



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

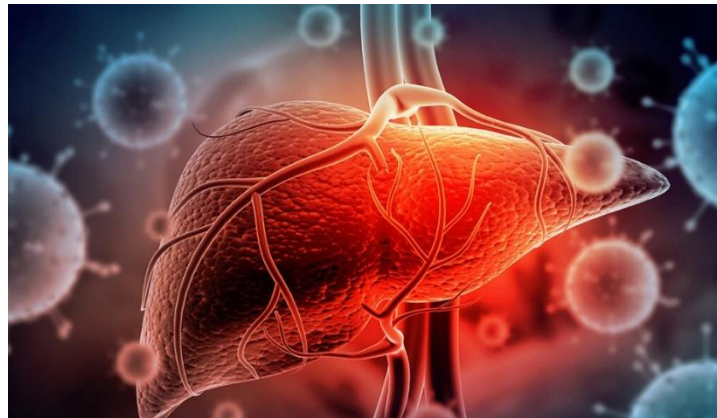


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ηπατική λειτουργία και Ανοσολογική απόκριση
σε ασθενείς με COVID-19.
Οι ηπατικοί δείκτες ως βιοδείκτες της εξέλιξης της νόσου**

POST GRADUATE THESIS

**Liver Function and Immune Response in Patients with COVID-19.
Liver markers as biomarkers of disease progression**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Κάββαλου Αναστασία

Kanvalou Anastasia

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Φόρτης Σωτήριος

Fortis Sotirios

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2023



Faculty of Health and Caring Professions

Department of Biomedical Sciences

Postgraduate program:

Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

Liver Function and Immune Response in Patients with COVID-19.

Liver markers as biomarkers of disease progression

KAVVALOU ANASTASIA

20034

anastasiakavvalou@hotmail.com

FIRST SUPERVISOR

FORTIS SOTIRIOS

SECOND SUPERVISOR

ANASTASIOS KRIEMBARDIS

AIGALEO 2023

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης 07/07/2023

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Φόρτης Σωτήριος	
2 ^{ος} Εξεταστής	Αναστάσιος Κριεμπάρδης	

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Κάββαλου Αναστασία του Στυλιανού, με αριθμό μητρώου 20034 φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

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

Η Δηλούσα

Αναστασία Κάββαλου

Ευχαριστίες

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην κυρία Βασιλική Ζέλκα χωρίς την πολύτιμη βοήθεια της οποίας δεν θα είχε πραγματοποιηθεί η παρούσα διπλωματική εργασία. Ευχαριστώ και το Γενικό Νοσοκομείο Χανίων για την φιλοξενία και την εμπιστοσύνη του.

Ευχαριστώ πολύ την βιολογική μου μητέρα αλλά και τη «μητέρα II» που βρήκα όταν παντρεύτηκα για την πολύτιμη στήριξη τους κατά τη διάρκεια της συγγραφής της παρούσας διπλωματικής.

Ευχαριστώ ιδιαίτερω έναν προς έναν τους καθηγητές του Προγράμματος για τις γνώσεις που απλόχερα μας προσέφεραν. Ευχαριστώ πολύ τον κο Φόρτη για την βοήθεια, την όρεξη, τη διάθεση, τη συνέπεια και την αμεσότητα του.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ ανήκει δικαιωματικά σε όλους τους συμφοιτητές του 7ου κύκλου με τους οποίους αν και δεν μας δόθηκε η ευκαιρία να βρεθούμε από κοντά, δεθήκαμε πολύ. Ο ένας συμπλήρωνε τον άλλον ενώ το χιούμορ δεν έλειψε ποτέ. Από την Αλεξανδρούπολη μέχρι την Κύπρο υπάρχουν άνθρωποι με τους οποίους πάντα θα μας δένουν ευχάριστες κυρίως στιγμές, το άγχος των εξετάσεων μα πάνω από όλα μια φιλία που γεννήθηκε εν μέσω καραντίνας, διαμέσου μιας οθόνης πιστοί στο ραντεβού Δευτέρας και Τετάρτης 10 λεπτά πριν ξεκινήσει το μάθημα!

Αφιερώσεις

Αφιερώνω την προσπάθεια μου αυτή στην οικογένεια μου. Στον σύζυγο μου, στον άνθρωπο μου, στον καλύτερο μου φίλο, στον εμπνευστή και υποστηρικτή της προσπάθειας μου. Σε εκείνον που ήξερε πόσο πολύ ήθελα να συνεχίσω τις σπουδές μου, υποστηρίζοντας με μέχρι τέλους, υπενθυμίζοντας μου ότι ποτέ δεν είναι αργά για κάποιον που διψάει για μάθηση. Σε εκείνον που μου χάρισε το πολυτιμότερο δώρο που θα μπορούσε να μου χαρίσει κάποιος: τον υιό μας. Στέκεται πλάι μου και με κάνει καθημερινά περήφανη για όσα κάνει για την οικογένεια μας.

Τέλος αφιερώνω την διπλωματική αυτή στο έξυπνο, χαμογελαστό, πεισματάρικο, ευρηματικό πλάσμα που εισέβαλε στη ζωή μου εν μέσω του προγράμματος, τον υιό μου. Τον ευχαριστώ βαθιά για όλες τις ευλογίες που έφερε με την άφιξη του στη ζωή μας.

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μια πληθυσμιακή μελέτη 143 περιστατικών ηλικίας 40-80 ετών με τη νόσο COVID-19 οι οποίοι χρειάστηκε να νοσηλευτούν στο Γενικό Νοσοκομείο Χανίων κι αντιστοιχούν στο μήνα Ιανουάριο 2022. Συγκρίνουμε τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων ALT, AST & GGT ασθενών αυτών με τη νόσο COVID-19, των δεικτών φλεγμονής C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), & των επιπέδων των κυττάρων της Γενικής Αίματος με την ήπια ή σοβαρή εξέλιξη της νόσου. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της συμμετοχής του ήπατος στην ανοσολογική απόκριση κατά του νέου κορωνοϊού, καθώς αποτελεί πεδίο έρευνας το κατά πόσον το ήπαρ εμπλέκεται είτε ως άμεσος στόχος του SARS-CoV-2 είτε δευτερογενώς στις συστηματικές αλλαγές που προωθεί η ιογενής λοίμωξη. Για τον παραπάνω σκοπό έγινε επιτόπια παρακολούθηση της καθημερινής διακύμανσης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, των δεικτών φλεγμονής και της Γενικής Αίματος των ασθενών. Η συλλογή των δεδομένων έγινε από τα αντίστοιχα εργαστήρια (βιοχημικό, ανοσολογικό & αιματολογικό) του Νοσοκομείου. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν συγκρίθηκαν με παρόμοιες μελέτες από την διεθνή βιβλιογραφία. Από τους 134 ασθενείς που έλαβαν μέρος, οι 21 κατέληξαν. Συγκρίναμε τις τιμές των εξετάσεων CRP, ALT, AST, GGT, WBCs καθώς και του λόγου NLR μεταξύ επιζώντων και θανόντων. Οι ασθενείς που κατέληξαν παρουσιάζουν μεγαλύτερο μέσο όρο Λευκών Αιμοσφαιρίων (WBCs) ημερησίως συγκριτικά με εκείνους που επέζησαν. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν τη συμμετοχή του ήπατος στην ανοσολογική απόκριση εναντίον του ιού, χωρίς όμως να μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι οι ηπατικοί δείκτες μπορούν να αποτελέσουν δείκτες για την έκβαση της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: Πυροσταφυλική Τρανσαμινάση, Ασπαραγινική Τρανσαμινάση, γ- γλουταμύλοτρανσφεράση, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, Λευκά Αιμοσφαίρια, Coronavirus Disease 2019, Κορωνοϊός Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού Συνδρόμου Τύπου 2

Abstract

This thesis is a population-based study of 143 COVID-19 cases aged 40-80 years who were hospitalized at the General Hospital of Chania in the month of January 2022. We compare the levels of liver enzymes ALT, AST & GGT of patients hospitalized with COVID-19 disease, inflammation markers C reactive protein (CRP), & General Blood cell levels with mild or severe disease progression. The aim of this study is to investigate the involvement of the liver in the immune response against the new coronavirus, as it is a field of investigation whether the liver is involved either as a direct target of SARS-CoV-2 or secondarily in the systemic changes promoted by the viral infection. For this purpose, on-site monitoring of the daily variation of liver enzyme values, inflammation markers and Full Blood Count of the patients was performed. Data was collected from the respective laboratories (biochemical, immunological & hematological) of the hospital. The collected data were compared with similar studies from the international literature. Out of 134 patients participated in the study 21 passed away. We compared the values of CRP, ALT, AST, AST, GGT, White Blood Cells (WBCs) and NLR ratio between survivors and decedents. Patients who died had higher mean WBC counts per day compared with the survivors. The results of the present study indicate the involvement of the liver in the immune response against the virus, but it cannot be argued that liver markers can be indicators of disease progression.

Key words: Alanine transaminase, Aspartate transaminase, Gamma-glutamyl Tranferase, C-reactive protein, White Blood Cells, COVID-19, SARS-CoV-2

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας	iv
Ευχαριστίες	vi
Αφιερώσεις	vii
Περίληψη	viii
Abstract	ix
Πρόλογος	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	2
Κεφάλαιο 2. Το Ήπαρ	4
2.1 Ανατομία ήπατος.....	4
2.2 Το ήπαρ & οι λειτουργίες του	7
2.3 Ηπατικοί δείκτες & Ένζυμα	8
2.4 Ρόλος του ήπατος έναντι των λοιμώξεων.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ιοί	11
3.1 Οικογένεια Κορωνοϊών - Ιστορική αναδρομή.....	11
3.2 SARS-CoV-2	13
3.2.1 Δομή Γονιδιώματος	13
3.2.2 Κύκλος ζωής ιού	16
3.2.3 Λοίμωξη από ιό SARS-CoV-2	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Ηπατική Βλάβη & SARS-CoV-2	19
4.1 Μηχανισμός προσβολής του SARS-CoV-2.....	19
4.2 Ηπατικοί δείκτες και η επίδραση στη νόσο COVID-19	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Μέθοδος	22
5.1 Σκοπός της Εργασίας	22
Κεφάλαιο 6. Αποτελέσματα	24
Κεφάλαιο 7. Συζήτηση- Συμπεράσματα.....	37
Βιβλιογραφία.....	40
Πίνακας περιεχομένων εικόνων.....	43
Πίνακας Περιεχομένων Διαγραμμάτων	44

Πρόλογος

Στις 12 Μαρτίου 2020, η νόσος COVID-19 ανακηρύσσεται επίσημα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως παγκόσμια πανδημική ασθένεια. Η νόσος προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2 ο οποίος προσβάλλει κατά κύριο λόγο την αναπνευστική οδό. Εκδηλώνεται είτε ασυμπτωματικά, είτε ως κρουστικό με ήπια ή μέτρια συμπτώματα όπως πυρετός, κόπωση, βήχας, ανοσμία και κεφαλαλγία τα οποία μπορεί να εξελιχθούν σε αναπνευστική ανεπάρκεια και τελικά θάνατο, ωστόσο ο SARS-CoV-2 έχει συσχετιστεί και με πολλαπλές εξωπνευμονικές επιπλοκές, όπως γαστρεντερικές και ηπατικές εκδηλώσεις. Έως τον Απρίλιο του 2020 από κλινικές μελέτες που είχαν πραγματοποιηθεί, δεν υπήρχαν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η σοβαρότητα των πεπτικών συμπτωμάτων αντιστοιχεί σε υποτροπή των κλινικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19, ωστόσο οι σοβαρότερες μεταβολές των ηπατικών ενζύμων θα μπορούσαν να συσχετιστούν με κακή πρόγνωση (1). Από τότε μέχρι σήμερα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο τρόπος με τον οποίο το ήπαρ εμπλέκεται είτε ως άμεσος στόχος του SARS-CoV-2 είτε δευτερογενώς στις συστηματικές αλλαγές που προωθεί η ιογενής λοίμωξη, όμως συσχετίζεται με υποτροπή αυτής σε ένα μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων. Πολλαπλές πιθανές εξηγήσεις για τους αυξημένους ηπατικούς δείκτες έχουν προταθεί με επικρατέστερη να είναι το γεγονός ότι ο SARS-CoV-2 προκαλεί συστηματική νόσο με πιθανή συμμετοχή της καρδιάς, του ήπατος, του παγκρέατος και των νεφρών, καθώς και καθοριστικές μεταβολές στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα και στο ανοσοποιητικό σύστημα (2) λόγω της πανταχού παρουσίας του κύριου υποδοχέα εισόδου του ιού στα κύτταρα, δηλαδή του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) και έχουν συσχετιστεί με κακή πρόγνωση της νόσου.

Η παρούσα πληθυσμιακή μελέτη αποσκοπεί στη συσχέτιση του φύλου, της ηλικίας, της ηπατικής λειτουργίας (επίπεδα ALT, AST, GGT) και της ανοσολογικής απόκρισης (επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης και των Λευκών Αιμοσφαιρίων, Ουδετερόφιλων & Λεμφοκυττάρων) με την πρόβλεψη της ήπιας ή σοβαρής εξέλιξης της νόσου COVID-19. Για τον παραπάνω σκοπό συλλέξαμε κλινικά αρχεία κι εργαστηριακά αποτελέσματα της καθημερινής διακύμανσης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, των δεικτών φλεγμονής και της Γενικής Αίματος από ενήλικες ασθενείς ηλικίας 40-80 ετών που νοσηλεύτηκαν κατά την νόσηση τους από τον νέο κορωνοϊό Sars-CoV-2 στο Γενικό Νοσοκομείο Χανίων «Αγ. Γεώργιος».

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Μία από τις σοβαρότερες και δυνητικά επικίνδυνες για την Παγκόσμια Υγεία ασθένειες, αποτελεί στις μέρες μας το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2 (SARS-CoV-2) του 2019. Το σύνδρομο αυτό οφείλεται σε έναν ιό, ο οποίος ανήκει σε μια ευρύτερη οικογένεια ιών, τους ονομαζόμενους κορωνοϊούς (CoVs). Ο κορωνοϊός έχει εισβάλλει φαινομενικά απροσδόκητα και βίαια στην καθημερινότητα των πολιτών παγκοσμίως, χαρακτηριζόμενος πλέον ως πανδημικός, με θανατηφόρες επιπτώσεις στην υγεία. Ο SARS-CoV-2 αναγράφεται ως ο πιο πρόσφατος εξελικτικά ιός, κατέχοντας το μεγαλύτερο σε μήκος γονιδίωμα από όλους τους RNA ιούς. Ανιχνεύεται στους ανθρώπους, σε ποντίκια, γάτες, σκύλους και άλλα ζώα (3). Βασική του ιδιότητα αποτελεί η εύκολη μετάδοση μέσω της αναπνευστικής οδού και η γρήγορη εξάπλωσή του στην κοινότητα.

Οι ανθρώπινοι κορωνοϊοί έχουν καταγραφεί από τη δεκαετία του 1960, προκαλώντας σοβαρή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού αρχικά στα παιδιά. Από το 2003 και μετά, έχουν εντοπιστεί τουλάχιστον πέντε νέοι τύποι του ανθρώπινου κορωνοϊού συμπεριλαμβανομένου του ιού της οξείας διάρροιας των χοίρων (Swine Acute Diarrhea Syndrome Coronavirus ή SADS-CoV), του ιού του οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus ή SARS-CoV), με ιδιαίτερα υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα (4), του ιού του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus ή MERS-CoV) καθώς και του νέου ιού (SARS-CoV-2) του 2019. Οι τρεις τελευταίοι ιοί έχουν την ικανότητα να προσβάλλουν τον ξενιστή τους προκαλώντας ήπια συμπτώματα όπως απλό κρυολόγημα, πυρετό, βήχα, διάρροια και δύσπνοια (5).

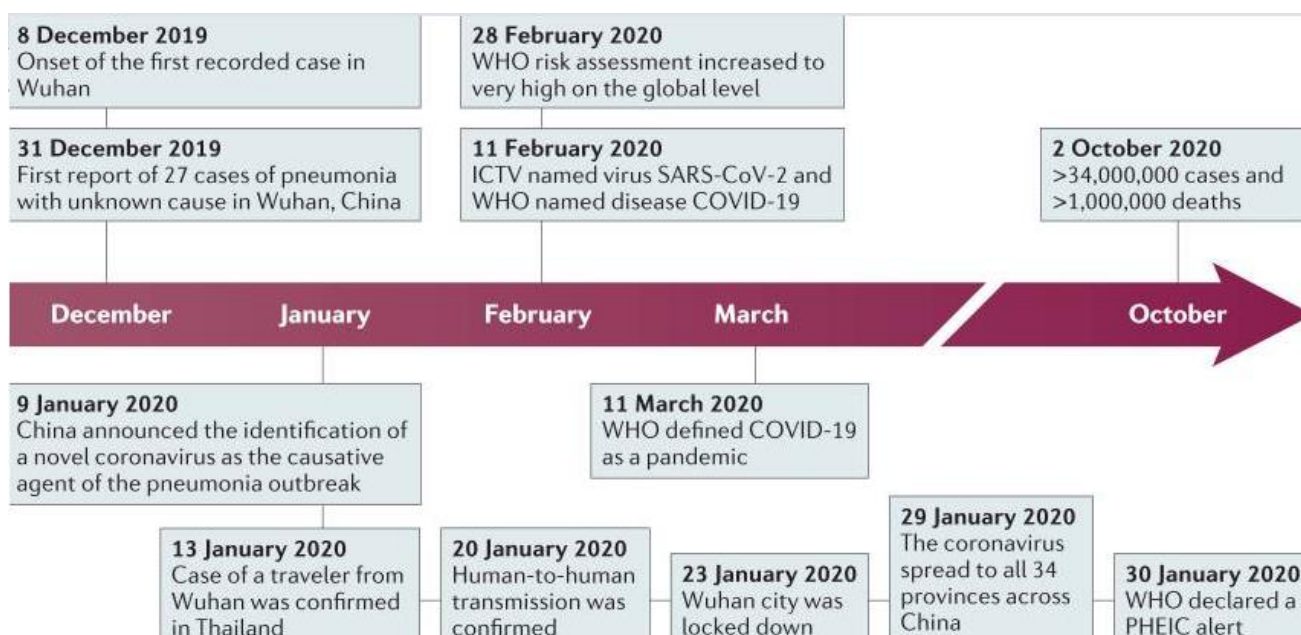
Εκτός της ήπιας κλινικής εικόνας, οι συγκεκριμένοι ιοί δύναται να προσβάλλουν και βασικά ζωτικά λειτουργικά όργανα εκτός των πνευμόνων, προκαλώντας επικίνδυνες για την ζωή ανεπάρκειες, όπως το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και βαριές πνευμονίες, συστημικές πολυοργανικές ανεπάρκειες αλλά και ανεπάρκειες μεμονωμένων οργάνων όπως νεφρικές δυσλειτουργίες, θρομβώσεις, μυοκαρδίτιδες, πνευμονικές ή εγκεφαλικές εμβολές ακόμα και ανακοπές, οδηγώντας τον ξενιστή τους στο θάνατο (6). Ένα πολύ χαρακτηριστικό σύμπτωμα της COVID-19 και μη ανευρισκόμενο στην εκδήλωση των συμπτωμάτων άλλων ιών της ίδιας οικογένειας, είναι η αγευσία και η ανοσμία (7). Εκτός των αναφερόμενων ανεπαρκειών, μελέτες έχουν δείξει πως οι

λοιμώξεις από τους τρεις τύπους των κορωνοϊών, SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2 επηρεάζουν και την ηπατική λειτουργία και μάλιστα σε διαφορετικό βαθμό (3).

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο όργανο και ο μεγαλύτερος αδένας του σώματος. Επιτελεί πολυποίκιλες λειτουργίες που βοηθούν στην υποστήριξη του μεταβολισμού, της ανοσίας, της πέψης, της αποτοξίνωσης και της αποθήκευσης βιταμινών. Κάθε λειτουργία του έχει επίπτωση στο σύνολο των ιστών του σώματος καθώς χωρίς αυτό ο οργανισμός δεν θα ήταν σε θέση να διατηρήσει την ομοιόσταση και την ακεραιότητα των γενικότερων λειτουργιών του. Πιο συγκεκριμένα, βοηθάει στον μεταβολισμό και την πέψη καθώς αλληλεπιδρά με το ενδοκρινικό και γαστρεντερικό σύστημα, αποτελεί χώρο αποθήκευσης λιποδιαλυτών βιταμινών ενώ χειρίζεται και την ομοιόσταση της χοληστερόλης. Αποθηκεύει τον σίδηρο και τον χαλκό και παίζει ρόλο στην αιματολογία και τους παράγοντες πήξης, στη διάσπαση της αίμης και στο μεταβολισμό των ορμονών. Τέλος τα κύτταρα Kupffer και Pit έχουν σημαντικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα (8). Αν και η κατανόηση του βιοχημικού μονοπατιού μέσω του οποίου ο κορωνοϊός προσδέεται στα επιθηλιακά κύτταρα και προκαλεί τις βαριές βλάβες στους πνεύμονες και σε άλλα παρεγχυματικά όργανα, δεν έχει ακόμα πλήρως αποσαφηνιστεί, ωστόσο φαίνεται μια διακύμανση στις τιμές των ηπατικών ενζύμων εκτός των φυσιολογικών ορίων. Το γεγονός αυτό κάνει την επιστημονική κοινότητα να βρίσκεται σε συνεχή επαγρύπνηση. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με λοίμωξη SARS-CoV, ανευρίσκεται γενετικό υλικό του ιού τόσο στο αναπνευστικό σύστημα όσο και στο ήπαρ, καθώς οι τιμές των ηπατικών ενζύμων είναι αρκετά επηρεασμένες, μια εικόνα που αναδεικνύει την εμφάνιση λοίμωξης και φλεγμονής του οργάνου (3).

Λόγω της υψηλής μεταδοτικότητας των ιών αυτών των τριών τύπων της οικογένειας των κορωνοϊών (SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2), της ιδιαίτερης συμπτωματολογίας καθώς και της γρήγορης εξάπλωσης που εμφάνισαν παγκοσμίως, χαρακτηρίστηκαν ως πανδημικοί, λαμβάνοντας άμεσα μέτρα αντιμετώπισης και προφύλαξης από τα κράτη. Ο ιός SARS-CoV-2 είναι ο νεότερος ιός που πλήττει παγκοσμίως την ανθρωπότητα. Η πρώτη εμφάνιση του ήταν στην Κίνα, στην πόλη Wuhan, τον Δεκέμβριο του 2019 με κύρια κλινική εικόνα την άτυπη πνευμονία. Ακολούθησε ραγδαία εξάπλωση και μετάδοση του ιού ανά τον κόσμο με καταγραφόμενο αριθμό προσβληθέντων από την λοίμωξη ατόμων, στις 20 Μαΐου 2020, 4.806.299 συνολικά και 318.599 θανάτους (9). Τον Μάρτιο του 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ανακήρυξε τον COVID-19 πανδημικό, με κάθε χώρα

ανεξαρτήτως οικονομικού επιπέδου να απειλείται από τις θανατηφόρες συνέπειες αυτής της ασθένειας (10) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Χρονοδιάγραμμα των βασικών γεγονότων της πανδημίας COVID-19. Τα πρώτα καταγεγραμμένα κρούσματα αναφέρθηκαν τον Δεκέμβριο του 2019 στη Wuhan της Κίνας. Κατά τη διάρκεια των επόμενων 10 μηνών, περισσότερα από 30 εκατομμύρια κρούσματα έχουν επιβεβαιωθεί παγκοσμίως. COVID-19, ασθένεια κορωνοϊού 2019; ICTV, Διεθνής Επιτροπή για την Ταξινόμηση των Ιών. PHEIC, έκτακτη ανάγκη δημόσιας υγείας διεθνούς ενδιαφέροντος. SARS-CoV-2, κορωνοϊός σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου τύπου 2, ΠΟΥ, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

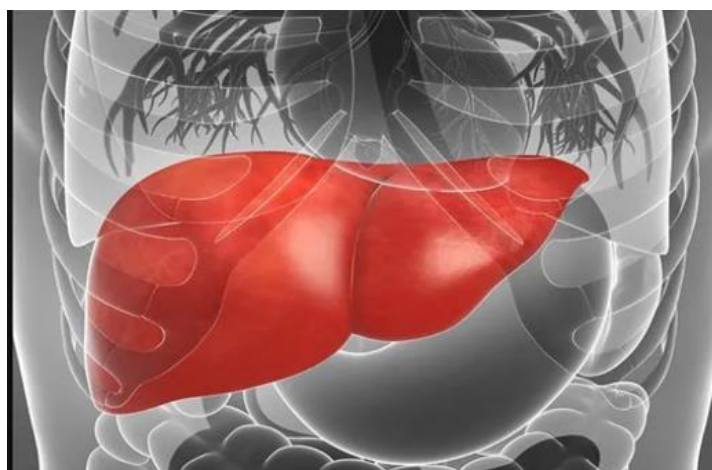
Πηγή: Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2022 May;20(5):315. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.

Κεφάλαιο 2. Το Ήπαρ

2.1 Ανατομία ήπατος

Το ήπαρ είναι ο μεγαλύτερος αδένας του σώματος. Προβάλλει στην πρόσθια επιφάνεια του κορμού και καταλαμβάνει το δεξιό υποχόνδριο εκτεινόμενο στο ιδίως υπογάστριο κάτω από το δεξιό θόλο του διαφράγματος (Εικόνα 2). Είναι χαρακτηριστικό όργανο μόνο των σπονδυλωτών και καλύπτει το 2% του συνολικού βάρους του σώματος ενός ενήλικα. Το ήπαρ αναπτύσσεται την 4η εβδομάδα της κύησης από το ενδόδερμα του εντέρου και το μεσόδερμα του εγκαρσίου διαφράγματος. Γειτνιάζει με το διάφραγμα μέσω του οποίου διαχωρίζεται από τον υπεζωκότα, τους πνεύμονες, το περικάρδιο και την καρδιά (Εικόνα 2). Περιβάλλεται από σπλαχνικό περιτόναιο, εκτός από το άνω οπίσθιο μέρος το οποίο είναι ακάλυπτο (γυμνή επιφάνεια) και στο οποίο βρίσκονται το διάφραγμα

και η κάτω κοίλη φλέβα. Στο σημείο αυτό συναντά το διάφραγμα στο όριο της γυμνής επιφάνειάς του, σχηματίζοντας τον στεφανιαίο σύνδεσμο. Το κατώτερο μέρος του ήπατος συνδέεται στενά με την χοληδόχο κύστη και τον δεξιό νεφρό. Είναι διμερές όργανο και αποτελείται από ένα αριστερό και ένα δεξί ημιμόριο. Η λειτουργική μονάδα του ήπατος είναι ο λοβός, δηλαδή συλλογές ηπατοκυττάρων σε εξαγωνικό σχήμα. Εντός των λοβών, τα ηπατοκύτταρα είναι διατεταγμένα σε χορδές, και μεταξύ των χορδών υπάρχει ένας αγγειακός χώρος με ένα λεπτό περιφραγμένο ενδοθήλιο και μια ασυνεχή μεμβράνη που ονομάζεται ημιτονοειδές. Διαθέτει δύο κύριους λειτουργικούς λοβούς άνισου μεγέθους και σχήματος, τον δεξιό και τον αριστερό (11). Η άνω επιφάνεια του ήπατος είναι υπόκυρτη ενώ η οπίσθια-κάτω επιφάνεια (σπλαχνική) προσαρμόζεται προς την μορφή των γειτονικών οργάνων και για το λόγο αυτό το σχήμα είναι ανώμαλο.

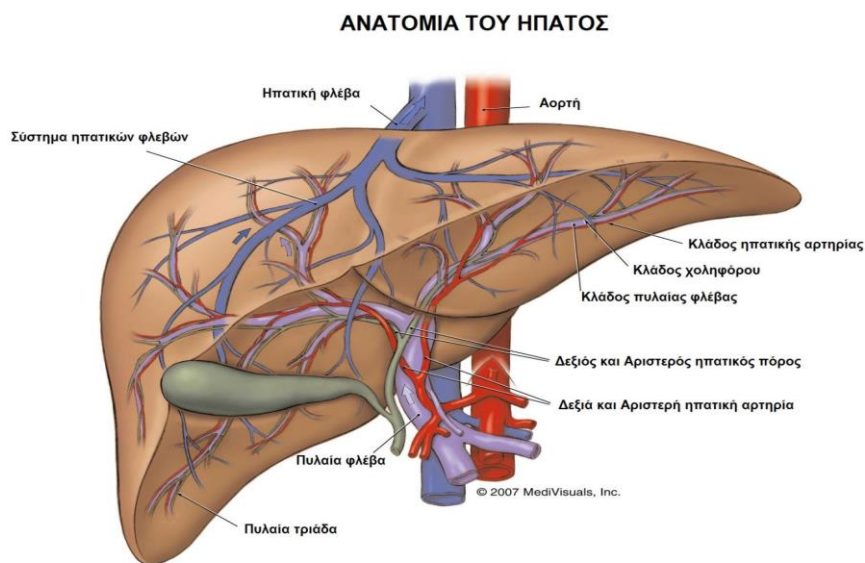


Εικόνα 2: Απεικόνιση του ήπατος στην πρόσθια επιφάνεια του κορμού.

Πηγή:<https://www.onmed.gr/ygeia>

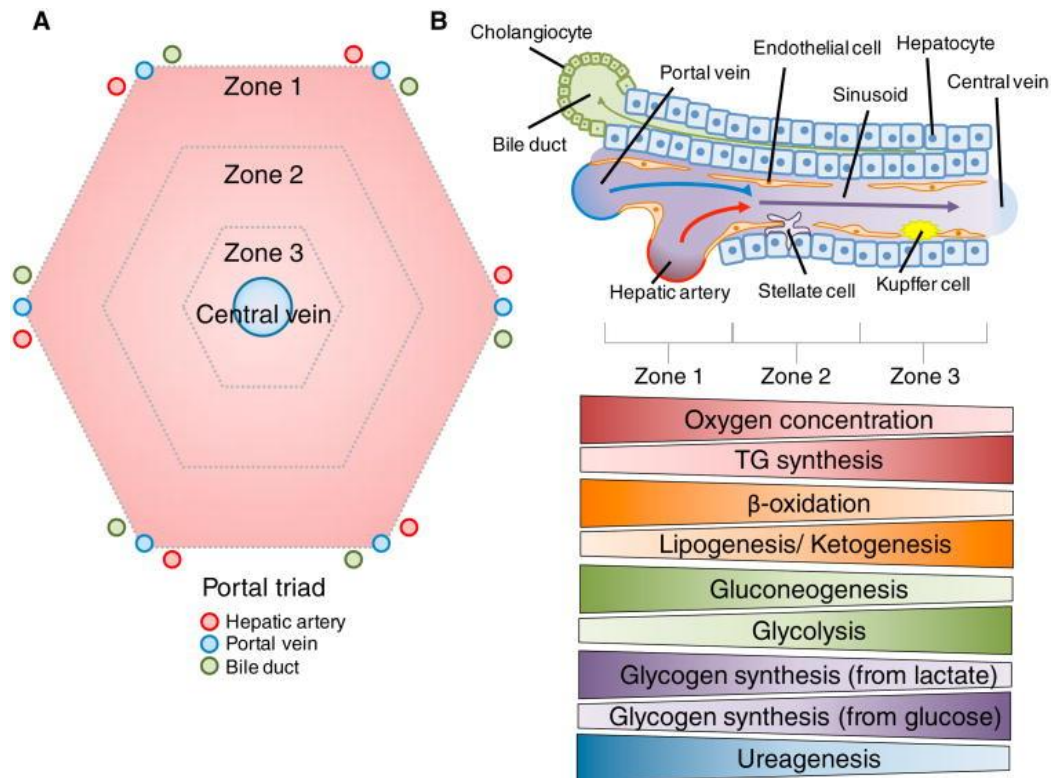
Το μεγαλύτερο μέρος του ήπατος καλύπτεται από πλευρές και πλευρικούς χόνδρους. Αγγειώνεται από δύο μεγάλα αγγεία, την πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηρία. Φέρει τριχοειδή αγγεία με θυριδωτό επιθήλιο χωρίς βασική μεμβράνη. Εκτός αυτών φέρει έναν κλάδο χοληφόρου, τον κλάδο της πυλαίας φλέβας και της ηπατικής αρτηρίας, τους δύο ηπατικούς πόρους (αριστερό και δεξιό) καθώς και την πυλαία τριάδα (Εικόνα 3). Το ήπαρ χαρακτηρίζεται από μια ετερογένεια κυττάρων. Αποτελείται από τα κύτταρα *Kupffer*, δηλαδή μόνιμα μακροφάγα του ήπατος, τα ηπατοκύτταρα, τα οποία αποτελούν τα κύρια λειτουργικά κύτταρα του ήπατος και τα ηπατικά περικολλοειδικά αστεροειδή

κύτταρα που είναι ηπατικά λιποκύτταρα (11). Με βάση τη λειτουργία και την αιμάτωση, τα ηπατοκύτταρα χωρίζονται σε 3 ζώνες: Τα ηπατοκύτταρα της Ζώνης I ή περιπυλαίας, λόγω υψηλής αιμάτωσης εμπλέκονται πρωτίστως στο μεταβολισμό της οξειδωτικής ενέργειας, στον σχηματισμό της χολής και χοληστερόλης και στον καταβολισμό αμινοξέων. Τα ηπατοκύτταρα της Ζώνης III ή κεντρολοβιακής, αντιθέτως, αποτελούν την κύρια θέση για τη βιομετατροπή των φαρμάκων, την αποτοξίνωση, τη λιπογένεση, την σύνθεση γλυκογόνου και τον σχηματισμό γλουταμίνης, ενώ τα ηπατοκύτταρα της Ζώνης II ή ενδιάμεσης, βρίσκονται ενδιάμεσα των Ζωνών I & III κι έχουν μικτή λειτουργικότητα (8), (11).



Εικόνα 3: Η Ανατομία ήπατος όπου απεικονίζονται οι φλέβες, οι κλάδοι αγγείωσης και οι πόροι του οργάνου.

Πηγή: <http://www.smyrlis-laparoscopic.gr/com/75-Pathhseis-hpatos>



Εικόνα 4: (Α) Γεωμετρική αναπαράσταση ενός ηπατικού λοβού. Αναπαρίσταται με σχεδόν εξαγωνικό σχήμα κάθε κορυφή του οποίου φέρει κλάδους της ηπατικής αρτηρίας (κόκκινο χρώμα), της πυλαίας φλέβας (γαλάζιο χρώμα) και του χοληδόχου πόρου (πράσινο χρώμα). Παράλληλα απεικονίζονται οι Ζώνες I, II & III ως περίπου ίσες αλλά μπορούν να μετατοπιστούν σε μέγεθος και θέση βάση διαφόρων παραγόντων (π.χ. ηπατοκυτταρική βλάβη ή αλλοιωμένη ροή αίματος).

(Β) Σχηματική αναπαράσταση ενός ημιτονοειδούς εντός του ήπατος και η αντίστοιχη ζωνοποίηση αρκετών μεταβολικών διεργασιών κατά μήκος του ημιτονοειδούς. Υπάρχει ένας αριθμός κυτταρικών τύπων εντός του ημιτονοειδούς συμπεριλαμβανομένων των ηπατοκυττάρων, των επιθηλιακών κυττάρων των χοληφόρων (χολαγγειοκύτταρα), των ενδοθηλιακών κυττάρων, των κυττάρων Kupffer και των α-αστερικών κυττάρων

Πηγή: Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol.* 2017 Nov 6;27(21):R1147-R1151. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019. PMID: 29112863; PMCID: PMC5897118.

2.2 Το ήπαρ & οι λειτουργίες του

Το ήπαρ είναι ένα όργανο με ιδιαίτερη σημασία για τον οργανισμό. Χαρακτηρίζεται ως το «χημικό εργοστάσιο» του σώματος. Οι λειτουργίες και η άμεση συσχέτιση από λειτουργικής πλευράς με τις υπόλοιπες δομές του σώματος όπως ο εγκέφαλος, το καρδιαγγειακό και το ουροποιητικό σύστημα είναι που το κάνει τόσο σημαντικό. Μία από τις βασικές λειτουργίες του ήπατος είναι η πρωτεϊνσύνθεση, συμπεριλαμβανομένων της αλβουμίνης και των πρωτεϊνών C και S. Εκτός της παραγωγής των πρωτεϊνών, το ήπαρ παράγει και παράγοντες της πήξης (προθρομβίνη) που συμμετέχουν τόσο στο ενδογενές όσο

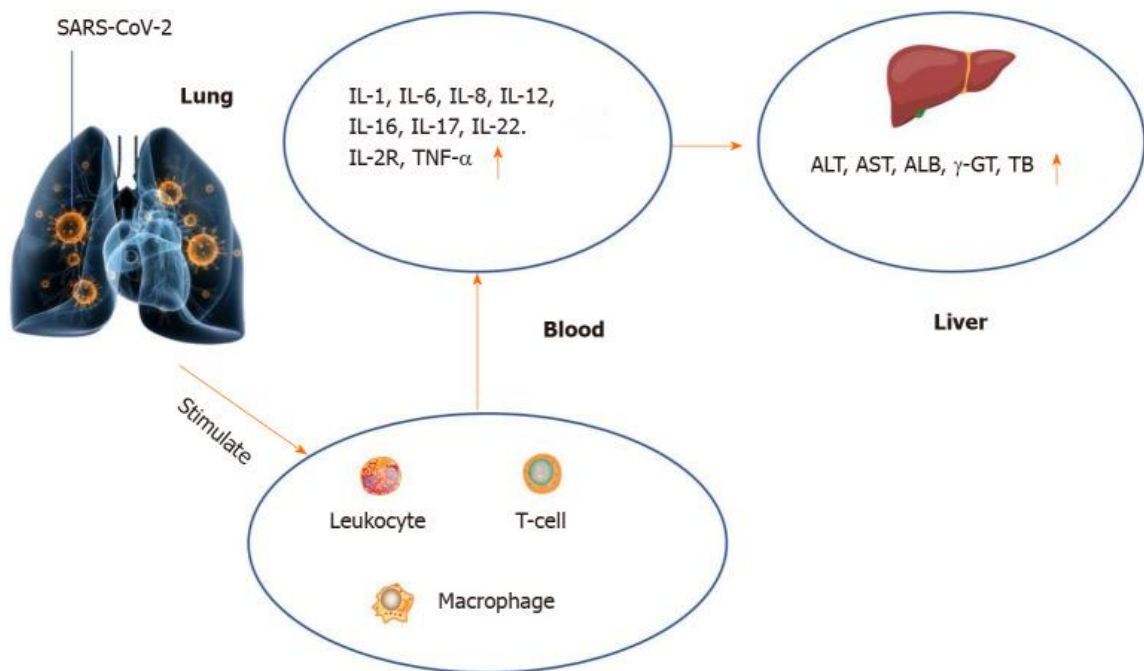
και στο εξωγενές μονοπάτι, εκτός από τον παράγοντα VIII (8). Μία άλλη λειτουργία του ήπατος είναι και η παραγωγή ενέργειας από τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών. Μέσω των μονοπατιών της γλυκονεογένεσης και του κύκλου του Krebs μεταβολίζονται οι πρώτες ύλες για να ληφθεί η απαραίτητη, κάθε φορά, ενέργεια. Επίσης, το ήπαρ αποτοξινώνει τον οργανισμό από διάφορες ουσίες όπως φάρμακα και αλκοόλ. Διασπά την ινσουλίνη και παράγει την χολή, η οποία εκκρίνεται στο λεπτό έντερο (8, 12). Εξουδετερώνει μικρόβια και τοξίνες έχοντας μια ισχυρή ανοσολογική απόκριση έναντι των επιθέσεων που δέχεται ο οργανισμός από εξωτερικούς παράγοντες όπως είναι οι ιοί και τα βακτήρια. Αυτό επιτυγχάνεται με τα κύτταρα Kupffer και τα κύτταρα οξείας φάσης. Το ήπαρ έχει την ικανότητα να αποθηκεύει μεγάλες ποσότητες αίματος στα αιμοφόρα αγγεία του, ενώ επιπλέον αποτελεί αποθήκη για βιταμίνες, μέταλλα, σάκχαρα και λίπος. Παράγει βασικά ένζυμα για την διάσπαση και απορρόφηση θρεπτικών ουσιών. Τέλος, μεταβολίζει την χολερυθρίνη και την αμμωνία (12).

2.3 Ηπατικοί δείκτες & Ένζυμα

Για να επιτελέσει όλες τις λειτουργίες του το ήπαρ εκκρίνει ειδικά ένζυμα. Τα ένζυμα είναι οργανικοί καταλύτες των περισσότερων χημικών αντιδράσεων που γίνονται στον οργανισμό. Παράγονται μέσα στα κύτταρα και ανευρίσκονται σε όλους τους ιστούς. Τα επίπεδα των ενζύμων στον ορό του αίματος απεικονίζουν την υφιστάμενη ισορροπία του ρυθμού λειτουργίας του οργάνου. Αυτό συμβαίνει γιατί τα ένζυμα είναι συστατικά των ηπατοκυττάρων που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία κατά τη βλάβη τους. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι οποιαδήποτε διαταραχή υποστεί το ήπαρ αντικατοπτρίζεται στα επίπεδα των ενζύμων του, τα οποία μπορούν να εύκολα να εντοπίσουν κλινικοί κι εργαστηριακοί ιατροί σε εξετάσεις ρουτίνας.

Τα κύρια ένζυμα του ήπατος είναι οι τρανσαμινάσες, η ασπαραγινική τρανσαμινάση (AST) και η τρανσαμινάση αλανίνης (ALT), οι οποίες κατευθύνουν την αντιστρεπτή μεταφορά αμινομάδας από το α-αμινοξύ σε α-κετοξύ παίζοντας πρωτεύοντα ρόλο στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών, η αλκαλική φωσφατάση (ALP) που διασπά τους φωσφορικούς εστέρες, η γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση (GGT) η μέτρηση της οποίας συμπληρώνει την μέτρηση της αλκαλικής φωσφατάσης, η γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH) που κατευθύνει την αντιστρεπτή μετατροπή του γαλακτικού οξέος σε πυροσταφυλικό, η χολερυθρίνη και τέλος, η αλδολάση η οποία ως γλυκολυτικό ένζυμο μετατρέπει το γλυκογόνο σε γαλακτικό

οξύ συμβάλλοντας κατά τη διαδικασία παραγωγής ενέργειας. Η ALT είναι πιο ειδική για το ήπαρ καθώς η AST βρίσκεται και στην καρδιά και στους μύες. Η ALP μπορεί επίσης να βρεθεί στα οστά καθώς και στο χοληφόρο δέντρο, επομένως δεν είναι τόσο ειδική, αλλά συνδυαστικά μπορεί να παρέχει ενδείξεις ηπατοκυτταρικής βλάβης (8). Συνεπώς, όλα τα ένζυμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες λειτουργίας, πρόγνωσης και έκβασης μιας λοίμωξης, φλεγμονής ακόμα και σε περιπτώσεις εμφάνισης καρκίνου.



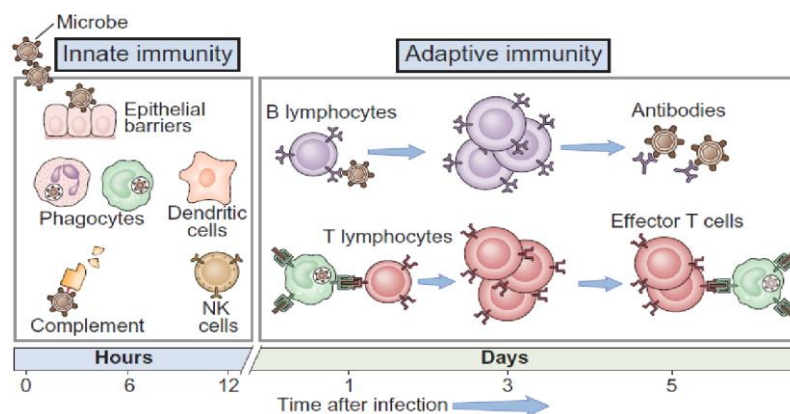
Εικόνα 5: Ηπατική βλάβη που προκαλείται από κυτοκίνες κατά τη νόσηση από Sars-CoV-2

Πηγή: Deng ML, Chen YJ, Yang ML, Liu YW, Chen H, Tang XQ, et al. COVID-19 combined with liver injury: Current challenges and management. *World J Clin Cases*. 2021;9(15):3487-97.

2.4 Ρόλος του ήπατος έναντι των λοιμώξεων

Παρόλο που οι κύριες λειτουργίες του ήπατος δεν θεωρούνται παραδοσιακά ανοσολογικές, το ήπαρ εκτελεί πολλές βασικές λειτουργίες του ανοσοποιητικού. Για τον λόγο αυτό έχει προταθεί και ως «ανοσολογικό όργανο» (13). Το ήπαρ συμμετέχει ενεργά στην επίκτητη ανοσία, στην αντίσταση που προβάλλει ο οργανισμός σε έναν ιό ή σε ένα λοιμώδες νόσημα. Η μη ειδική φαγοκυττάρωση στο ήπαρ πραγματοποιείται από τα κύτταρα Kupffer, τα οποία ανευρίσκονται σε όλο το ήπαρ ωστόσο η διακύμανση του πληθυσμού διαφέρουν στις διαφορετικές ζώνες του ηπατικού λοβού. Τα κύτταρα-τελεστές που εμπλέ-

κονται στη μη ειδική, ενδοηπατική κυτταρική θανάτωση περιλαμβάνουν κύτταρα φυσικούς φονείς (NK) και T κύτταρα φυσικούς φονείς (NKT). Ένας επιπλέον ειδικός για το ήπαρ πληθυσμός NK κυττάρων, γνωστός ως κύτταρα rit, έχει τα γενικά φαινοτυπικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων NK, καθώς και ορισμένα πρόσθετα χαρακτηριστικά που τα προσδιορίζουν ως συγκεκριμένο υποπληθυσμό (14). Μετά την πρώτη γραμμή άμυνας, την φυσική ανοσία (ανατομικοί και φυσιολογικοί φραγμοί), και αφού ένας ιός ξεπεράσει τον επιθηλιακό φραγμό και εισέλθει στους ιστούς ή στην αιματική κυκλοφορία τότε λαμβάνει χώρα ένας καταρράκτης έκκρισης φαγοκυττάρων και NK κυττάρων. Τα κύτταρα NKT είναι μια ετερογενής ομάδα T λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν τα λιπιδικά αντιγόνα που παρουσιάζονται από το μη κλασικό μόριο τύπου MHC κατηγορίας I, CD1. Επειδή παράγουν γρήγορα μια ποικιλία κυτοκινών μετά την ενεργοποίηση, τα κύτταρα NKT, όχι μόνο διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της έμφυτης ανοσίας. αλλά λειτουργούν και ως «γέφυρα» μεταξύ της έμφυτης ανοσίας και της προσαρμοστικής ανοσίας (13). Εν συνεχεία, εξειδικευμένα T και B λεμφοκύτταρα, όπως και κύτταρα του συμπληρώματος εκκρίνονται από τους ιστούς σε συνεργασία. Τα κύτταρα της επίκτητης ανοσίας εκφράζουν ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνειά τους που αναγνωρίζουν τους εισβολείς, προσδένονται σε αυτούς καταστρέφοντας τους (Εικόνα 6). Εκτός από τη συμμετοχή του ήπατος στη μη ειδική ανοσία, το φυσιολογικό ήπαρ έχει συνεχή άμεση συμμετοχή στην προσαρμοστική (ειδική) ανοσολογική απόκριση. Η επίκτητη ανοσία διακρίνεται με την σειρά ίδιος σε χυμική και κυτταρική. Παρόλο που τα μόρια που συμμετέχουν και ο μηχανισμός άμυνας είναι διαφορετικός, εντούτοις ο στόχος παραμένει ο ίδιος, η εξάλειψη της απειλής και η αποκατάσταση της φλεγμονής.



Εικόνα 6: B και T λεμφοκύτταρα της επίκτητης ανοσίας τα οποία φέρουν στην επιφάνειά τους ειδικούς υποδοχείς.

Πηγή: @inproceedings{Hegde2013TherapeuticII, title={Therapeutic intervention in inflammatory pathologies and cancer : understanding the anti-inflammatory properties of *Viscum album*}, author={Pushpa Hegde}, year={2013}

Το ήπαρ εμπλέκεται σε αυτές τις φάσεις της ανοσοαπόκρισης παράγοντας τις πρωτεΐνες οξείας φάσης, ασκεί μη ειδική φαγοκυττάρωση, οδηγεί το προσβεβλημένο κύτταρο σε μη κυτταρικό θάνατο και απεκκρίνει βλαβερά μόρια που προέκυψαν από την ανοσοαπόκριση. Στην ομάδα των πρωτεϊνών οξείας φάσης περιλαμβάνονται το αμυλοειδές A (SAA), ινωδογόνο, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), απτοσφαιρίνη, παράγοντες συμπληρώματος C3 και C9, αιμοπεξίνη, σερουλοπλασμίνη, α2-μακροσφαιρίνη, CD14, α1-αντιχυμοθρυψίνη (ACT), πρωτεΐνάση α1-κυστεΐνης αναστολέας (α1CPI) και α1-αντιθρυψίνη (AAT). Η μη ειδική φαγοκυττάρωση στο ήπαρ προκαλείται κυρίως από κύτταρα Kupffer. Τα κύτταρα Kupffer υπάρχουν σε όλο το ήπαρ, αλλά υπάρχει διακύμανση στην πυκνότητα του πληθυσμού, στα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά και στις φυσιολογικές λειτουργίες των κυττάρων Kupffer σε διαφορετικές ζώνες του ήπατος. Στην επίκτητη ανοσία, το ήπαρ αποσύρει τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα που δεν χρειάζονται, επάγει τα αυτό-αντιγόνα και πολλαπλασιάζει τα T-λεμφοκύτταρα εκτός θύμου αδένου αν χρειαστεί (14).

Όλες οι λειτουργίες των κυττάρων εξαρτώνται από την ακεραιότητα του ήπατος, χωρίς το οποίο η άμυνα του οργανισμού θα ήταν ελάχιστη έως απύουσα.

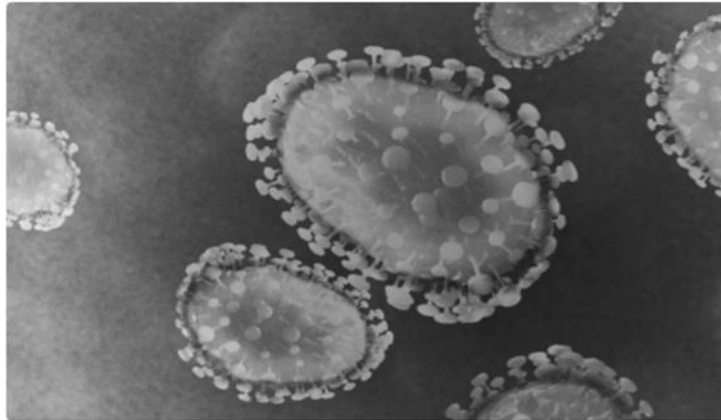
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ιοί

3.1 Οικογένεια Κορωνοϊών - Ιστορική αναδρομή

Οι κορωνοϊοί (CoVs) ανήκουν στην υποοικογένεια Orthocoronavirinae, στην οικογένεια Coronaviridae και στην τάξη Nidovirales. Όπως πολλοί ιοί και αυτοί είναι RNA ιοί θετικής πολικότητας. Η ανακάλυψη των κορωνοϊών (Coronavirus-CoV) που μολύνουν τον άνθρωπο χρονολογείται την δεκαετία του 1960, ωστόσο αναφορές για κορωνοϊούς που μολύνουν ζώα και προκαλούν σε αυτά αναπνευστική λοίμωξη έχουμε ήδη από την δεκαετία του 1920. Στα τέλη της δεκαετίας του '60, ο Tyngrel ήταν επικεφαλής μιας ομάδας ιολόγων που εργάζονταν σε ανθρώπινα στελέχη για μια σειρά από ζωικούς ιούς. Σε αυτούς συμπεριλαμβανόταν ο ιός που προκαλούσε βρογχίτιδα, ο ιός της ηπατίτιδας των ποντικών και ο ιός της μεταδοτικής γαστρεντερίτιδας των χοίρων. Μετά από μελέτες μέσω του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου ο Tyngrel παρατήρησε ότι αυτοί οι ιοί ήταν μορφολογικά ίδιοι έχοντας όλοι ένα χαρακτηριστικό σχήμα που ήταν το στέμμα με επιφανειακές προεξοχές (4) (Εικόνα 7), έτσι δόθηκε και το όνομα στην οικογένεια των ιών αυτών. Όπως έχει αναφερθεί,

οι κορωνοϊοί μολύνουν τόσο ζώα όσο και ανθρώπους δημιουργώντας οξείες αναπνευστικές ανεπάρκειες και πνευμονία.

Από το 2002 έως σήμερα, καταγράφονται τρεις μεγάλες προγενέστερες πανδημίες κορωνοϊών. Σε αυτές περιλαμβάνεται ο Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) ο οποίος προκάλεσε την ομώνυμη ασθένεια το 2002, μόλυνε περίπου 8000 άτομα με συνολικό ποσοστό θνησιμότητας 10%, ο Middle East Respiratory Syndrome CoV (MERS-CoV) το 2012 για τον οποίο έως τον Σεπτέμβριο του 2018 υπήρχαν 2249 εργαστηριακά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις μόλυνσης με μέση θνησιμότητα 35,5% και ο Swine Acute Diarrhea Syndrome (SADS) ο οποίος το 2017 έπληξε την βιομηχανία των χοίρων προκαλώντας τον θάνατο σε περισσότερα από 20000 χοιρίδια.

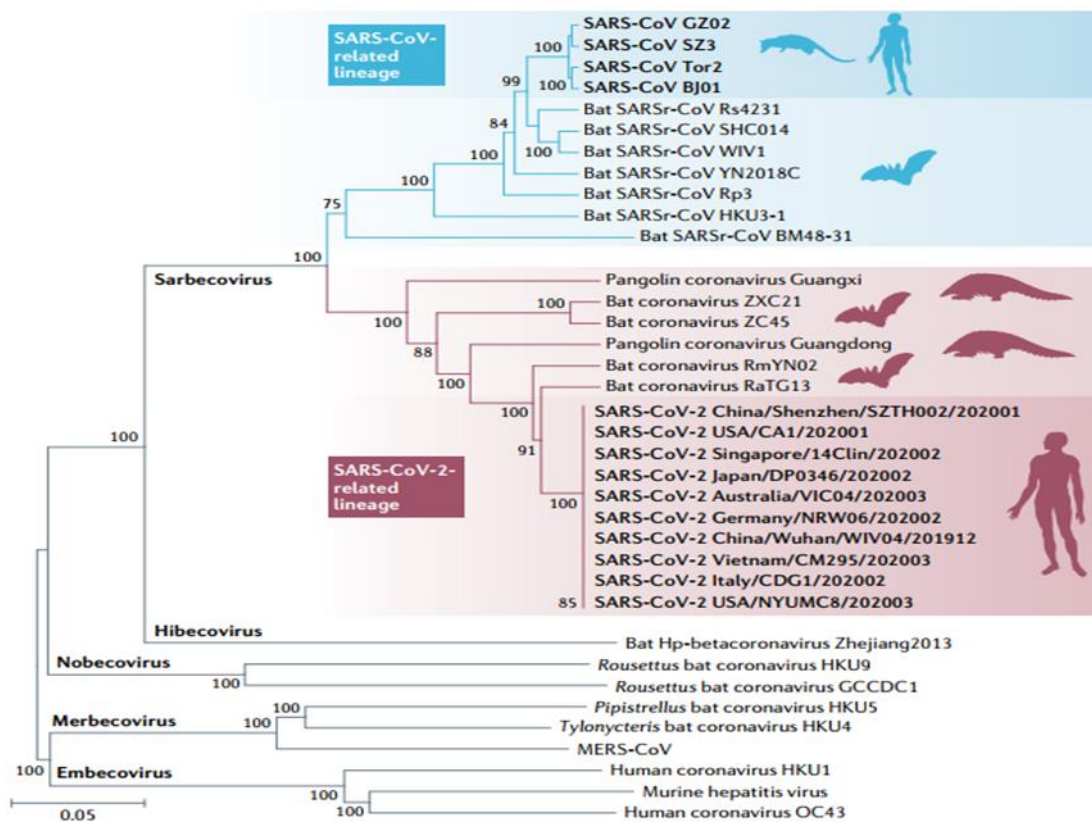


Εικόνα 7: Μορφολογική Εικόνα του κορωνοϊού μέσω ηλεκτρονικού μικροσκοπίου όπου φαίνεται το στέμμα με τις επιφανειακές προεξοχές

Πηγή: <https://www.news-medical.net>

Όλες οι παραπάνω εξάρσεις είχαν σαν αφετηρία την Κίνα με πρώτο ξενιστή των κορωνοϊών τις νυχτερίδες (15). Τον Δεκέμβριο του 2019 στην πόλη Wuhan της επαρχίας Hubei στην κεντρική Κίνα εντοπίστηκαν τα πρώτα τέσσερα κρούσματα, τα οποία συνδέονταν με την Χονδρική Αγορά Θαλασσινών Huanan στη Νότια Κίνα. Ο εντοπισμός έγινε από τοπικά νοσοκομεία χρησιμοποιώντας έναν μηχανισμό επιτήρησης για «Πνευμονία αγνώστου αιτιολογίας» τον οποίο ανέπτυξε το Κινεζικό Κέντρο Ελέγχου Πρόληψης Νοσημάτων (China CDC) μετά από την επιδημία του SARS το 2003, με στόχο να διευκολυνθεί η έγκαιρη ανίχνευση νέων παθογόνων του αναπνευστικού όπως τον Sars και την Γρίπη των Πτηνών (16). Γονιδιωματικά ο SARS-CoV-2 είναι πανομοιότυπος στο 79% των αλληλουχιών με τον

SARS-CoV και στο 50% πανομοιότυπος με τον MERS-CoV. Το φυλογενετικό δέντρο που συσχετίζει την οικογένεια των κορωνοϊών με τις νυχτερίδες και τους παγκολίνους δείχνει μια εξελικτική πορεία παρόμοιων γονιδίων και αλληλουχιών στα διαφορετικά αυτά είδη. Επίσης σχετίζεται το φυλογενετικό δέντρο και με τον ρόλο των νυχτερίδων ως ενδιάμεσου ξενιστή μέσω του οποίου μεταδόθηκε και μεταλλάχθηκε σε νέους υποτύπους η οικογένεια των κορωνοϊών στο ανθρώπινο σώμα (Εικόνα 8) (17).



Εικόνα 8: Το φυλογενετικό δέντρο που δείχνει την εξελικτική πορεία των προγονικών ιών με κοινές αλληλουχίες με την οικογένεια CoV

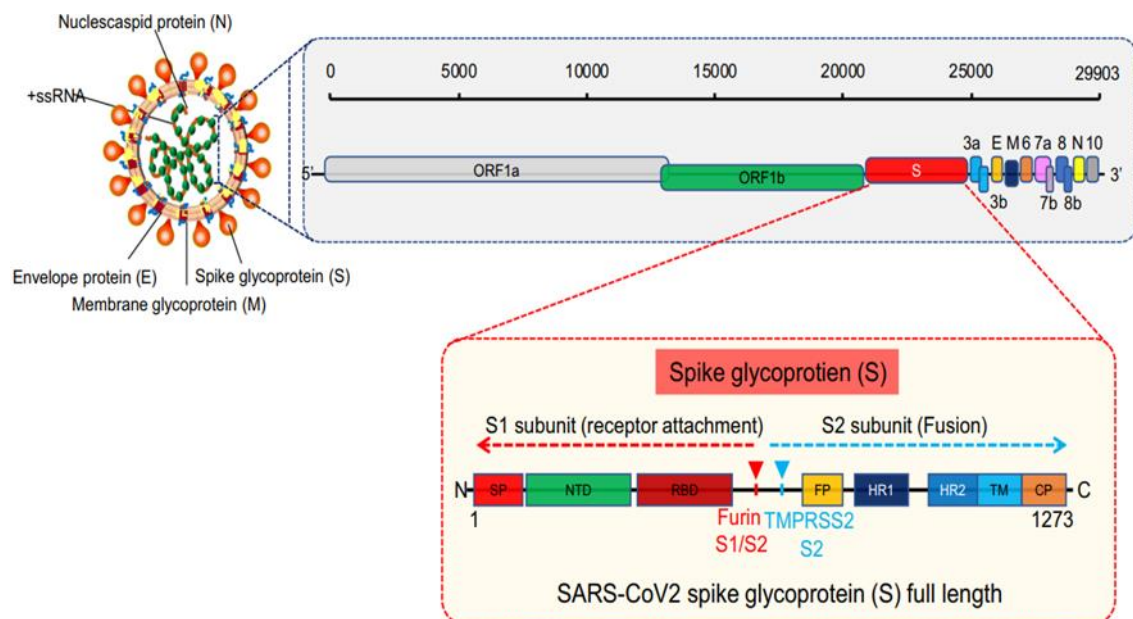
Πηγή: Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54.

3.2 SARS-CoV-2

3.2.1 Δομή Γονιδιώματος

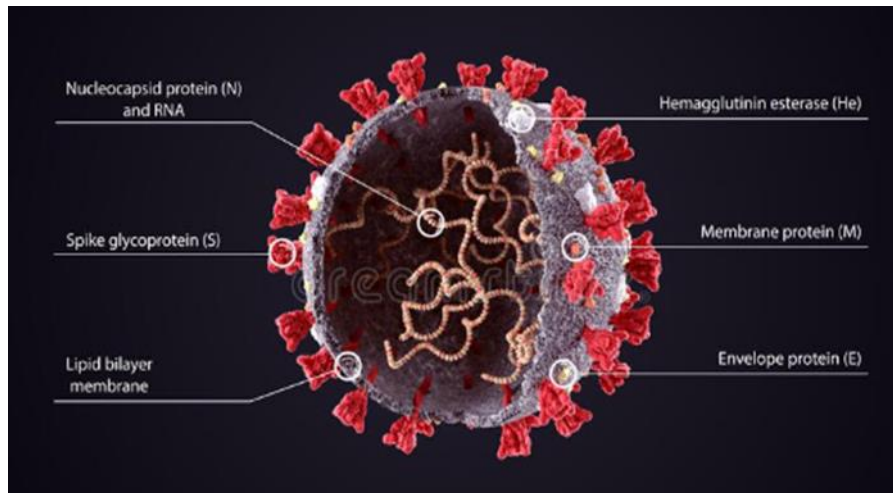
Το γενετικό υλικό όλων των κορωνοϊών όπως και αυτό του SARS-CoV-2 αποτελείται από ένα μονόκλωνο RNA (+ssRNA) μεγέθους από 26 έως 32 κιλοβάσεων (kb), το μεγαλύτερο γνωστό γονιδίωμα ιικού RNA (18). Τα δύο τρίτα του γονιδιωματικού RNA κωδικοποι-

ούν δύο μεγάλες επικαλυπτόμενες πολυπρωτεΐνες, τις ORF1a και ORF1b, που υποβάλλονται σε επεξεργασία μέσω της ικής πολυμεράσης (RdRp) και σε άλλες μη δομικές πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη σύνθεση RNA ή στη διαμόρφωση της απόκρισης του ξενιστή. Το άλλο τρίτο του γονιδιώματος κωδικοποιεί τέσσερις δομικές πρωτεΐνες την ακίδα (S), το περίβλημα (E), την μεμβράνη (M) και το νουκλεοκαψίδιο (N), όπως και άλλες βοηθητικές πρωτεΐνες (15). Το ιόσωμα έχει ένα νουκλεοκαψίδιο που αποτελείται από το γονιδιωματικό RNA και μια φωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου (N) (Εικόνα 9). Το ιόσωμα καλύπτεται από δυο διαφορετικούς τύπους πρωτεϊνών ακίδας. Μια γλυκοπρωτεϊνική ακίδα (S) που μπορεί να βρεθεί σε όλους τους CoVs και μια αιμοσυγκολλητίνη-εστεράση (HE) που υπάρχει σε ορισμένους μόνο CoV ιούς. Η πρωτεΐνη της μεμβράνης (M), μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου III, και η πρωτεΐνη φακέλου (E) βρίσκονται μεταξύ των πρωτεϊνών S στο φάκελο του ιού (Εικόνα 10).



Εικόνα 9: Σχηματική παράσταση του γονιδιώματος του ιού SARS-CoV-2, με τις επικαλυπτόμενες πολυπρωτεΐνες (ORFs) και τη δομή της spike πρωτεΐνης

Πηγή: Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11 Suppl):S223-7, discussion S6.



Εικόνα 10: Δομή του ιού SARS-CoV-2.

Πηγή:<https://qr.dreamstime.com/covid>

Οι κορωνοϊοί πήραν το όνομά τους βάσει της χαρακτηριστικής εμφάνισης που μοιάζει με στέμμα. Αποτελούν την μεγαλύτερη ομάδα γνωστών ιών θετικής πολικότητας RNA. Σε σύγκριση με άλλους ιούς RNA, το διευρυμένο μέγεθος του γονιδιώματος τους πιστεύεται ότι σχετίζεται με την αυξημένη πιστότητα αντιγραφής (19). Η επέκταση του γονιδιώματος τους οδηγεί περαιτέρω στον σχηματισμό νέων γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν βοηθητικές πρωτεΐνες οι οποίες είναι ωφέλιμες για τους ίδιους τους ιούς CoV να προσαρμοστούν σε έναν συγκεκριμένο ξενιστή (20). Οι αλλαγές στο γονιδίωμα μπορεί να οφείλονται στον ανασυνδυασμό, στην ανταλλαγή γονιδίων και στην εισαγωγή ή διαγραφή γονιδίων και είναι κοινές μεταξύ των CoV. Μεταβιβάζονται σε κάθε νέα γενιά κατά τον σχηματισμό θυγατρικών ιών. Η υποοικογένεια των CoV επεκτείνεται με ταχείς ρυθμούς, λόγω της εφαρμογής της αλληλούχισης επόμενης γενιάς που έχει αυξήσει τον εντοπισμό και την ταυτοποίηση νέων ειδών CoV. Ως αποτέλεσμα, η ταξινόμηση της οικογένειας των CoV να αλλάζει συνεχώς. Με βάση την τελευταία ταξινόμηση της Διεθνούς Επιτροπής Ταξινόμησης των Ιών (ICTV), υπάρχουν καταγεγραμμένα τέσσερα γένη (α-, β-, δ- και γ-) που αποτελούνται από τριάντα οκτώ μοναδικά είδη. Η ποικιλομορφία αυτή, τους καθιστά ιδιαίτερα ικανούς να μεταλλάσσονται σε νέα στελέχη προσαρμοζόμενοι γρήγορα στο περιβάλλον προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο νέες μολύνσεις (21).

3.2.2 Κύκλος ζωής ιού

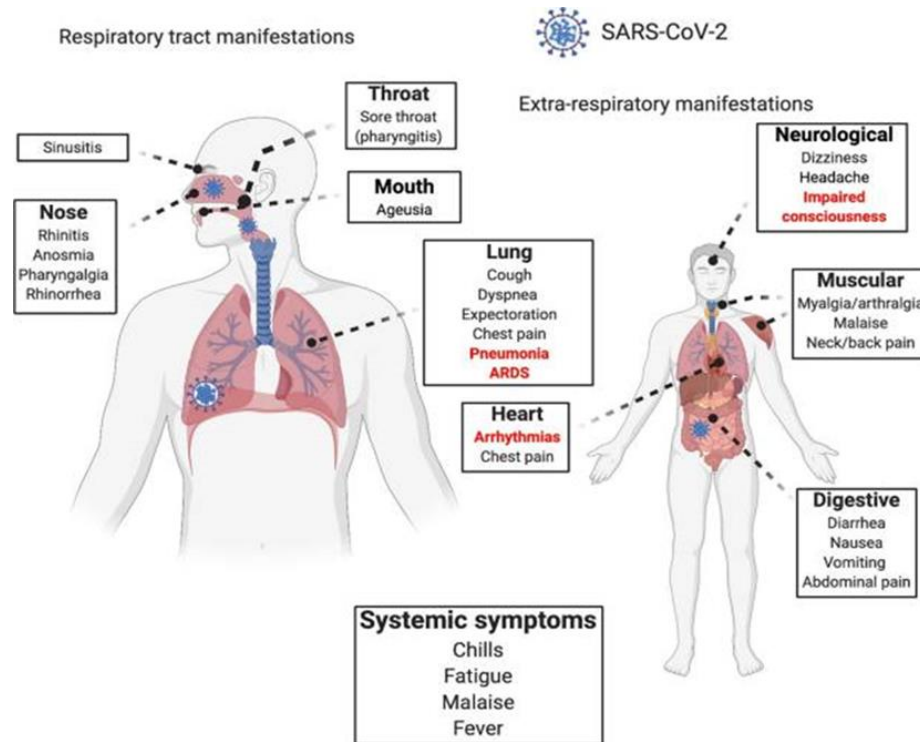
Τα βασικά μέρη ενός ιού περιλαμβάνουν το σύνολο των γονιδίων τους περικλειόμενα από ένα προστατευτικό περίβλημα. Οι ιοί, ως υποχρεωτικά ενδοκυτταρικά παράσιτα, για να επιβιώσουν και να αναπαραχθούν εξαρτώνται σε απόλυτο βαθμό από τους μηχανισμούς του κυττάρου που προσβάλλουν. Χρησιμοποιούν τον «κυτταρικό εξοπλισμό» του ξενιστή τους για να μεταφράσουν τα γονιδιά τους σε πρωτεΐνες και να αντιγράψουν το γενετικό υλικό τους δημιουργώντας με αυτόν τον τρόπο νέα μολυσματικά ιοσωμάτια (22). Σε αυτή την όλη διαδικασία οφείλεται η λοίμωξη που προκαλείται στον ξενιστή. Μετά την εισαγωγή του ιού στο σώμα, εκείνος εισέρχεται μέσω της πλασματικής μεμβράνης στο κύτταρο-στόχο. Εκεί απελευθερώνει και αναπαράγει το γονιδίωμα του ενώ διευκολύνει και την αναπαραγωγή των πρωτεϊνών του ιικού νουκλεϊκού οξέος. Συχνά η αναπαραγωγή του ιού είναι θανατηφόρα για το ίδιο το κύτταρο. Σε πολλές περιπτώσεις το μολυσμένο κύτταρο υφίσταται λύση με συνέπεια να απελευθερώνονται μολυσματικά ιοσώματα απόγονοι του ιού και να προσβάλλουν γειτονικά κύτταρα (22). Πολλά από τα κλινικά συμπτώματα μιας ιογενούς λοίμωξης αντικατοπτρίζουν την λυτική επίδραση του ιού.

Οι CoV ιοί αποτελούνται από ένα πρωτεϊνικό περίβλημα κατασκευασμένο από πολλά αντίγραφα μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Εισέρχονται στο κύτταρο ξενιστή προσδεδεμένοι στην εξωτερική επιφάνεια του κυττάρου. Εκεί συντήκεται το περίβλημα του ιού με την κυτταρική επιφάνεια και το μονόκλωνο RNA γονιδίωμα του ιού εισέρχεται στο εσωτερικό του κυττάρου. Τα πρώτα κύτταρα που αποτελούν στόχο του SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια φυσικής μόλυνσης στον άνθρωπο είναι πιθανό να είναι πολυπυρηνικά κύτταρα στον ρινοφάρυγγα ή την τραχεία (23). Το θετικό γονιδίωμα του ιού ξεκινά άμεσα την παραγωγή ιικών πρωτεϊνών, αντιγράφεται σε ένα DNA εκμαγείο με την βοήθεια ενός πολυλειτουργικού ενζύμου, της αντίστροφης μεταγραφάσης. Στη συνέχεια δρα ως μια νουκλεάση, αφαιρεί το RNA και παράγει έναν δεύτερο κλώνο DNA σχηματίζοντας έτσι ένα δίκλωνο DNA αντίγραφο του RNA γονιδιώματος. Το δίκλωνο μόριο DNA μεταγράφεται και μεταφράζεται παράγοντας τα διάφορα τμήματα του ιού. Αυτά τελικά συναρμολογούνται σε νέους ιούς και μετά την λύση του κυττάρου ελευθερώνονται για να προσβάλλουν νέα κύτταρα. Εάν ο ιός δεν απομακρυνθεί με έμφυτες ή προσαρμοστικές αποκρίσεις, μπορεί να εξαπλωθεί στην κατώτερη αναπνευστική οδό με εισπνοή σωματιδίων ιού από την ανώτερη αναπνευστική οδό. Μια άλλη πιθανή αρχική εστία μόλυνσης είναι τα κύτταρα της

κατώτερης αναπνευστικής οδού. Αυτό μπορεί τελικά να οδηγήσει σε μόλυνση των κυψελίδων, προκαλώντας φλεγμονή και περιορίζοντας την ανταλλαγή αερίων (23).

3.2.3 Λοίμωξη από ιό SARS-CoV-2

Η προέλευση της μετάδοσης των κορωνοϊών σχετίζεται κυρίως με τα ζώα και τη δυνατότητα που έχουν να διασχίζουν το φράγμα μεταξύ των ειδών και να μολύνουν τον άνθρωπο. Οι νυχτερίδες αναγνωρίζονται ως οι κύριοι ξενιστές των κορωνοϊών. Παρόλο που αρχικά θεωρήθηκε ότι οι γάτες *civet* ήταν οι κύριοι ξενιστές του SARS-CoV, πλέον οι νυχτερίδες αναγνωρίζονται ως οι σημαντικότεροι. Η νυχτερίδα είναι το μόνο θηλαστικό με ικανότητα πτήσης με μεγαλύτερο εύρος μετανάστευσης σε σύγκριση με τα θηλαστικά της ξηράς. Το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στο πλαίσιο της μετάδοσης ασθενειών (24). Οι νυχτερίδες είναι επίσης η δεύτερη μεγαλύτερη τάξη θηλαστικών, αντιπροσωπεύοντας περίπου το ένα πέμπτο όλων των ειδών θηλαστικών και διανέμονται παγκοσμίως. Πράγματι, οι νυχτερίδες συνδέθηκαν με μερικές εξαιρετικά παθογόνες ανθρώπινες ασθένειες συμπεριλαμβανομένων των λυσσαϊών της νυχτερίδας (ιός της λύσσας), των henipaviruses (ιός Nipah και του ιού Hendra), των CoVs (SARS-CoV, MERS-CoV και SADS-CoV) και των φιλοϊών του Marburg, του Έμπολα, και του ιού Mengla, αποτελούν μεγάλη απειλή για την ανθρώπινη υγεία (25). Οι νυχτερίδες φέρουν κύρια α- (10 στα 17) και β- (7 στα 12) είδη CoV που μπορεί να προσβάλλουν τον άνθρωπο και να προκαλέσουν ήπιες και βαριές ασθένειες. Γενικά πιστεύεται ότι οι CoV που μεταδίδονται από νυχτερίδες, θα επανεμφανιστούν για να προκαλέσουν το επόμενο ξέσπασμα ασθένειας. Η κινεζική διατροφική κουλτούρα υποστηρίζει ότι τα ζωντανά σφαγμένα ζώα είναι πιο θρεπτικά και αυτή η πεποίθηση μπορεί να ενισχύσει τη μετάδοση του ιού από τη νυχτερίδα στον άνθρωπο κι επομένως από άνθρωπο σε άνθρωπο (15). Ο μεγαλύτερος πιθανός τρόπος εξάπλωσης της COVID-19 μεταξύ ανθρώπων παγκοσμίως σχετίζεται με τα ταξίδια. Η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο επιτυγχάνεται κυρίως μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων με άμεση επαφή με μολυσμένα άτομα τα οποία φέρουν υψηλό ιικό φορτίο αρκετά ικανό ώστε να ενεργοποιήσουν την ανοσολογική άμυνα ενός άλλου ατόμου και να προκαλέσουν λοίμωξη. Τα αρχικά κλινικά συμπτώματα της COVID-19 περιλαμβάνουν εκείνα του κοινού κρυολογήματος δηλαδή βήχα, δύσπνοια, πονόλαιμο, πυρετό, ρίγη, κόπωση με επιπλέον την ανοσμία και την αγευσία ενώ σε ορισμένο αριθμό ασθενών μπορούν να εμφανιστούν και συμπτώματα γαστρεντερίτιδας (24, 26).



Εικόνα 11: Απεικόνιση της λοίμωξης και προσβολής των οργάνων με τα συνοδά συμπτώματα από SARS-CoV-2

Πηγή: Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends Immunol. 2020;41(12):1100-15.

Ο χρόνος επώασης είναι συνήθως 5-6 ημέρες. Έχει παρατηρηθεί πως η ανίχνευση του ιού με ειδικά τεστ και η πρώτη κλινική εκδήλωση της προσβολής είναι την 4η με 5η μέρα αφού το άτομο έχει κολλήσει. Αν και ο SARS-CoV-2 φαίνεται να είναι λιγότερο θανατηφόρος από τον SARS-CoV ή τον MERS-CoV, η μεταδοτικότητά του ωστόσο είναι υψηλότερη. Οι κλινικές εκδηλώσεις της COVID-19 αφορούν την αναπνευστική οδό με συμπτώματα που ποικίλουν σε σοβαρότητα. Πολλές περιπτώσεις είναι ήπιες και υποχωρούν γρήγορα. Μπορούν να εκδηλωθούν ως κρουστικό με πιθανότητα επιδείνωσης σε πνευμονία και σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Το ποσοστό θνησιμότητας είναι υψηλό σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή ασθένεια ενώ σε πολλές περιπτώσεις ίσως χρειαστεί η αναπνευστική υποστήριξη μέσω διασωλήνωσης. Στη κλινική εικόνα συμπεριλαμβάνονται και οι μυαλγίες, οι διάρροιες, η λεμφοπενία καθώς και οι υψηλή τιμή του ηπατικού ενζύμου LDH (27). Ο Sars-CoV-2 έχει επίσης την δυνατότητα να έχει ασυμπτωματική κλινική εικόνα. Οι ασθενείς με COVID-19 δεν παρουσιάζουν μόνο συμπτώματα συμβατά με πνευμονία αλλά και συμπτώματα που έχουν συσχετιστεί με πολλές εξωπνευμονικές επιδράσεις συμπεριλαμβανομένων των γαστρεντερικών και ηπατικών εκδηλώσεων. Παρόλο που το αρχικό κύριο όργανο-στόχος του SARS-CoV-2 είναι ο πνεύμονας με

πύλη εισόδου την αναπνευστική οδό, έχει πολλές περαιτέρω συστημικές εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής βλάβης, της μυοκαρδίτιδας, της θρόμβωσης και της οξείας ηπατικής βλάβης. Παρόλο που ο μηχανισμός με τον οποίο επιδρά η COVID-19 στο ήπαρ δεν είναι πλήρως κατανοητός, πιστεύεται ότι είναι ένας συνδυασμός άμεσου τραυματισμού του ήπατος που προκαλείται από τον ιό και της φλεγμονώδους απόκρισης που προκαλείται από το ανοσοποιητικό στην προσπάθεια αντιμετώπισης του (2).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Ηπατική Βλάβη & SARS-CoV-2

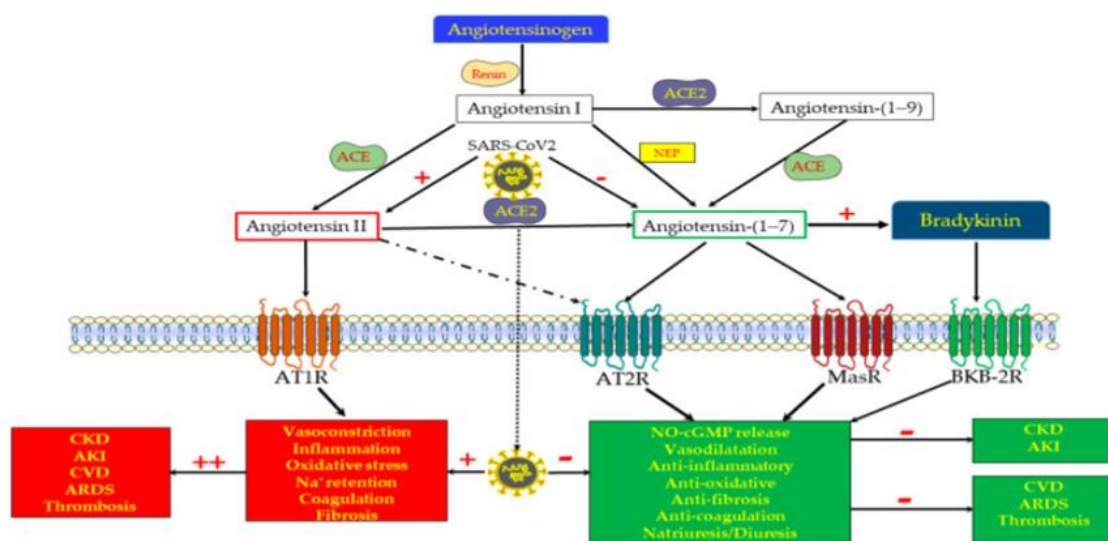
4.1 Μηχανισμός προσβολής του SARS-CoV-2

Ο ιός SARS- CoV-2 διαθέτει μία ιδιαίτερη πρωτεΐνη ακίδα μέσω της οποίας προσβάλλει το κύτταρο ξενιστή. Η πρωτεΐνη ακίδα καλείται Spike. Η Spike έχει την δυνατότητα να προσδεθεί σε υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας του ξενιστή και να εισέλθει στο κύτταρο με τον μηχανισμό της ενδοκύττωσης. Η ακίδα είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία αποτελείται από μία γραμμική αλυσίδα 1273 αμινοξέων τα οποία αναδιπλώνονται με την σειρά τους σε μια συγκεκριμένη δομή, η οποία συγκρατείται από 23 μόρια σακχάρων (28), (29). Η ακίδα σχηματίζει ένα λειτουργικό τριμερές από τρία ακέραια πρωτεϊνικά μόρια. Το κάθε ένα από τα μόρια αυτά έχει μήκος 180 kb και μπορεί να χωριστεί σε 3 βασικές περιοχές, οι οποίες επιτελούν και τις βασικές λειτουργίες του ιού, όπως την πρόσδεση στο κύτταρο ξενιστή και την σύντηξή του στη μεμβράνη. Επίσης φέρει δύο μεγάλες περιοχές S1 και S2 καθώς ένα N- άμινο και ένα C-κάρβοξυ τελικό άκρο. Το N - άκρο είναι εκείνο που έχει υψηλή δομική συγγένεια με τον κυτταρικό υποδοχέα του ξενιστή (29).

Η ακίδα S (Spike) δεν προσδέεται σε οποιονδήποτε υποδοχέα για την προσβολή στον οργανισμό. Τα επιθήλια πολλών οργάνων του σώματος όπως των πνευμόνων, του μυοκαρδίου, των νεφρών και του ήπατος φέρουν στην επιφάνεια των κυττάρων τους έναν υποδοχέα της αγγειοτενσίνης, τον ACE 2 (30). Ο υποδοχέας της αγγειοτενσίνης 2 είχε απομονωθεί το 1956 ως ένζυμο υπέρτασης (31). Στον άνθρωπο έχουν βρεθεί δύο μορφές του, μία με μορφή ισοενζύμου και η δεύτερη με μορφή ισομερούς. Και οι δύο μορφές ανευρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων υδρολύοντας πεπτίδια. Η αγγειοτενσίνη 2 χαρακτηρίζεται ως μια διπεπτιδάση εξαρτώμενη από χλώριο και ψευδάργυρο. Αποτελείται δομικά από 26 εξόνια με μήκος 146kDa. Ανευρίσκεται σε ιστούς τα οποία αποτελού-

νται από επιθηλιακά κύτταρα όπως το εγγύς επιθήλιο των νεφρικών σωληνάρων, στα ενδοθήλια του πνεύμονα, στο χοριοειδές πλέγμα, στα κύτταρα του εγκεφάλου, στον πλακούντα και στα μακροφάγα (31).

Το πόσο σπουδαία είναι η αγγειοτενσίνη στα κύτταρα φαίνεται από το βασικό ρόλο που παίζει στο σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης (Renin - Angiotensin System - RAS). Μέσω αυτού του συστήματος ρυθμίζεται η ισορροπία πολλών λειτουργιών στο κύτταρο και κατά επέκταση στον οργανισμό. Το ήπαρ που εκκρίνει το αγγειοτενσινογόνο μέσω της Ρενίνης από τα νεφρά, σχηματίζει την αγγειοτενσίνη I η οποία με την σειρά της διασπάται σε αγγειοτενσίνη II. Η ACE II διασπάται σε αγγειοτενσίνη 1-7, η κάθε μία από τις οποίες επιτελεί ξεχωριστές λειτουργίες. Κάποιες από αυτές είναι η διατήρηση του ισοζυγίου του ύδατος, η απόπτωση, η κυτταρική ανάπτυξη και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η ομαλή λειτουργία του μηχανισμού της πήξης και η αντιμετώπιση των φλεγμονών (σχήμα 4.1.1).



Εικόνα 12: Σχηματική αναπαράσταση του μονοπατιού της Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης

Πηγή: Heyman SN, Walther T, Abassi Z. Angiotensin-(1-7)-A Potential Remedy for AKI: Insights Derived from the COVID-19 Pandemic. *J Clin Med.* 2021;10(6).

Ένα σημαντικό επίσης κομμάτι διαδραματίζει στην άμυνα του οργανισμού από μικρόβια και ιούς. Η αύξηση των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων συνάγεται με την άμεση αύξηση και της αγγειοτενσίνης στους ιστούς. Η ενεργοποίηση και η υδρόλυση των

πεπτιδίων πιθανολογείται ότι το μονοπάτι της ACE αποτελεί και αυτό έναν ουδό ενεργοποίησης στη βοήθεια του ανοσολογικού συστήματος να αντιμετωπίσει λοιμώξεις όπως αυτή του SARS-CoV-2.

Ο ιός SARS-CoV-2 προσδένεται με την ακίδα S στην εξωτερική επιφάνεια του κυττάρου προσδένοντας στον υποδοχέα ACE. Εκεί αλλάζει στερεοχημική διαμόρφωση και εισέρχεται στο εσωτερικό του κυττάρου με τον μηχανισμό της ενδοκύττωσης. Ο ιός μπλοκάρει με την πρόσδεσή του αυτή την δράση της αγγειοτενσίνης, η οποία δεν μπορεί να διασπαστεί σε αγγειοτενσίνη 1-7. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα επίπεδα της ACE II να αυξηθούν τόσο ώστε να διαταραχθεί η ισορροπία του βιοχημικού μονοπατιού. Οι άμεσες επιπτώσεις είναι θρόμβωση, κυτταρική απόπτωση, φλεγμονές.

4.2 Ηπατικοί δείκτες και η επίδραση στη νόσο COVID-19

Στα όργανα που προσβάλλονται άμεσα από τον κορωνοϊό είναι και το ήπαρ. Λόγω της ύπαρξης επιθηλίου και υποδοχέων ACE που διαθέτει είναι επιρρεπές στην προσβολή και στην λοίμωξη. Η ηπατική βλάβη εκδηλώνεται συνήθως με την παρουσία υψηλών τιμών ηπατικών ενζύμων. Τα ηπατικά ένζυμα όπως έχει ειπωθεί αποτελούν εικόνα της λειτουργίας του οργάνου. Οι αυξημένες τιμές τους μετά από την προσβολή από τον ιό είναι συνήθως 2-3 φορές υψηλότερες του ανώτερου φυσιολογικού ορίου. Σε περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης τα ένζυμα εκτινάσσονται σε πολύ υψηλότερα επίπεδα (32). Έρευνες έχουν δείξει ότι τα ηπατικά ένζυμα έχουν μία σαφή διακύμανση στις τιμές κατά την διάρκεια της λοίμωξης ωστόσο δεν είναι ακόμα γνωστός ο ρόλος που θα μπορούσαν να παίξουν ως προγνωστικοί δείκτες. Σε μία μελέτη του Xu et al. βρέθηκε ιστολογικά ότι σε ασθενείς με λοίμωξη COVID το ήπαρ είχε ενδείξεις έντονης φλεγμονής και αλλοίωσης. Ωστόσο παραμένει ασαφές αν οι βλάβες προκλήθηκαν από τον ίδιο τον ιό ή από την χορήγηση της θεραπευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της λοίμωξης (2). Οι ανοσολογικοί δείκτες αίματος των ίδιων ασθενών όπως τα CD8, CD4 και Th17 ήταν αρκετά επηρεασμένοι, κάτι που οδήγησε την επιστημονική κοινότητα στην υποψία ότι υπήρχε δυσλειτουργία του οργάνου από τον ίδιο τον ιό (27). Πολλές έρευνες έχουν δείξει την προσβολή του ήπατος από τον ιό SARS κυρίως μέσω βιοψίας και PCR ελέγχου. Ανιχνεύτηκε υψηλό ποσοστό μιτωτικών ηπατοκυττάρων καθώς και αυξημένων ποσοστών κυτοκινών και χημειοκινών (27). Ο Due et al, αναφέρει τις υψηλές τιμές των ιντερλευκινών και τις συσχετίζει με την λοίμωξη που προκαλεί ο ιός στο ήπαρ (33). Χαρακτηριστική είναι και η εικόνα που

εμφανίζεται, όπου σημειώνεται μετά την καταιγίδα τις έκκρισης των κυτοκινών η απόπτωση τόσο του επιθηλιακού όσο και του ενδοθηλίου εκτός των άλλων (34).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Μέθοδος

5.1 Σκοπός της Εργασίας

Σκοπός της εργασίας είναι η μελέτη της δυνατότητας των ηπατικών ενζύμων να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες στη νόσο COVID-19. Οι ηπατικοί δείκτες αποτελούν την πρώτη γραμμή εκτίμησης της λειτουργίας του οργάνου. Πολλές διαγνώσεις και οι περαιτέρω έλεγχοι εξαρτώνται κλινικά από τις τιμές των ηπατικών αυτών δεικτών. Έχουν άμεση συσχέτιση με την εικόνα που έχει το ήπαρ στη λοίμωξη, στην μικροβιαμία ακόμα και στον καρκίνο. Οι ηπατικοί δείκτες αντικατοπτρίζουν την ρυθμιστική επίδραση που έχουν όλα αυτά τα φαινόμενα στο ήπαρ πριν και μετά την προσβολή. Αν και η γνώση της σχέσης της COVID-19 με τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων και την επίδραση που έχει στο ήπαρ είναι ελάχιστη, ωστόσο αποτελεί πεδίο ενδιαφέροντος και έρευνας.

Για τον παραπάνω σκοπό πραγματοποιήσαμε μια πληθυσμιακή μελέτη συλλέγοντας εργαστηριακά δεδομένα ασθενών οι οποίοι χρειάστηκε να νοσηλευτούν, κατά τη νόσηση τους στο Γενικό Νοσοκομείο Χανίων στο διάστημα 01/01/2022 έως και 31/01/2022. Η μελέτη περιλαμβάνει ενήλικες (≥ 18 έτη) άνδρες και γυναίκες ασθενείς οι οποίοι ήταν εργαστηριακά επιβεβαιωμένοι και διαγνωσμένοι με την λοίμωξη COVID-19 στους οποίους πραγματοποιήθηκε SARS-CoV-2 RT-PCR ρινοφαρυγγικών ή στοματοφαρυγγικών επιχρισμάτων για τη διάγνωση της νόσου σύμφωνα με την οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Συλλέχθηκαν εργαστηριακά δεδομένα από την πρώτη ημέρα νοσηλείας τους (Ημέρα Εισαγωγής) στο τμήμα COVID του Νοσοκομείου καθώς επίσης και η κλινική έκβασή τους (εξιτήριο ή θάνατος) κατά το διάστημα αυτό. Επιλέχθηκαν άνδρες και γυναίκες ασθενείς οι οποίοι ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα 40-80 έτη. Στην τελική ανάλυση συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που πήραν εξιτήριο ή πέθαναν έως τις 31 Ιανουαρίου 2022 (N=134). Κλινικά δεδομένα συμπεριλαμβανομένων των δημογραφικών στοιχείων (ηλικία), του φύλου, του εμβολιασμού, ημερομηνία εισαγωγής κι εξαγωγής στο Νοσοκομείο, ημερομηνία διασωλήνωσης και θανάτου αντλήθηκαν από τα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία του Νοσοκομείου. Το επιστημονικό συμβούλιο του Νοσοκομείου ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης.

Οι συνήθεις εξετάσεις αίματος κατά την εισαγωγή των ασθενών ήταν η Γενική Εξέταση Αίματος, Βιοχημικές εξετάσεις αίματος συμπεριλαμβανομένων εκείνων της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, ένζυμα του μυοκαρδίου, γαλακτικής αφυδρογονάσης, φερριτίνης, ηλεκτρολυτών. Σε κάποιες ακόμα περιπτώσεις Ιντερλευκίνη 6, ανίχνευση αντισωμάτων Ηπατίτιδας Β, προκαλσιτονίνης και του παράγοντα suPAR. Η συχνότητα των εξετάσεων για κάθε ασθενή καθοριζόταν από τον θεράποντα ιατρό.

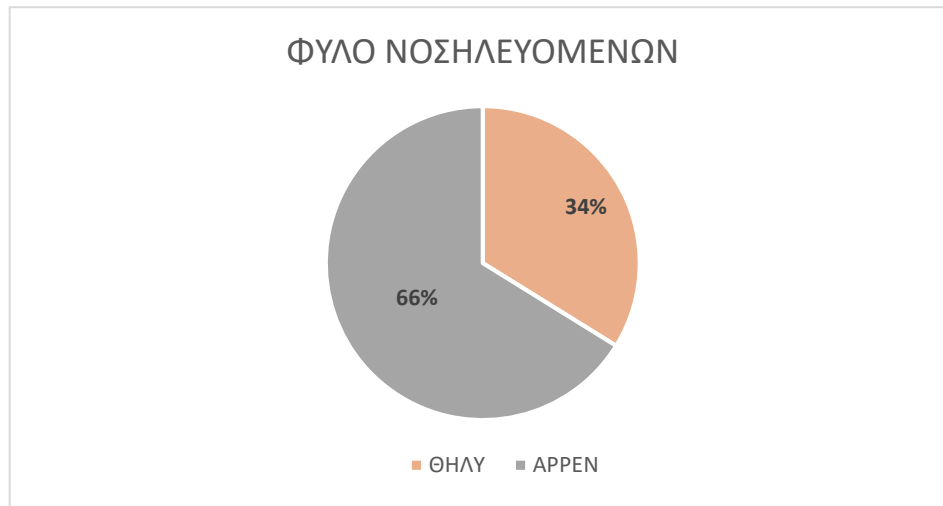
Στην παρούσα μελέτη εστίασαμε στην Γενική Αίματος και πιο συγκεκριμένα στον αριθμό των Λευκών Αιμοσφαιρίων (WBC), το ποσοστό των Πολυμορφοπύρηνων και των Λεμφοκυττάρων, και στις βιοχημικές εξετάσεις για την ηπατική λειτουργία αλανινική ή πυροσταφυλική αμινοτρανσφεράση (ALT ή SGPT), την ασπαρτική ή οξαλοξική αμινοτρανσφεράση (AST ή SGOT) και στην γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση (GGT ή γGt) και στην C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Όλα τα εργαστηριακά δεδομένα εξήχθησαν από τα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία κι αναλύθηκαν ανώνυμα. Στόχος μας ήταν η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου ενδονοσοκομειακού θανάτου των ασθενών σύμφωνα με τις αλλαγές των εργαστηριακών ευρημάτων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

Ως ημέρα 0 ορίστηκε η ημέρα εισαγωγής στη μονάδα COVID. Ως λεμφοπενία ορίστηκε η μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο αίμα κάτω από τα φυσιολογικά όρια που έχουν οριστεί από το εργαστήριο.

Η παρούσα μελέτη έχει αναδρομικό χαρακτήρα με μικρό μέγεθος δείγματος, επομένως τα αποτελέσματα ενδέχεται να μην είναι γενικεύσιμα.

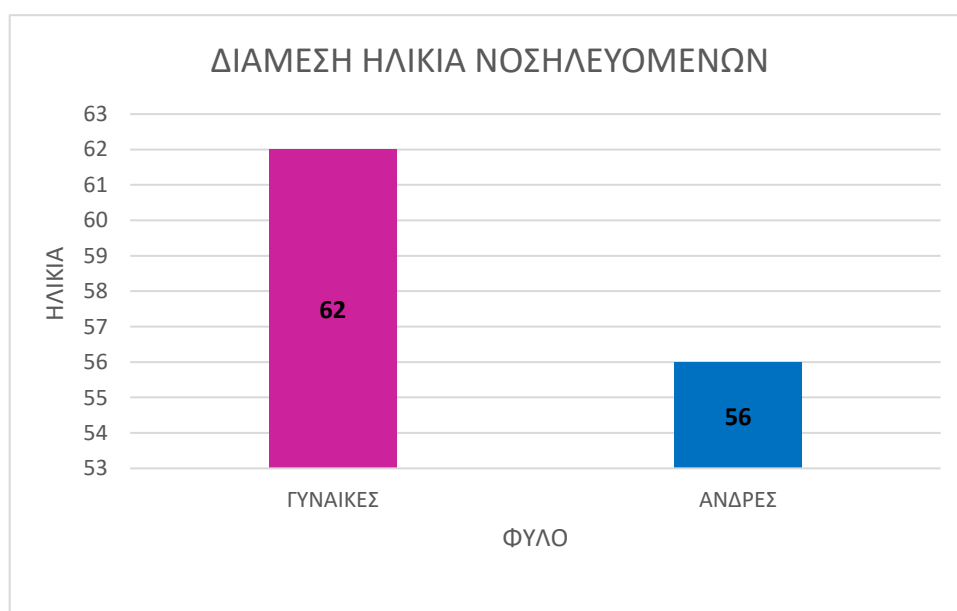
Κεφάλαιο 6. Αποτελέσματα

Από την 1η έως και τις 31 Ιανουαρίου μελετήθηκαν συνολικά 134 περιστατικά κατά τη νοσηλεία τους στο τμήμα COVID-19 του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων. Από αυτά τα 46 περιστατικά ήταν γυναίκες ασθενείς και τα 88 ήταν άνδρες όπως απεικονίζονται στο Διάγραμμα 1.



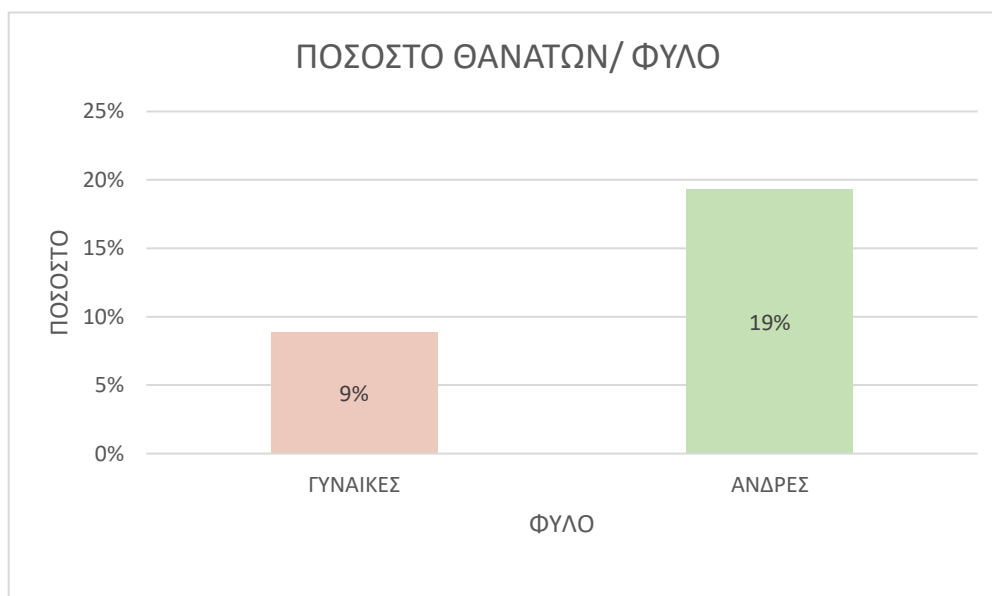
Διάγραμμα 1: Αριθμός συμμετεχόντων στην έρευνα

Οι ασθενείς ανήκαν στο ηλικιακό φάσμα 40-80 έτη με τη διάμεση ηλικία για τις γυναίκες να είναι τα 62 έτη και για τους άνδρες τα 56 έτη (Διάγραμμα 2).

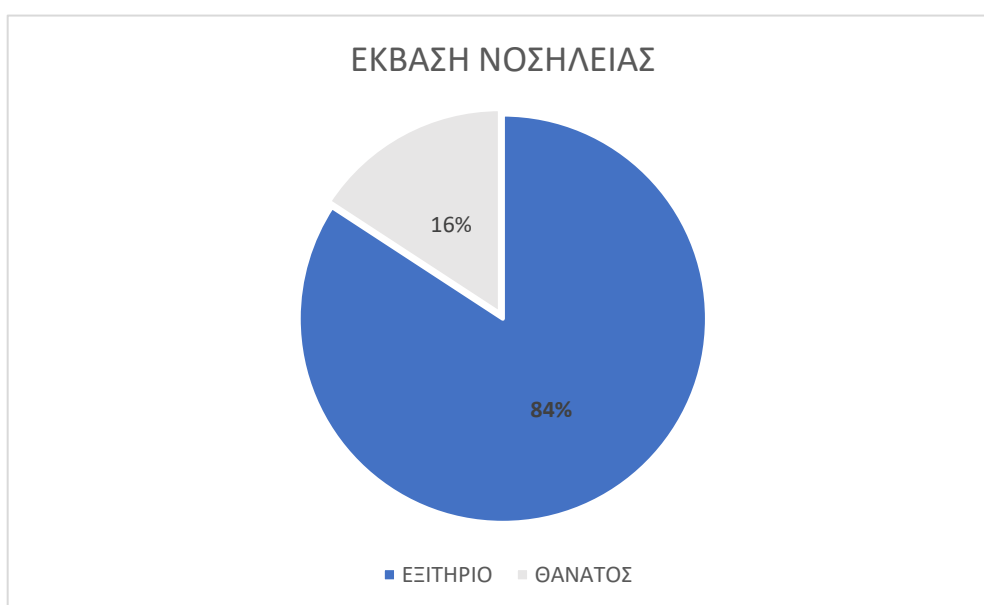


Διάγραμμα 2: Διάμεση ηλικία νοσηλευόμενων / φύλο

Στο σύνολο των συμμετεχόντων καταγράφηκαν συνολικά 21 θάνατοι. Οι 4 αφορούσαν γυναίκες ασθενείς και οι 17 άνδρες με διάμεσο χρόνο από την ημέρα εισαγωγής τους έως την ημέρα θανάτου τους και για τα δυο φύλα να είναι οι 13 ημέρες. Η διάμεση ηλικία των γυναικών που απεβίωσαν ήταν τα 77,5 έτη ενώ των ανδρών ήταν τα 76 έτη. Το Διάγραμμα 3 αποτελεί ποσοστιαία απεικόνιση των θανάτων ανά φύλο που καταγράφηκαν στην έρευνα, ενώ το Διάγραμμα 4 απεικονίζει το ποσοστό θανάτων κι εξιτηρίων ως τους το σύνολο των ασθενών,



Διάγραμμα 3: Ποσοστό θανάτων ανά φύλο

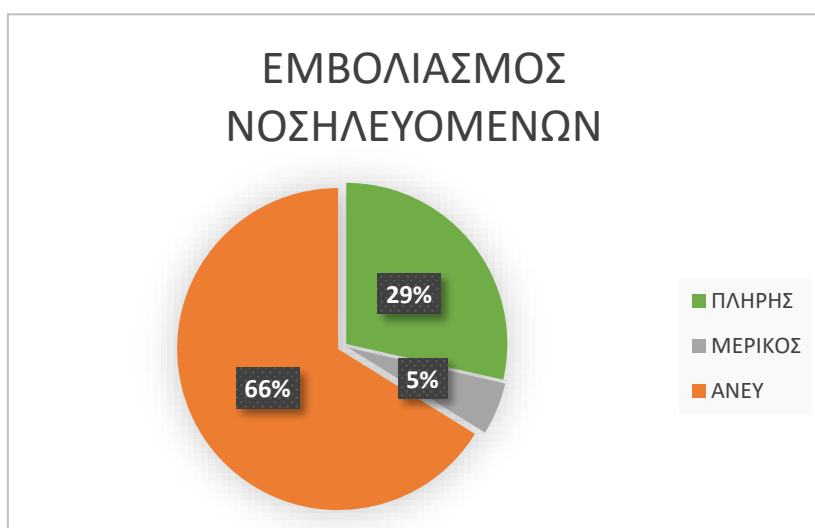


Διάγραμμα 4: Έκβαση νοσηλείας ασθενών

Διασωλήνωση χρειάστηκαν δυο περιπτώσεις γυναικών ασθενών οι οποίες τελικά πήραν εξιτήριο. Αντίθετα, διασωλήνωση χρειάστηκαν έντεκα άνδρες ασθενείς από τους οποίους δέκα απεβίωσαν κι ένας πήρε εξιτήριο.

Σε αντίθεση με τους θανόντες, η διάμεση ηλικία των γυναικών που επιβίωσαν ήταν τα 61,5 έτη και των αντρών τα 54 έτη. Η διάμεση διάρκεια παραμονής τους στο Νοσοκομείο από την εισαγωγή τους έως και την ημέρα του εξιτηρίου τους ήταν και για τα δυο φύλα οι 9 ημέρες.

Συνολικά, 38 ασθενείς ήταν πλήρως εμβολιασμένοι, 7 ήταν μερικώς και 88 ήταν ανεμβολίαστοι. Η επί τοις εκατό απεικόνιση του εμβολιασμού μεταξύ των νοσηλευόμενων παρουσιάζεται στο Διάγραμμα 5. Από τις γυναίκες, οι έντεκα ήταν πλήρως εμβολιασμένες, οι τρεις μερικώς και οι είκοσι επτά ανεμβολίαστες. Στους άνδρες, είκοσι δύο από τους νοσηλευόμενους ήταν πλήρως εμβολιασμένοι, έξι μερικώς εμβολιασμένοι και πενήντα εννέα ανεμβολίαστοι.

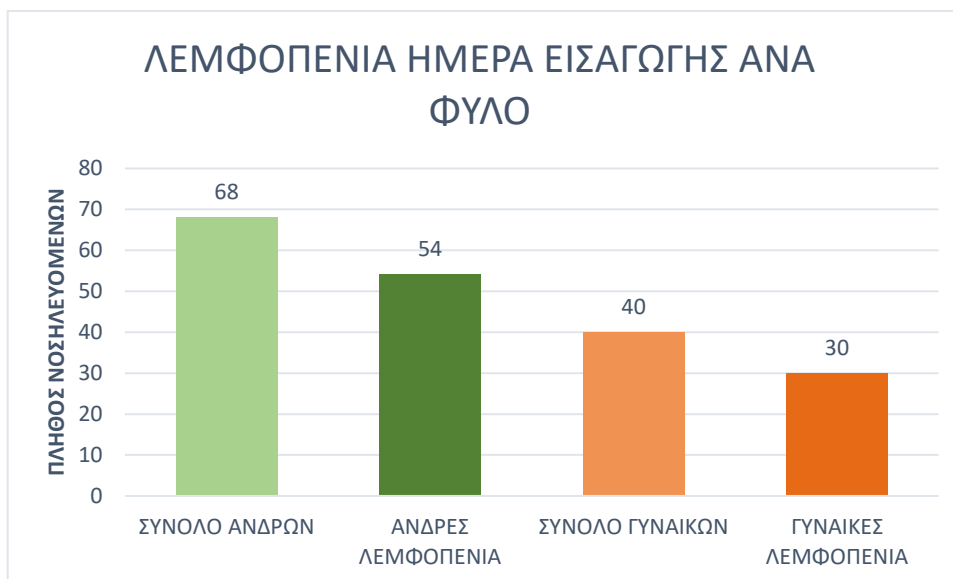


Διάγραμμα 5: Ποσοστιαία απεικόνιση εμβολιασμού νοσηλευόμενων

Μεγάλη διαφορά μεταξύ επιζώντων και μη υπήρξε ως προς τον αριθμό των λεμφοκυττάρων. Σε όλες τις περιπτώσεις θανάτων ανεξαρτήτου ηλικίας ή φύλου παρατηρήθηκε λεμφοπενία καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

Αντίθετα μεταξύ των επιζώντων, λεμφοπενία παρουσίασαν κατά την είσοδο τους στο νοσοκομείο (ημέρα εισαγωγής) 108 συνολικά ασθενείς. Από τους 68 άνδρες και 40

γυναίκες λεμφοπενία παρουσίασαν 54 άνδρες και 30 γυναίκες, αντίστοιχα, που τελικά πήραν εξιτήριο. Απεικόνιση των παραπάνω ακολουθεί στο Διάγραμμα 6.

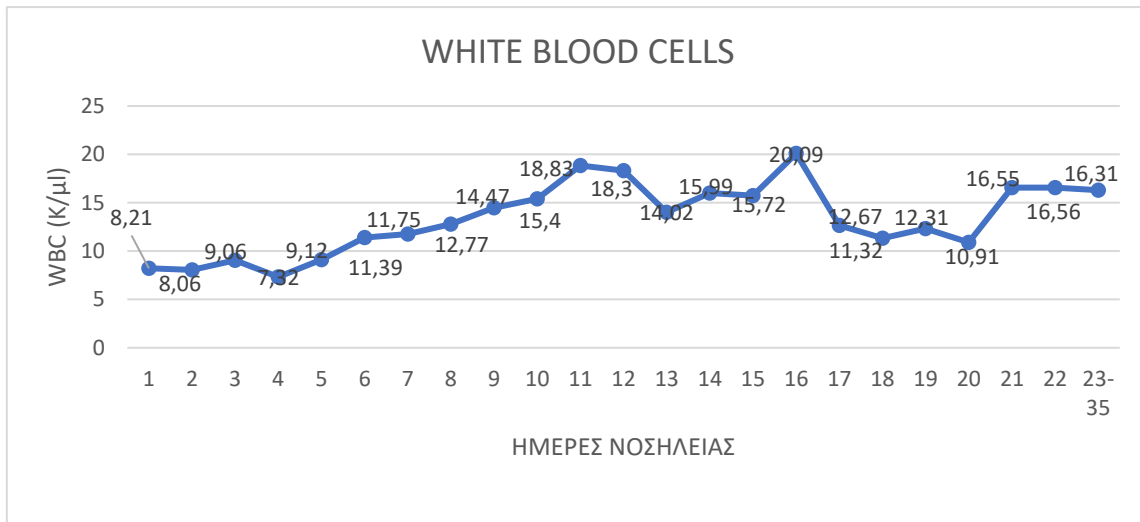


Διάγραμμα 6: Παρουσία Λεμφοπενίας στην εξέταση αίματος ανά φύλο κατά την ημέρα εισαγωγής

Από τους ασθενείς που τελικά οδηγήθηκαν σε θάνατο κατά την πρώτη ημέρα εισαγωγής τους αυξημένες τιμές σε τουλάχιστον έναν ηπατικό δείκτη εμφάνισαν 8 από τις 21 περιπτώσεις ενώ η μέση τιμή της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ήταν 9,36 mg/dL.

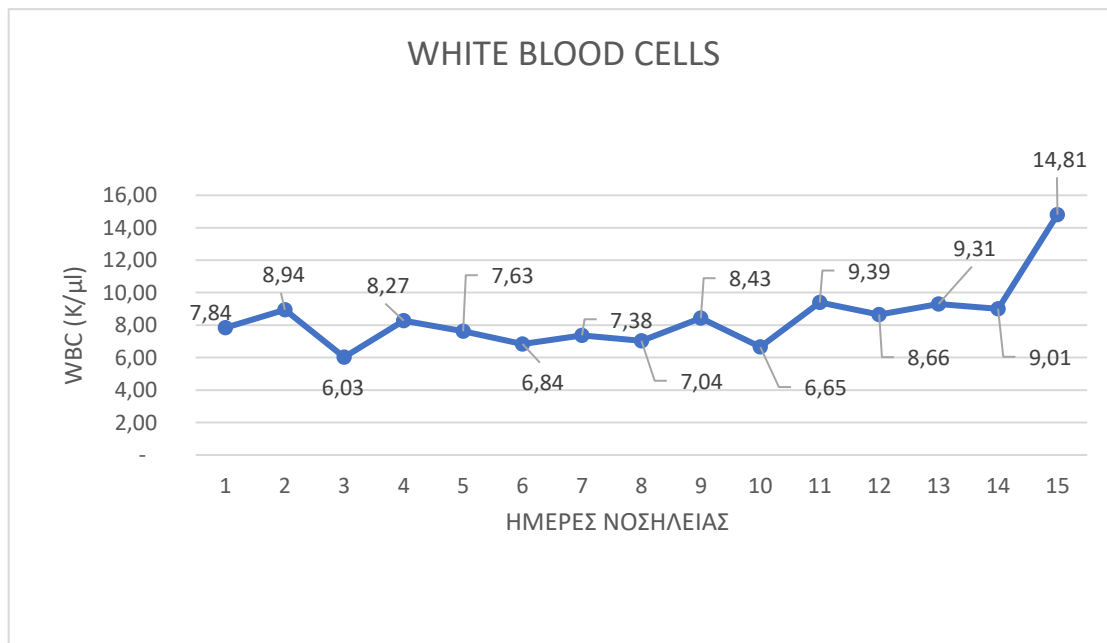
62 περιπτώσεις από τις 134 εισαγωγές συνολικά εμφάνισαν ήπια, μέτρια ή μεγάλη αύξηση σε τουλάχιστον έναν ηπατικό δείκτη (ALT, AST & GGT) κατά την εισαγωγή τους ή την 1^η ημέρα νοσηλείας τους, το οποίο αντιστοιχεί σε 46,3%. Αντιθέτως, κατεγράφησαν 20 περιπτώσεις με φυσιολογικούς ηπατικούς δείκτες κατά την ημέρα εισαγωγής τους οι οποίοι αυξήθηκαν κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους. Καμία από τις παραπάνω περιπτώσεις δεν οδηγήθηκε σε θάνατο.

Το παρακάτω διάγραμμα (Διάγραμμα 7) απεικονίζει τον μέσο όρο των Λευκών Αιμοσφαιρίων (WBC) των ασθενών που η έκβαση της νοσηλείας τους ήταν ο θάνατος. Παρατηρείται ότι μέχρι την 6^η ημέρα νοσηλείας ο μέσος όρος των λευκών αιμοσφαιρίων των ασθενών κυμαίνεται εντός των φυσιολογικών ορίων. Ωστόσο την 6^η ημέρα παρατηρείται μία σταδιακή αύξηση αυτών με κορύφωση την 16^η ημέρα ενώ ποτέ δεν επανέρχονται εντός φυσιολογικών ορίων.

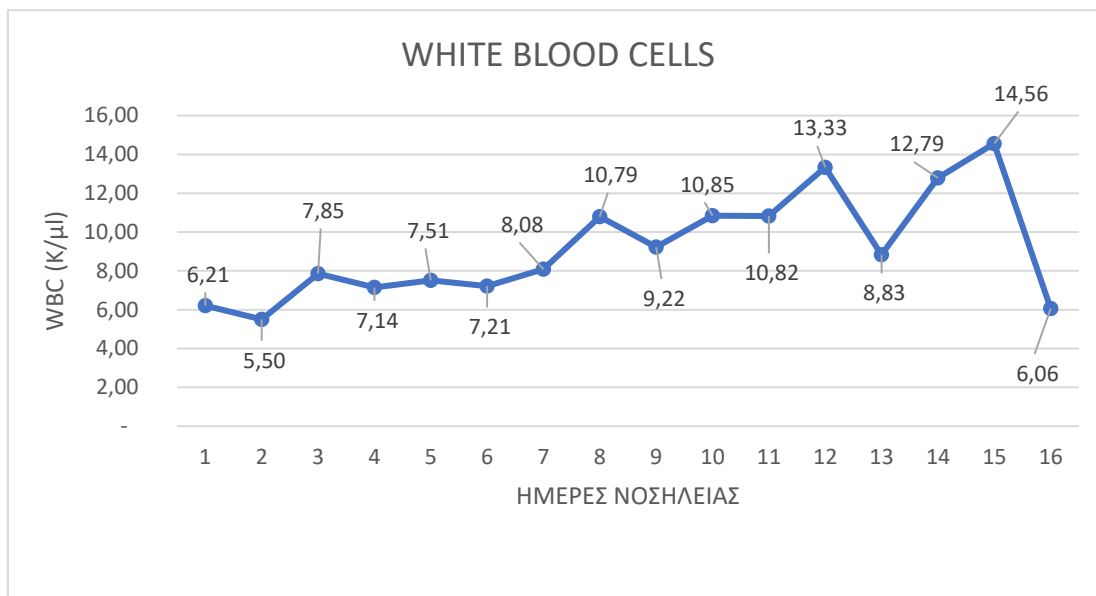


Διάγραμμα 7: Διακύμανση WBC στους ασθενείς που απεβίωσαν. Φυσιολογικές τιμές (ΦΤ) WBC: 4-11K/μl. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

Τα παρακάτω διαγράμματα (Διάγραμμα 8 & 9) απεικονίζουν την διακύμανση του μέσου όρου των Λευκών αιμοσφαιρίων γυναικών κι ανδρών ασθενών αντίστοιχα των οποίων η έκβαση νοσηλείας τους ήταν το εξιτήριο. Παρατηρείται ότι ο μέσος όρος των γυναικών κυμαίνονται εντός φυσιολογικών ορίων (<11K/μl) σε αντίθεση με τους άνδρες όπου αύξηση στα λευκά αιμοσφαίρια παρατηρείται από την 8^η ημέρα κι έπειτα.

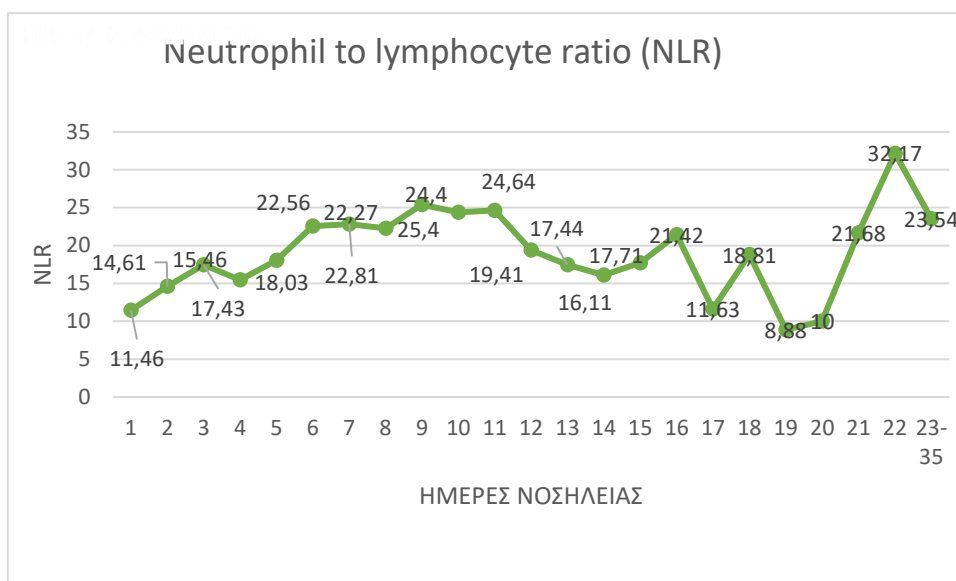


Διάγραμμα 8: Καθημερινή διακύμανση WBC Γυναίκες που έλαβαν εξιτήριο. Φ.Τ: 4-11 K/μl. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας



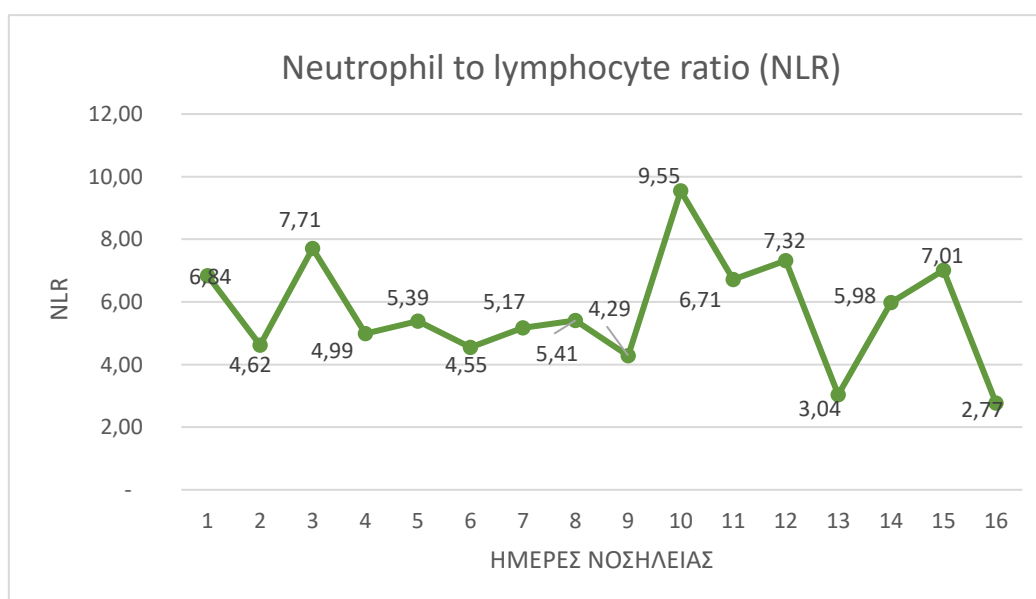
Διάγραμμα 9: Μέση καθημερινή διακύμανση WBC Άνδρες που έλαβαν εξιτήριο. Φ.Τ: 4-11 K/μl. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

Ένας ακόμα παράγοντας μελέτης μας ήταν η αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (Neutrophil to lymphocyte ratio- NLR). Ο NLR είναι μια εύκολη κι αξιόπιστη πηγή πληροφορίας σχετικά με την ισορροπία μεταξύ συστηματικής φλεγμονής κι ανοσίας στο περιφερικό αίμα. Έχει παρατηρηθεί ότι η αναλογία είναι υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή ασθένεια σε σύγκριση με εκείνους που έχουν πιο ήπια έκβαση (35). Πολλοί μηχανισμοί έχουν διατυπωθεί σχετικά με την απόκριση ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων στη μόλυνση από κορωνοϊό. Τα ουδετερόφιλα είναι εκείνα που ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα έναντι του ιού τον οποίο στοχεύουν σε δεύτερο βαθμό τα αντισώματα. Επιπροσθέτως, ενώ η καθαυτή ιογενής λοίμωξη πυροδοτεί την απόκριση λεμφοκυττάρων, ωστόσο η Ιντερλευκίνη -6 είναι εκείνη που παραδόξως μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων και κατ' επέκταση την κυτταρική ανοσία. Αμφότεροι οι παραπάνω παράγοντες έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένο NLR. Φυσιολογικές τιμές NLR θεωρείται 1-2, ενώ τιμές ανώτερες του 3 και κατώτερες του 0,7 σε ενήλικες ασθενείς θεωρούνται παθολογικές.

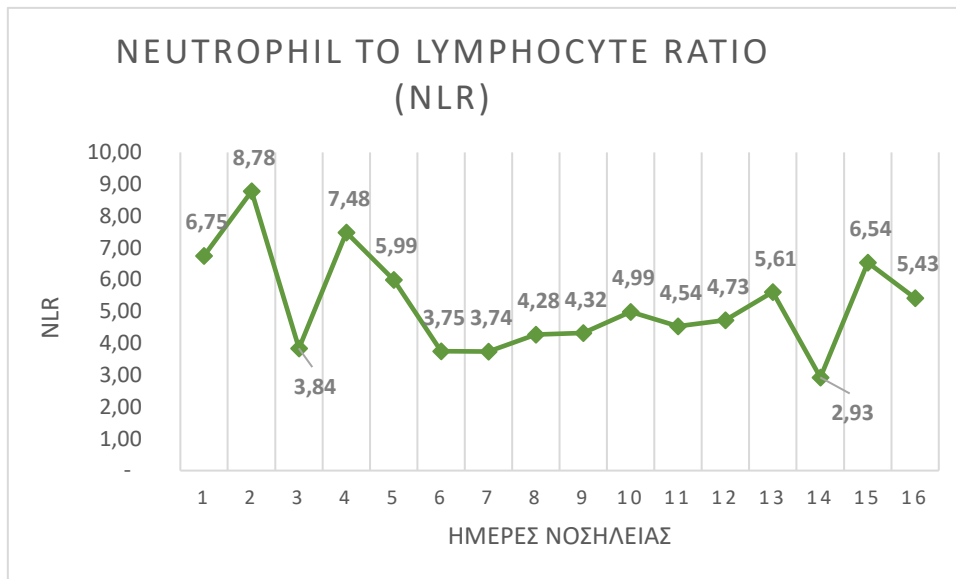


Διάγραμμα 10: NLR ratio ασθενών κατά τις ημέρες νοσηλείας ασθενών που απεβίωσαν. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας.

Σε αντίθεση με τους θανόντες (Διάγραμμα 10) χαμηλότερες τιμές NLR διαπιστώθηκαν σε άνδρες και γυναίκες που πήραν εξιτήριο. Η τάση των τιμών απεικονίζονται στα παρακάτω διαγράμματα (Διάγραμμα 11 & 12) για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα ανά ημέρα νοσηλείας.

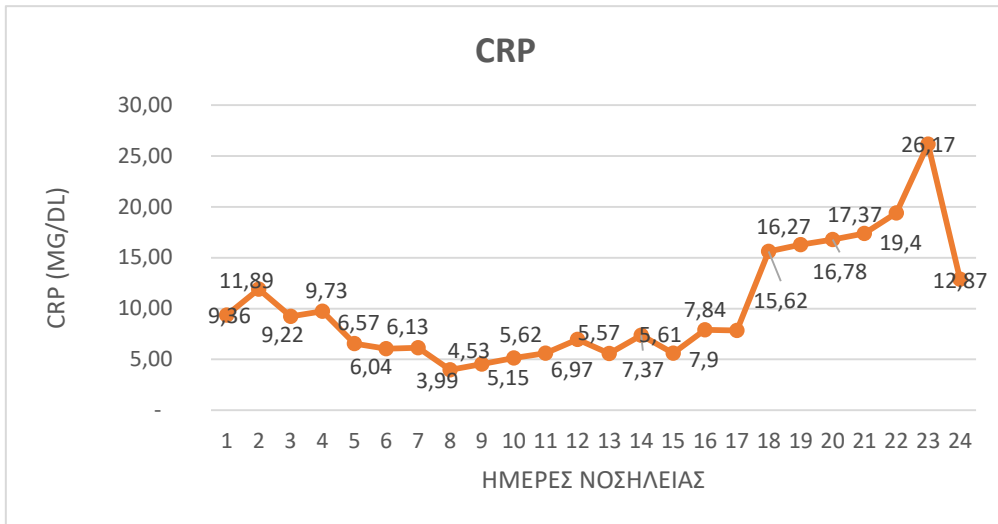


Διάγραμμα 11: NLR ratio ασθενών κατά τις ημέρες νοσηλείας σε άρρενες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

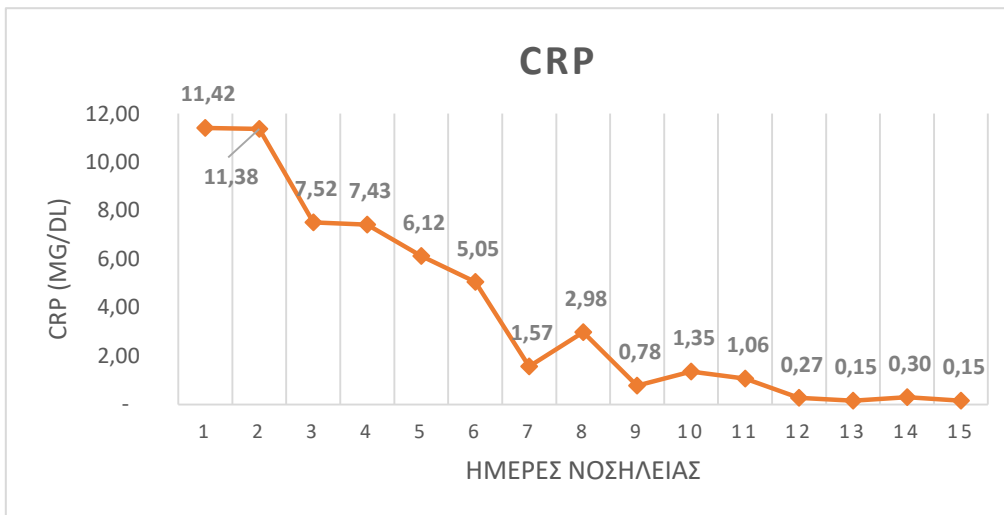


Διάγραμμα 12: NLR ratio ασθενών κατά τις ημέρες νοσηλείας σε γυναίκες που έλαβαν εξιτήριο. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

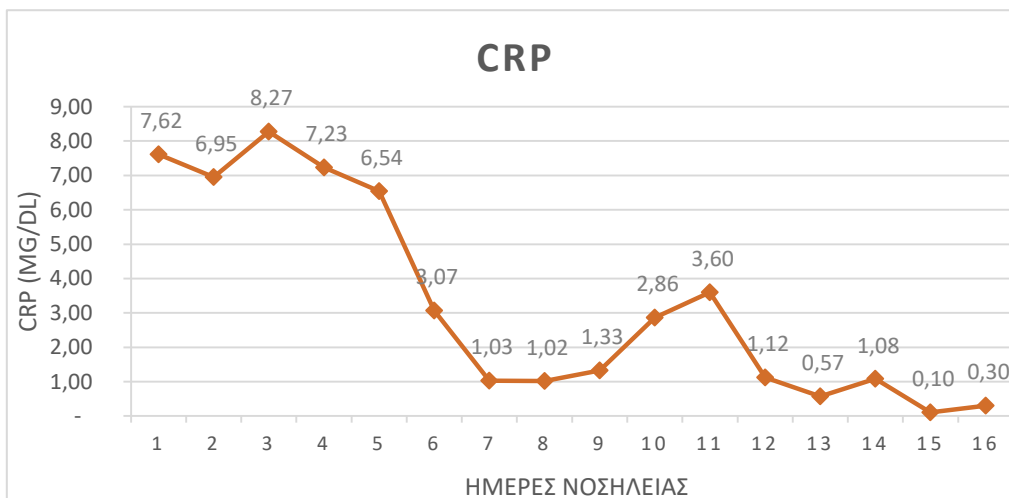
Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι ένας ακόμα δείκτης φλεγμονής. Χαρακτηρίζεται ως πρωτεΐνη οξείας φάσης καθώς τα επίπεδα της αυξάνονται γρήγορα κατά την απόκριση μιας φλεγμονής. Τα Διαγράμματα 13, 14 & 15 απεικονίζουν τους μέσους όρους της CRP ανά ημέρα νοσηλείας σε θανόντες κι επιζήσαντες γυναίκες κι άνδρες, αντίστοιχα. Αναμενόμενα είναι τα υψηλά επίπεδα CRP ήδη από την ημέρα εισαγωγής. Σε αντίθεση με τα υψηλά επίπεδα της σε όλους τους ασθενείς κατά την ημέρα εισαγωγής τους παρατηρούμε ότι στους ασθενείς που τελικά απεβίωσαν υπάρχει μια ανοδική τάση έως και την κατάληξη τους σε αντίθεση με τους επιζήσαντες, άνδρες και γυναίκες.



Διάγραμμα 13: Επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στο σύνολο των ασθενών που απεβίωσαν. Φ.Τ: 0-0,5MG/DL . Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

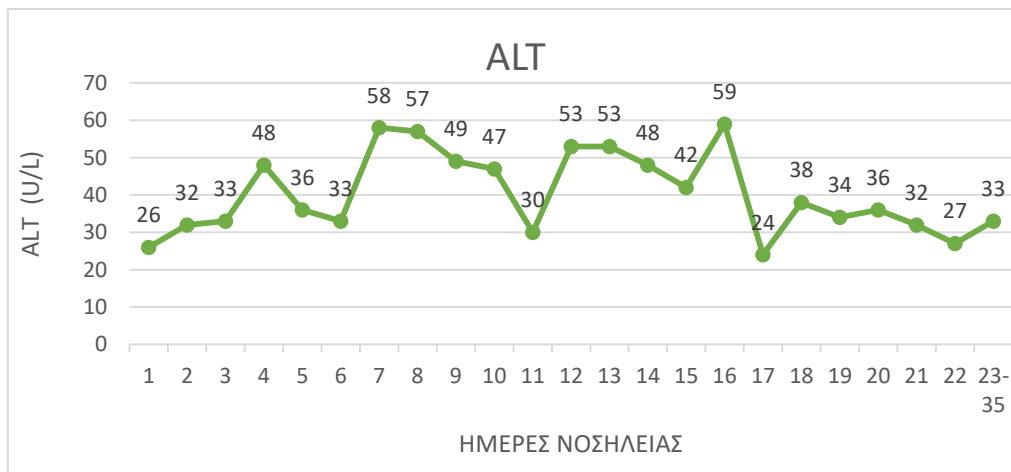


Διάγραμμα 14: Επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε γυναίκες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο. Φ.Τ: 0-0,5MG/DL. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

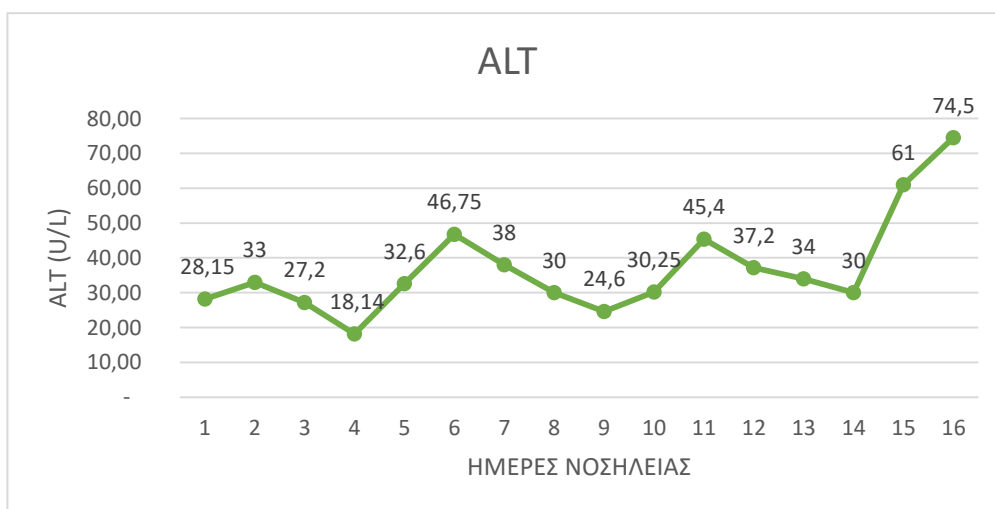


Διάγραμμα 15: Επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε άρρενες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο. Φ.Τ: 0-0,5MG/DL. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

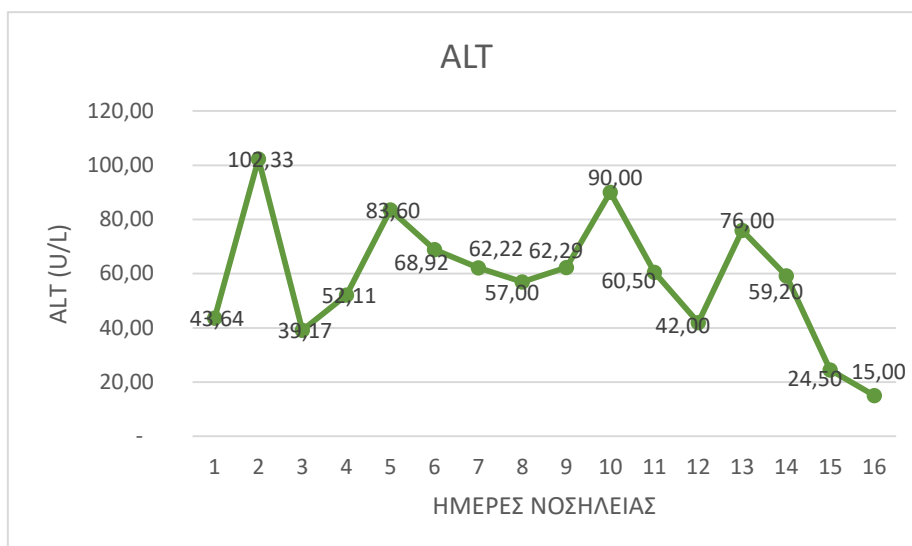
Η ALT, η οποία αποτελεί έναν από τους ηπατικούς δείκτες τους οποίους μελετάμε, δείχνει να έχει μία ανοδική τάση και στους δυο πληθυσμούς της μελέτης μας, δηλαδή και σε εκείνους που είχαν σαν έκβαση τον θάνατο και σε εκείνους που τελικά πήραν εξιτήριο. Οι ασθενείς που πέθαναν ξεκινούν με τιμές κατά την εισαγωγή τους σε φυσιολογικά επίπεδα ενώ κυμαίνονται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους σε μέτριας αύξησης. Η αύξηση αυτή ενδέχεται να οφείλεται και στην φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς. Σε αντίθεση με τους τελευταίους, εκείνοι που πήραν εξιτήριο έχουν περισσότερο αυξημένα επίπεδα ALT τα οποία διακυμαίνονται σε μέτρια ή μεγάλη αύξηση με φθίνουσα πορεία κατά το τέλος της νοσηλείας τους (Διαγράμματα 16, 17 & 18).



Διάγραμμα 16: Επίπεδα ALT σε θανόντες ασθενείς. Φ.Τ: 4-36 U/L. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

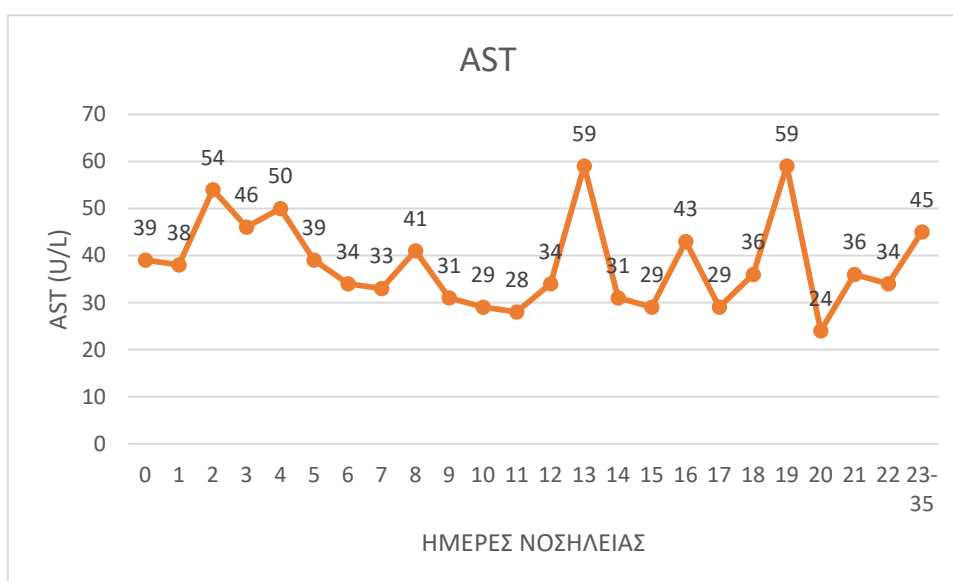


Διάγραμμα 17: Επίπεδα ALT σε γυναίκες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο. Φ.Τ: 4-36 U/L. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

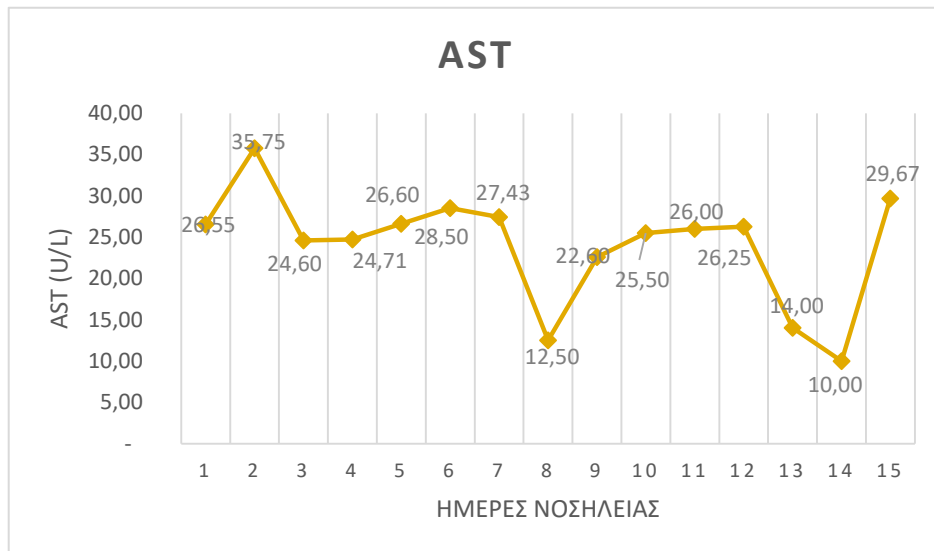


Διάγραμμα 18: Επίπεδα ALT σε άρρενες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο. Φ.Τ: 4-36 U/L. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

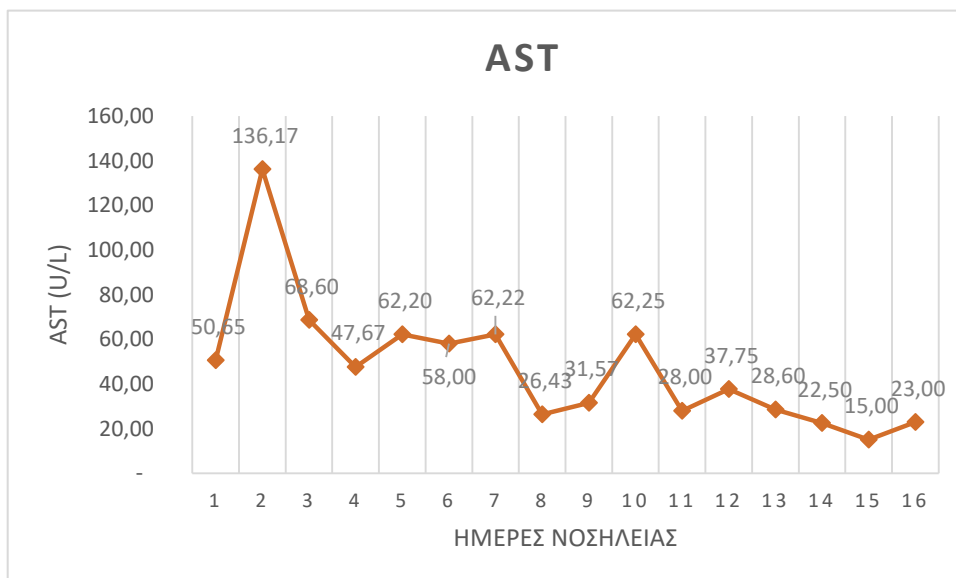
Εντός φυσιολογικών τιμών μέχρι μέτρια αύξηση παρατηρείται στα ημερήσια επίπεδα της AST και στις τρεις κατηγορίες ασθενών της έρευνας όπως απεικονίζεται στα διαγράμματα 19 , 20 & 21 . Είναι σύνηθες τα επίπεδα των δύο αυτών ενζύμων να βρίσκονται σε αναλογία 1:1 με την ALT. Ο βαθμός της αύξηση των τιμών τους μπορεί να παρέχει πληροφορίες στους κλινικούς γιατρούς ως προς την πιθανή αιτία του προβλήματος.



Διάγραμμα 19: Επίπεδα AST στους θανόντες ασθενείς. Φ.Τ: 0-38 U/L. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

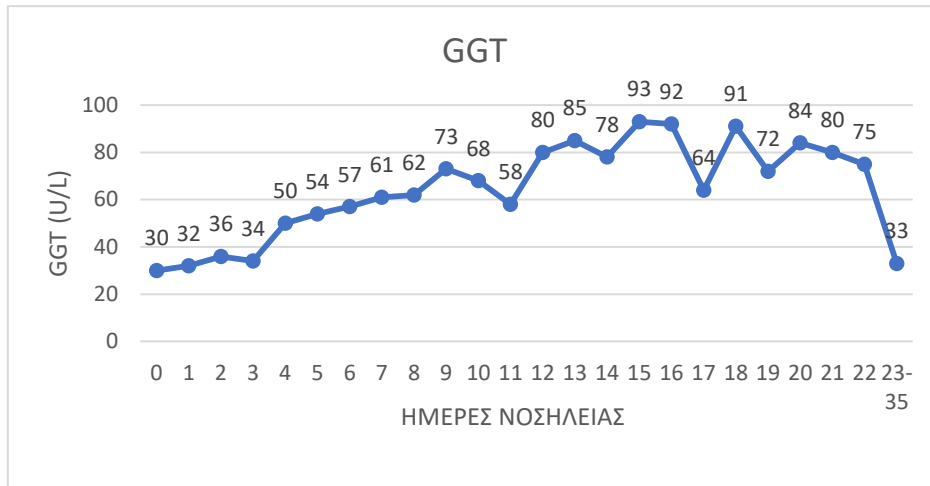


Διάγραμμα 20: Επίπεδα AST σε γυναίκες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο. Φ.Τ: 0-38 U/L. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

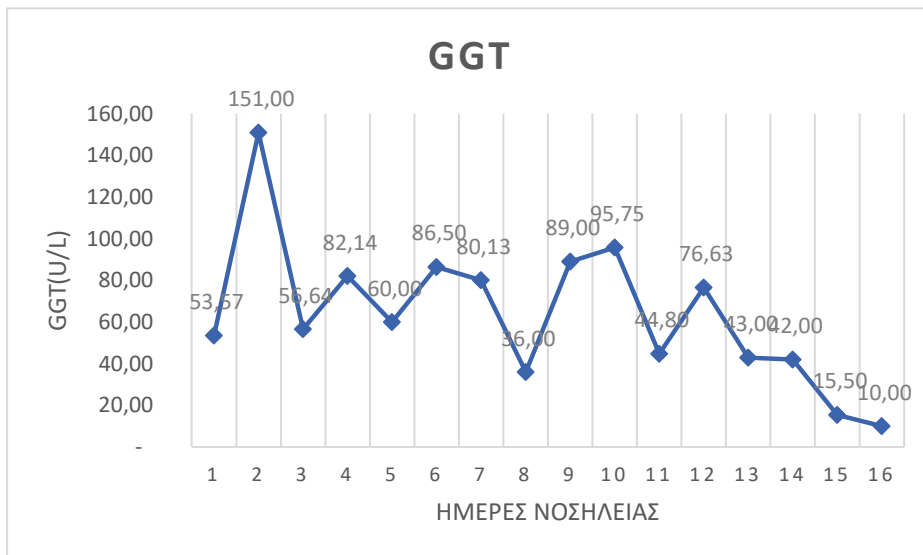


Διάγραμμα 21: Επίπεδα AST σε άνδρες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο. Φ.Τ: 0-38 U/L. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

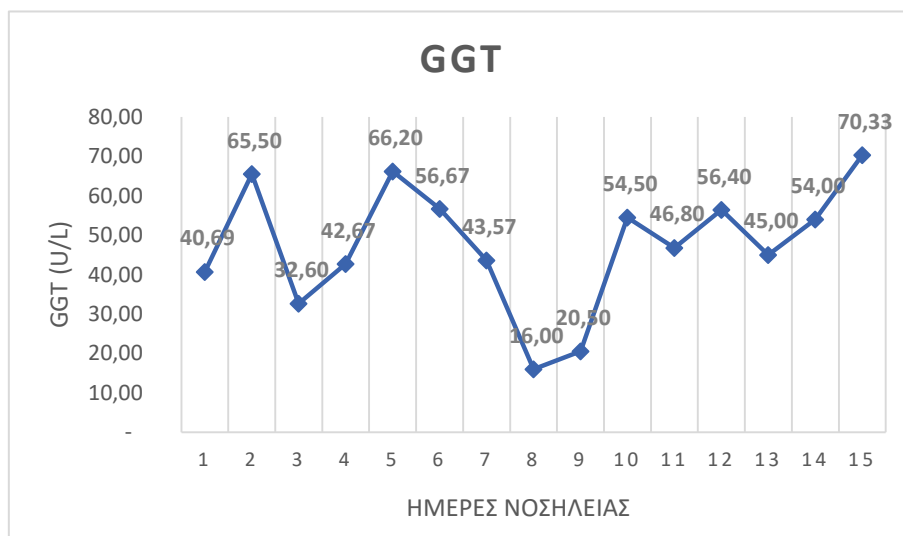
Σταδιακή προοδευτική αύξηση παρατηρείται στην GGT στους ασθενείς που απεβίωσαν. Κορύφωση της αυξητικής τάσης της εξέτασης στους θανόντες αποτελεί από την 15^η έως και την 20^η ημέρα νοσηλείας. Αντίθετα αυξημένους μέσους όρους της τιμής της εξέτασης παρατηρούνται καθ' όλη την διάρκεια της νοσηλείας σε άνδρες και γυναίκες που πήραν εξιτήριο (Διάγραμμα 22, 23 & 24).



Διάγραμμα 22: Επίπεδα GGT με την πάροδο του χρόνου στους ασθενείς που απεβίωσαν. Φ.Τ: 0-55 U/L. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας



Διάγραμμα 23: Διακύμανση επιπέδου GGT σε ασθενείς που απεβίωσαν. Φ.Τ: 0-55 U/L. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας



Διάγραμμα 24: Επίπεδα GGT σε γυναίκες που έλαβαν εξιτήριο. Φ.Τ: 0-55 U/L. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των μετρήσεων ανά ημέρα νοσηλείας

Κεφάλαιο 7. Συζήτηση- Συμπεράσματα

Παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ήπιες κλινικές εκδηλώσεις και συμπτώματα προσβολής του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η νόσος COVID-19 μπορεί να επηρεάσει πολλαπλά όργανα οδηγώντας σε πολύ-οργανική δυσλειτουργία ή και ανεπάρκεια. Το ήπαρ και η γαστρεντερική οδός συχνά εμπλέκεται στην εκδήλωση συμπτωμάτων από COVID-19. Στο πλαίσιο συμμετοχής του ήπατος στην εξέλιξη της νόσου η παρούσα μελέτη στόχευε στο κατά πόσο η ηπατική δυσλειτουργία η οποία εκφράζεται με μη φυσιολογικές τιμές των ενζύμων του ήπατος, μπορεί να προβλέψει μια κακή έκβαση της νόσου και κατ' επέκταση τον θάνατο σε διαγνωσμένους ασθενείς.

Μελέτες ήδη από το 2020 υποστήριζαν την αρχική μας υπόθεση. Συσχέτιζαν τις αυξημένες τιμές ηπατικών επιπέδων με κακή πρόγνωση και θάνατο (1). Οι Zhang et al. (36) σε έρευνα τους το 2020 ανέφεραν ότι 1 στους 82 ασθενείς με COVID-19 που απεβίωσαν είχαν ηπατική αιτία χωρίς ωστόσο να διευκρινίζεται εάν οι συμμετέχοντες ασθενείς είχαν ιατρικό ιστορικό ηπατικής νόσου. Ωστόσο υπήρχαν επιπρόσθετες μελέτες οι οποίες αναιρούσαν την αρχική μας υπόθεση χωρίς ωστόσο να αποκλείουν την συμμετοχή του ήπατος στην πολυοργανική δυσλειτουργία που προκαλεί η νόσος. Πιο συγκεκριμένα έχει προταθεί ότι οι αυξημένες τιμές στα ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς με COVID-19 θα μπορούσαν να προέρχονται από μυοσίτιδα (37) μιας φλεγμονώδους κατάστασης των μυών.

Η αρχική μας υπόθεση δεν επιβεβαιώνεται από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν. Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων συναντάμε τόσο στους ασθενείς που επιβίωσαν όσο και σε εκείνους που κατέληξαν, αποδεχόμενοι τη συμμετοχή του ήπατος στην εξέλιξη της νόσου όχι όμως σαν προγνωστικός παράγοντας. Παράλληλα η c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα λευκά αιμοσφαίρια και ο λόγος των ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) χρησιμοποιήθηκαν για να αντικατοπτρίσουν τις αλλαγές στην ανοσολογική απόκριση κατά του ιού. Η προγνωστική αξία των αυξημένων τιμών ηπατικών ενζύμων παραμένει ασαφής. Υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν τα ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα κυρίως ALT και AST με τη σοβαρότητα της νόσου ακόμα και τη θνησιμότητα (2, 38), ενώ άλλες στις οποίες δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση με τη θνησιμότητα (39), την εξέλιξη της νόσου (40), την εισαγωγή σε ΜΕΘ (39) ή την διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (41). Παράλληλα μη φυσιολογικές τιμές στα ηπατικά ένζυμα παρατηρήθηκαν

τόσο σε ασθενείς με SARS κατά την έξαρση του το 2002-2004 (42) όσο και κατά την λοίμωξη από πανδημία γρίπης A/H1N1 του 2009 σε σύγκριση με την εποχική γρίπη (43).

Οι λόγοι που δεν επιβεβαιώνεται η αρχική μας υπόθεση ενδέχεται να σχετίζονται με την μεθοδολογία της παρούσας έρευνας και τους περιορισμούς αυτής. Στους περιορισμούς της παρούσας μελέτης πρέπει να αναφέρουμε ότι πήρε μέρος ένα μικρό ποσοστό ασθενών (N=134) από μόλις ένα Γενικό Νοσοκομείο της Ελλάδας, αυτό της πόλης των Χανίων. Στους περιορισμούς συμπεριλαμβάνεται επίσης η έλλειψη ιατρικού ιστορικού των συμμετεχόντων, το οποίο δυστυχώς δεν ήταν δυνατόν να μας δοθεί από το Νοσοκομείο, για ενδεχόμενη ύπαρξη υποκείμενων νοσημάτων που επιβάρυναν την κλινική εικόνα του ασθενή. Ακόμα στους περιορισμούς συγκαταλέγεται και το γεγονός ότι δεν είχαμε στοιχεία για την θεραπεία που λάμβαναν οι ασθενείς και πιθανόν επηρέασαν τους ηπατικούς δείκτες κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο Νοσοκομείο. Επιπροσθέτως δεν ήταν δυνατόν να συσχετίσουμε επιπρόσθετες εξετάσεις που πιθανόν μπορούσαν να συνδυαστούν τα αποτελέσματα τους για μία πιο σφαιρική εικόνα ανά ασθενή (πχ. χολερυθρίνες, φερριτίνης, λευκωματίνη, γαλακτική αφυδρογονάση LDH, παράγοντες πήξης). Τέλος η παρουσία αιμόλυσης στα δείγματα ή πηγμάτων στις γενικές αίματος ή ακόμα και η απουσία δείγματος ήταν παράγοντες που πιθανόν επηρέασαν τα αποτελέσματα τις ημέρες που ήταν καθορισμένες για εξετάσεις.

Είναι πιθανόν να υπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες που σχετίζονται περισσότερο με την θνησιμότητα.

Η ηλικία θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες. Η προχωρημένη ηλικία έχει συνδυαστεί με κακή πρόγνωση, βεβαρημένη κλινική εικόνα και θάνατο. Η επίδραση της ηλικίας στο ανοσοποιητικό σύστημα χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή B και T λεμφοκυττάρων με μειωμένη κυτταρική λειτουργία. Κατά συνέπεια, τα υπερήλικα άτομα δεν απαντούν στην ανοσολογική πρόκληση το ίδιο με άτομα νεότερης ηλικίας (44, 45).

Το φύλο: Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι οι άρρενες είναι περισσότερο επιρρεπείς στο να μολυνθούν έναντι των γυναικών κι ως εκ τούτου εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα θανάτου (46, 47). Πράγματι, αυτό επιβεβαιώνεται και στην παρούσα ηλικιακή ομάδα με τον ποσοστό θανάτου στους άνδρες να είναι υπερδιπλάσιο από εκείνο των γυναικών και τους άνδρες ασθενείς που χρειάστηκαν νοσηλεία να είναι σχεδόν διπλάσιοι σε αριθμό από τις γυναίκες.

Συννοσηρότητες: Αρτηριακή πίεση, ο Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και II, δυσλιπιδαιμία, παθήσεις του αναπνευστικού όπως άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κακοήθειες, χρόνια ηπατική ή γαστρεντερική νόσος, καρδιαγγειακά νοσήματα είναι ορισμένες συχνά αναφερόμενες συννοσηρότητες κάθε μία εκ των οποίων δύναται να επιδεινώσει με διαφορετικό τρόπο την έκβαση της νόσου (48)

Κύηση: Κατά την κύηση οι φυσιολογικές μεταβολές στο ανοσοποιητικό σύστημα της εγκύου με σκοπό την προστασία του εμβρύου αυξάνουν αρχικώς την ευαισθησία της προσβολής από Sars-CoV-2 κι επιπροσθέτως την εξέλιξη της νόσου. Μία έγκυος ή προσφάτως έγκυος γυναίκα θεωρείται αυξημένου κινδύνου συγκριτικά με μία μη έγκυο (49). Η σοβαρή νόσος ενδέχεται να καταστήσει αναγκαία την εισαγωγή στο νοσοκομείο, ανάγκη εντατικής φροντίδας ή ανάγκη μηχανικού αερισμού.

Οι περισσότεροι από τους παραπάνω παράγοντες ήταν πέρα από το πεδίο της μελέτης λόγω έλλειψης του ιατρικού ιστορικού των ασθενών. Ωστόσο, παρά τους περιορισμούς η έρευνα μας αυτή θα θέλαμε να αποτελέσει μια αφετηρία για περαιτέρω μελέτη για την κλινική αξία των εργαστηριακών προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με τη νόσο συμβάλλοντας στο σύστημα υγείας για την έγκαιρη κι αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία τρία χρόνια ο SARS-CoV-2 και η COVID-19 έχουν εισβάλει στη ζωή και την καθημερινότητα μας αποτελώντας την τρίτη κατά σειρά επιδημία κορωνοϊού παγκοσμίως. Μέχρι σήμερα έχουν γίνει μεγάλα βήματα σχετικά με την έγκαιρη διάγνωση κι αντιμετώπιση της νόσου. Το εργαστήριο είχε πάντα προεξέχοντα ρόλο στην έγκαιρη αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Είναι γνωστή η πολύ-οργανική επιρροή του ιού και η πολυπαραγοντική δυσλειτουργία που προκαλεί η νόσος με τη συμμετοχή διαφόρων οργάνων στην εξέλιξη της νόσου και των συμπτωμάτων αυτής. Το ήπαρ επηρεάζεται από την COVID-19 και φαίνεται να παίζει ρόλο στην εξέλιξη της νόσου, κάτι που επιβεβαιώνεται και από τις αυξημένες τιμές των ηπατικών ενζύμων κατά την νόσηση. Μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, που θα λαμβάνουν υπόψη τις συννοσηρότητες και το ιατρικό ιστορικό των ασθενών και θα συνδυάζουν και άλλους εργαστηριακούς

παράγοντες, θα μπορέσουν πιθανά να δημιουργήσουν μοντέλα πρόβλεψης για την εξέλιξη και έκβαση της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10(3):263-5.
2. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566-74.
3. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40(5):998-1004.
4. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11 Suppl):S223-7, discussion S6.
5. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020;323(8):707-8.
6. Vincent JL, Taccone FS. Understanding pathways to death in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):430-2.
7. Calica Utku A, Budak G, Karabay O, Guclu E, Okan HD, Vatan A. Main symptoms in patients presenting in the COVID-19 period. *Scott Med J*. 2020;65(4):127-32.
8. Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, Tuma F. Physiology, Liver. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
9. World Health O. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 97. Geneva: World Health Organization; 2020 2020-04-26.
10. Lone SA, Ahmad A. COVID-19 pandemic - an African perspective. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1300-8.
11. Vernon H, Wehrle CJ, Alia VSK, Kasi A. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Liver. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
12. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017;27(21):R1147-R51.
13. Racanelli V, Rehmann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S54-62.
14. Parker GA, Picut CA. Liver immunobiology. *Toxicol Pathol*. 2005;33(1):52-62.
15. Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses*. 2019;11(3).
16. Xiang N, Havers F, Chen T, Song Y, Tu W, Li L, et al. Use of national pneumonia surveillance to describe influenza A(H7N9) virus epidemiology, China, 2004-2013. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(11):1784-90.
17. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54.
18. Brant AC, Tian W, Majerciak V, Yang W, Zheng ZM. SARS-CoV-2: from its discovery to genome structure, transcription, and replication. *Cell Biosci*. 2021;11(1):136.
19. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-32.
20. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol*. 2017;25(1):35-48.

21. Hui EK. Reasons for the increase in emerging and re-emerging viral infectious diseases. *Microbes Infect.* 2006;8(3):905-16.
22. Louten J. Virus Replication. *Essential Human Virology.* 2016:49-70.
23. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(5):270-84.
24. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
25. Wang LF, Shi Z, Zhang S, Field H, Daszak P, Eaton BT. Review of bats and SARS. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(12):1834-40.
26. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100-15.
27. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol.* 2020;73(5):1231-40.
28. Robson B. Bioinformatics studies on a function of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein as the binding of host sialic acid glycans. *Comput Biol Med.* 2020;122:103849.
29. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(9):1141-9.
30. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):1620.
31. Khurana V, Goswami B. Angiotensin converting enzyme (ACE). *Clin Chim Acta.* 2022;524:113-22.
32. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort. *Hepatology.* 2020;72(3):807-17.
33. Duan ZP, Chen Y, Zhang J, Zhao J, Lang ZW, Meng FK, et al. [Clinical characteristics and mechanism of liver injury in patients with severe acute respiratory syndrome]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2003;11(8):493-6.
34. Vafaeinezhad A, Atashzar MR, Baharlou R. The Immune Responses against Coronavirus Infections: Friend or Foe? *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(9):863-76.
35. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A, Safdar MF. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. *Pak J Med Sci.* 2021;37(5):1435-9.
36. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235458.
37. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):529-30.
38. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
39. Vespa E, Pugliese N, Piovani D, Capogreco A, Danese S, Aghemo A, et al. Liver tests abnormalities in COVID-19: trick or treat? *J Hepatol.* 2020;73(5):1275-6.
40. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect.* 2020;80(5):e1-e6.

41. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1561-6.
42. Cui HJ, Tong XL, Li P, Hao YX, Chen XG, Li AG, et al. Serum hepatic enzyme manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *World J Gastroenterol*. 2004;10(11):1652-5.
43. Papic N, Pangercic A, Vargovic M, Barsic B, Vince A, Kuzman I. Liver involvement during influenza infection: perspective on the 2009 influenza pandemic. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6(3):e2-5.
44. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;181(3):379-81.
45. Ramirez-Plascencia LE, Vazquez-Leon AP, Villasenor-Magana A, Correa-Valdez M, Carrillo-Ibarra S, Sifuentes-Franco S. Factors Possibly Associated with Mortality in Intubated COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *Pathogens*. 2022;11(2).
46. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. 2020;72(4):1169-76.
47. Rossato M, Andrisani A, Zabeo E, Di Vincenzo A. Men with COVID-19 die. Women survive...at any age! *Maturitas*. 2022;163:88.
48. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833-9.
49. Rasmussen SA, Jamieson DJ. COVID-19 and Pregnancy. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36(2):423-33.

Πίνακας περιεχομένων εικόνων

Εικόνα 1 Χρονοδιάγραμμα των βασικών γεγονότων της πανδημίας COVID-19.	4
Εικόνα 2 Απεικόνιση του ήπατος στην πρόσθια επιφάνεια του κορμού.	5
Εικόνα 3 Η Ανατομία ήπατος όπου απεικονίζονται οι φλέβες, οι κλάδοι αγγείωσης και οι πόροι του οργάνου.....	6
Εικόνα 4(A) Γεωμετρική αναπαράσταση ενός ηπατικού λοβού.....	7
Εικόνα 5 Ηπατική βλάβη που προκαλείται από κυτοκίνες κατά τη νόσηση από Sars-CoV-2.....	9
Εικόνα 6 Β και Τ λεμφοκύτταρα της επίκτητης ανοσίας τα οποία φέρουν στην επιφάνειά τους ειδικούς υποδοχείς.	10
Εικόνα 7 Μορφολογική Εικόνα του κορωνοϊού μέσω ηλεκτρονικού μικροσκοπίου.....	12
Εικόνα 8 Το φυλογενετικό δέντρο που δείχνει την εξελικτική πορεία των προγονικών ιών με κοινές αλληλουχίες με την οικογένεια CoV	13
Εικόνα 9 Σχηματική παράσταση του γονιδιώματος του ιού SARS-CoV-2, με τις επικαλυπτόμενες πολυπρωτεΐνες (ORFs) και τη δομή της spike πρωτεΐνης	14
Εικόνα 10 Δομή του ιού SARS-CoV-2.....	15
Εικόνα 11 Απεικόνιση της λοίμωξης και προσβολής των οργάνων με τα συνοδά συμπτώματα από SARS-CoV-2.....	18
Εικόνα 12 Σχηματική αναπαράσταση του μονοπατιού της Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης	20

Εικόνα εξωφύλλου: <https://news.yale.edu/2020/08/06/strong-link-found-between-abnormal-liver-tests-and-poor-covid-19-outcomes>

Πίνακας Περιεχομένων Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1: Αριθμός συμμετεχόντων στην έρευνα	24
Διάγραμμα 2: Διάμεση ηλικία νοσηλευόμενων / φύλο	24
Διάγραμμα 3: Ποσοστό θανάτων ανά φύλο	25
Διάγραμμα 4: Έκβαση νοσηλείας ασθενών	25
Διάγραμμα 5: Ποσοστιαία απεικόνιση εμβολιασμού νοσηλευόμενων	26
Διάγραμμα 6: Παρουσία Λεμφοπενίας στην εξέταση αίματος ανά φύλο κατά την ημέρα εισαγωγής.....	27
Διάγραμμα 7: Διακύμανση WBC στους ασθενείς που απεβίωσαν.	28
Διάγραμμα 8: Καθημερινή διακύμανση WBC Γυναίκες που έλαβαν εξιτήριο.....	28
Διάγραμμα 9: Μέση καθημερινή διακύμανση WBC Άνδρες που έλαβαν εξιτήριο.	29
Διάγραμμα 10: NLR ratio ασθενών κατά τις ημέρες νοσηλείας ασθενών που απεβίωσαν	30
Διάγραμμα 11: Διακύμανση του NLR σε άρρενες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο	30
Διάγραμμα 12: Διακύμανση του NLR σε γυναίκες που έλαβαν εξιτήριο.....	31
Διάγραμμα 13: Επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στο σύνολο των ασθενών που απεβίωσαν.	32
Διάγραμμα 14: Επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε γυναίκες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο.	32
Διάγραμμα 15: Επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε άρρενες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο.32	
Διάγραμμα 16: Επίπεδα ALT σε θανόντες ασθενείς.	33
Διάγραμμα 17: Επίπεδα ALT σε γυναίκες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο.	33
Διάγραμμα 18: Επίπεδα ALT σε άρρενες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο.....	34
Διάγραμμα 19: Επίπεδα AST στους θανόντες ασθενείς.	34
Διάγραμμα 20: Επίπεδα AST σε γυναίκες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο.	35
Διάγραμμα 21: Επίπεδα AST σε άνδρες ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο.	35
Διάγραμμα 22: Επίπεδα GGT με την πάροδο του χρόνου στους ασθενείς που απεβίωσαν.	36
Διάγραμμα 23: Διακύμανση επιπέδου GGT σε ασθενείς που απεβίωσαν.	36
Διάγραμμα 24: Επίπεδα GGT σε γυναίκες που έλαβαν εξιτήριο.	36