



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

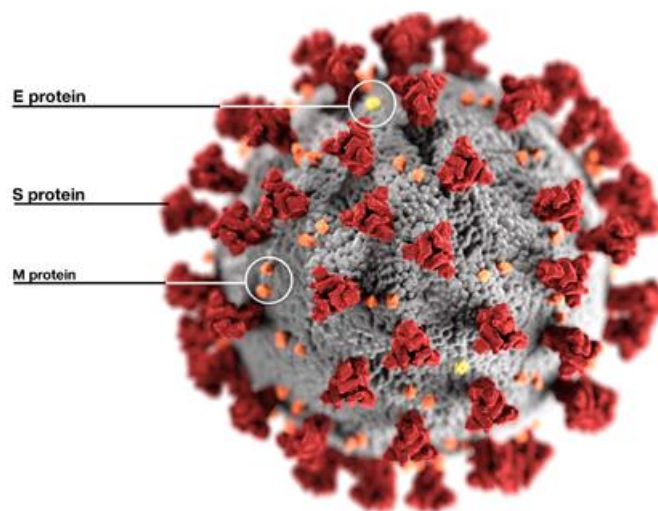


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών σε ασθενείς με COVID-19

POST GRADUATE THESIS

The levels of biochemical markers in patients with COVID-19



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Βασιλική Χαχούδη
Vasiliki Chachoudi

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Πέτρος Καρκαλούσος
Petros Karkalousos

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2024



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

The levels of biochemical markers in patients with COVID-19

Vasiliki Chachoudi

dmL21029

dmL21029@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

Petros Karkalousos

SECOND SUPERVISOR

Maria Trapali

AIGALEO 2024

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 05/07/2024

Ονόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Πέτρος Καρκαλούσος

2^{ος} Εξεταστής Μαρία Τράπαλη


Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Χαχούδη Βασιλική του Ιωάννη, με αριθμό μητρώου dmL21029 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βιοϊατρικές 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

Χαχούδη Βασιλική



Χαχούδη Β.

Περιεχόμενα

| | |
|---|-----|
| Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας..... | iv |
| Περιεχόμενα..... | iv |
| Συντομογραφίες..... | vii |
| Πρόλογος..... | 1 |
| Κεφάλαιο 1: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη..... | 10 |
| 1.1. Πρόλογος..... | 10 |
| 1.2. Κλινική σημασία..... | 11 |
| 1.3. Διαγνωστική αξία..... | 12 |
| 1.4. Τα επίπεδα της CRP κατά τη νόσηση με COVID-19..... | 12 |
| Κεφάλαιο 2: Προκαλσιτονίνη (PCT)..... | 13 |
| 2.1. Πρόλογος..... | 13 |
| 2.2. Παθοφυσιολογία..... | 14 |
| 2.3. Κλινική σημασία..... | 15 |
| 2.3.α. Η PCT σαν δείκτης διάγνωσης της σήψης..... | 15 |
| 2.3.β. Η PCT σαν δείκτης πρόγνωσης της σήψης..... | 16 |
| 2.4. Οι τιμές της προκαλσιτονίνης κατά τη νόσηση με COVID-19..... | 17 |
| Κεφάλαιο 3: Γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH)..... | 18 |
| 3.1. Πρόλογος..... | 18 |
| 3.2. Η χημεία της LDH..... | 18 |
| 3.3. Παθοφυσιολογία..... | 18 |
| 3.4. Κλινική σημασία..... | 19 |
| 3.5. Οι τιμές της LDH κατά τη νόσηση με COVID-19..... | 19 |
| Κεφάλαιο 4: Γενικές πληροφορίες για τον COVID-19..... | 20 |
| 4.1. Πρόλογος..... | 20 |
| 4.2. Προέλευση..... | 21 |
| 4.3. Πρόγνωση και εξέλιξη της νόσου με COVID-19..... | 21 |
| Α. Σκοπός..... | 22 |
| Β. Μέθοδος..... | 22 |
| Γ. Αποτελέσματα..... | 23 |

| | |
|-----------------------|----|
| Δ. Συμπεράσματα | 29 |
| Αναφορές | 31 |

Συντομογραφίες

| | Αγγλική ορολογία | Ελληνική ορολογία |
|------------------|-------------------------------------|---|
| COVID-19 | Coronavirus disease 2019 | Κορονοϊός 2019 |
| PCT | Procalcitonin | Προκαλσιτονίνη |
| CRP | C-reactive protein | C-αντιδρώσα πρωτεΐνη |
| LDH | Lactate dehydrogenase | Γαλακτική δεϋδρογονάση |
| ARDS | Acute respiratory distress syndrome | Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας |
| CAP | Community acquired pneumonia | Πνευμονία επίκτητης κοινότητας |
| FDA | Food and drug administration | Οργανισμός τροφών και φαρμάκων |
| WHO | World health organization | Παγκόσμιος οργανισμός υγείας |
| PCR | Polymerase chain reaction | Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης |
| TNF- α | Tumor necrosis factor | Παράγοντας νέκρωσης όγκων α |
| ITP | Immune thrombocytopenia | Αυτοάνοση θρομβοπενία |
| Il-6 | Interleukin 6 | Ιντερλευκίνη 6 |
| Il-1-b | Interleukin 1 beta | Ιντερλευκίνη 1- β |
| CALC-1 | Calcitonin gene-related peptide | Γονίδιο CALC-1 |
| IFN- γ | Interferon gamma | Ιντερφερόνη γ |
| CO ₂ | Carbon dioxide | Διοξείδιο του άνθρακα |
| H ₂ O | Water | Νερό |

Πρόλογος

Τον Δεκέμβριο του 2019 εμφανίστηκε μια μορφή πνευμονίας που οφειλόταν σε άγνωστη αιτία στην πόλη Γιουχάν της Κίνας. Έπειτα από γονιδιακή ανάλυση του ιού προέκυψε ότι η πνευμονία αυτή οφειλόταν σε μόλυνση από κορονοϊό. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) επίσημα ονόμασε την ασθένεια αυτή «COVID-19». Ως συνέπεια είχε ο COVID-19 να εξαπλωθεί παγκόσμια και ο αριθμός των μολύνσεων να αυξάνονται δραματικά (1).

Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα CRP ο θεράπων ιατρός συχνά αποφάσιζε να χορηγήσει θεραπεία με αντιβιοτικά. Ωστόσο, η μεγάλη χρήση αντι-μολυσματικών θεραπειών κατά τη διάρκεια της πανδημίας είναι καλό να αποφευχθούν έτσι ώστε να εμποδιστεί η αύξηση της αντίστασης στα αντιβιοτικά. Η προκαλσιτονίνη (PCT) και η CRP έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμες στον προσδιορισμό άλλων μολύνσεων του κατώτερου αναπνευστικού και μπορεί να βοηθήσουν στο διαχωρισμό ανάμεσα στην αρχική και δευτερεύουσα μόλυνση από COVID-19 (2). Ο προσδιορισμός της προκαλσιτονίνης στον ορό του αίματος θα φανεί χρήσιμος για την αναγνώριση της δευτερογενούς μόλυνσης σε ασθενείς με COVID-19. Σε επιβεβαιωμένα κρούσματα με COVID-19, όπως και σε άλλες ιικές μολύνσεις, τα επίπεδα της PCT συνήθως παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Η PCT εισήχθη ως ένα πολλά υποσχόμενο «εργαλείο» για την λήψη αποφάσεων σχετικά με την χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας σε μολύνσεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Όπως επίσης χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενή στην αντιμικροβιακή θεραπεία (1). Η τιμή της CRP συνήθως εμφανίζεται αυξημένη σε ασθενείς με COVID-19. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη για την αξιολόγηση φλεγμονωδών και μολυσματικών καταστάσεων. Η μέτρησή της αποδεικνύεται χρήσιμη για τον έλεγχο της προόδου της νόσου και της αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών θεραπειών. Καθώς η CRP αυξάνεται με συνέπεια, αυτός ο βιοδείκτης μπορεί να μην έχει προγνωστική αξία για τις βακτηριακές μολύνσεις στα αρχικά στάδια του COVID-19. Σε καθημερινή μέτρηση της CRP εάν παρατηρηθεί μια αύξηση ή μια μείωση, ίσως φανεί χρήσιμη για να αναγνωρισθεί ή να αποκλεισθεί περαιτέρω νοσοκομειακή λοίμωξη ή και η χορήγηση της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας. Επίσης, ασθενείς με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα είχαν υψηλότερα επίπεδα CRP από εκείνους που δεν είχαν υποκείμενα νοσήματα (1).

Η τιμή της CRP συνήθως εμφανίζεται αυξημένη σε ασθενείς με COVID-19. Καθώς η CRP αυξάνεται συνεχώς, αυτός ο βιοδείκτης μπορεί να μην έχει προγνωστική αξία για τις βακτηριακές μολύνσεις όπως επίσης και στα αρχικά στάδια του COVID-19. Σε καθημερινή μέτρηση της CRP παρατηρώντας μια αύξηση ή μια μείωση, είναι χρήσιμη για την αναγνώριση ή τον αποκλεισμό περαιτέρω νοσοκομειακής λοίμωξης ή ακόμα και την χορήγηση της κατάλληλης αντιβιοτικής

θεραπείας. Επίσης, ασθενείς με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα CRP από εκείνους που δεν είχαν (1).

Η γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH) έχει δείχθει ότι είναι πιθανός προγνωστικός βιοδείκτης σε ασθενείς με COVID-19. Η αυξημένη συγκέντρωση αυτού του ενζύμου στο αίμα παρατηρείται σε καταστροφή των ιστών που έχει ως αποτέλεσμα των θάνατο των κυττάρων, στην υποξία (που εμφανίζεται στην περίπτωση αναπνευστικής ανεπάρκειας), σε ασθενείς με προβλήματα στο αιμοποιητικό και λεμφικό σύστημα, ή σε φλεγμονή των πνευμόνων, του περικαρδίου και του παγκρέατος. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις συναντώνται στην καρδιά, στους πνεύμονες, στο ήπαρ και στους σκελετικούς μυς. Σε πολλές σοβαρές περιπτώσεις ασθενών που νοσήσαν με COVID-19, παρατηρήθηκε μια αύξηση των τιμών της LDH, η οποία μπορεί να αποδοθεί είτε σε κυτταρική βλάβη είτε στο συνδυασμό της κακής κυκλοφορίας του αίματος με την κακή μεταφορά του οξυγόνου (4).

Συλλέγουμε στοιχεία για αυτούς τους βιοχημικούς δείκτες οι οποίοι είναι οι πιο ευρέως διαδεδομένοι και χρήσιμοι στην κλινική πρακτική όπως επίσης και για τον προσδιορισμό των λοιμώξεων. Γνωρίζοντας ότι η PCT, η CRP και η LDH αυξάνονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση της πορείας τους σε ασθενείς με COVID-19. Μέσα από την μέτρηση αυτών των δεικτών μπορεί να γίνει κατανοητό πως εξελίχθηκε η νόσος και ποια η ανταπόκριση του ασθενή κατά την χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπισή της(3).

Από την στιγμή που εμφανίστηκε ο κορονοϊός έχει δημιουργήσει διάφορες απορίες διότι υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων που εκδηλώνονται και οι μορφές του ιού που εμφανίζονται είναι διαφορετικές. Είναι πολύ σημαντικό να αναγνωρισθούν οι παράγοντες που προσδίδουν την σοβαρότητα της ασθένειας και τους δείκτες μιας πιθανής σοβαρής πορείας του ασθενή με COVID-19. Σε κλινικό επίπεδο, είναι απαραίτητο να βρεθούν οι βιοδείκτες που μπορούν να προβλέψουν την σοβαρότητα της πορείας του COVID-19. Ο καθορισμός τέτοιων βιοδεικτών θα επιτρέψει την πρώιμη εκτίμηση της πορείας του COVID-19 και την πρώιμη χορήγηση της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής που θα ακολουθηθεί για τον εκάστοτε ασθενή.

Κατά την διάρκεια της πανδημίας υπήρχαν οδηγίες που συνιστούσαν την μέτρηση των επιπέδων κάποιων συγκεκριμένων βιοδεικτών κατά την είσοδο των ασθενών στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου. Ο επανέλεγχος των βιοχημικών εξετάσεων στις επόμενες 48-72 ώρες από την είσοδο στο νοσοκομείο ήταν αναγκαίος για την πρόβλεψη της πορείας της νόσου στους νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19, χωρίς βέβαια να έχουμε προηγούμενες αποδείξεις για την διακύμανση αυτών των παραμέτρων.

Ανάμεσα στους βιοδείκτες που εξετάσθηκαν για την επικινδυνότητα της πορείας της νόσου στους ασθενείς με COVID-19 είναι η CRP, η οποία αυξάνεται σε λοιμώξεις, η PCT που

φαίνεται ότι αυξάνεται σε λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και επίσης είναι δείκτης σήψης και η LDH που είναι ένα ένζυμο που αυξάνεται κατά την καταστροφή των κυττάρων.

Κεφάλαιο 1: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

1.1. Πρόλογος

Οι Tillet και Francis το 1930 ανακάλυψαν τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Η ονομασία της προέκυψε εξαιτίας της πρώτης ταυτοποίησης που έγινε σε μια ουσία στον ορό του αίματος σε ασθενείς που παρουσίαζαν οξεία φλεγμονή, η οποία αντιδρούσε με το «C» του υδατάνθρακα του αντιγόνου του περιβλήματος του πνευμονιόκοκκου (5).

Η CRP είναι πρωτεΐνη του αίματος, τα επίπεδά της οποίας αυξάνονται γρήγορα ως απόκριση σε φλεγμονή. Για το λόγο αυτό χαρακτηρίζεται ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, όρος που χαρακτηρίζει εκείνες τις πρωτεΐνες που η συγκέντρωσή τους αυξάνεται τουλάχιστον κατά 25% κατά τη διάρκεια της φλεγμονής. Ο ρόλος της είναι να συνδέεται με την φωσφοχολίνη, μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια νεκρών κυττάρων και βακτηρίων. Η σύνδεση αυτή προκαλεί την ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος μέσω του συμπλόκου C1q. Η CRP συντίθεται στο ήπαρ ως απάντηση σε παράγοντες που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα και τα λιποκύτταρα. Είναι μέλος της οικογένειας των πενταξινών πρωτεϊνών (11), είναι μία β-σφαιρίνη και αποτελείται από 5 υπομονάδες (πολυπεπτίδια) των 206 αμινοξέων που διατάσσονται συμμετρικά γύρω από έναν κεντρικό άξονα. Η παραγωγή της CRP και γενικότερα των πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ γίνεται απευθείας ή έμμεσα με την επίδραση διαφόρων παραγόντων όπως: των ιντερλευκινών 1 και 6, του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF α), της ινσουλίνης, του αυξητικού παράγοντα, των ινοβλαστών κ.α. (7).

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη έχει και προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Παίζει ρόλο στην αναγνώριση και τον καθορισμό των ξένων παθογόνων όπως και των κατεστραμμένων κυττάρων, με την πρόσδεση της στην φωσφοχολίνη, στα φωσφολιπίδια, στους ιστόνες, στη χρωματίνη και στην φιμπρονεκτίνη. Μπορεί να ενεργοποιήσει το κλασικό «μονοπάτι» του συμπληρώματος, όπως επίσης να ενεργοποιήσει τα φαγοκύτταρα μέσω των Fc υποδοχέων, για να διευκολυνθεί η απομάκρυνση των κατεστραμμένων ή αποπτωτικών κυττάρων και των ξένων παθογόνων. Στην ιδιοπαθή θρομβοκυτοπενική πορφύρα (ITP) ενεργοποιείται η CRP από αυτοαντισώματα που εμφανίζονται στον κλάδο της φωσφοχολίνης κατά την διαδικασία της αυτό-ανοσίας. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μπορεί επίσης να επιδεινώσει τη ζημιά στους ιστούς σε κατά την ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος και των φλεγμονωδών κυτοκινών (5).

Υπάρχουν αρκετές αιτίες για την αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, όπως είναι οι οξείες και χρόνιες παθήσεις όπου μπορούν αιτιολογικά να είναι μεταδιδόμενες ή μη. Ωστόσο, αξιοσημείωτα υψηλά επίπεδα της CRP συχνά συσχετίζονται με μολυσματική αιτία (ένα παράδειγμα αφορά το μοριακό σχέδιο αναγνώρισης παθογόνων). Ένα τραύμα μπορεί επίσης να αυξήσει τα επίπεδα της CRP σε πολύ υψηλές τιμές. Πιο μικρές αυξήσεις παρατηρούνται εξαιτίας διαφόρων αιτιών που θεωρούνται πολύ ήπιες όπως είναι οι διαταραχές του ύπνου και οι περιοδοντικές φλεγμονές (5).

1.2. Κλινική σημασία

Πολύ υψηλές τιμές CRP, μεγαλύτερες από 50 mg/dL σχετίζονται με βακτηριακές μολύνσεις σε πάνω από το 90% των περιπτώσεων. Σε πάρα πολλές μελέτες, η CRP χρησιμοποιήθηκε ως προγνωστικός δείκτης για οξείες και χρόνιες φλεγμονές, όπως είναι η ηπατίτιδα C, ο δάγκειος πυρετός και η ελονοσία. Από την άλλη πλευρά, πιθανόν να σχετίζονται με κλινικές περιπτώσεις οι ήπιες αυξήσεις ή και μπορεί να μην σχετίζονται. Στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της CRP συστήνεται η συσχέτιση των τιμών της με την κλινική εικόνα του ασθενή (5).

Ο ρόλος της CRP είναι να δεσμεύει τη φωσφοχολίνη που εκφράζεται στην επιφάνεια των νεκρών κυττάρων και των βακτηρίων προκειμένου να ενεργοποιήσει το σύστημα του συμπληρώματος και να ενισχύσει την φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα. Έτσι, η CRP συμμετέχει στην εκκαθάριση των νεκρωτικών και των αποπτωτικών κυττάρων. Η προσαύξηση αυτή οφείλεται σε μια αύξηση της IL-6 στο πλάσμα του αίματος, το οποίο παράγεται κυρίως από μικροφάγα, αλλά και από λιποκύτταρα. Στα μικρόβια η CRP συνδέεται με την φωσφοχολίνη. Θεωρείται ότι βοηθάει στη σύνδεση του συμπληρώματος σε ξένα και κατεστραμμένα κύτταρα και ενισχύει την φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα, τα οποία εκφράζουν έναν υποδοχέα για την CRP (6).

Ο χρόνος ημιζωής της CRP είναι σταθερός και επομένως το επίπεδό της καθορίζεται κυρίως από τον ρυθμό παραγωγής της καθώς και από την δριμύτητα της αιτίας της πτώσης παραγωγής της (6).

1.3. Διαγνωστική αξία

Η CRP χρησιμοποιείται κυρίως ως ένας δείκτης φλεγμονής. Εκτός από την ηπατική ανεπάρκεια υπάρχουν λίγοι άλλοι γνωστοί παράγοντες που παρεμβαίνουν στην παραγωγή της CRP. Η ιντερφερόνη Α αναστέλλει την παραγωγή CRP στα ηπατοκύτταρα, οπότε εξηγεί τα σχετικά χαμηλά επίπεδα CRP κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων σε σχέση με τις βακτηριακές λοιμώξεις. Η μέτρηση και η χαρτογράφηση των τιμών της CRP μπορούν να αποδειχθούν χρήσιμες για τον

προσδιορισμό της προόδου της νόσου ή και της αποτελεσματικότητας των θεραπειών που χορηγούνται στον ασθενή (6).

Η CRP είναι πιο ευαίσθητη και ακριβής αντανάκλαση στην απόκρισή της κατά την οξεία φάση της νόσου από ότι είναι η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ). Ο χρόνος ημιζωής της CRP είναι σταθερός. Συνεπώς τα επίπεδα της CRP προσδιορίζονται κυρίως από τον ρυθμό παραγωγής. Τις πρώτες 24 ώρες, η ΤΚΕ εμφανίζεται ως φυσιολογική ενώ η CRP παρουσιάζεται αυξημένη. Η CRP όμως επιστρέφει πιο γρήγορα στα φυσιολογικά της επίπεδα από ότι η ΤΚΕ, ως απόκριση στην χορηγούμενη θεραπεία. Παρόμοια διαγνωστική αξία με την CRP έχει και το αμυλοειδές Α που αποτελεί και αυτός δείκτη που ανταποκρίνεται γρήγορα σε παρόμοιες περιπτώσεις (6).

1.4. Τα επίπεδα της CRP κατά τη νόσηση με COVID-19

Σε όλες τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας, βρέθηκαν σημαντικές αυξήσεις των τιμών της CRP στον ορό του αίματος σε δριμείς περιπτώσεις νόσησης με COVID-19. Τα αυξημένα επίπεδα της CRP είχαν απόλυτη συσχέτιση με τα διάφορα αποτελέσματα της πορείας της νόσου, που περιλαμβάνει τα ήπια συμπτώματα, την εισαγωγή στην μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ακόμα και τον θάνατο. Πιο συγκεκριμένα, όσο μεγαλύτερη η τιμή της CRP τόσο χειρότερη η πρόγνωση της πορείας της νόσου (8).

Σύμφωνα με τα ευρήματα των μελετών, επιβεβαιώθηκε ότι η CRP αποτελεί έναν σημαντικό δείκτη για την πρόβλεψη των αλλοιώσεων που προκαλούνται από την νόσηση με COVID-19 καθώς και με τις ελλιπείς πληροφορίες για την πρόγνωση της νόσου. Επίσης δεν παρατηρούνται αλλαγές στις τιμές της CRP στους ασθενείς που νοσοούν κάτω από διαφορετικές συνθήκες, όπως εάν είναι σοβαρή ή όχι η νόσηση, εάν νοσηλεύτηκε ή όχι στη ΜΕΘ, εάν τελικά επέζησε ή έχασε τη ζωή του ο ασθενής (8).

Συμπερασματικά, η συστηματική ανάλυση των μελετών που έγιναν στην Κίνα, έδειξαν ότι τα επίπεδα της CRP ως δείκτη μόλυνσης μπορεί να δώσει θετικά αποτελέσματα στη συσχέτιση της σοβαρότητας της νόσου με COVID-19. Έτσι η μέτρηση των τιμών της CRP μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς για να παρακολουθήσουν την εξέλιξη της νόσου, να εκτιμήσουν τη σοβαρότητα και επίσης να είναι σε θέση να κάνουν πρόγνωση της εξέλιξης της νόσου από COVID-19 (8).

Κεφάλαιο 2: Προκαλσιτονίνη (PCT)

2.1 Πρόλογος

Η PCT είναι ένα αμινοξύ με 116 βάσεις όπως πρώτα περιεγράφηκε από τον Le Moulllec et al το 1984, βέβαια η διαγνωστική του αξία δεν αναγνωρίστηκε μέχρι το 1993. Το 1993, οι Assicot et al παρουσίασαν μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στα υψηλά επίπεδα της PCT στον ορό του αίματος και σε ασθενείς με επιβεβαιωμένα ευρήματα βακτηριακών μολύνσεων όπως επίσης και σήψης (π.χ. σε θετικές αιμοκαλλιέργειες). Επιπλέον, απεδείχθη ότι η PCT δεν αυξάνεται σε ιϊκές μολύνσεις και τα επίπεδά της στον ορό του αίματος θα μειωθούν καθώς ακολουθείται η ενδεδειγμένη αντιμικροβιακή θεραπεία (9).

Πρόδρομο μόριο της καλσιτονίνης (ορμόνη υπεύθυνη για την ομοιοστάση του ασβεστίου) που φυσιολογικά παράγεται από τα κύτταρα C (παραθυλακίωδη κύτταρα) του θυρεοειδούς αδένος και σε μικρότερο βαθμό από άλλα νευροενδοκρινικά κύτταρα. Πρόκειται για πεπτίδιο μοριακού βάρους 14,5 kDa και η παραγωγή του ρυθμίζεται από το γονίδιο CALC-1 που εδράζεται στο χρωμόσωμα 11 (7).

Σε βακτηριακές καθώς και μυκητιασικές λοιμώξεις οι τιμές της προκαλσιτονίνης ανευρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα. Έτσι, σε σηπτικούς ασθενείς, η αύξηση της προκαλσιτονίνης είναι ιδιαιτέρως υψηλή και ανιχνεύεται ήδη εντός δύο ωρών μετά από την ενδοτοξιναιμία ή τη βακτηριαιμία και φθάνει στο μέγιστο σε 6-12 ώρες. Σε λοιμώξεις που δεν προκαλούν την εμφάνιση του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, η PCT του ορού κατά κανόνα παραμένει σε σχετικά χαμηλά επίπεδα. Κατά την διάρκεια ιογενών λοιμώξεων, νεοπλασματικών και αυτοάνοσων νοσημάτων τα επίπεδα της αυξάνονται ελάχιστα ή και καθόλου. Σε σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις οι τιμές της προκαλσιτονίνης σπάνια υπερβαίνουν τα 2 ng/mL (7).

Η PCT παρουσιάζει μια εξειδίκευση περίπου 79% στον προσδιορισμό μόλυνσης από βακτηριακό στέλεχος. Η PCT μαζί με την κλινική εικόνα του ασθενή, που σχετίζεται με τον τύπο της μόλυνσης και την σοβαρότητα της ασθένειας, για τον καθορισμό της αντιμικροβιακής θεραπείας (9).

2.2. Παθοφυσιολογία

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες ομοιοστάσης, η προ-προκαλσιτονίνη υφίσταται αρχική σύνθεση από θυρεοειδικά C κύτταρα. Αργότερα το πεπτίδιο αυτό μετατρέπεται σε προκαλσιτονίνη μέσω μιας σχισμής σήματος από την αλληλούχηση 25 αμινοξέων από τις ενδοπεπτιδάσες. Το τελικό προϊόν της καλσιτονίνης, μια ορμόνη 32 αμινοξέων, είναι υπεύθυνη για την ρύθμιση του ασβεστίου στον ορό του αίματος, και έχει σχηματιστεί από μια ακόλουθη μετατροπή της προορμόνης του ενζύμου κονβερτάση. Ωστόσο, σε φυσιολογικές συνθήκες η PCT εμφανίζει πολύ

χαμηλά επίπεδα της τάξεως των 0,05 ng/mL. Έτσι, με την παρουσία στην κυκλοφορία του αίματος των ενδοτοξινών ή των κυτοκινών όπως είναι η IL-6, ο νεκρωτικός παράγοντας (TNF-α), και η IL-β που δρα σε διάφορους ιστούς, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης μπορούν να αυξηθούν και πάνω από 100 έως 1000 φορές (9).

Όταν έχουμε βακτηριακή λοίμωξη η παρουσία της προκαλσιτονίνης αυξάνεται θεαματικά στο ήπαρ, το πάγκρεας, τους νεφρούς, τους πνεύμονες, στο γαστρεντερικό σύστημα και στα λευκοκύτταρα. Ενώ σε ιϊκή λοίμωξη απελευθερώνονται μεγαλύτερα επίπεδα κυτοκινών, όπως είναι η INF-γ που με την παρουσία της μειώνονται τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης (9).

Πιθανές ερμηνείες των τιμών της προκαλσιτονίνης: 1) τα επίπεδα της PCT στον υγιή πληθυσμό είναι συνήθως <0,1 ng/mL. 2) όταν η τιμή της PCT είναι περίπου <0,5 ng/mL τότε δεν είναι πιθανή η συστηματική λοίμωξη. 3) όταν οι τιμές της PCT κυμαίνονται από ≥0,5 έως <2 ng/mL, εμφανίζει μια μέτρια συστηματική φλεγμονώδη απάντηση και πιθανόν να παρουσιαστεί και σήψη. 3) για τιμές ≥2 - <10 ng/mL, παρατηρείται σοβαρή φλεγμονώδη απάντηση, πιθανότατα λόγω λοίμωξης (σήψη) και υπάρχει υψηλός κίνδυνος ανάπτυξης δυσλειτουργίας οργάνων. 4) για τιμές προκαλσιτονίνης ≥10 ng/mL, παρατηρείται σημαντική συστηματική φλεγμονώδη απάντηση σχεδόν αποκλειστικά λόγω σοβαρής βακτηριακής σήψης ή σηπτικού σοκ (7).

Στην κλινική πράξη η PCT αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο βιοδείκτη συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης μη λοιμώδους αιτιολογίας. Ταυτόχρονα η PCT χρησιμεύει ως οδηγός για την έναρξη και τον τερματισμό της αντιβιοτικής αγωγής βοηθώντας στην επιλογή των ασθενών που πραγματικά χρήζουν αντιβιοτικής αγωγής, αποφεύγοντας έτσι την περιττή χρήση αντιβιοτικών (7).

Η PCT μπορεί να αποτελέσει έναν δείκτη που συμβάλλει στον προσδιορισμό της νόσου σε ασθενείς με COVID-19. Επιπλέον, οι διαδοχικές μετρήσεις αυτής της εξέτασης μπορεί να είναι χρήσιμες στην πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου (7).

2.3. Κλινική σημασία

Σε σηπτικούς ασθενείς τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης μπορεί να αυξηθούν 5000 – 10000 φορές, ενώ τα επίπεδα της καλσιτονίνης παραμένουν μέσα στα φυσιολογικά όρια (14). Τα επίπεδα της PCT στον ορό του αίματος εμφανίζουν μια αύξηση τις πρώτες 6-12 ώρες από την αρχική βακτηριακή μόλυνση και έχει μια σταδιακή αύξηση τις επόμενες 2-4 ώρες από την έξαρση της σήψης. Ο χρόνος ημιζωής της PCT κυμαίνεται από 20 με 24 ώρες. Με την κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία και την άμεση ανοσολογική απόκριση, τα επίπεδα της PCT μειώνονται στο 50% της τιμής τους μέσα στις επόμενες 24 ώρες (9).

Με την έγκαιρη διάγνωση των βακτηριακών λοιμώξεων παρατηρήθηκε ότι έχει μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα ανάμεσα στους ασθενείς. Η άμεση διάγνωση επίσης βοηθά τους κλινικούς γιατρούς να χορηγήσουν άμεσα αντιβιοτική θεραπεία και μέσω της συχνής παρακολούθησης των εξετάσεων να κριθεί πότε θα σταματήσει η χορήγησή της, έτσι ώστε να αποφευχθεί η υπερβολική χρήση των αντιβιοτικών λόγω της συνεχούς αύξησης των ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών (9).

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες εξετάσεις για τον προσδιορισμό της μόλυνσης είναι οι αιμοκαλλιέργειες και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη όμως τους λείπει η εξειδίκευση και η άμεση αποτελεσματικότητα για την διάγνωση των λοιμώξεων. Η μέτρηση της PCT έχει καταφέρει να παρέχει στους επιστήμονες μια μέθοδο πρώιμης ανίχνευσης της προέλευσης της συστημικής φλεγμονώδους λοίμωξης (π.χ. εάν είναι βακτηριακή ή όχι) (9). Έτσι, εκτός από την πρώιμη διάγνωση η PCT μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τον καθημερινό έλεγχο της εξέλιξης και γενικά της πορείας της λοίμωξης, καθώς και για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιμικροβιακής θεραπείας. Με άλλα λόγια, η προκαλιτονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός αλλά και ως αξιόλογος θεραπευτικός δείκτης, υπό την έννοια ότι είναι σε θέση να δώσει απάντηση στο κρίσιμο ερώτημα εάν η επιλεχθείσα αντιβιοτική αγωγή ήταν η ενδεδειγμένη, κρινόμενη από το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Συνεπώς, η παρακολούθηση της τιμής της έχει εξαιρετική προγνωστική αξία (10).

2.3.α. Η PCT σαν δείκτης διάγνωσης της σήψης

Ένας μεγάλος αριθμός δεικτών φλεγμονής, όπως ο λευκοκυτταρικός τύπος, η CRP και οι κυτοκίνες (TNF-α, IL-1β ή IL-6) έχουν εφαρμογή στη διάγνωση της φλεγμονής και της μόλυνσης, αλλά η έλλειψη της ειδικότητας τους έχουν δημιουργήσει έντονο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη πιο ειδικευμένων βιοχημικών εξετάσεων. Η PCT χαρακτηρίζεται ευρέως ως ένας βιοδείκτης διαφοροποίησης της σήψης από άλλες φλεγμονώδεις αιτίες (11).

Τα επίπεδα της PCT στον ορό αυξάνονται σε ασθενείς με βακτηριακές μολύνσεις, όπου τα επίπεδα ανίχνευσης στα υγιή άτομα και σε ασθενείς με ιϊκές μολύνσεις έχουν χαμηλότερες τιμές. Έκκριση της PCT αντανακλά την σοβαρότητα της φλεγμονώδους κατάστασης, τα υψηλότερα επίπεδα σχετίζονται με πιο σοβαρές ασθένειες και τα μειωμένα επίπεδα με πιο ήπιας μορφής ασθένειες. Η διάγνωση της μόλυνσης σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση είναι δύσκολη γιατί οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες μόλυνσης συχνά δεν είναι ειδικές και παραπλανούν. Η PCT βρέθηκε ότι είναι πιο ακριβής παράμετρος διάγνωσης της σήψης και οι καθημερινές μετρήσεις μπορούν να βοηθήσουν στην καλύτερη ανάρρωση των ασθενών που είναι σε κρίσιμη κατάσταση (11).

Η εφαρμογή της PCT βρίσκεται ανάμεσα στους βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για την κλινική διάγνωση της σήψης και του σηπτικού shock. Το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS ή Systemic Inflammatory Response Syndrome) μπορεί να διαγνωσθεί άμεσα παρά την κλίνη εάν παρατηρηθούν τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα τέσσερα συμπτώματα: η αυξομείωση της θερμοκρασίας του σώματος (υπερθερμία ή υποθερμία), ταχυκαρδία, ταχύπνοια και η διαφοροποίηση του λευκοκυτταρικού τύπου (λευκόλυση ή λευκοπενία). Η κλινική διάγνωση της σήψης γίνεται παρουσία του συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης και έτσι καταλήγει από την υπόθεση στην επιβεβαίωση της προέλευσης της μόλυνσης. Το σηπτικό shock από την άλλη πλευρά, διαγιγνώσκεται κλινικά ως επιμένουσα χαμηλή πίεση του αίματος παρόλο που γίνεται επαρκής χορήγηση υγρών (11).

2.3.β. Η PCT ως δείκτης πρόγνωσης της σήψης

Πριν την εφαρμογή των βιοδεικτών στην καθημερινή ρουτίνα ως κλινικό εργαλείο για προγνωστική αξία, χρειάζεται να κατανοηθούν η βιολογία, τα πλεονεκτήματα καθώς και τα μειονεκτήματα αυτών των βιοδεικτών. Τα αυξημένα επίπεδα της PCT χρησιμοποιήθηκαν για την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ και βρέθηκε πως η παρακολούθηση των τιμών της PCT παρέχει καλύτερη πρόγνωση για την θνησιμότητα και βοηθά στον διαχωρισμό και στην ταυτοποίηση των ασθενών που έχουν υψηλό κίνδυνο παρουσίασης δυσμενών αποτελεσμάτων (11).

Μια ευρεία μελέτη που έγινε το 2006 ανάμεσα σε ασθενείς της ΜΕΘ όπου μετρούνταν καθημερινά οι τιμές της PCT, έδειξαν ότι η αύξηση της θνησιμότητας αυξανόταν με την καθημερινή άνοδο της τιμής της PCT. Οι μετρήσεις της προκαλσιτονίνης χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της απόκρισης του ασθενή στην μόλυνση και στην θεραπευτική αγωγή που λαμβάνει. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης μειώνονται περισσότερο από 30% από την αρχική μέτρηση κατά τις πρώτες 24 ώρες από την λήψη της αντιβακτηριακής θεραπείας, με αποτέλεσμα να θεωρείται ότι η μόλυνση έχει τεθεί υπό έλεγχο και λαμβάνεται η ενδεδειγμένη θεραπεία. Επίσης μια συστηματική μελέτη αποκάλυψε ότι η μέτρηση των επιπέδων της PCT όπου χρησιμοποιείται για την λήψη αποφάσεων σχετικά με την χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με σήψη, έδειξε πως μειώθηκε η έκθεση των ασθενών στα αντιβιοτικά χωρίς όμως να υπάρχει αύξηση του ποσοστού θνησιμότητας (11).

2.4. Οι τιμές της προκαλσιτονίνης κατά τη νόσηση με COVID-19

Η PCT είναι η πιο μελετημένη εξέταση που χρησιμοποιήθηκε για την διάγνωση της πνευμονίας, δεδομένης της πρώιμης αύξησής της έπειτα από μόλυνση βακτηριακής προέλευσης. Οι κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της Αμερικανικής Θωρακικής Κοινότητας όσο και της Αμερικανικής

Κοινότητας Λοιμωδών Νόσων για την διάγνωση και θεραπεία της πνευμονίας, είναι η άμεση χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα της PCT στον ορό του αίματος (12).

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της PCT όταν είναι $>0,25$ ng/mL υποδεικνύουν μεγάλη πιθανότητα βακτηριακής προέλευσης λοίμωξη του αναπνευστικού, ενώ όταν τα επίπεδα της PCT είναι $<0,1$ ng/mL δείχνει ότι δεν είναι πιθανή η βακτηριακή λοίμωξη και πιθανολογείται ότι η πνευμονία προέρχεται από άλλους παράγοντες (12).

Ο Παγκόσμιος οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) υποστηρίζουν και προτείνουν την χρήση της PCT ως οδηγό για την έναρξη χορήγησης αντιβιοτικής θεραπείας ή τη λήξη της θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρές αναπνευστικές μολύνσεις. Αν και δεν υπάρχει ιδανική ανώτατη τιμή της PCT για την αναγνώριση της λοίμωξης του αναπνευστικού εάν προέρχεται από βακτήριο, θεωρείται όμως ένδειξη βακτηριακής λοίμωξης η άμεση αύξηση των τιμών της PCT, ενώ εάν οι τιμές παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα θεωρούνται ιικής προέλευσης λοιμώξεις ή μυκητιακές λοιμώξεις (12).

Επιπλέον, το πρωτόκολλο χρήσης της PCT για την έναρξη χορήγησης αντιβιοτικής θεραπείας για την πνευμονία είναι παγκόσμια αποδεκτό. Σύμφωνα με την διαδικασία σύνθεσης της PCT, έχει αποδειχθεί ότι ακόμα και τα χαμηλά επίπεδα της PCT δεν μπορούν να προβλέψουν με βεβαιότητα ότι η πνευμονία είναι ιικής προέλευσης. Έτσι, η PCT έχει προταθεί ως ένα χρήσιμο εργαλείο για τον αποκλεισμό της βακτηριακής συλλοίμωξης και συνεπώς την αποφυγή χορήγησης ακατάλληλης θεραπείας στους ασθενείς που νοσούν με COVID-19 (12).

Κεφάλαιο 3: Γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH)

3.1. Πρόλογος

Η γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH) είναι ένα σημαντικό ένζυμο του αναερόβιου μεταβολικού «μονοπατιού». Ανήκει στην τάξη των οξειδοοδουκτασών. Η λειτουργία αυτού του ενζύμου είναι να καταλύει την αντίστροφη μετατροπή του γαλακτικού σε πυρουβικό με την μείωση του NAD^+ σε NADH και αντιστρόφως. Το ένζυμο είναι παρόν σε μια ποικιλία οργανισμών, που περιλαμβάνει φυτά και ζώα. Είναι πανταχού παρόν σε όλους τους ιστούς με τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις να εντοπίζονται στο μυοκάρδιο, τους νεφρούς, το ήπαρ και τους σκελετικούς μύες. Σε μικρότερες ποσότητες υπάρχει στα ερυθρά αιμοσφαίρια, το πάγκρεας, τον εγκέφαλο και τους πνεύμονες. Επίσης εξυπηρετεί ως ένα σημαντικό σημείο ελέγχου της γλυκονεογένεσης και του μεταβολισμού του DNA (13).

3.2. Η χημεία της LDH

Η μεγαλύτερη ποσότητα του παραγόμενου πυροσταφυλικού οξέος εισέρχεται στα μιτοχόνδρια του κυττάρου και μεταβολίζεται στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος (κύκλος του Krebs) προς παραγωγή CO₂, H₂O και επιπρόσθετης ενέργειας. Σε συνθήκες φυσιολογικής οξυγόνωσης του κυττάρου, μικρό μόνο μέρος του παραγόμενου πυροσταφυλικού οξέος μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ με την καταλυτική δράση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) (6).

Το παραγόμενο από τον μεταβολισμό του πυροσταφυλικού οξέος, γαλακτικό οξύ μεταφέρεται κυρίως στο ήπαρ και τους νεφρούς, όπου υφίσταται περαιτέρω μεταβολισμό. Στο ήπαρ, το γαλακτικό οξύ επαναμετατρέπεται σε πυροσταφυλικό οξύ με τη δράση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH). Το 80% του παραγόμενου πυροσταφυλικού οξέος εισέρχεται στα μιτοχόνδρια και με την καταλυτική δράση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης (PDH) μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA και εισέρχεται στον κύκλο του Krebs. Το υπόλοιπο ποσοστό καταλήγει στην παραγωγή γλυκόζης με τον μηχανισμό της νεογλυκογένεσης (6).

3.3. Παθοφυσιολογία

Η ποσοτικοποίηση της LDH στον ορό παρουσιάζει κλινικό ενδιαφέρον για την συγκέντρωση ισοενζύμων που αντανακλούν παθολογικά ευρήματα συγκεκριμένων ιστών. Η LDH μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για ποικίλους τραυματισμούς ιστών. Έτσι, όταν ένας ιστός υφίσταται βλάβη, τα κύτταρα απελευθερώνουν LDH στην κυκλοφορία του αίματος. Ανάλογα με τον τύπο της βλάβης, το ένζυμο μπορεί να μείνει αυξημένο για πάνω από 7 ημέρες στην κυκλοφορία του αίματος. Ασθένειες όπως η μυοκαρδιακή ανεπάρκεια, η αναιμία, η πνευμονική εμβολή, η ηπατίτιδα, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια και άλλες παρουσιάζουν πολύ αυξημένες τιμές LDH στον ορό του αίματος (13).

Η συγκέντρωση του ενζύμου στους ιστούς είναι περίπου 500 φορές υψηλότερη από αυτή του ορού και συνεπώς κάθε καταστροφή κυττάρων στους ιστούς συνοδεύεται από σημαντική αύξηση των επιπέδων της γαλακτικής αφυδρογονάσης στον ορό του αίματος που δυστυχώς λόγω της ευρείας κατανομής στον οργανισμό, η μέτρηση της LDH αποτελεί ένα μη ειδικό δείκτη κυτταρικής βλάβης (7).

3.4. Κλινική σημασία

Η LDH είναι ένας δείκτης τόσο σε οξείες όσο και σε χρόνιες ασθένειες. Η αύξηση της LDH παρατηρείται χαρακτηριστικά σε διάφορες ασθένειες:

- Χρησιμοποιείται ως προγνωστικός δείκτης της εξέλιξης σε διάφορους τύπους καρκίνου. Μπορεί επίσης να είναι διαγνωστικός δείκτης στο δερματικό λέμφωμα.

- Τα ισοένζυμα της LDH χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της εξέλιξης της μυϊκής δυστροφίας ή και της μόλυνσης από τον ιό HIV.
- Στην αθλοϊατρική, η LDH υποδεικνύει την μυϊκή καταπόνηση κατά την διάρκεια της προπόνησης. Παρουσιάζεται μια αύξηση τόσο στους σκελετικούς όσο και στους καρδιακούς μύες μετά από προπόνηση 3-5 ωρών.
- Στην τοξική ηπατίτιδα με εμφάνιση ίκτερου η LDH παρουσιάζει δεκαπλάσια αύξηση στην κυκλοφορία του αίματος.
- Εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα LDH παρατηρούνται πολύ σπάνια και δεν θεωρούνται βλαβερά για τον οργανισμό (13).

3.5. Οι τιμές της LDH κατά τη νόσηση με COVID-19

Στις μελέτες για τον COVID-19, οι περισσότερες έδειξαν ότι τα επίπεδα της LDH σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα είχαν μικρότερες τιμές από τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην εντατική και παρουσίασαν σοβαρότερα συμπτώματα (14).

Η LDH παίζει ζωτικό ρόλο στις βιοχημικές διαδικασίες, λαμβάνει μέρος στην μετατροπή του πυρουβικού, που είναι το τελικό προϊόν της γλυκόλυσης χωρίς επαρκή παροχή οξυγόνου. Η αυξημένη δραστηριότητα της LDH υποδεικνύει έλλειψη ή ανεπάρκεια οξυγόνου στη βιοχημική διαδικασία, ανεπάρκεια οξυγόνου στους ιστούς ή πολύ-οργανική ανεπάρκεια. Μπορεί επίσης να είναι ενδεικτική η αύξηση της κατά την κυτταρική καταστροφή, την υποξία ή του θανάτου. Επίσης, η αύξηση των τιμών της LDH μπορεί να συσχετισθεί και με άλλες παθήσεις όπως οι σχετιζόμενες με καρδιακή ισχαιμία, παθολογικά συμπτώματα που εμφανίζονται στους πνεύμονες, κατά τη νεφρική ανεπάρκεια, κατά την ηπατική και μυϊκή ανεπάρκεια, όπως επίσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια και σε διάφορα κακοήθη νεοπλασμάτα (14).

Σε πολλές μελέτες, τελευταία, έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα της LDH κατά τη διάρκεια σοβαρής νόσησης από COVID-19, όπου παρατηρήθηκε αναπνευστική ανεπάρκεια, τραυματισμός των πνευμόνων και πολύ-οργανική ανεπάρκεια, τα οποία είναι κάποια από τα σοβαρά συμπτώματα που εμφανίζονται κατά τη νόσηση με COVID-19 (14).

Στο μεγαλύτερο μέρος των μελετών εκτιμήθηκε και παρουσιάστηκε η σημαντική διαφορά των επιπέδων της LDH ανάμεσα στους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν σοβαρά συμπτώματα και εκείνοι που δεν εμφάνισαν σοβαρά συμπτώματα κατά τη νόσηση με COVID-19. Παρατηρήθηκε ότι οι αυξημένες τιμές της LDH μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ακόμη ένας βιοδείκτης κατά τον οποίο γίνεται σαφές ότι κατά την αύξηση του θα εμφανιστούν σοβαρά συμπτώματα κατά τη νόσηση. Κατέληξαν επίσης στο συμπέρασμα ότι υπάρχει άμεση σχέση με τις αυξημένες τιμές της LDH και την θνησιμότητα που παρουσίασαν οι ασθενείς που νόσησαν με COVID-19 (14).

Κεφάλαιο 4: Γενικές πληροφορίες για τον COVID-19

4.1. Πρόλογος

Από τις αρχές του 2020, οι ζωές όλων των ανθρώπων άλλαξαν θεαματικά με την παγκόσμια εξάπλωση του SARS-CoV-2, ο οποίος είναι ο κοινά γνωστός κορονοϊός 2019 (COVID-19), ο οποίος εμφανίζει συμπτώματα πνευμονίας και πολυοργανικής δυσλειτουργίας και έχει ένα σημαντικό βαθμό θνησιμότητας, ποικίλει ανάμεσα στις χώρες και υπολογίζεται ότι φθάνει το 1% - 2% όλων των ανεμβολίαστων μολυσμένων ατόμων. Ο SARS-CoV-2 ανήκει στην μεγάλη οικογένεια των κορονοϊών, είναι ανεπτυγμένοι ιοί, που χαρακτηρίζονται από μία θετική μονή έλικα RNA, η οποία έχει μέγεθος περίπου 30.000 νουκλεοτιδίων (8). Παρουσιάζουν συμπτώματα κοινού κρυολογήματος, όπως είναι στον ιό της γρίπης και εμφανίζεται κυρίως κατά την χειμερινή περίοδο. Η ονομασία «κορονοϊός» αποδίδεται στις ακίδες που εμφανίζονται στην επιφάνειά του (προσεκβολές των πρωτεϊνών από τον «φάκελο» του) που του δίνει την όψη στέμματος (16).

Σε αντίθεση με τους προηγούμενους κορονοϊούς που πρόσβαλαν τον άνθρωπο το συγκεκριμένο στέλεχος εξαπλώθηκε με ραγδαίους ρυθμούς μολύνοντας πάνω από 670 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως και προκάλεσε περισσότερους από 6,8 εκατομμύρια θανάτους (μέχρι τον Μάρτιο του 2021). Ο SARS-CoV και ο SARS-CoV-2 είναι αερομεταφερόμενοι ιοί. Ο SARS-CoV μεταδίδεται κατά την διάρκεια της συμπτωματικής φάσης της νόσησης ενώ ο SARS-CoV-2 μπορεί να μεταδοθεί πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων ακόμα και από τους ασυμπτωματικούς ασθενείς (15).

4.2. Προέλευση

Στην αρχή της εμφάνισης του SARS-CoV-2 ακούστηκαν διάφορα σενάρια από πού προήλθε ο ιός. Ένας ισχυρισμός ήταν ότι είναι εργαστηριακό προϊόν που μεταδόθηκε από τις νυχτερίδες στον άνθρωπο. Αυτό δεν υφίσταται διότι ο SARS-CoV-2 που υπάρχει στους ανθρώπους διαφέρει από αυτό των νυχτερίδων κατά 1200 μεταλλάξεις που είναι τυχαία διανεμημένες στο γονιδίωμα. Ένας άλλος ισχυρισμός ήταν ότι εξαιτίας της ομοιότητας του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 με αυτό του HIV και ότι ήταν μια προσπάθεια δημιουργίας εμβολίου για τον ιό του HIV. Οι δύο ιοί παρουσιάζουν 87% ομοιότητα στο γονιδίωμα τους και πάλι όμως δεν είναι επαρκές αυτό. Το συμπέρασμα που βγήκε ήταν πως αυτή η ομοιότητα υπάρχει εξαιτίας της εξέλιξης του συνδυασμού των γονιδιωμάτων (17).

Από πολύ νωρίς στην πανδημία εγέρθηκε η απορία της προέλευσης του ιού, πότε ξεκίνησε και ποιος ήταν ο «πρώτος» ασθενής. Οι αλληλουχίες του γονιδιώματος του ιού δεν μπορούν να

μας δώσουν αυτές τις απαντήσεις, θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν και τις ημερομηνίες εμφάνισης του ιού και το ιστορικό του. Πράγματι, τον Δεκέμβριο του 2019, η ίδια αλληλουχία βρέθηκε σε πολλούς Κινέζους ασθενείς. Σύντομα το ίδιο στέλεχος εντοπίστηκε στην Ταϊλάνδη, στην Ιαπωνία και στις ΗΠΑ και μέχρι τον Μάρτη του 2020 είχε φτάσει ήδη στην Αγγλία. Οπότε αυτό το στέλεχος μπορεί να χαρακτηριστεί ως το «πρώτο». Το ιστορικό της πανδημίας δείχνει ξεκάθαρα ότι ξεκίνησε από την Κίνα (17).

4.3. Πρόγνωση και εξέλιξη της νόσου με COVID-19

Ο SARS-CoV-2, ο οποίος έχει μια μονή αλυσίδα, με θετικό φορτίο στο γονιδίωμα του RNA, είναι ένας νέος τύπος β-κορονοϊού που προσβάλλει τους ανθρώπους (18).

Η έξαρση του COVID-19 έχει θορυβήσει τις αρχές παγκοσμίως. Όλα τα επιβεβαιωμένα κρούσματα διαγνώστηκαν βασιζόμενα στα: 1) κλινικά ευρήματα και ανωμαλίες στις ακτινογραφίες ή στην αξονική τομογραφία και 2) στα θετικά αποτελέσματα της αντίστροφης - μεταγραφάσης που ανιχνεύεται μέσω της PCR από δείγμα που πάρθηκε από την ρινική κοιλότητα. Έχουν παρατηρηθεί διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με ήπια μορφή COVID-19 και σε ασθενείς με πιο σοβαρή μορφή νόσησης. Ωστόσο αυτές οι ανωμαλίες στις εργαστηριακές εξετάσεις δεν έχουν προσδιοριστεί ξεκάθαρα ακόμα. Η εργαστηριακή διάγνωση μπορεί να συμβάλλει στον προσδιορισμό της νόσου ή ακόμα και στην πρόγνωση της πορείας της νόσου (18).

Οι βιοχημικοί δείκτες μπορούν να είναι χρήσιμοι για τους κλινικούς γιατρούς στην αναγνώριση και διαχείριση πολύ σοβαρών περιπτώσεων νόσησης με COVID-19. Η μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με το μεγαλύτερο ρίσκο εμφάνισης σήψης όπως επίσης και την μεγαλύτερη πιθανότητα θνησιμότητας. Η καθυστέρηση της αναγνώρισης της σήψης και του προσδιορισμού της θεραπείας μπορεί να οδηγήσουν σε μη αναστρέψιμα αποτελέσματα (19).

Κάποια από τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν ότι κατά την σύγκριση ασθενών με ήπια συμπτώματα με εκείνους που είχαν σοβαρότερη μορφή νόσου από COVID-19, είχαν κοινά αυξημένες τιμές τόσο της LDH όσο και της AST. Παρόλο όμως που και στις δύο κατηγορίες οι τιμές των βιοδεικτών ήταν αυξημένες, στους ασθενείς με σοβαρότερα συμπτώματα έδειξαν ότι υπάρχουν ανωμαλίες στην ηπατική λειτουργία και πιθανόν να εμφανίσουν και σοβαρότερες επιπλοκές (18).

Πολλοί ασθενείς που μολύνθηκαν με COVID-19 είχαν μια σχετικά ήπια πορεία, κάποιιο όμως ανέπτυξαν σοβαρά συμπτώματα, όπως παραδείγματος χάριν το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS) και του θανάτου. Ωστόσο, έγινε κατανοητό ότι ήταν αναγκαίος ο προσδιορισμός ποιοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν σοβαρά συμπτώματα κατά τη νόσηση με COVID-19 έτσι ώστε να αντιμετωπιστούν άμεσα (20).

Αν και έχουν αναπτυχθεί και διοχετευθεί στην κοινωνία νέα αγγελιοφόρα - RNA (mRNA) εμβόλια κατά του κοροναϊού, η πανδημία δεν έχει φτάσει ακόμα στο τέλος της εξαιτίας της εμφάνισης νέων μεταλλαγμένων στελεχών του ιού (20).

Σκοπός

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η παρατήρηση της CRP, της PCT και της LDH σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο COVID-19. Η διακύμανση των τιμών αυτών χρησιμοποιείται στην πρόβλεψη της πορείας της νόσου και την χορήγηση της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Τα επίπεδα των τιμών αυτών τις πρώτες 48-72 ώρες από την είσοδο στο νοσοκομείο θα μπορούσαν να προβλέψουν τα κλινικά αποτελέσματα των ασθενών που νοσούν με COVID-19.

Μέθοδος

Εξετάσαμε τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων που συλλέξαμε σε 100 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», στην κλινική ΜΕΘ που διαμορφώθηκε ειδικά για τους ασθενείς με COVID-19. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων συλλέχθηκαν από το Βιοχημικό Τμήμα του νοσοκομείου. Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονται από 18 έως 90 ετών. Κάποιοι εκ των οποίων έχουν και υποκείμενο νόσημα, που αφορά καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια ή κάποιο είδος καρκίνου. Κάποιοι από αυτούς του ασθενείς νοσηλεύτηκαν για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα στο νοσοκομείο (π.χ. άνω των 15 ημερών) και κάποιοι έχασαν τη ζωή τους.

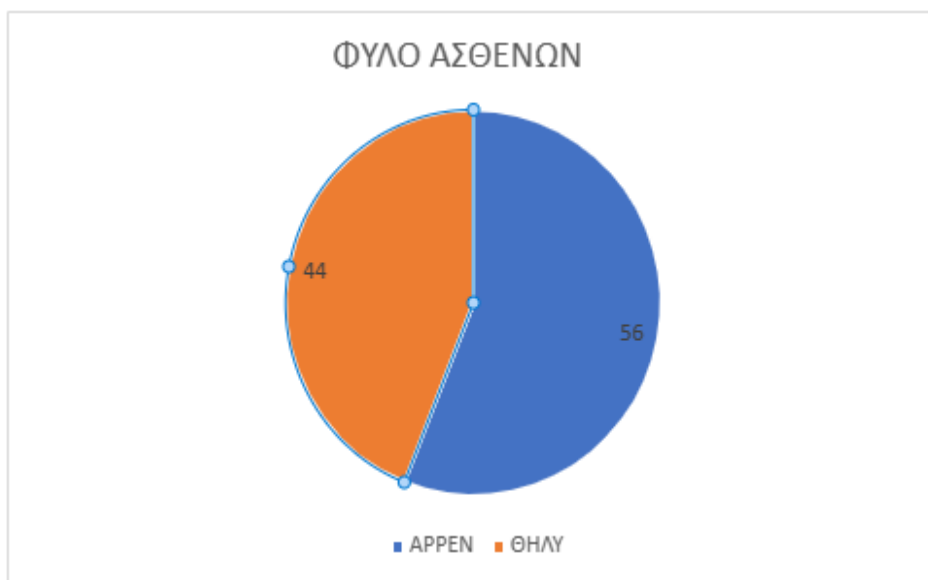
Τα αποτελέσματα των βιοχημικών εξετάσεων των νοσηλευομένων ασθενών, θετικών στον COVID-19, συλλέχθηκαν από το νοσοκομείο Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός» το πρώτο εξάμηνο του 2022. Οι ασθενείς εισήλθαν στα επείγοντα περιστατικά του νοσοκομείου, έχοντας εκδηλώσει διάφορα συμπτώματα, όπως βήχας και υψηλός πυρετός. Κατά την εξέτασή των ασθενών στάλθηκαν βιοχημικές εξετάσεις, όπως επίσης και ρινικά επιχρίσματα για την διεξαγωγή PCR test για να επιβεβαιωθεί ότι νοσούν με COVID-19. Οι ασθενείς που εισήλθαν στο νοσοκομείο ήταν κατά κύριο λόγο άτομα μεγαλύτερα των 60 ετών και ήταν μεγαλύτερο το ποσοστό των ανδρών που βρέθηκαν θετικοί για κοροναϊό στο νοσοκομείο από εκείνο των γυναικών. Από τα στοιχεία που συλλέχθηκαν σε αυτό το χρονικό διάστημα έδειξαν ότι η προσέλευση ατόμων κάτω των 60 ετών μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό παρουσίασε σοβαρά συμπτώματα και κατ'επέκταση νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο. Τα άτομα που νοσηλεύθηκαν στο νοσοκομείο ήταν σε μεγάλο ποσοστό ανεμβολίαστοι και ήταν η πρώτη φορά που νόσησαν με κοροναϊό.

Τα δείγματα λήφθηκαν από τους ασθενείς και μεταφέρθηκαν στο Βιοχημικό Εργαστήριο για να επεξεργαστούν. Τα δείγματα αναλύθηκαν σε αναλυτές Roche. Τηρήθηκαν όλα τα

πρωτόκολλα εργασίας και υπολογισμού των εξετάσεων. Όπως επίσης, καθημερινά μετρήθηκαν και τα control των εξετάσεων που θέλαμε να υπολογίσουμε, έτσι ώστε να βεβαιώνουμε την σωστή λειτουργία τόσο του μηχανήματος όσο και των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήσαμε.

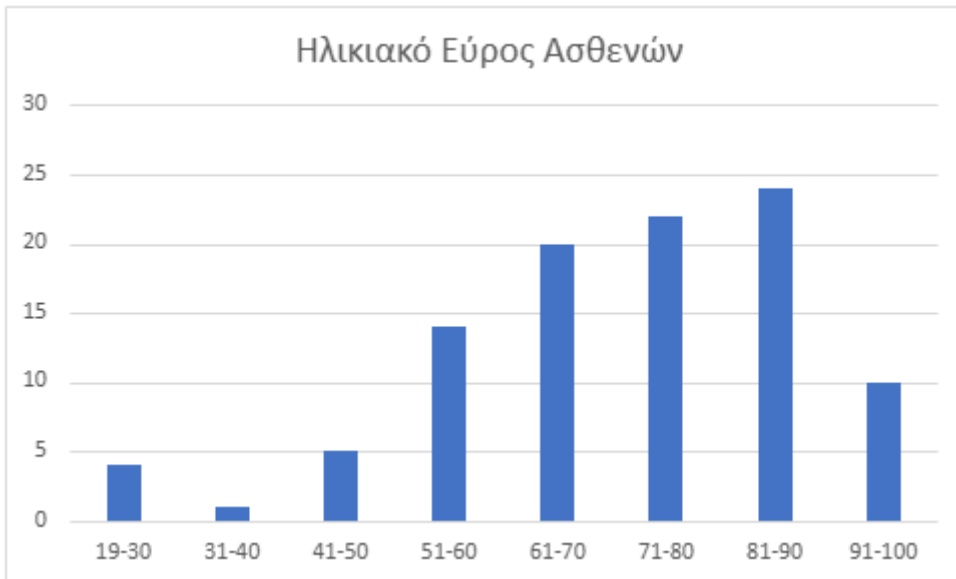
Αποτελέσματα

Στη μελέτη αυτή είδαμε πως στο νοσοκομείο ήρθαν περισσότεροι άνδρες από ότι γυναίκες που νόσησαν με COVID-19. Και κυρίως ήταν άτομα άνω των 50 ετών. Οι ασθενείς που παρουσίασαν σοβαρότερα συμπτώματα και νοσηλεύτηκαν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο νοσοκομείο ήταν άτομα τα οποία είχαν υποκείμενα νοσήματα.



Σχήμα 1: Το ποσοστό των ανδρών και των γυναικών που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη αυτή.

Το ηλικιακό εύρος των ασθενών ήταν από 19 έως και 99 ετών. Παρατηρήσαμε ότι στις ηλικίες άνω των 50 ετών αυξάνονταν τα ποσοστά που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο.



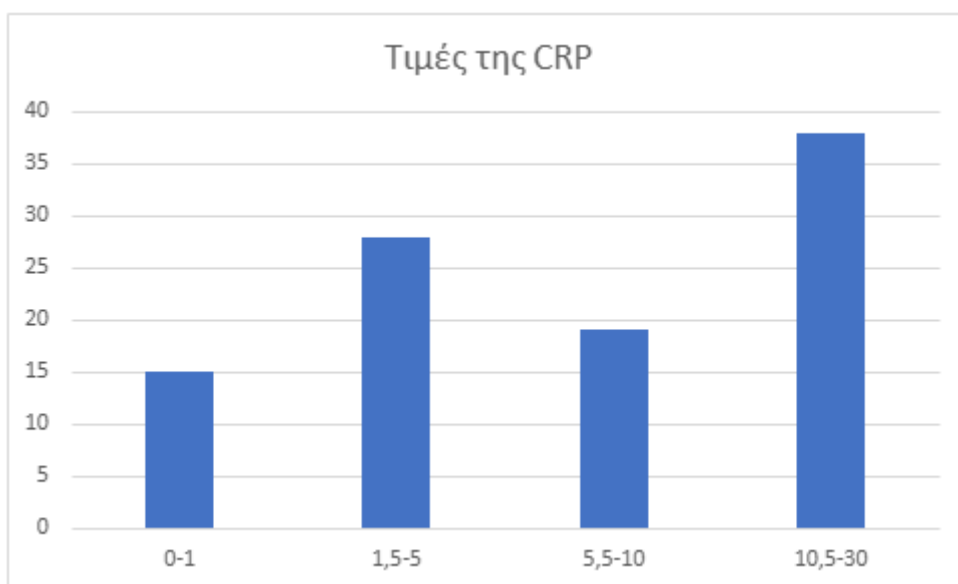
Σχήμα 2: Το ηλικιακό εύρος των ασθενών που χρησιμοποιήσαμε τα αποτελέσματα των εξετάσεων τους.

Κάποιοι από τους ασθενείς αυτούς είχαν και υποκείμενα νοσήματα, τα οποία εμφανώς δυσκόλευαν την ανάρρωσή τους και σε κάποιες περιπτώσεις επιμήκυναν και το χρονικό διάστημα νοσηλείας τους. Στα 100 άτομα που συλλέξαμε τα δεδομένα τους το ποσοστό των ανδρών που είχαν υποκείμενο νόσημα ήταν λίγο μεγαλύτερο το ποσοστό από αυτό των γυναικών που είχαν κάποιο υποκείμενο νόσημα. Ανατρέχοντας στα στοιχεία των ασθενών τα υποκείμενα νοσήματα αφορούσαν καρδιακές και νεφρικές ανεπάρκειες, χρόνιες αναπνευστικές πνευμονοπάθειες και διάφορους καρκίνους.



Σχήμα 3: Τα ποσοστά των ανδρών και των γυναικών που είχαν υποκείμενα νοσήματα.

Οι τιμές αναφοράς της CRP όπως δίνονται από το Βιοχημικό Εργαστήριο του «Ευαγγελισμού» κυμαίνονται από 0-0.5 mg/dL. Κατά την είσοδο των ασθενών στο νοσοκομείο παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση δηλαδή στο 1 mg/dL κατά το οποίο μπορούμε να αντιληφθούμε την παρουσία λοίμωξης και σε κάποιους άλλους ασθενείς παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση που έφτανε και μέχρι 31,1 mg/dL. Τα μεγαλύτερα επίπεδα της CRP υποδεικνύουν την παρουσία σοβαρότερων συμπτωμάτων νόσησης από COVID-19. Τα πρώτα 24ωρα παρατηρείται μεγάλη αύξηση των τιμών της CRP, όπου μπορούμε να καταλάβουμε ότι ο οργανισμός προσπαθεί να ανταπεξέλθει στη λοίμωξη. Οι γιατροί της μονάδας εντατικής θεραπείας στους ασθενείς με COVID-19 χορηγούσαν θεραπεία με ρεμτεσιβίρη, το οποίο είναι ένα αντικό φάρμακο ευρέως φάσματος. Μετά την πάροδο των 48 ωρών παρατηρείται η σταδιακή μείωση των τιμών της CRP και η σταδιακή επιστροφή στα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό που έγινε κατανοητό είναι ότι στους ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα η CRP παρουσιάζονταν σε πολύ υψηλότερα επίπεδα έναντι των υπολοίπων ασθενών που δεν είχαν υποκείμενο νόσημα. Από τα αποτελέσματα που λάβαμε, είδαμε ότι η τιμή της CRP ήταν ελαφρώς πιο υψηλή από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό μας δείχνει ότι εκείνη τη χρονική στιγμή ξεκινούσε η εκδήλωση της λοίμωξης. Παρόλα αυτά η επιβεβαίωση της νόσου με COVID-19 γινόταν με PCR test.



Σχήμα 4: Πως κυμάνθηκαν οι τιμές της CRP των ασθενών που εισήλθαν στα επείγοντα περιστατικά με επιβεβαιωμένο COVID-19.

Κατά τη μελέτη των εξετάσεων των ασθενών που εισήλθαν στα επείγοντα περιστατικά του νοσοκομείου παρατηρήθηκαν και υψηλά επίπεδα στις υπολογιζόμενες τιμές της LDH. Η αύξηση της LDH μας υποδεικνύει την βλάβη σε ιστούς και όπως μας είναι γνωστό ότι κατά τη νόσο με

COVID-19 παρατηρείται βλάβη στους ιστούς και κυρίως στους πνεύμονες. Στο εργαστήριο μας οι τιμές αναφοράς της LDH κυμαίνονται: 135-225 U/L.

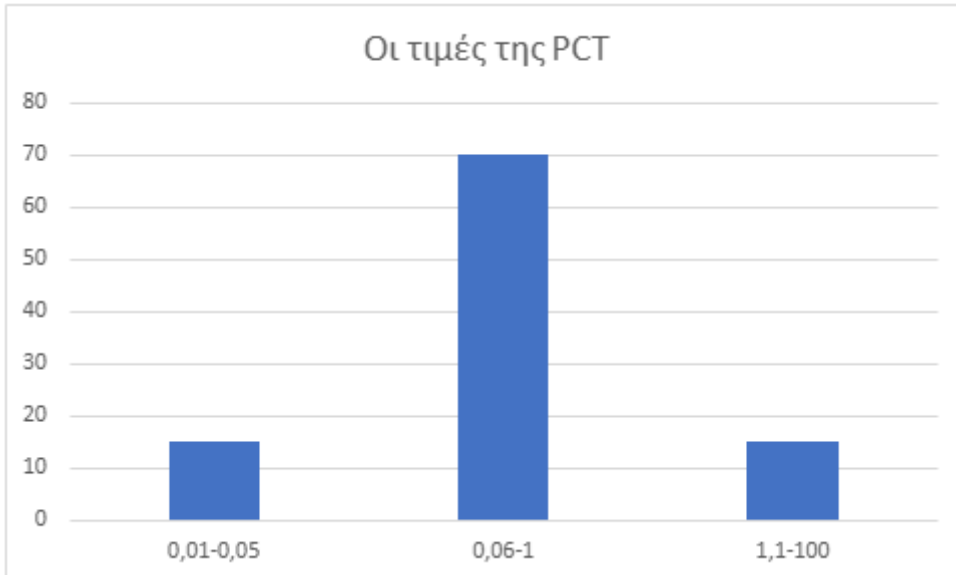
Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν LDH στα φυσιολογικά επίπεδα, όμως μετά το πρώτο 24ωρο είδαμε πως οι τιμές της LDH αυξήθηκαν. Σε μία περίπτωση όπου η τιμή της LDH ήταν θεαματικά υψηλή, ξεπέρασε την τιμή των 4000 IU/L, ο ασθενής είχε υποκείμενα νοσήματα (καρδιακή ανεπάρκεια), και οι υπόλοιπες βιοχημικές του εξετάσεις ήταν αρκετά υψηλές. Επίσης, άλλος ένας ασθενής είχε υψηλή τιμή LDH που έφτανε περίπου στις 3000 IU/L και δεν είχε κανένα υποκείμενο νόσημα. Οι υπόλοιποι ασθενείς να μεν είχαν ανοδικές τάσεις στα επίπεδα των τιμών της LDH αλλά δεν ξεπερνούσαν τα 500 IU/L.



Σχήμα 5: Τα ποσοστά των ασθενών που εισήλθαν στο νοσοκομείο με φυσιολογικές και παθολογικές τιμές της LDH.

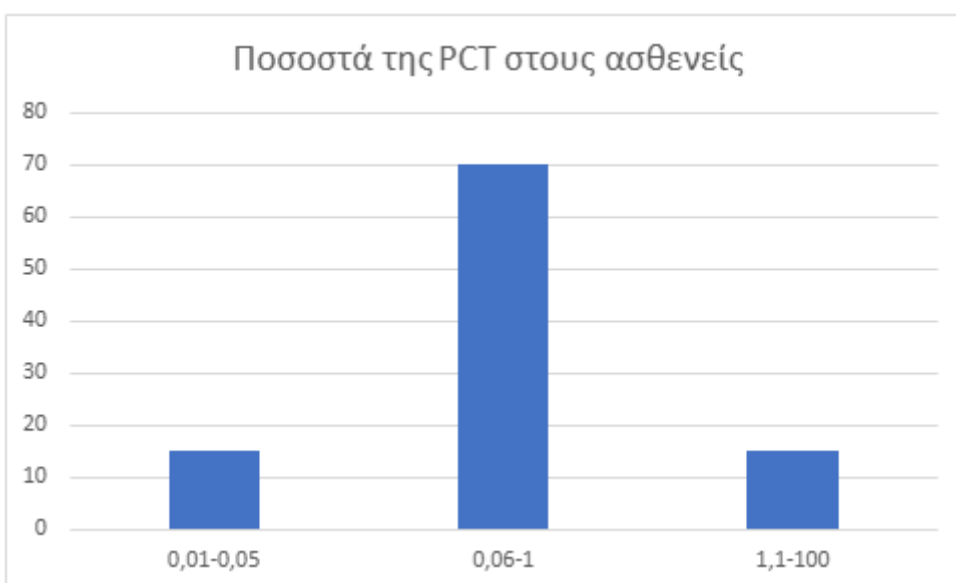
Ανάμεσα στις εξετάσεις που μετρήθηκαν είναι και η προκαλσιτονίνη που είναι ένας σημαντικός βιοδείκτης για τον έλεγχο της σοβαρότητας της λοίμωξης και κατ'επέκταση της παρουσίας σήψης στους ασθενείς. Λόγω του ότι ο COVID-19 ήταν μια πρωτόγνωρη κατάσταση που έπρεπε να αντιμετωπισθεί νοσοκομειακά, ήταν απαραίτητη η μέτρηση διαφόρων βιοχημικών εξετάσεων για να προβλεφθεί η πορεία της νόσου. Φυσιολογικά η προκαλσιτονίνη δεν ανιχνεύεται στο αίμα των υγιών ανθρώπων. Η μέτρηση της όμως σε αυτή την περίπτωση ήταν για να προσδιοριστεί εάν επρόκειτο για βακτηριακή λοίμωξη ή αφορά άλλη παθολογική κατάσταση. Οι τιμές αναφοράς στο εργαστήριό μας για την προκαλσιτονίνη είναι: <0,05 ng/mL γιατί όπως αναφέραμε πιο πάνω σε υγιή άτομα δεν ανιχνεύεται στο αίμα η προκαλσιτονίνη. Όταν μετρούνται

τιμές κάτω από 0,5 ng/mL (<0,5 ng/mL) υποδηλώνει την χαμηλή επικινδυνότητα παρουσίασης σηπτικού σοκ. Και σε τιμές πάνω από 2 ng/mL (>2 ng/mL) υποδηλώνει υψηλό κίνδυνο σηπτικού σοκ.



Σχήμα 6: Πως κυμάνθηκαν τα επίπεδα της PCT στους ασθενείς με COVID-19.

Όπως φαίνεται από το γράφημα λίγοι ασθενείς παρουσίασαν σήψη και ακόμα λιγότεροι ήταν αυτοί που υπέστησαν σοβαρό σηπτικό σοκ. Οι γιατροί που παρακολουθούσαν τους ασθενείς δεν θεώρησαν απαραίτητο να μετρούνται καθημερινά τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης γιατί δεν υπήρχαν μεγάλες διακυμάνσεις και δεν παρατηρούνταν αλλαγές στα επίπεδα των τιμών άμεσα.



Σχήμα 7: Τα ποσοστά των ασθενών που είχαν πιθανότητα να παρουσιάσουν σηπτικό σοκ και ποιοι δεν θα παρουσίαζαν σηπτικό σοκ.

Όπως φαίνεται από το παραπάνω γράφημα η πλειονότητα των ασθενών παρουσίαζαν ήπιας μορφής κινδύνου για εμφάνιση σηπτικού σοκ. Όμως, υπήρχαν και λίγοι εκ των ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν πολύ υψηλές τιμές προκαλσιτονίνης, υποδεικνύοντας ότι αντιμετώπιζαν σοβαρότατο σηπτικό σοκ και έχριζαν άμεσης αντιμετώπισης. Στην περίπτωση ενός ασθενή η τιμή της προκαλσιτονίνης ήταν άνω των 100 ng/mL. Παρατηρώντας και τις υπόλοιπες εξετάσεις του ήταν φανερό ότι όλες οι βιοχημικές εξετάσεις ήταν πάρα πολύ υψηλές, υποδεικνύοντας ότι η νόσηση με COVID-19 προκάλεσε πολύ μεγάλη ζημιά στον οργανισμό του συγκεκριμένου ασθενή.

Συμπεράσματα

Στη μελέτη αυτή συγκεντρώσαμε και μελετήσαμε τα αποτελέσματα εξετάσεων 100 ασθενών που προσήλθαν στα επείγοντα περιστατικά του νοσοκομείου Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός» κατά το πρώτο εξάμηνο του 2022. Διανύσαμε και το δεύτερο κύμα του κορονοϊού και τώρα πια βρισκόμαστε στο σημείο όπου δεν θεωρείται πια σε τόσο μεγάλο εύρος επικίνδυνος ο ιός. Επίσης, έχουμε μια καλύτερη ένδειξη για τα συμπτώματα με τα οποία θα προσέλθουν στα νοσοκομεία οι ασθενείς. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι έντονος βήχας, ανοσμία, αγευσία, κόπωση και αρκετά υψηλός πυρετός.

Οι 100 αυτοί ασθενείς μετά τον πρώτο έλεγχο νοσηλεύτηκαν σε μια ειδικά διαμορφωμένη μονάδα που φιλοξενούσε ασθενείς οι οποίοι νοσούσαν από COVID-19. Οι ημέρες νοσηλείας τους διέφερε από την ανταπόκριση που παρουσίασαν στην θεραπευτική αγωγή που χρησιμοποιήθηκε για την καταπολέμηση των συμπτωμάτων του COVID-19. Η φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν ήταν κορτιζόνη για να καταπολεμηθεί η φλεγμονή, αντιπηκτικά φάρμακα για τυχόν παρουσία θρομβώσεων και τέλος η αντική θεραπεία ρεμντεσεβίρη. Οι μέρες νοσηλείας των ασθενών κυμαινόταν από 5 έως 15 μέρες.

Οι βιοχημικοί δείκτες που εξετάσαμε στην μελέτη αυτή είναι η CRP, η LDH και η PCT. Η CRP ως δείκτης λοίμωξης μας έδειξε την πορεία της νόσου. Τα δύο πρώτα εικοσιτετράωρα θεωρούνται πολύ κρίσιμα και παρουσιάζεται ραγδαία αύξηση της τιμής της CRP. Η CRP ως δείκτης φλεγμονής, είχε αυξημένες τιμές στους ασθενείς με COVID που εισήλθαν στο νοσοκομείο. Οι περισσότεροι από τους νοσηλευόμενους ασθενείς είχαν CRP κάτω από 10 μονάδες mg/dL. Βέβαια, υπήρχαν και οι περιπτώσεις ασθενών που είχαν αρκετά υψηλές τιμές CRP και κατ'επέκταση υψηλές ήταν και όλες οι υπόλοιπες βιοχημικές εξετάσεις. Οι καθημερινές μετρήσεις της CRP φάνηκαν χρήσιμες στον προσδιορισμό της προόδου της νόσου όπως επίσης και στην αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών αγωγών που χρησιμοποιήθηκαν.

Η LDH χρησιμοποιήθηκε για την επιβεβαίωση ότι δεν υπάρχει βακτηριακή συνλοίμωξη με τον COVID-19. Σε γενικές γραμμές τα αποτελέσματα των τιμών της LDH ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα, όμως με την πάροδο του πρώτου εικοσιτετράωρου παρατηρήθηκαν. Υπήρξαν όμως, και ασθενείς όπου οι τιμές της LDH ήταν πάρα πολύ υψηλές, δείχνοντας κατ'αυτό τον τρόπο την κυτταρική καταστροφή και την αλλοίωση ιστών, τόσο των πνευμόνων όσο και της καρδιάς, αφού τα καρδιακά ένζυμα ήταν σε επικίνδυνα υψηλά επίπεδα. Οι μετρήσεις της LDH συνάδουν με τις διάφορες ήδη υπάρχουσες μελέτες για τον COVID-19, σύμφωνα με τις οποίες παρατηρούνται αυξήσεις κατά την νοσηλεία στο νοσοκομείο που οφείλονται στις «βλάβες» των ιστών κατά την πορεία της νόσου. Π.χ. η δυσκολία στην αναπνοή εξαιτίας των συμπτωμάτων του COVID-19 προκαλεί αύξηση των τιμών της LDH. Όμως, μετά τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, υπήρχε η σταδιακή καλύτερευση των συμπτωμάτων και συνεπώς και των βιοχημικών δεικτών.

Και τέλος, η μέτρηση της PCT βοήθησε στην παρακολούθηση της παρουσίας σηπτικού σοκ ή μη. Σε ένα υγιές άτομο δεν ανιχνεύεται στον ορό του αίματός του η προκαλσιτονίνη. Παρατηρήσαμε ότι ο γενικός κανόνας που ισχύει στις μετρήσεις της προκαλσιτονίνης δηλαδή ότι κατά τη διάρκεια ιογενούς λοίμωξης τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης παραμένουν σχετικά χαμηλά. Όπως παρατηρήσαμε σε κάποιους από τους ασθενείς, ανέβηκαν οι τιμές της PCT θεαματικά υψηλά, όπως ακριβώς αυξήθηκαν και όλοι οι υπόλοιποι βιοδείκτες. Όταν όμως, υπάρχει υποψία σήψης, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης αυξάνονται γρήγορα. Δεν ήταν απαραίτητος ο καθημερινός έλεγχος της προκαλσιτονίνης στα δείγματα των ασθενών, διότι δεν αλλάζουν τα επίπεδα στον ορό του αίματος άμεσα.

Συμπερασματικά, η αξιολόγηση των εξετάσεων βοηθά στην πρόγνωση της πορείας της νόσου, παρόλα αυτά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν και η ηλικία, η παρουσία υποκείμενων νοσημάτων ή μη, η ανταπόκριση του οργανισμού στην θεραπευτική αγωγή, εάν ήταν η πρώτη φορά που νόσησαν με COVID-19 και εάν έχει υπάρξει εμβολιασμός έναντι του COVID-19.

Τώρα πια έχει λήξει ο «συναγερμός» της πανδημίας για τον κορονοϊό, τα μέτρα προστασίας τηρούνται στο ελάχιστο και υπάρχει πια μια καλύτερη κατανόηση για την αντιμετώπιση του ιού. Τα εμβόλια που υπάρχουν βοηθούν σε ικανοποιητικό βαθμό για την μη εμφάνιση επιπλοκών. Οι θάνατοι από κοροναϊό ελαχιστοποιήθηκαν. Οι νοσηλείες ασθενών με κοροναϊό είναι πολύ λιγότερες και δεν γεμίζουν ασφυκτικά οι κλινικές των νοσοκομείων.

Αναφορές

- Liu F, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B, Song X, Zhou X. (2020). *Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19*. Journal of Clinical Virology 127. DOI: [10.1016/j.jcv.2020.104370](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370)
- Pink I, Raupach D, Fuge I, Vonberg RP, Hoepfer MM, Welte T, Rademacher J. (2021). *C-creative protein and procalcitonin for antimicrobial in COVID-19*. Infection 49(5): 935-943. DOI: [10.1007/s15010-021-01615-8](https://doi.org/10.1007/s15010-021-01615-8)
- Zhou YZ, Teng XB, Han MF, Shi JF, Li CX, Zhang XH, Hou DY, Yang LL. (2021). *The value of PCT, IL-6, and CRP in the early diagnosis and evaluation of COVID-19*, European Review for Medical and Pharmacological Sciences 25, 1097-1100. DOI: [10.26355/eurrev_202101_24680](https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24680)
- Fialek B, Pruc M, Smereka J, Jas R, Rahnama-Hezavah M, Denegri A, Szarpak A, Jaguszewski MJ, Peacock FW, Szarpak L. (2022). *Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis*, Cardiology Journal, Vol.29 No.5, 751-758. DOI: [10.5603/CJ.a2022.0056](https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0056)
- Nehring SM, Goyal A, Patel BC. (January 2023). *C Reactive Protein*. Ανακτήθηκε από: StatPearls {Internet} NCBI Bookshelf. PMID: 28722873.
- Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. (2015). Βιοχημεία. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, σελ.627.
- Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. (2020). *Procalcitonin levels in COVID-19 patients*. Int J Antimicrob Agents, 56(2):106051. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2020.106051](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106051)
- Chi L, Wang S, Wang X, Yang C, Luo J. (2023 Oct.). *Predictive value of C-reactive protein for disease severity and survival in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis*, Clin Exp Med (6)2001-2008. DOI: [10.1007/s10238-022-00948-4](https://doi.org/10.1007/s10238-022-00948-4)
- Derrick A. Cleland, Ambika P. Eranki. (January 2023). *Procalcitonin*. Ανακτήθηκε από: StatPearls {Internet} NCBI Bookshelf. PMID: 30969616.
- Βαλλιάνου Ν, Κουταλάς Π. (2008). *Προκαλσιτονίνη και λοιμώξεις*. Ανακτήθηκε από: Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 25(5), 602-604.
- Shiferaw B, Bekele E, Kumar K, Boutin A and Friery M. (2016). *The role of procalcitonin as a biomarker in sepsis*. Journal of Infectious Diseases and Epidemiology 2:006. Volume 2, Issue 1. ISSN: 2474-3658.
- Carbonell R, Moreno G, Martin-Loeches I, Bodi M, Rodriguez A. (2023 Jan). *The role of biomarkers in influenza and COVID-19 community-acquired pneumonia in adults*. Antibiotics (Basel), 12;12(1):161. DOI: [10.3390/antibiotics12010161](https://doi.org/10.3390/antibiotics12010161)
- Farhana A, Lappin SL. (January 2023). *Biochemistry, Lactate Dehydrogenase*. Ανακτήθηκε από: StatPearls {Internet} NCBI Bookshelf. PMID: 32491468.
- Fialek B, Pruc M, Smereka J, Jas R, Rahnama-Hezavah M, Denegri A, Szarpak A, Jaguszewski MJ, Peacock FW, Szarpak L. (2022). *Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. Cardiol J. (5):751-758. DOI: [10.5603/CJ.a2022.0056](https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0056)
- Pagani I, Ghezzi S, Alberti S, Poli G, Vicenzi E. (2023). *Origin and evolution of SARS-CoV-2*. European Physical Journal Plus 138:157. DOI: [10.1140/epjp/s13360-023-03719-6](https://doi.org/10.1140/epjp/s13360-023-03719-6)
- Gaviri AZ, Martin RB. (2023). *What do we know about the origin of COVID-19 three years later?* Revista Clinica Espanola 223, 240-243. DOI: [10.1016/j.rceng.2023.02.010](https://doi.org/10.1016/j.rceng.2023.02.010)

Zhukova A, Blassel L, Lemoine F, Morel M, Voznica J and Gascuel O. (2021). *Origin, evolution and global spread of SARS-CoV-2*. Comptes Rendus Biologies, 344, No1, p.57-75. DOI: [10.5802/crbiol.29](https://doi.org/10.5802/crbiol.29)

Huang Y, Zhang Y, Ma L. (2021 May). *Meta-analysis of laboratory results in patients with severe coronavirus disease 2019*. Exp Ther Med.21(5):449. DOI: [10.3892/etm.2021.9877](https://doi.org/10.3892/etm.2021.9877)

Bajic D, Matijasevic J, Andrijevic L, Zaric B, Lalic-Popovic M, Andrijevic I, Todorovic N, Mihajlovic A, Tapavicki B, Ostojic J. (2023 Feb). *Prognostic role of monocyte distribution width, CRP, procalcitonin and lactate as sepsis biomarkers in critically ill COVID-19 patients*. J Clin Med. 2;12(3):1197. DOI: [10.3390/jcm12031197](https://doi.org/10.3390/jcm12031197)

Kojima K, Yoon H, Okishio K, Tsuyuguchi K. (2023 Jan). *Increased lactate dehydrogenase reflects the progression of COVID-19 pneumonia on chest computed tomography and predicts subsequent severe disease*. Sci Rep. 18;13(1):1012. DOI: [10.1038/s41598-023-28201-2](https://doi.org/10.1038/s41598-023-28201-2)