζεται ο έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα ανάμεσα στην εισαγωγή ή μη στην ΜΕΘ και στην τιμή που λαμβάνει η μεταβλητή Ct. Από τον παρακάτω πίνακα δεν προκύπτει να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην εισαγωγή ή μη στην ΜΕΘ και στην τιμή που λαμβάνει η μεταβλητή Ct ($t_{520} = 0.027$, $p > 5\%$).

Πίνακας 17: Έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα ανάμεσα στην εισαγωγή ή μη στην ΜΕΘ και στην τιμή που λαμβάνει η μεταβλητή Ct.

	ΜΕΘ	N	Mean	Std. Deviation	t	df	sig
ct value	ΜΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ	434	34.6	21.01	0.027	520	0.979
(N2)	ΜΕΘ						
	ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΜΕΘ	88	34.6	5.02			

3.3 Περιορισμοί Μελέτης

Τα στοιχεία που παρουσιάζονται σε αυτή τη μελέτη είναι δεδομένα παρατήρησης ως εκ τούτου και δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα για σχέση αιτιότητας. Επιπλέον πρόκειται για αναδρομική μελέτη με σαφείς περιορισμούς σε δεδομένα που πιθανό να ενδιέφεραν (π.χ. κάπνισμα, επίπεδα Βιταμίνης D) που δεν ήταν προσιτά και διαθέσιμα. Συγκριτικά στοιχεία με προηγούμενους μήνες ενδεχομένως να ενίσχυαν τα ευρήματα.

Κεφάλαιο 4

Συμπεράσματα

Από την αρχή της πανδημίας και καθώς η επιστημονική κοινότητα προσπαθούσε ακόμη να αντιληφθεί τις ιδιαιτερότητες του νέου ιού και της νόσου που αυτός προκαλούσε, εμπειρικές παρατηρήσεις ιατρών συσχέτισαν τη νόσο με το μέγεθος της έκθεσης ενός ατόμου στον ιό. Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό των νοσοκομείων στην Κίνα είχε αυξημένες πιθανότητες να νοσήσει σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό λόγω ακριβώς της υπερέκθεσής του στον SARS-CoV-2. Προφανώς τα παραπάνω δεν είναι αξιοπερίεργα: είναι σαφώς καλύτερη η απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος μας όταν έρχεται αντιμέτωπο με 100 χιλιάδες ιϊκά σωματίδια, παρά με 1 εκατομμύριο ιϊκά σωματίδια.

Το σημαντικό λοιπόν ερώτημα που εγείρεται είναι κατά πόσο θα έπρεπε ο έμμεσος δείκτης για το ιϊκό φορτίο (Ct) να αξιοποιείται περαιτέρω. Αν δηλαδή στον μοριακό έλεγχο για τη διάγνωση του ιού θα έπρεπε, εκτός από τη θετική ή αρνητική απάντηση, να δίνεται και η τιμή Ct. Οι απόψεις σχετικά με αυτό δίστανται: εκείνοι που υποστηρίζουν την αξιοποίησή του εκτιμούν ότι αφενός μπορεί να αποτελέσει ένα προβλεπτικό εργαλείο για την εξέλιξη της νόσου σε έναν ασθενή, αφετέρου ένα σημαντικό εργαλείο για τη διαχείριση της πανδημίας.

Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε η έρευνα αυτή, η οποία εστιάστηκε στη χρονική περίοδο Φεβρουάριος – Ιούλιος 2021 και αφορούσε ασθενείς και προσωπικό του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου πραγματοποιήθηκαν 8031 μοριακές εξετάσεις, εκ των οποίων θετικές στον COVID-19 ήταν το 5.41%. Στην έρευνα συμμετείχαν 434 άτομα, οι οποίοι είχαν νοσήσει από COVID -19, όπου οι περισσότεροι ήταν άντρες, νοσηλεύτηκαν περίπου 8 ημέρες και ανάρρωσαν. Οι

περισσότεροι συμμετέχοντες δεν χρειάστηκαν νοσηλεία στη ΜΕΘ και δεν διασωληνώθηκαν. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 52 έτη και ο έμμεσος δείκτης (Ct) για το ιικό φορτίο ήταν αρκετά υψηλός. Επίσης οι περισσότεροι είχαν ως αρχικό σύμπτωμα την πνευμονία και ως υποκείμενο νόσημα την αρτηριακή υπέρταση. Τέλος, από την έρευνα προέκυψε ότι καθώς αυξάνεται η ηλικία των συμμετεχόντων παρατηρείται αύξηση του έμμεσου δείκτη ιικού φορτίου.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε μία επιπλέον διερεύνηση, στην οποία συμμετείχαν 88 ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άντρες, υπέρβαροι, οι οποίοι στο τέλος ανάρρωσαν και πήραν εξιτήριο. Ακόμα, οι ασθενείς που εισήλθαν στις ΜΕΘ είχαν μέση ηλικία 63 έτη, ο έμμεσος δείκτης (Ct) για το ιικό φορτίο ήταν αρκετά υψηλός και νοσηλεύτηκαν για 23 μέρες. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν ως αρχικό σύμπτωμα την πνευμονία και ως υποκείμενο νόσημα την αρτηριακή υπέρταση.

Σύμφωνα με τα πιο πάνω συμπεράσματα μπορεί κανείς να κατανοήσει την επιφυλακτική στάση επιστημόνων, όπως είναι αυτή του Αμερικανικού Κολεγίου Παθολόγων, οι οποίοι αν και δεν αμφισβητούν τη χρησιμότητα της τιμής Ct, συστήνουν στα μέλη τους να είναι προσεκτικά με την ερμηνεία της. Η άποψη τους αυτή δεν είναι τυχαία αφού στηρίζεται στο γεγονός ότι η τιμή Ct δεν είναι μια απόλυτη τιμή, και πως στην πραγματικότητα, το ίδιο δείγμα μπορεί να δώσει διαφορετική τιμή Ct αν εξεταστεί από δύο διαφορετικά εργαστήρια, ενώ για τον ίδιο εξεταζόμενο μπορούν να υπάρξουν διαφορετικές τιμές Ct αν ληφθούν δύο διαφορετικά δείγματα. Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι με την έναρξη των συμπτωμάτων πολλοί ασθενείς εμφανίζουν χαμηλές τιμές Ct οι οποίες στη συνέχεια αυξάνονται καθώς η κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος απαλλάσσει τον οργανισμό από τον ιό.

4.1 Συμπεράσματα και Πολιτική Υγείας

Η μελέτη αυτή δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί χωρίς να γίνει αναφορά στα αποτελέσματα που εξήχθησαν και στη σχέση τους με την Πολιτική Υγείας που ακολουθείται στη χώρα μας. Η Κύπρος ήταν από τις χώρες που από την πρώτη στιγμή της πανδημίας του νέου κορωνοϊού COVID-19 έλαβε αυστηρά μέτρα με στόχο τον περιορισμό του και την προστασία της δημόσιας υγείας. Μια από τις πολιτικές υγείας που ακολουθήθηκε από το Υπουργείο Υγείας ήταν η προστασία ατόμων άνω των 65 ετών,

εφαρμόζοντας μέτρα απομόνωσης τους από τον υπόλοιπο πληθυσμό. Από μία άποψη η πολιτική αυτή που ακολουθήθηκε ήταν σωστή γιατί όπως είναι γνωστό οι ηλικιωμένοι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να φέρουν κι άλλα υποκείμενα νοσήματα τα οποία τους καθιστούν πιο ευάλωτους στον ιό. Τα αποτελέσματα όμως της μελέτης έδειξαν ότι καθώς αυξάνεται η ηλικία των συμμετεχόντων παρατηρείται αύξηση του έμμεσου δείκτη ιικού φορτίου και άρα μείωση της μεταδοτικότητας. Με βάση λοιπόν τα ευρήματα αυτά, θα έπρεπε να ληφθούν περισσότερα μέτρα όσο αφορά τους ηλικιακά νεότερους αφού φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερο ιικό φορτίο και άρα να είναι πιο μεταδοτικοί.

Επίσης από την έρευνα είναι σαφές πως άτομα με υποκείμενα νοσήματα όπως η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, η καρδιακή ανεπάρκεια και ο σακχαρώδης διαβήτης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσήσουν. Έχοντας αυτό υπόψη, θα μπορούσαν να αναπτυχθούν κατάλληλες πολιτικές υγείας και θεραπευτικές παρεμβάσεις που θα στόχευαν στη καλύτερη διαχείριση τέτοιων περιστατικών.

Μελετώντας τα αποτελέσματα μιας τέτοιας μεταπτυχιακής διατριβής, το σημαντικό είναι να αντιληφθεί κανείς πως παρόλο που στο τέλος η τιμή Ct δεν φαίνεται να είναι ενδεικτική του βαθμού νοσηρότητας των ατόμων που προσβάλλονται από SARS-CoV-2, τα συμπεράσματα όμως που εξάγονται θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη βελτίωση της πολιτικής υγείας που ακολουθεί μια χώρα.

Βιβλιογραφία

- 1 Jeremy J. Hoffman, Adiele E. Hoffman (2020) "Understanding COVID-19: the virus". *Comm. Eye Health*, vol. 33, no. 109, pp. 5-9.
- 2 Alexander E. Gorbalenya, Susan C. Baker, Ralph S. Baric, Raoul J. de Groot, Christian Drosten, Anastasia A. Gulyaeva, Bart L. Haagmans, Chris Lauber, Andrey M. Leontovich, Benjamin W. Neuman, Dmitry Penzar, Stanley Perlman, Leo L. M. Poon, Dmitry V. Samborskiy, Igor A. Sidorov, Isabel Sola and John Ziebuhr (2020) "The species Severe acute respiratory syndrome related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2". *Nature Microbiology*, vol. 5, pp. 536–544.
- 3 International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) (2019).
- 4 Lindsay Broadbent (2020) "Coronaviruses – a brief history". *THE CONVERSATION*, Edition: United Kingdom.
- 5 Yu Chen, Lanjuan Li (2020) "SARS-CoV-2: virus dynamics and host response". *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 20, issue 5, pp. 515-516.
- 6 Peng Zhou, Xing-Lou Yang, [...] Zheng-Li Shi (2020) "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin". *Nature*, vol. 579, pp. 270-273.
- 7 Chengxin Zhang, Wei Zheng, Xiaoqiang Huang, Eric W Bell, Xiaogen Zhou, Yang Zhang (2020) "Protein Structure and Sequence Reanalysis of 2019-nCoV Genome Refutes Snakes as Its Intermediate Host and the Unique Similarity between Its Spike Protein Insertions and HIV-1". *J. Proteome Res.*, vol. 19, no 4, pp. 1351-1360.
- 8 World Health Organization (WHO) (2021). Available: <https://covid19.who.int>, [Accessed: 24 November 2021].
- 9 Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K. S. M., Lau E. H. Y., Wong J. Y., Xing X., Xiang N., Wu Y., Li C., Chen Q., Li D., Liu T., Zhao J., Liu M., [...] Feng Z. (2020) "Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia". *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 13, pp. 1199–1207.
- 10 Wei Zhang, Rong-Hui Du, Bei Li, Xiao-Shuang Zheng, Xing-Lou Yang, Ben Hu, Yan-Yi Wang, Geng-Fu Xiao, Bing Yan, Zheng-Li Shi, Peng Zhou (2020) "Molecular and

- serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes". *Emerging Microbes and Infections*, vol. 9, no. 1, pp. 386–389.
- 11 Kieran A. Walsh, Susan Spillane, Laura Comber, Karen Cardwell, Patricia Harrington, Jeff Connell, Conor Teljeur, Natasha Broderick, Cillian F. de Gascun, Susan M. Smith, Máirín Ryan, Michelle O'Neill (2020) "The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2". *Journal of Infection*, vol. 81, pp. 847–856.
 - 12 W. Joost Wiersinga, Andrew Rhodes, Allen C. Cheng, Sharon J. Peacock, Hallie C. Prescott (2020) "Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review". *JAMA*, vol. 324, no. 8, pp. 782–793.
 - 13 Chaomin Wu, Xiaoyan Chen, Yanping Cai, Jia'an Xia, Xing Zhou, Sha Xu, [...] Yuanlin Song (2020) "Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China". *JAMA Internal Medicine*, vol. 180, no. 7, pp. 934–943.
 - 14 Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, [...] Bin Cao (2020b) "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study". *The Lancet*, vol. 395, issue 10229, pp. 1054–1062.
 - 15 Brian T. Garibaldi, Jacob Fiksel, John Muschelli, Matthew L. Robinson, Masoud Rouhizadeh, Jamie Perin, [...] Amita Gupta (2021) "Patient Trajectories Among Persons Hospitalized for COVID-19 : A Cohort Study". *Annals of Internal Medicine*, vol. 174, no. 1, pp. 33–41.
 - 16 World Health Organization (WHO) "*Estimating mortality from COVID-19: Scientific brief, 4 August 2020*" [data collected for October 2020].
 - 17 Evandro Fei Fang, Morten Scheibye-Knudsen, Heiko J. Jahn, Juan Li, Li Ling, Hongwei Guo, [...] Tzi Bun Ng (2015) "A research agenda for aging in China in the 21st century". *Ageing Research Reviews*, vol. 24, part B, pp. 197-205.
 - 18 Yip Winnie, Fu Hongqiao, Chen Angela T., Zhai Tiemin, Jian Weiyan, Xu Roman, [...] Chen Wen (2019) "10 years of health-care reform in China: progress and gaps in Universal Health Coverage". *The Lancet*, vol. 394, issue 10204, pp. 1192-1204.
 - 19 Graziano Onder, Giovanni Rezza, Silvio Brusaferro (2020) "Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy". *JAMA*, 323(18), 1775–1776.

- 20 Salje, H., Tran Kiem C., Lefrancq N., Courtejoie N., Bosetti P., Paireau J., [...] Cauchemez S. (2020) "Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France". *Science*, vol. 369, no. 6500, pp. 208–211.
- 21 Safiya Richardson, Jamie S. Hirsch, Mangala Narasimhan, James M. Crawford, Thomas McGinn, Karina W. Davidson, [...] Theodoros P. Zanos (2020) "Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area". *JAMA*, vol. 323, no. 20, pp. 2052-2059.
- 22 CDC COVID-19 Response Team (2020) "Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States". (*MMWR*) *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 69, no. 12, pp. 343–346.
- 23 The New York Times (2021) "*More Than One-Third of U.S. Coronavirus Deaths Are Linked to Nursing Homes*". Available: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/us/coronavirus-nursing-homes.html>, [Accessed: 24 November 2021].
- 24 Giacomo Grasselli, Massimiliano Greco, Alberto Zanella, Giovanni Albano, Massimo Antonelli, Giacomo, Bellani [...]Maurizio Cecconi (2020) "Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in Intensive care units in Lombardy, Italy". *JAMA Intern. Med.*, vol. 180, no. 10, pp. 1345-1355.
- 25 Shruti Gupta, Salim S. Hayek, Wei Wang, Lili Chan, Kusum S. Mathews, Michal L. Melamed, [...] David E Leaf (2020) "Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US". *JAMA Intern. Med.*, vol. 180, no. 11, pp. 1436-1447.
- 26 Elizabeth J. Williamson, Alex J. Walker, Krishnan Bhaskaran, Seb Bacon, Chris Bates, Caroline E. Morton, [...]Ben Goldacre (2020) "Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY". *Nature*, vol. 584, pp. 430-436.
- 27 Christopher M. Petrilli, Simon A. Jones, Jie Yang, Harish Rajagopalan, Luke O'Donnell, Yelena Chernyak, Katie A. Tobin, Robert J. Cerfolio, Fritz Francois, Leora I. Horwitz (2020) "Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study". *BMJ*, vol. 369, m1966.
- 28 Jacob O'Brien, Kevin Y. Du, Chun Peng (2020) "Incidence, clinical features, and outcomes of COVID-19 in Canada: impact of sex and age". *J. Ovarian Res.*, vol. 13, no. 137.

- 29 Giacomo Grasselli, Alberto Zangrillo, Alberto Zanella, Massimo Antonelli, Luca Cabrini, Antonio Castelli, [...]Antonio Pesenti (2020) "Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients, infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy". *JAMA*, vol. 323, no. 16, pp. 1574-1581.
- 30 Zhonghua Liu, Xing Bing, Xue Za Zhi (2020) "The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020". *Chinese Journal of Epidemiology*, vol. 41, no. 2, pp. 145-151.
- 31 Xiaochen Li, Shuyun Xu, Muqing Yu, Ke Wang, Yu Tao, Ying Zhou, [...] Jianping Zhao (2020). "Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan". *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 146, no 1, pp. 110-118.
- 32 Thushara Galbadage, Brent M. Peterson, Joseph Awada, Alison S. Buck, Danny A. Ramirez, Jason Wilson, Richard S. Gunasekera (2020). "Systematic review and meta-analysis of sex-specific COVID-19 clinical outcomes". *Frontiers in Medicine*, vol. 7, no. 348.
- 33 Dawei Wang, Yimei Yin, Chang Hu, Xing Liu, Xingguo Zhang, Shuliang Zhou, [...] Zhiyong Peng (2020). "Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China". *Crit Care*, vol 24, no. 188.
- 34 Yu Shi, Xia Yu, Hong Zhao, Hao Wang, Ruihong Zhao, Jifang Sheng (2020). "Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan". *Critical Care*, vol 24, no. 108.
- 35 Eileen P. Scully, Jenna Haverfield, Rebecca L. Ursin, Cara Tannenbaum, Sabra L. Klein (2020). "Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes". *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 20, pp. 442-447.
- 36 Garima Sharma, Annabelle Santos Volgman, Erin D. Michos (2020). "Sex differences in mortality from COVID-19 pandemic". *JACC Case Rep.*, vol. 2, no. 9, pp. 1407-1410.
- 37 Parisa Maleki Dana, Fatemeh Sadoughi, Jamal Hallajzadeh, Zatollah Asemi, Mohammad Ali Mansournia, Bahman Yousefi, Mansooreh Momen-Heravi (2020). "An insight into the sex differences in COVID-19 patients: what are the possible causes?" *Prehosp. Disaster Med.*, vol. 35, no.4, pp. 438-441.
- 38 Wei-Jie Guan, Wen-Hua Liang, Yi Zhao, Heng-Rui Liang, Zi-Sheng Chen, Yi-Min Li, [...] Jian-Xing He (2020). "Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis". *Eur. Respir. J.*, vol. 55, no. 5.

- 39 Rong-Hui Du, Li-Rong Liang, Cheng-Qing Yang, Wen Wang, Tan-Ze Cao, Ming Li, [...] Huan-Zhong Shi (2020). "Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study". *Eur. Respir. J.*, vol. 55, no. 5.
- 40 M. Montopoli, S. Zumerle, R. Vettor, M. Rugge, M. Zorzi, C. V. Catapano, G. M. Carbone, A. Cavalli, F. Pagano, E. Ragazzi, T. Prayer-Galetti, A. Alimonti (2020). "Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study ($n = 4532$)". *Ann. Oncol.*, vol. 31, no. 8, pp. 1040-1045.
- 41 Catherine Gebhard, Vera Regitz-Zagrosek, Hannelore K Neuhauser, Rosemary Morgan, Sabra L Klein (2020). "Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe". *Biol. Sex Differ.*, vol. 11, no. 29.
- 42 Markus Hoffmann, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder, Nadine Krüger, Tanja Herrler, Sandra Erichsen, [...] Stefan Pöhlmann (2020). "SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor". *Cell*, vol. 181, pp. 271–280.
- 43 Takehiro Takahashi, Mallory K. Ellingson, Patrick Wong, Benjamin Israelow, Carolina Lucas, Jon Klein, [...] Akiko Iwasaki (2020). "Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes". *Nature*, vol. 588, pp. 315–320.
- 44 Keiji Tanimoto, Kiichi Hirota, Takahiro Fukazawa, Yoshiyuki Matsuo, Toshihito Nomura, Nazmul Tanuza, [...] Takemasa Sakaguchi (2021). "Inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro by suppressing its receptor, angiotensin-converting enzyme 2, via aryl-hydrocarbon receptor signal". *Scientific Reports*, vol. 11, no. 16629.
- 45 Nicholas S Hopkinson, Niccolo Rossi, Julia El-Sayed_Moustafa, Anthony A Laverty, Jennifer K. Quint, Maxim Freidin, [...] Mario Falchi (2021). "Current smoking and COVID-19 risk: results from a population symptom app in over 2.4 million people". *Thorax*, vol. 76, pp. 714-722.
- 46 Ashley K. Clift, Jemma C. Hopewell (2021). "Smoking highly likely to worsen COVID-19 severity and risk of associated death". *Thorax*. (Published Sept. 27, 2021).
- 47 Meghan O’Hearn, Junxiu Liu, Frederick Cudhea, Renata Micha, Dariush Mozaffarian (2021). "Coronavirus Disease 2019 Hospitalizations Attributable to Cardiometabolic Conditions in the United States: A Comparative Risk Assessment Analysis". *Journal of the American Heart Association*, vol. 10, no. 5.
- 48 Barry M Popkin, Shufa Du, William D. Green, Melinda A. Beck, Taghred Algaith, Christopher H Herbst, [...] Meera Shekar (2020). "Individuals with obesity and

- COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships". *Obes Rev.* vol. 21, no. 11, pp. e13128.
- 49 Norbert Stefan, Andreas L. Birkenfeld, Matthias B. Schulze (2021). "Global pandemics inter connected - obesity, impaired metabolic health and COVID-19". *Nat Rev Endocrinol.*, vol. 17, no. 3, pp. 135-149.
- 50 Lyudmyla Kompaniyets, Alyson B. Goodman, Brook Belay, David S. Freedman, Marissa S. Sucusky, MPH, Samantha J. Lange, [...]Heidi M. Blanck (2021). "Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death — United States, March–December 2020". (*MMWR*) *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 70, no. 10, pp. 355–361.
- 51 Timothy M. Uyeki (2014). "Preventing and Controlling Influenza with Available Interventions". *New England Journal of Medicine*, vol. 370, no. 9, pp. 789–791.
- 52 Pedro L. Gozalo, Aurora Pop-Vicas, Zhanlian Feng, Stefan Gravenstein, Vincent Mor (2012). "Effect of influenza on functional decline". *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 60, no. 7, pp. 1260–1267.
- 53 Timothy D. Girard, Wesley H. Self, Kathryn M. Edwards, Carlos G. Grijalva, Yuwei Zhu, Derek J. Williams, Seema Jain, James C. Jackson (2018). "Long-Term Cognitive Impairment after Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia: a Prospective Cohort Study". *Journal of General Internal Medicine*, vol. 33, no.6, pp. 929–935.
- 54 Dimitry S. Davydow, Catherine L. Hough, Deborah A. Levine, Kenneth M. Langa, Theodore J. Iwashyna (2013). "Functional disability, cognitive impairment, and depression after hospitalization for pneumonia". *American Journal of Medicine*, vol. 126, no. 7, pp. 615–624.
- 55 Christopher A. Latz, Charles DeCarlo, Laura Boitano, C Y Maximilian Png, Rushad Patell, Mark F. Conrad, Matthew Eagleton, Anahita Dua (2020). "Blood type and outcomes in patients with COVID-19". *Annals of hematology*, vol. 99, no. 9, pp. 2113–2118.
- 56 Qian Fan, Wei Zhang, Bo Li, De-Jia Li, Jian Zhang, Fang Zhao (2020). "Association Between ABO Blood Group System and COVID-19 Susceptibility in Wuhan". *Frontiers in cellular and infection microbiology*, vol. 10, no. 404, pp.

- 57 Davide Golinelli, Erik Boetto, Elisa Maietti, Maria Pia Fantini (2020). "The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis". *PLoS One*, vol. 15, no. 9, pp. e0239508.
- 58 Yujia Zhang, Rachael Garner, Sana Salehi, Marianna La Rocca, Dominique Duncan (2021). "Association between ABO blood types and coronavirus disease 2019 (COVID-19), genetic associations, and underlying molecular mechanisms: a literature review of 23 studies". *Annals of hematology*, vol 100, no. 5, pp, 1123– 1132.
- 59 Michael Zietz, Jason Zucker, Nicholas P. Tatonetti (2020). "Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death". *Nature communications*, vol. 11, no. 5761.
- 60 Ryan L. Hoiland, Nicholas A. Fergusson, Anish R. Mitra, Donald E. G. Griesdale, Dana V. Devine, Sophie Stukas, [...] Mypinder S. Sekhon (2020). "The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19". *Blood advances*, vol. 4, no. 20, pp. 4981–4989.
- 61 S. Taha, M. Osman, E. Abdoelkarim, M. Holie, M. Elbasheir, N. Abuzeid, S. A. Al-Thobaiti, S. B. Fadul, E. Konozy (2020). "Individuals with a Rh-positive but not Rh-negative blood group are more vulnerable to SARS-CoV-2 infection: demographics and trend study on COVID-19 cases in Sudan". *New microbes and new infections*, vol. 38, pp. 100763.
- 62 Jeffrey L. Anderson, Heidi T. May, Stacey Knight, Tami L. Bair, Joseph B. Muhlestein, Kirk U. Knowlton, [...] Benjamin D. Horne (2021). "Association of Sociodemographic Factors and Blood Group Type With Risk of COVID-19 in a US Population". *JAMA Netw Open*. Vol. 4, no. 4, pp. e217429.
- 63 Reed Magleby, Lars F. Westblade, Alex Trzebucki, Matthew S. Simon, Mangala Rajan, Joel Park, [...] Michael J. Satlin (2020). "Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019". *Clinical Infectious Diseases*, vol. 73, no. 11, pp. e4197-e4205.
- 64 Klinger Soares Faíco-Filho, Victor Cabelho Passarelli, Nancy Bellei (2020). "Is Higher Viral Load in SARS CoV-2 Associated with Death? ". *Am J Trop Med Hyg*, vol. 103, no, 5, pp. 2019-2021.
- 65 Rita Jaafar, Sarah Aherfi, Nathalie Wurtz, Clio Grimaldier, Van Thuan Hoang, Philippe Colson, Didier Raoult, Bernard La Scola (2020). "Correlation between 3790 qPCR

positive samples and positive cell cultures including 1941 SARS-CoV-2 isolates".
Clinical Infectious Diseases, vol. 72, no. 11, pp. e921.