



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

Πτυχιακή Εργασία

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ COVID-19 ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ



Πολυξένη Γιαμαίου
ΑΜ: 62116002

Επιβλέποντες:
Αναστάσιος Κριεμπάρδης, Αν.Καθηγητής, Πα.Δ.Α
Χαρά Γεωργατζάκου, Ακαδημαϊκή Υπότροφος Πα.Δ.Α

Αθήνα, Ιούλιος 2021



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA SCHOOL OF HEALTH AND CARE
SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES
DIVISION OF MEDICAL LABORATORIES**

Diploma Thesis

HEMATOLOGICAL DISORDERS OF COVID-19 DISEASE IN ADULTS AND CHILDREN



Student name and surname: Polyxeni Giamaiou
Registration Number: 62116002

Supervisor name and surname:
Anastasios Kriebardis, Associate Professor
Hara Georgatzakou, Academic Fellow

Athens, July 2021

Πηγή εικόνας εξωφύλλου : (2021). Retrieved 7 July 2021, from <https://eu.usatoday.com/story/news/health/2020/04/16/coronavirus-antibody-blood-tests-reliable-public-health/2981574001/>



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ**

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ COVID-19 ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η πτυχιακή εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΚΡΙΕΜΠΑΡΔΗΣ	Αν.Καθηγητής	
2	ΧΑΡΑ ΓΕΩΡΓΑΤΖΑΚΟΥ	Ακαδ.Υπότροφος	
3	ΕΥΣΤΑΘΙΑ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ	Καθηγήτρια	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Πολυξένη Γιαμαίου του Παναγιώτη , με αριθμό μητρώου 62116002 φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής ΣΕΥΠ του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών , δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής 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».

Ο/Η Δηλών/ούσα

ΠΟΛΥΞΕΝΗ ΓΙΑΜΑΙΟΥ



(Υπογραφή)

Στη Βάσω μου

Σε βάφτισαν Βασιλική. Βασιλική Αγγελή. Κανείς δε σε φώναζε Βασιλική...Βάσω ή καλύτερα Βασούλα. Βασούλα συνοδευμένο από μία κτητική αντωνυμία. Στο κυρία Βάσω δε γυρνούσες. Ο πληθυντικός δε σου ταίριαξε ποτέ. Όλα στον α' ενικό. Ακόμα και για εκείνους που «έπρεπε» να σου μιλάνε στον πληθυντικό . Οικειότητα. Η Βασούλα τους. Η Βασούλα μου . Ένα μεγάλο παιδί.

*Όταν ρώτησα τον παππού τί ήταν μου αποκρίθηκε «θάλασσα»· η γιαγιά αναμφίβολα τα βουνά της . Εσύ ήσουν αερικό. Τώρα που έφυγες μόνο ομίχλη...
...«Να είσαι τόσο πρόσκαιρος και να κάνεις όνειρα τόσο αιώνια»...*

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	<i>i</i>
ABSTRACT	<i>ii</i>
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	<i>iii</i>
ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	<i>v</i>
ΕΝΟΤΗΤΑ 1 : Η ΠΑΝΔΗΜΙΑ ΤΟΥ SARS-CoV-2	1
1.1 ΦΥΛΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΚΑΙ ΔΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΝΕΟΥ ΚΟΡΩΝΑΪΟΥ SARS CoV-2	1
1.1.1 Φυλογενετικά χαρακτηριστικά	1
1.1.2 Δομικά χαρακτηριστικά	1
1.2 Ο ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ Η ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ SARS- CoV -2	5
1.2.1 Ο κύκλος ζωής	5
1.2.2 Η Παθογένεση του ιού	5
1.3 ΟΔΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ	7
1.3.1 Μηχανισμοί μετάδοσης SARS-CoV-2	7
1.3.2 Η συμβολή των παιδιών στη μετάδοση του SARS-CoV-2	8
1.4 ΑΝΟΣΟΑΠΟΚΡΙΣΗ ΞΕΝΙΣΤΗ	9
1.4.1 Γενικά στοιχεία για την ανοσοαπόκριση του ξενιστή στη λοίμωξη COVID-19	9
1.4.2 Παραγωγή κυτταροκινών	10
1.4.3 Ανοσοδιαφυγή	10
1.4.4 T κύτταρα μνήμης	11
1.5 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	12
1.5.1 Εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με COVID-19	12
1.5.2 Εργαστηριακά ευρήματα σε νοσοκομειακούς ασθενείς με COVID-19	12
1.5.3 Εργαστηριακά Ευρήματα σε ασθενείς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας	13
1.5.4 Εργαστηριακά Ευρήματα που συνδέονται με χειρότερη έκβαση ή και θνησιμότητα	13
1.5.5 Εργαστηριακοί βιοδείκτες με κλινική σημασία	15
1.6 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ	16
1.6.1 Γενική συμπτωματολογία ενηλίκων	16
1.6.2 Πολυοργανική Ανεπάρκεια	16
1.6.3 Γενική συμπτωματολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς	20
1.7 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	21
1.7.1 Στρατηγική αντιμετώπισης του ιού	21
1.7.2 Στρατηγική αντιμετώπισης της καταιγίδας κυτταροκίνης	22
1.8 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ	25
1.8.1 Στατιστικά δεδομένα από τον εμβολιασμό κατά της COVID-19 και η σειρά προτεραιότητας στον εμβολιασμό	25
1.8.2 Στρατηγικές ανάπτυξης εμβολίου	26
1.8.3 Σύγκριση εμβολίων	27
1.8.4 Εμβόλια που έχουν εγκριθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση	28
1.8.5 Πιθανές παρενέργειες και αλλεργικές αντιδράσεις από τα mRNA εμβόλια	28

1.8.6 Εμβόλιο κατά της COVID- 19 σε παιδιά	30
ΕΝΟΤΗΤΑ 2 : ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ	31
2.1 ΤΑ ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ ΚΑΙ Η COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ	31
2.1.1 Ο ρόλος των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην άμυνα	31
2.1.2 Οι ομάδες αίματος κατά ABO και η COVID-19 λοίμωξη	32
2.2 ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ – ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ COVID-19.	35
2.2.1 Γλυκόλυση και οξειδωτική βλάβη ερυθρών αιμοσφαιρίων .	35
2.2.2 Λύση ερυθρών αιμοσφαιρίων στην COVID-19 λοίμωξη	37
2.2.3 Υποξία	37
2.2.4 Ανεπάρκεια της Αφυδρογονάσης της 6-Φωσφορικής Γλυκόζης στην COVID-19 λοίμωξη	37
2.2.5 Η Δρεπανοκυτταρική αναιμία στην COVID-19 λοίμωξη	38
2.2.6 Η Θαλασσαιμία στην COVID-19 λοίμωξη	38
2.3 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ .	40
2.3.1 Αναιμία	40
2.3.2 Υπερφερριτιναιμία	42
2.3.3 Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία	44
2.4 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ COVID-19	46
ΕΝΟΤΗΤΑ 3 : ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ	47
3.1 ΤΑ ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ ΚΑΙ Η COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ	47
3.1.1 Ο ρόλος των λευκών αιμοσφαιρίων στην άμυνα έναντι στον SARS-CoV-2	47
3.1.2 Ανοσοπαθολογία	48
3.1.3 Σύνδρομο καταγίδα κυτοκίνης	48
3.2 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΣΤΗΝ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ	51
3.3 ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ	55
3.3.1 Λευκοκυττάρωση	55
3.3.2 Ουδετεροφιλία	56
3.3.3 Ηωσινοπενία	56
3.3.4 Λεμφοπενία	56
3.4 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ COVID-19	60
ΕΝΟΤΗΤΑ 4 : ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ	61
4.1 ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	61
4.1.1 Συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικών διαταραχών	61
4.1.2 Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη	63
4.2 ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ	65
4.2.1 Συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών επιπλοκών	65
4.2.2 Παράγοντες κίνδυνου που αυξάνουν την πιθανότητα θρόμβωσης	66

4.2.3 Μακροθρόμβωση	67
4.2.4 Μικροθρόμβωση	67
4.2.5 Θρομβοπροφύλαξη	68
4.3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ – ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	69
4.3.1 Απορυθμισμένο σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης RAAS	69
4.3.2 Απορυθμισμένη ανοσολογική απόκριση	71
4.3.3 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων	73
4.4 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ	75
4.4.1 Θρομβοπενία	75
4.4.2 Άλλοι παράγοντες	79
4.4.3 Μορφολογικές διαταραχές	81
4.5 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΚΑΙ Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ COVID-19	82
ΕΝΟΤΗΤΑ 5 : Η ΑΥΤΟΝΟΣΙΑ ΣΤΗΝ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ	83
5.1 Η ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ	83
5.1.1 Εισαγωγή	83
5.1.2 Πιθανοί μηχανισμοί	83
5.1.3 Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίων και αυτοάνοση κυτταροπενία	84
5.1.4 Guillain-Barré σύνδρομο	84
5.1.5 Νόσος Kawasaki	84
5.2 Η ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ	86
5.2.1 Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά (MIS-C) ΜΕ COVID -19	86
5.3 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΠΟΛΥΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ ΝΟΣΟΥ KAWASAKI	88
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	90
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	93

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1: Οι πρωτεΐνες του ιού και ο πιθανός τους ρόλος [1]	4
Πίνακας 2: Τα στάδια της COVID-19 λοίμωξης [10].	6
Πίνακας 3 : Σύγκριση βιοδεικτών σε ασθενείς και υγιείς πληθυσμούς [38].	12
Πίνακας 4 : Εργαστηριακά ευρήματα που σχετίζονται με χειρότερη έκβαση της λοίμωξης COVID-19 [38]	13
Πίνακας 5 : Σύγκριση δεικτών σε επιζώντες και μη επιζώντες στη λοίμωξη COVID-19 [44].	14
Πίνακας 6 : Βιοδείκτες και η κλινική τους σημασία [45]	15
Πίνακας 7 : Αιματολογικές και ανοσολογικές διαταραχές στην COVID-19 λοίμωξη. Εργαστηριακά ευρήματα και κλινικές εκδηλώσεις [50].	17
Πίνακας 8 : Διαταραχές στην COVID-19 λοίμωξη και κλινικές εκδηλώσεις στα συστήματα οργάνων [50].	18
Πίνακας 9 : Σύνοψη αντιικών φαρμάκων που ερευνήθηκαν για τη θεραπεία του COVID-19 σε κλινικές δοκιμές ή in vitro μελέτες. Ο μηχανισμός δράσης τους και η προτεινόμενη δοσολογία [64].	24
Πίνακας 10 : Η πορεία του εμβολιασμού μέχρι τις 07/05/2021 στην Ελλάδα , αλλά και παγκοσμίως [66].	25
Πίνακας 11 : Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα διαφορετικών εμβολίων [72].	28
Πίνακας 12 : Εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης αλλεργίας στην πρώτη και δεύτερη δόση των εμβολίων [80]	30
Πίνακας 13 : Αιτές αναιμίας στην COVID-19 λοίμωξη [127].	41
Πίνακας 14 : Τα κύρια κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με υπερφερριτιναιμικά σύνδρομα και COVID-19 (137)	43
Πίνακας 15 : Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία θερμού και ψυχρού τύπου	45
Πίνακας 16 : Οι κυτταροκίνες που εμφανίζονται στην COVID-19 λοίμωξη ανά στάδιο, τα συμπτώματα και η λεμφοπενία που το συνοδεύουν [87].	50
Πίνακας 17 : Ποσοτικές αιματολογικές διαταραχές λευκών αιμοσφαιρίων.	55
Πίνακας 18 : Μέτρηση λεμφοκυττάρων σε θετικούς ασθενείς για COVID-19 και ο αντίκτυπος της λεμφοπενίας [173].	57
Πίνακας 19 : Εργαστηριακά ευρήματα αιμοπεταλίων σε ασθενείς με COVID-19 [200]	76
Πίνακας 20 : Παράμετροι σχετικές με την πήξη στην COVID-19 λοίμωξη [213].	80
Πίνακας 21: Αυτοάνοσα νοσήματα στην COVID-19 λοίμωξη [214]	83
Πίνακας 22 : Σύγκριση MIS-C και KD [224]	89

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1: Το χρονολόγιο της COVID-19 λοίμωξης [1]	viii
Εικόνα 2 : Τα φυλογενετικά χαρακτηριστικά του ιού SARS-CoV-2 [5] .9	1
Εικόνα 3: Τρόποι μετάδοσης SARS-CoV-2 . Οι συνεχόμενες γραμμές δείχνουν τη μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο , ενώ οι διακεκομμένες γραμμές δείχνουν την πιθανότητα μετάδοσης με τρόπους που δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμα [4]	8
Εικόνα 4 : Η ανοσολογική απόκριση του ξενιστή κατά τη μόλυνση με τον SARS-CoV-2 [26].	10
Εικόνα 5 : Η αύξηση του ιικού του φορτίου οδηγεί σε διάφορες επιδράσεις στα ζωτικά όργανα μέσω του ACE2 υποδοχέα [14]	19
Εικόνα 6 : Πώς επηρεάζεται η COVID-19 λοίμωξη από τις ομάδες αίματος ABO; [97].....	34
Εικόνα 7 : Επίχρισμα αίματος ανήλικου - μελέτη περίπτωσης [107]	36
Εικόνα 8 : Κλινικές εκδηλώσεις και εργαστηριακά ευρήματα του CSS στην COVID-19 λοίμωξη [152].	49
Εικόνα 9 : Οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται στην COVID-19 [157]	49
Εικόνα 10 : Δίκτυο κυτταροκινών [152].	50
Εικόνα 11: Μορφολογικές διαταραχές κοκκιοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στην COVID-19 λοίμωξη [162].	53
Εικόνα 12 : Μορφολογικές διαταραχές λευκών αιμοσφαιρίων στην COVID-19 λοίμωξη [162]	54
Εικόνα 13: Μηχανισμός επαγωγής λεμφοπενίας [175].	59
Εικόνα 14: Απορυθμισμένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης -αλδοστρεόνης στην COVID-19 λοίμωξη [196].	70
Εικόνα 15: Μηχανισμός σχηματισμού θρόμβου στην COVID-19 λοίμωξη [184].	71
Εικόνα 16: Απεικόνιση της απορυθμισμένης ανοσολογικής απόκρισης και θρόμβωσης στην COVID-19 λοίμωξη [5]	73
Εικόνα 17: Πιθανοί μηχανισμοί θρόμβωσης στην COVID-19 λοίμωξη [182]	74
Εικόνα 18 : Πιθανοί μηχανισμοί θρομβοπενίας στην COVID-19 λοίμωξη [207].	77
Εικόνα 19 : Μορφολογικές διαταραχές αιμοπεταλίων στην COVID-19 λοίμωξη [160].	81
Εικόνα 20 : Μηχανισμός ανάπτυξης MIS-C [222].	87

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τρέχουσα πανδημία της COVID-19 λοίμωξης προκλήθηκε από τον ιό SARS-CoV-2 και μέχρι σήμερα (Ιούλιος 2021) ,έχουν καταγραφεί 183.551.119 κρούσματα και 3.973.942 θάνατοι παγκοσμίως. Η πορεία και η έκβαση της νόσου διαφέρουν μεταξύ των ασθενών και τα συμπτώματα ποικίλλουν .Μολονότι πρόκειται για νόσο που εκδηλώνεται κυρίως στο αναπνευστικό σύστημα , τα δεδομένα αποδεικνύουν ότι πρόκειται για πολυσυστηματική νόσο που προσβάλλει μεταξύ άλλων το αιμοποιητικό και αγγειακό σύστημα . Η λοίμωξη COVID-19 έχει σημαντική επίδραση στο αιμοποιητικό σύστημα , αλλά και στην αιμόσταση . Συχνά εργαστηριακά ευρήματα είναι η λεμφοπενία (χαμηλός αριθμός λεμφοκυττάρων) και η μείωση του λόγου λεμφοκυττάρων/λευκοκυττάρων , δύο παράμετροι με προγνωστική αξία για την εξέλιξη της νόσου. Η θρομβοπενία (μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων) χαρακτηρίζει την COVID-19 λοίμωξη , ενώ η υπερπηκτικότητα είναι πιο συνηθισμένη στους νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Οι διαταραχές της πήξης και το υψηλό ποσοστό των θρομβωτικών επεισοδίων είναι οι πιο επικίνδυνες αιματολογικές διαταραχές και γι' αυτό το λόγο προτείνεται η προληπτική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Πτώση της αιμοσφαιρίνης παρατηρείται σε βαριές μορφές της νόσου και αποδίδεται στη δράση των κυτταροκινών. Άλλες αιματολογικές διαταραχές είναι η συστηματική υπερφλεγμονώδης κατάσταση που μοιάζει με δευτεροπαθή αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση , η θρομβωτική διαταραχή που μοιάζει με Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ), αλλά και το Πολυσυστηματικό υπερφλεγμονώδες σύνδρομο (MIS-C -Multisystem inflammatory syndrome in children) που μοιάζει με τη νόσο Kawasaki και επηρεάζει τα παιδιά .

Συμπερασματικά, απαιτείται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της νόσου . Στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία αναλύονται οι παραπάνω, καθώς και άλλες αιματολογικές διαταραχές που προκύπτουν στην COVID-19 λοίμωξη .

ABSTRACT

The current pandemic of COVID-19 infection was caused by the SARS-CoV-2 virus, and more than 183.551.119 cases and 3.973.942 deaths have been recorded worldwide until today (July 2021). The outcome of the disease and the symptoms vary between patients. Although the involvement of the lower respiratory track accounts for most of the morbidity and mortality seen, the virus affects several organ systems, such as the hematopoietic and vascular systems. COVID-19 infection has a significant effect on the hematopoietic system and on hemostasis. Lymphopenia, leukopenia, thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation, and a prothrombotic state, are common manifestations of COVID-19 and have important prognostic implications. Lymphopenia (low lymphocyte count) and a decrease in the lymphocyte/white blood cell ratio are common laboratory findings. These two parameters have a prognostic value for the disease progression. Thrombocytopenia (reduction in platelet count) is also a common finding, while hypercoagulability has been found in hospitalized patients. Coagulation disorders and thrombotic events are the most dangerous hematological manifestations and that is the reason why anticoagulant treatment has been suggested. Decreased hemoglobin is observed in severe COVID-19 cases due to cytokine release. Moreover, the systemic inflammatory response syndrome which resembles the Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis SHLH, thrombotic disorders which resemble the Disseminated intravascular coagulation, and the Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), have been reported.

In conclusion, a close monitoring of hematological parameters, during the disease, is required. At this bachelor's thesis, the above and other more hematological manifestations resulting from COVID-19 infection, are presented.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Covid-19 λοίμωξη έχει αναμφίβολα επηρεάσει όλους τους τομείς της ανθρώπινης ζωής και δραστηριότητας. Σκοπός της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας είναι να εξετάσει τις αιματολογικές διαταραχές που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της λοίμωξης στους ενήλικες, αλλά και στα παιδιά .

Στην **πρώτη ενότητα** γίνεται μία εκτενής αναφορά στην πανδημία του SARS-CoV-2 . Συγκεκριμένα, περιγράφονται τα δομικά και φυλογενετικά χαρακτηριστικά του, ο κύκλος ζωής και η παθογένεσή του και οι πιθανοί οδοί μετάδοσης . Είναι γεγονός ότι κεντρικό ρόλο στην εξάπλωση του κορωνοϊού έχουν τα ασυμπτωματικά άτομα, δηλαδή μολυσμένα άτομα που δεν έχουν εμφανίσει συμπτώματα ,καθώς και ότι κυριαρχεί η μετάδοση μέσω των αναπνευστικών σταγονιδίων και της έμμεσης επαφής . Η περίοδος επώασης του ιού είναι 2-14 ημέρες . Στο διάστημα αυτό αρχίζει η ανοσοαπόκριση του ξενιστή με σημείο κλειδί για την εξέλιξη της νόσου , την παραγωγή κυτταροκινών . Σε όλη τη διάρκεια της λοίμωξης, πολύ σημαντική είναι η στενή παρακολούθηση των εργαστηριακών ευρημάτων του ασθενή , αφού υπάρχουν βιοδείκτες που συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση της νόσου. Οι θεραπευτικές επιλογές που παρουσιάζονται διαφέρουν ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενούς , ενώ πολύ σημαντική είναι η κλασματοποίηση του πλάσματος των αναρρωθέντων ασθενών για θεραπευτικούς σκοπούς . Τέλος, γίνεται μία αναφορά στον εμβολιασμό , στα στατιστικά στοιχεία από της έως τώρα πορεία του , στη σύγκριση των επιμέρους ειδών εμβολίων , καθώς επίσης και στις πιθανές παρενέργειές τους.

Η **δεύτερη ενότητα** αναλύει τις αιματολογικές διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων που προκύπτουν από τη λοίμωξη με κορωνοϊό. Ύστερα από τη μελέτη έγκυρης βιβλιογραφίας, διεξάγεται το συμπέρασμα ότι τα άτομα ομάδας αίματος A κατά ABO έχουν περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν, ενώ στα άτομα ομάδας O υπάρχει μια προστατευτική δράση έναντι του SARS-CoV-2. Ακολουθεί μια περιγραφή των πιθανών μηχανισμών που οδηγούν σε διαταραχή των ερυθρών αιμοσφαιρίων , ενώ στην τελευταία υπό-ενότητα γίνεται η περιγραφή των τριών αιματολογικών διαταραχών που έχουν περιγράψει στη COVID-19 λοίμωξη. Αυτές είναι η σιδηροπενική αναιμία, η υπερφερριτιναιμία και η Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία.

Η **τρίτη ενότητα** αναφέρεται στις ποιοτικές και ποσοτικές αιματολογικές διαταραχές των λευκών αιμοσφαιρίων. Η ψευδο-Pelger Huet ανωμαλία , η στροφή προς τα αριστερά κ.α. αποτελούν τις μορφολογικές διαταραχές των κυττάρων , οι οποίες παρουσιάζονται με αντίστοιχες εικόνες. Η πιο συχνή ποσοτική διαταραχή είναι η λεμφοπενία (Τ,Β,NK κύτταρα) , ενώ ακολουθεί η μείωση των ηωσινόφιλων και η αύξηση των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων .

Στην **τέταρτη ενότητα** παρουσιάζονται στατιστικά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι τα θρομβωτικά επεισόδια είναι πιο συχνά από τα αιμορραγικά στην COVID-19 λοίμωξη . Ειδικότερα, τα κυρίαρχα θρομβωτικά επεισόδια είναι τα φλεβικά και ιδίως η πνευμονική εμβολή και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση . Ενδιαφέρον είναι ότι στη σοβαρή μορφή της λοίμωξης , καταστάσεις όπως η παράταση των χρόνων προθρομβίνης και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης ,με την ταυτόχρονη αύξηση των προϊόντων αποδομής ινώδους/ινωδογόνου (FDP's) και των προϊόντων αποδομής ινώδους (D-dimers), υποδηλώνουν την ύπαρξη Διάχυτης Ενδοαγγειακής Πήξης. Στη συνέχεια, αναφέρονται οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης και οι πιθανοί μηχανισμοί δημιουργίας θρομβωτικών επεισοδίων. Η ενότητα κλίνει με την διερεύνηση της θρομβοπενίας και των παραμέτρων που σχετίζονται με την πήξη στην COVID-19 λοίμωξη.

Στην **πέμπτη και τελευταία ενότητα** γίνεται λόγος για την αυτοανοσία στην ίωση. Μολονότι τα παιδιά θεωρούνται ο πληθυσμός με το λιγότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών συμπτωμάτων της λοίμωξης , υπάρχει μια κρίσιμη εξέλιξη . Πρόκειται για ένα υπερφλεγμονώδες σύνδρομο που παρατηρήθηκε στα μέσα Απριλίου 2020, με συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της άτυπης νόσου Kawasaki (Kawasaki-like disease) ή με τοξική καταπληξία (Toxic Shock Syndrome -TSS). Η επιστημονική κοινότητα δίνει την ονομασία *Παιδιατρικό Υπερφλεγμονώδες Σύνδρομο MIS-C* , το οποίο προκαλείται από τον SARS-CoV-2, προσβάλλει πολλαπλά όργανα, παρατηρείται 2-4 εβδομάδες μετά τη μόλυνση με τον ιό και μιμείται τη νόσο Kawasaki .

Τέλος, σε κάθε ενότητα γίνεται ξεχωριστή αναφορά στις αιματολογικές διαταραχές των παιδιατρικών ασθενών με COVID-19 λοίμωξη.

ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Οι κορωναϊοί ανακαλύφθηκαν τη δεκαετία του '60 και αποτελούν μεγάλη οικογένεια RNA-ίων με περίβλημα. Ορισμένοι κορωνοϊοί προκαλούν νόσο στον άνθρωπο και άλλοι κυκλοφορούν μόνο μεταξύ θηλαστικών και πτηνών (καμήλα, αγελάδες, γάτες, νυχτερίδες κ.α.). Όλοι προκαλούν αναπνευστικά, εντερικά, ηπατικά και νευρολογικά νοσήματα. Μέχρι τώρα έχουν αναγνωρισθεί **7 στελέχη** ανθρωπείων κορωνοϊών. Οι τέσσερις είναι οι επικρατέστεροι και συνήθως προκαλούν συμπτώματα κοινού κρυολογήματος. Οι τρεις νέοι προκαλούν επιδημίες και είναι ο **SARS-CoV**, ο **MERS-CoV** και ο **SARS-CoV-2** που προκαλεί την COVID-19 λοίμωξη. Τα τρία νεότερα είναι ζωνοσογόνα στελέχη που έχουν συνδεθεί με θανατηφόρα νοσήματα στον άνθρωπο. Ο SARS-CoV ήταν ο αιτιολογικός παράγοντας των εστιών σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (Severe Acute Respiratory Syndrome) που το 2002 παρουσιάστηκε στην επαρχία Guangdong της Κίνας, ενώ ο MERS-CoV ήταν ο αιτιολογικός παράγοντας που ευθυνόταν για τις εστίες σοβαρών αναπνευστικών νοσημάτων του 2012 στην Μέση Ανατολή (Middle East Respiratory Syndrome). Ο (SARS-CoV-2) είναι ο νέος ιός που προκαλεί τη νόσο COVID-19 ^[1].

Στα **τέλη Δεκεμβρίου του 2019**, η πόλη Wuhan της επαρχίας Hubei στην Κίνα, ανέφερε πολλά περιστατικά με ανεξήγητη πνευμονία ^[2]. Παρόμοια με τους ασθενείς των λοιμώξεων SARS-CoV και MERS, αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν συμπτώματα ιογενούς πνευμονίας, με πυρετό, βήχα και δυσφορία. Σε σοβαρές περιπτώσεις αναφέρθηκαν συμπτώματα δύσπνοιας και πνευμονικής διήθησης ^[3].

Τα πρώτα 27 περιστατικά ασθενών που νοσηλεύτηκαν είχαν αλληλεπίδραση με την χονδρική αγορά θαλασσινών Huanan, στην Wuhan, η οποία εμπορεύεται νεκρά θαλασσινά, αλλά και έμβια ζώα, όπως πουλερικά και άγρια ζώα. Ως εκ τούτου, θεωρήθηκε ότι ο SARS-CoV-2 μεταδόθηκε στους ανθρώπους από τη συγκεκριμένη αγορά και έπειτα εξαπλώθηκε ραγδαία σε όλον τον κόσμο. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η πηγή του 7^{ου} στελέχους ήταν η νυχτερίδα ^[4] και ότι μεταδόθηκε στον άνθρωπο μέσω γενετικού ανασυνδυασμού υφιστάμενων στελεχών CoV νυχτερίδας. Η μετάδοση έγινε είτε άμεσα από τη νυχτερίδα είτε έμμεσα με ενδιάμεσο ξενιστή ^[5].

Η λεπτομερής ανάλυση των δεδομένων αλληλουχίας πρωτεΐνης έδειξε επίσης την πιθανότητα να έδρασαν σαν ενδιάμεσοι ξενιστές οι μυρμιγκοφάγοι, οι χελώνες και τα φίδια, λόγω της παρουσίας υποδοχέων ACE2 σε αυτά τα ζώα ^[6].

ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΟ ΤΗΣ COVID 19 ΛΟΙΜΩΞΗΣ

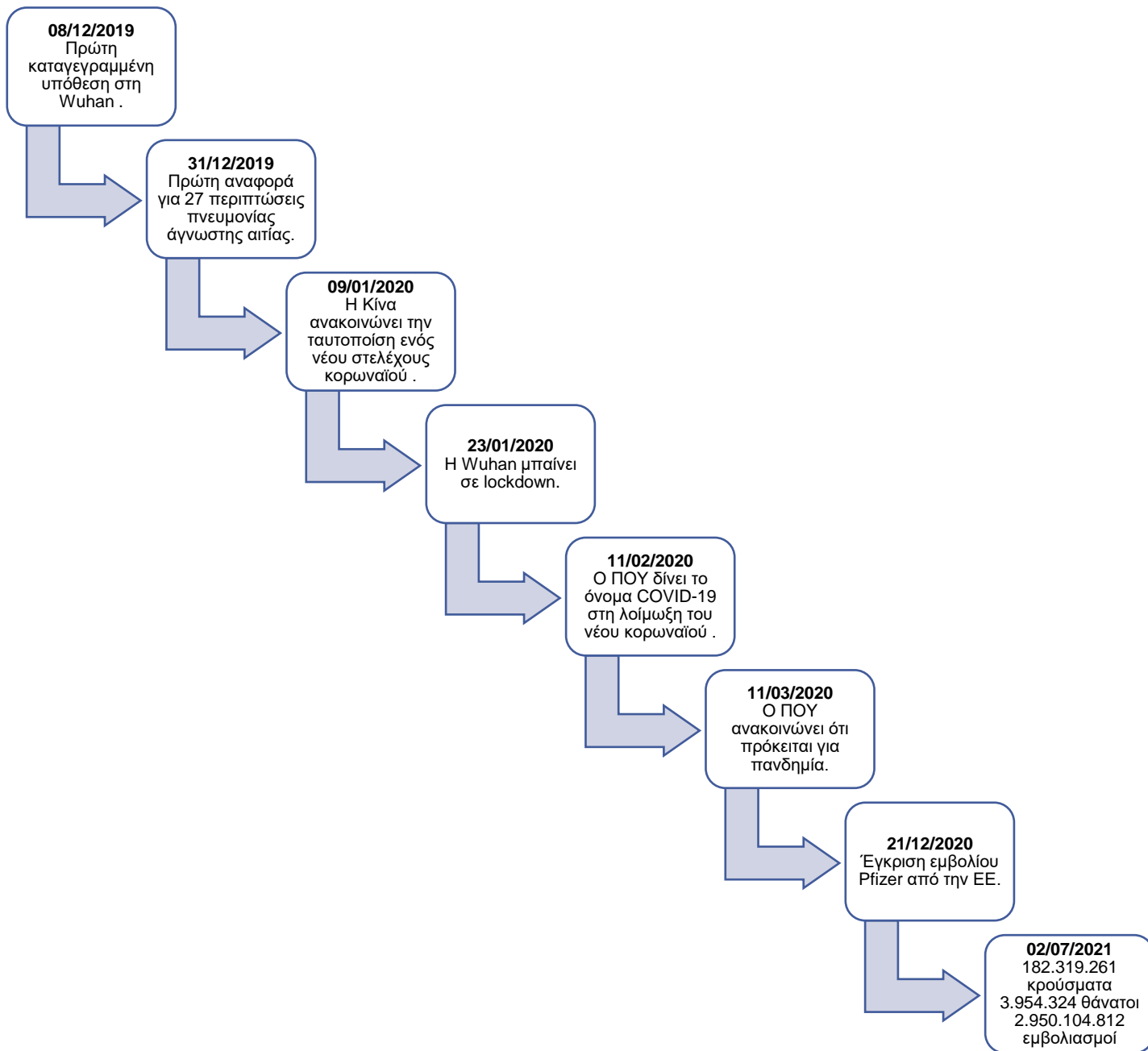
Η πρώτη γνωστή περίπτωση καταγράφηκε στις **08/01/2019** στην Κίνα και στις **31/12/2019** η Δημόσια Επιτροπή Υγείας της Wuhan ενημέρωσε τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για το ξέσπασμα της επιδημίας (7) . Μέσω της αλληλούχισης RNA και της απομόνωσης του ιού από τα βρογχοκυψελιδικά δείγματα διαπιστώθηκε ότι το παθογόνο αίτιο της αναδυόμενης νόσου είναι ένας νέος βήτα-κορωναϊός . Αργότερα, βεβαιώθηκε η μετάδοση του ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο . Τα ταξίδια που έγιναν για τον εορτασμό του νέου έτους , βοήθησαν στην εξάπλωσή του , η οποία ήταν τόσο γρήγορη που μέσα σε λίγες ημέρες είχε διαδοθεί σε 34 επαρχίες της Κίνας. Στις **30/01/2020** ο ΠΟΥ ανακοίνωσε ότι πρόκειται για έκτακτη ανάγκη , διεθνούς ανησυχίας για τη δημόσια υγεία και μέχρι τις αρχές Μαρτίου είχε γίνει αντιληπτό ότι πρόκειται για Πανδημία . **Έως τα τέλη του 2020**, ο ιός είχε εξαπλωθεί σε 216 χώρες και περιοχές στις 6 ηπείρους και μέχρι τον **Μάιο του 2021** έχουν καταγραφεί περισσότερα από 160 εκατομμύρια κρούσματα και παραπάνω από 3 εκ θάνατοι [1] .

Η ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ

- **Στις 21 Δεκεμβρίου 2020**, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή χορήγησε υπό όρους άδεια κυκλοφορίας για το εμβόλιο κατά της COVID-19 που ανέπτυξε η εταιρεία BioNTech-Pfizer, το οποίο γίνεται έτσι το πρώτο εμβόλιο κατά της COVID-19 που εγκρίνεται στην ΕΕ.
- **Έως τον Φεβρουάριο του 2021**, έχουν υπάρξει 299 υποψήφια εμβόλια, 223 βρίσκονται σε προκλινικές έρευνες, 72 υποψήφια εμβόλια βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων 21 σε κλινικές δοκιμές Φάσης I, 25 σε κλινικές δοκιμές Φάσης I – II, 6 σε κλινικές δοκιμές Φάσης II και 20 σε κλινικές δοκιμές Φάσης III. Οι δοκιμές για τέσσερις άλλες υποψηφιότητες τερματίστηκαν[2]. Στις ενδιάμεσες αναλύσεις κλινικής δοκιμής Φάσης III, αρκετά εμβόλια COVID-19 καταγράφουν αποτελεσματικότητα έως και 95% στην πρόληψη συμπτωματικών λοιμώξεων COVID-19. **Μέχρι τον Μάρτιο του 2021**, δέκα εμβόλια έχουν εγκριθεί από τουλάχιστον μία εθνική ρυθμιστική αρχή για δημόσια χρήση: δύο εμβόλια RNA (το εμβόλιο Pfizer-BioNTech και το εμβόλιο Moderna), τρία συμβατικά αδρανοποιημένα εμβόλια (BBIBP-CorV, Covaxin και CoronaVac), τέσσερα εμβόλια ιικού φορέα (Sputnik V, το εμβόλιο Oxford-AstraZeneca, Convidicea και το εμβόλιο Johnson & Johnson) και ένα εμβόλιο πεπτιδίου (EpiVacCorona) .

- **Έως σήμερα (Ιούλιος 2021)** , στην Ελλάδα έχουν πραγματοποιηθεί 3.917.016 ολοκληρωμένοι εμβολιασμοί , ενώ αρχίζουν οι συζητήσεις για τον εμβολιασμό παιδιών και εφήβων . Οι μελέτες δείχνουν ότι τα εμβόλια έναντι του ιού Sars-Cov-2 είναι ασφαλή και αποτελεσματικά σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες , ενώ το εμβόλιο Pfizer COVID-19 mRNA έχει εγκριθεί για άτομα ηλικίας 12 ετών και άνω

[8] .



Εικόνα 1: Το χρονολόγιο της COVID-19 λοίμωξης [1] .

ΕΝΟΤΗΤΑ 1 : Η ΠΑΝΔΗΜΙΑ ΤΟΥ SARS-CoV-2

1.1 ΦΥΛΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΚΑΙ ΔΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΝΕΟΥ ΚΟΡΩΝΑΪΟΥ SARS CoV-2

1.1.1 Φυλογενετικά χαρακτηριστικά

Οι κορωναϊοί CoVs είναι μία μεγάλη οικογένεια ιών που επηρεάζουν το αναπνευστικό σύστημα και προκαλούν συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης και του κοινού κρυολογήματος. Το όνομά τους προέρχεται από την παρουσία προεξοχών που μοιάζουν με στέμμα, ή αλλιώς κορώνη στην επιφάνεια του ελύτρου τους. Με βάση τη φυλογενετική σχέση και την οργάνωση του γονιδιώματός τους έχουμε :

- α-CoV
- β-CoV
- γ-CoV
- δ—CoV [1].

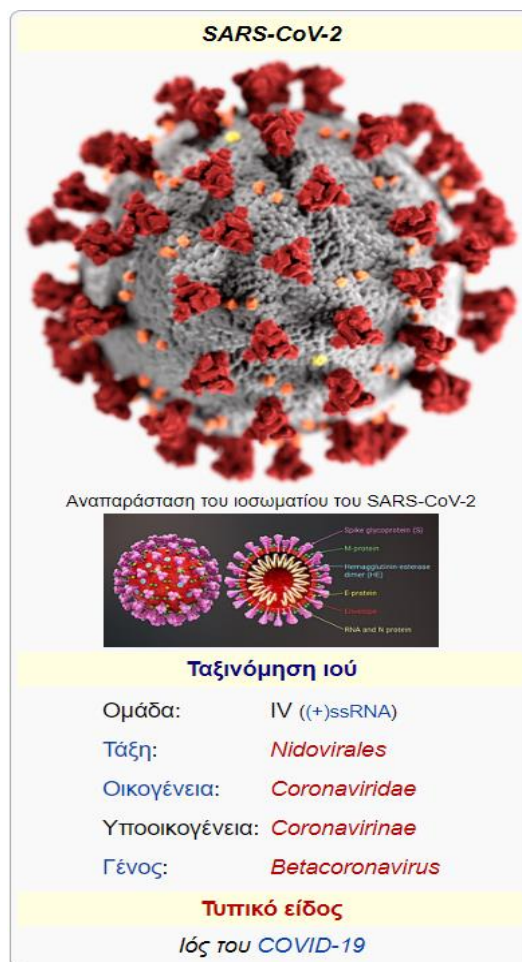
Οι α και οι β μολύνουν θηλαστικά (νυχτερίδες, βοοειδή, κατοικίδια ζώα και ανθρώπους), ενώ οι γ και οι δ κυρίως πτηνά και σπανιότερα θηλαστικά [2].

Ο νέος κορωναϊός SARS-CoV-2 ανήκει στην υποοικογένεια Orthocoronavirinae της οικογένειας Coronaviridae και στο γένος των Βήτα-Κορωναϊών [3].

1.1.2 Δομικά χαρακτηριστικά

Είναι σφαιρικοί ιοί με έλυτρο και φέρουν ως γονιδίωμα ένα μονόκλωνο RNA θετικής(+)

πολικότητας. Το γονιδίωμά τους είναι εξαιρετικά μεγάλο και περιλαμβάνει 14 ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης – ORFs(Open Reading Frames) . Από αυτά, τα 2/3 κωδικοποιούν 16 μη δομικές πρωτεΐνες : NSPs 1-16 (Non Structural Proteins) και το υπόλοιπο 1/3 κωδικοποιεί 9 βοηθητικές πρωτεΐνες και 4 δομικές γνωστές ως πρωτεΐνες S (ακίδα), E (φάκελος), M (μεμβράνη) και N (νουκλεοκαψίδιο) [4].



Εικόνα 2 : Τα φυλογενετικά χαρακτηριστικά του ιού SARS-CoV-2 [5] .9

Παρακάτω παρατίθενται οι πρωτεΐνες του νέου στελέχους κορωναϊού καθώς και οι ρόλοι τους :

ΠΡΩΤΕΪΝΗ	ΡΟΛΟΣ
<i>NSP1</i>	Αναστέλλει την φυσική ανοσία. Αυξάνει την παραγωγή φλεγμονωδών χημειοκινών .
<i>NSP2</i>	Ενεργεί ως προσαρμογέας για την NSP3.
<i>PLpro/NSP3</i>	Αλληλοεπιδρά με τις NSP4 και NSP6 για να σχηματίσει ένα σύμπλοκο το οποίο θα μπλοκάρει την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή .
<i>NSP4</i>	Αλληλοεπιδρά με τις NSP3 και NSP6 και αγκυρώνει το σύμπλοκο αναπαραγωγής σε κυστίδια διπλής μεμβράνης.
<i>NSP5/3CLPro</i>	Προκαλεί διάσπαση των ιικών πρωτεϊνών.
<i>NSP6</i>	Αλληλοεπιδρά με τις NSP3 και NSP4 και περιορίζει την εξάπλωση του αυτοφαγосώματος και την αποδόμηση του λυσοσώματος .
<i>NSP7/πριμάση</i>	Σχηματίζει το σύμπλοκο πριμάσης- (Nsp7/8/12) ως μέρος του συμπλέγματος αναπαραγωγής. Μπορεί να εκτελέσει τόσο de novo εκκίνηση όσο και επέκταση εκκινητή.
<i>NSP8/πριμάση</i>	Αλληλοεπιδρά με το παραπάνω σύμπλοκο για να σχηματίσουν το σύμπλοκο RNA μεταγραφάση- αντιγραφάση και να σταθεροποιήσουν τις περιοχές NSP12 που εμπλέκονται στη σύνδεση RNA .
<i>NSP9 /πρωτεΐνη δέσμευσης RNA</i>	Αλληλοεπιδρά με το σύμπλεγμα αναπαραγωγής (NSP 7 / 8/12) .

<i>NSP10</i>	Αλληλοεπιδρά με το NSP16, το οποίο απαιτείται για αναπαραγωγή. Διεγείρει τη δραστηριότητα της NSP16 μεθυλοτρανσφεράσης. Αλληλοεπιδρά με το Nsp14, διευκολύνοντας έτσι δραστηριότητες εξορριβονουκλεάσης και μεθυλτρανσφεράσης.
<i>NSP12 (RNA εξαρτώμενη πολυμεράση)</i>	Αλληλοεπιδρά με το NSP7/8 για να σχηματίσει ένα σύμπλοκο RNA-μεταγραφάσης-αντιγραφάσης .
<i>NSP13/NTPase/ελικάση</i>	Ξεκινά την κάλυψη του ιικού mRNA (μαζί με Nsp14 και Nsp16) και εγκαθιστά τη δομή του καλύμματος στο ιικό mRNA.
<i>Μεθυλοτρανσφεράση – εξωριβονουκλεάση/ NSP14</i>	Επιδιορθώνει τα λάθη που συμβαίνουν κατά την αντιγραφή .
<i>ενδορινοβουκλεάση/NSP15</i>	Είναι απαραίτητο για την σύνθεση του ιικού RNA.
<i>2' -Ο-μεθυλοτρανσφεράση/ NSP16</i>	Σχηματίζει ένα σύμπλοκο με τη NSP10. Εμπλέκεται στη μεθυλίωση της S-αδενοσυλ-L-μεθειονίνης του mRNA.
<i>NSP11</i>	Μικρό πεπτιδίο άγνωστης λειτουργίας .
<i>Πρωτεΐνη S</i>	Δεσμεύει τον υποδοχέα ACE2 στα κύτταρα του ξενιστή και ξεκινάει τη σύντηξη του ιού με τη μεμβράνη του κυττάρου ξενιστή .
<i>Πρωτεΐνη E</i>	Είναι μία πλούσια σε βαλίνη και λευκίνη πρωτεΐνη της μεμβράνης , απαραίτητη για την συναρμολόγηση του ιού . Οι S,M,E αποτελούν τις πρωτεΐνες του ελύτρου .
<i>Πρωτεΐνη M</i>	Διατηρεί το σχήμα του ιού και εμπλέκεται στη συναρμολόγηση του. Μαζί με την E

	βοηθούν στην είσοδο του ιού και στην αναπαραγωγή του .
<i>Πρωτεΐνη N</i>	Σε συνεργασία με το ιικό RNA σχηματίζει ένα νουκλεοκαψίδιο το οποίο διατηρεί τη δομή του γονιδιώματος μέσα στο έλυτρο .
<i>ORF3a</i>	Εμπλέκεται στη διακίνηση των πρωτεϊνών S και στην απόπτωση.
<i>ORF3b</i>	Αναστέλλει την δραστηριότητα των ιντερφερονών .
<i>ORF6</i>	Ανταγωνιστής της ιντερφερόνης I.
<i>ORF7a</i>	Εμπλέκεται στην απόπτωση .
<i>ORFF9b</i>	Περιορίζει τις αποκρίσεις του ξενιστή .
<i>ORF8</i>	
<i>ORF9c</i>	
<i>ORF10</i>	
<i>ORF7b</i>	Άγνωστη λειτουργία

Πίνακας 1: Οι πρωτεΐνες του ιού και ο πιθανός τους ρόλος [1] .

1.2 Ο ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ Η ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ SARS-CoV-2

1.2.1 Ο κύκλος ζωής

Ο κύκλος ζωής του ιού ξεκινά με τη δέσμευση της πρωτεΐνης S του ελύτρου, στον υποδοχέα της, το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2-ACE2. Η αποτελεσματική είσοδος του ιού στα κύτταρα του ξενιστή εξαρτάται από την επιφανειακή πρωτεάση σερίνης 2 (TMPRSS2) και από την L-καθεψίνη [4]. Μετά την είσοδο, το RNA υπόκειται στην άμεση μετάφραση δύο μεγάλων ανοιχτών πλαισίων ανάγνωσης, των ORF1a και ORF1b. Οι παραγόμενες πολυπρωτεΐνες pp1a και pp1ab υποβάλλονται σε μετα-μεταφραστική επεξεργασία στις μη δομικές πρωτεΐνες (nsps) που σχηματίζουν το σύμπλοκο αντιγραφής και μεταγραφής του ιού [6]. Επειδή το ιικό RNA είναι θετικό μπορεί να εισέλθει απευθείας στον κύκλο αντιγραφής και μεταγραφής [1].

- Η αντιγραφή ξεκινά σε μεμβρανικά κυστίδια που προκαλούνται από ιούς (DMVs) που προέρχονται από το ενδοπλασματικό δίκτυο (ER). Εδώ, ο θετικός κλώνος γονιδιώματος χρησιμεύει ως πρότυπο για τη σύνθεση του αρνητικού κλώνου RNA και του υπογονιδιωματικού RNA (sgRNA).
- Η μετάφραση του sgRNA έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή τόσο δομικών όσο και βοηθητικών πρωτεϊνών που εισάγονται στο ενδιάμεσο διαμέρισμα ενδοπλασματικού δικτύου ER-Golgi (ERGIC) για τη συναρμολόγηση του ιικού σωματιδίου [4].
- Τέλος, τα ιικά σωματίδια απελευθερώνονται από το μολυσμένο κύτταρο με εξωκυττάρωση [6].

1.2.2 Η Παθογένεση του ιού

1.2.2.1 Άμεση τοξικότητα ιού

Ο SARS-CoV-2 μεταδίδεται κυρίως μέσω της άμεσης ή έμμεσης έκθεσης της αναπνευστικής οδού στον ιό. Ο ιός έχει τροπισμό για την αναπνευστική οδό, δεδομένης της υψηλής έκφρασης του υποδοχέα ACE2 στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου 2 στο πνευμονικό παρέγχυμα [7]. Κατά την εξέλιξη της νόσου, η αντιγραφή μπορεί να λάβει χώρα στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, κάτι που συμβαίνει σε σοβαρές περιπτώσεις πνευμονίας και στο Σύνδρομο Πνευμονικής Δυσχέρειας (ARDS) [8]. Ο ιός μπορεί να προσβάλει και άλλα συστήματα, όπως το ουροποιητικό, το νευρικό, το

γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό . Αυτή η Πολυοργανική ανεπάρκεια μπορεί να συμβαίνει λόγω της άμεσης τοξικότητας του ιού [9] .

1.2.2.2 Βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων και θρομβοφλεγμονή

Ένας άλλος προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της COVID-19 λοίμωξης είναι η βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων και η επακόλουθη φλεγμονή που μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία ενός προθρομβωτικού περιβάλλοντος [10] . Η ενδοθηλιακή βλάβη που προκαλείται από την COVID-19 , μπορεί να προκαλέσει υπερβολική παραγωγή θρομβίνης , να αναστείλει την ινωδόλυση και να ενεργοποιήσει το συμπλήρωμα . Έτσι, θα ξεκινήσει η θρομβοφλεγμονή που θα έχει ως αποτέλεσμα την εναπόθεση μικροθρόμβων και αγγειακή δυσλειτουργία [11] .

1.2.2.3 Διαταραχή της ανοσολογικής απόκρισης

Η διαταραγμένη ανοσολογική απόκριση και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, συμβαίνουν λόγω της υπεραντίδρασης της φυσικής ανοσίας και είναι χαρακτηριστικά της σοβαρής COVID-19 [10] .

1.2.2.4 Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Η απορρύθμιση του συστήματος RAAS συμβαίνει επειδή ο ACE2 είναι ισχυρός αντιρρυθμιστής του . Συγκεκριμένα, ο υποδοχέας διασπά την αγγειοτενσίνη I σε ανενεργή αγγειοτενσίνη 1-9 και την αγγειοτενσίνη II σε αγγειοτενσίνη 1-7 , η οποία έχει αγγειοδιασταλτικές, αντι-πολλαπλασιαστικές και αντι-θρομβωτικές ιδιότητες [12] .

ΣΤΑΔΙΟ I	ΣΤΑΔΙΟ II	ΣΤΑΔΙΟ III
<ul style="list-style-type: none">• Είσοδος ACE2-TMPRSS2• Περιορισμένη ανοσοαπόκριση• Χαμηλό ιικό φορτίο• Ανίχνευση με RTPCR	<ul style="list-style-type: none">• Υπερβολική ανοσοαπόκριση• Αύξηση CXCL10• Αύξηση INFβ & INFγ των επιθηλιακών κυττάρων	<ul style="list-style-type: none">• Υπερφλεγμονή• Υψηλό ιικό φορτίο• Απόπτωση κυψελιδικών κυττάρων• Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας .

Πίνακας 2: Τα στάδια της COVID-19 λοίμωξης [10].

1.3 ΟΔΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

1.3.1 Μηχανισμοί μετάδοσης SARS-CoV-2

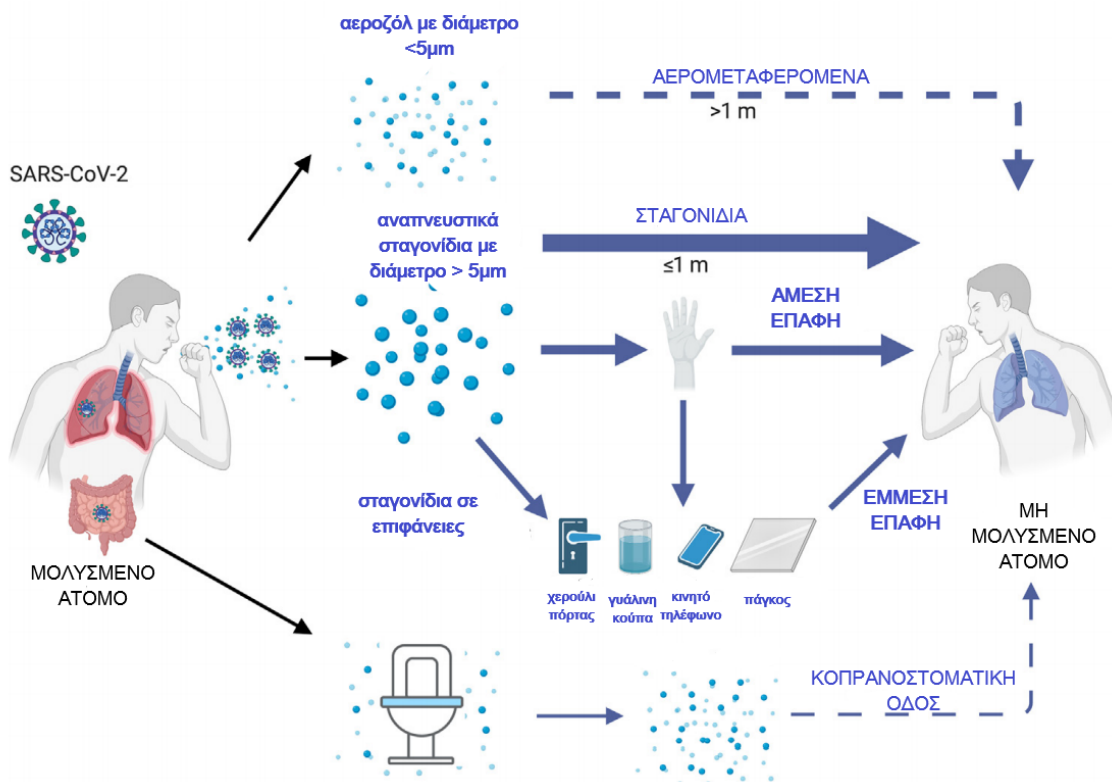
Επί του παρόντος, η μετάδοση μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων και επαφής θεωρούνται οι κύριες οδοί, όμως υπάρχει το ενδεχόμενο και της κοπρανο-στοματικής μετάδοσης. Η μετάδοση μέσω αερολυμάτων (aerosol transmission), η κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί, ή και με άλλους τρόπους, δεν έχουν ακόμη επιβεβαιωθεί. Ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί τον ACE2 υποδοχέα σαν υποδοχέα δέσμευσης για να μεταδοθεί από άνθρωπο σε άνθρωπο. Η μετάδοση μπορεί να γίνει από ασυμπτωματικά, προσυμπτωματικά, συμπτωματικά και COVID-19 μολυσμένα άτομα [13]. Η μετάδοση από ένα ασυμπτωματικό άτομο χρειάζεται προσοχή [14], ενώ η μετάδοση από ένα προσυμπτωματικό άτομο μπορεί να συμβεί πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων, στην περίοδο επώασης. Η περίοδος επώασης είναι 2-14 ημέρες με μέσο όρο τις 5 ημέρες [15]. Τα συμπτώματα εμφανίζονται 2-14 ημέρες μετά την έκθεση στον ιό. Μερικοί τρόποι μετάδοσης είναι :

(1) Μετάδοση μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων: Ο ιός μεταδίδεται μέσω των σταγονιδίων που σχηματίζονται όταν ένας ασθενής βήχει, φτερνίζεται ή απλώς μιλάει.

(2) Μετάδοση μέσω έμμεσης επαφής: Ο ιός μπορεί να μεταδοθεί μέσω της έμμεσης επαφής με κάποιον που έχει μολυνθεί. Τα σταγονίδια που περιέχουν τον ιό εναποτίθενται πάνω στην επιφάνεια ενός αντικειμένου, το οποίο κατόπιν μπορεί να το ακουμπήσει το χέρι ενός υγιούς ατόμου.

(3) Κοπρανο-στοματική οδός μετάδοσης : Ο νέος κορωναιϊός ανιχνεύθηκε και στα κόπρανα επιβεβαιωμένων κρουσμάτων.

(4) Μετάδοση μέσω αερολυμάτων: Όταν τα σταγονίδια αιωρούνται στην ατμόσφαιρα και αρχίζουν να χάνουν νερό, παραμένουν εντός τους οι παθογόνοι ιοί, τα οποία μπορούν να μεταφερθούν μακριά, προκαλώντας έτσι τη μετάδοση του ιού σε μεγάλη απόσταση. Αυτός ο τρόπος μετάδοσης καλείται «μετάδοση μέσω αερολυμάτων» [16].



Εικόνα 3: Τρόποι μετάδοσης SARS-CoV-2 . Οι συνεχόμενες γραμμές δείχνουν τη μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο , ενώ οι διακεκομμένες γραμμές δείχνουν την πιθανότητα μετάδοσης με τρόπους που δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμα [4] .

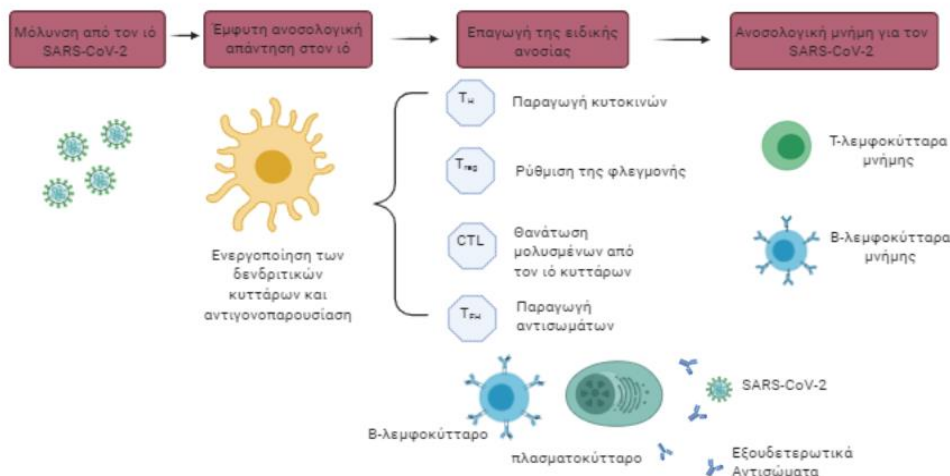
1.3.2 Η συμβολή των παιδιών στη μετάδοση του SARS-CoV-2

Υπάρχει έντονη ανησυχία για το εάν τα παιδιά έχουν το ρόλο των «σιωπηλών φορέων» στην πανδημία του SARS-CoV-2 [17] .Τα δεδομένα από τις έρευνες δείχνουν ότι τα παιδιά μολύνονται από την άμεση επαφή με άρρωστο ενήλικα , ενώ η μετάδοση από παιδί σε παιδί είναι λιγότερο συχνή [18] . Ωστόσο , μελέτες περιπτώσεων αποδεικνύουν τη μετάδοση από συμπτωματικά παιδιά σε νοικοκυριά , σχολεία , κατασκηνώσεις [19]. Παρόλο που τα παιδιά φαίνεται να μη συμμετέχουν στη μετάδοση του κορωνοϊού , έχουν υποβληθεί στους ίδιους κανόνες κοινωνικής απομόνωσης με τους ενήλικες [20] .

1.4 ΑΝΟΣΟΑΠΟΚΡΙΣΗ ΞΕΝΙΣΤΗ

1.4.1 Γενικά στοιχεία για την ανοσοαπόκριση του ξενιστή στη λοίμωξη COVID-19

Ο SARS-CoV-2 μολύνει μέσω της ρινοστοματικής οδού τα κύτταρα που εκφράζουν τον ACE2 υποδοχέα, όπως τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα [21]. Μόλις ο ιός αποκτήσει πρόσβαση στο κύτταρο στόχο, το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή ενεργοποιείται. Η αναγνώριση του ιού ή των αντιγονικών επιτόπων γίνεται από υποδοχείς αναγνώρισης παθογόνων PRRs που υπάρχουν σε υποδοχείς TLRs (Toll-Like Receptors) των ανοσοκυττάρων. Οι πρώτοι TLRs που αναγνωρίζουν τον ιό είναι οι TLR3,7 και 8, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ιντερφερόνης τύπου I-IFN [22]. Η είσοδος του ιού στα κύτταρα του ξενιστή προκαλεί διέγερση της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή. Η αντιμετώπιση του ιού αρχικά γίνεται από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας. Συγκεκριμένα πραγματοποιείται μέσω των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων APC, δηλαδή των δενδριτικών κυττάρων και των μακροφάγων [23]. Η αντιγονοπαρουσίαση ακολουθείται από την έκκριση προφλεγμονώδων κυτοκινών. Η έμφυτη ανοσία πραγματοποιείται με μη δομικές πρωτεΐνες- NSPs που επηρεάζουν την παραγωγή κυτοκινών [21]. Η χυμική ανοσία έναντι του SARS-CoV-2 είναι παρόμοια με εκείνη άλλων κορωνοϊών και περιλαμβάνει την παραγωγή IgGs και IgMs αντισωμάτων. Τα IgA, IgG και IgM αντισώματα ανιχνεύονται μετά την έναρξη των συμπτωμάτων σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Παρατεταμένα υψηλά IgG αντισώματα ανιχνεύονται για περισσότερο διάστημα, ενώ τα IgMs υποχωρούν μετά από τρεις μήνες [25]. Μελέτες έως τώρα έχουν δείξει ότι τα εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 ξεκινούν να αυξάνονται στον οργανισμό του ασθενούς τη 14η ημέρα, στις 23 ημέρες φτάνουν στο μέγιστο αριθμό τους και από εκεί και πέρα αρχίζει να πέφτει ο τίτλος τους. Μετά τις 60 ημέρες η μείωση είναι σημαντική. Όσοι ασθενείς νοσούν πιο σοβαρά παρουσιάζουν μεγαλύτερο τίτλο αντισωμάτων και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Η ανοσία αυτή φαίνεται να παραμένει για 3-6 μήνες.



Εικόνα 4 : Η ανοσολογική απόκριση του ξενιστή κατά τη μόλυνση με τον SARS-CoV-2 [26].

1.4.2 Παραγωγή κυτταροκινών

Μια γρήγορη και συντονισμένη ανοσοαπόκριση κατά τη διάρκεια της λοίμωξης οδηγεί σε έκκριση κυτταροκινών, η οποία δρα σαν αμυντικός μηχανισμός. Τα αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών σχετίζονται με το Σύνδρομο Πολυοργανικής Ανεπάρκειας και το Σύνδρομο Πνευμονικής Δυσχέρειας, εξαιτίας της συσσώρευσης ανοσοκυττάρων, όπως μακροφάγων, ουδετερόφιλων και δενδριτικών κυττάρων στους πνεύμονες, προκαλώντας κυτταρική βλάβη και οίδημα [27].

- Στους ενήλικες οι κυτταροκίνες που αυξάνονται είναι οι : IL-6, TNF α , MIP-1a, MCP3, GM-CSF, IL-2, IP-10 [28] και οι χημειοκίνες είναι οι : IP-10, CCL2/MCP1, CXCL1, CXCL5 [21].
- Στα παιδιά οι κυτταροκίνες που αυξάνονται είναι οι : IL-6, IL-1, and CRP, καθώς και η προκαλσιτονίνη ορού [29].

1.4.3 Ανοσοδιαφυγή

Η παραγωγή ιντερφερονών από τα ανοσοκύτταρα είναι ο πιο ισχυρός αντιικός μηχανισμός. Τα περισσότερα κύτταρα της φυσικής ανοσίας παράγουν ιντερφερόνες των οποίων ο ρόλος είναι να παρεμποδίζουν άμεσα ή έμμεσα τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση και την ανοσορρύθμιση [30]. Οι ιντερφερόνες δρουν διεγείροντας γειτονικά κύτταρα. Νέα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η μόλυνση με τον SARS-CoV-2 οδηγεί σε συνολική μείωση της μεταγραφής των αντιικών γονιδίων καθώς υπάρχει μειωμένη παραγωγή ιντερφερονών. Ως εκ τούτου, η μείωση της

λειτουργικότητας της έμφυτης ανοσίας σε συνδυασμό με την υπερ-φλεγμονή , θα μπορούσε να είναι ένα αίτιο της σοβαρής μορφής COVID-19 λοίμωξης [31] .

Εκτός από την ποσοτική μείωση των T- λεμφοκυττάρων , η μόλυνση με τον ιό ενισχύει την εξάντληση των τελεστικών T κυττάρων, μειώνοντας την ικανότητα απόκρισης έναντι στον ιό [32] .

Έτσι, η εξασθενημένη παραγωγή IFN και η αποφυγή της σηματοδότησης τους στα ανοσοκύτταρα του περιφερικού αίματος , συμβάλλουν στον αναδιπλασιασμό του ιού και στη σοβαρή παθογένεση κατά τη διάρκεια της COVID-19 [33] .

1.4.4 T κύτταρα μνήμης

Μετά την κάθαρση του αντιγόνου , τα περισσότερα τελεστικά T κύτταρα, υφίστανται απόπτωση . Στη συνέχεια δημιουργείται μια ομάδα T κυττάρων μνήμης τα οποία προγραμματίζονται για την καταπολέμηση της επαναλοίμωξης . Τα CD4+ T κύτταρα μνήμης κατά την επαναδιέγερση , ενεργοποιούν B και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Τα κυτταροτοξικά T κύτταρα μνήμης βοηθούν στην καταστροφή μολυσμένων κυττάρων [34] . Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι πληθυσμοί των ρυθμιστικών και T κυττάρων μνήμης είναι μειωμένοι κατά τη διάρκεια της λοίμωξης . Αυτό το γεγονός επιδεινώνει την φλεγμονώδη απόκριση και με τη σειρά του οδηγεί σε καταιγίδα κυτταροκινών με αποτέλεσμα την ενίσχυση της ιστικής βλάβης και την οργανική ανεπάρκεια [35] .

1.5 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

1.5.1 Εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με COVID-19

Τα πιο συχνά εργαστηριακά ευρήματα που σημειώθηκαν μεταξύ ασθενών COVID-19 ήταν :

- Αιματολογικοί βιοδείκτες : παρατηρήθηκαν λευκοπενία (34%) , λεμφοπενία (83%) και θρομβοπενία στο 36% των ασθενών [36]
- Υπόλοιποι βιοδείκτες : μειωμένα αλβουμίνη ορού , CRP , LDH, ESR , AST , ALT, D-Dimer [37].

Οι Han et.al ανέφεραν αυξημένα επίπεδα D-Dimer και ινωδογόνου σε ασθενείς με COVID-19 συγκριτικά με υγιή άτομα :

ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ	ΑΣΘΕΝΗΣ	ΥΓΙΗΣ
<i>D-Dimer</i> $\mu\text{g/mL}$	10.400	260
<i>Ινωδογόνο</i> $\mu\text{g/dL}$	500	290
<i>Δραστικότητα αντιθρομβίνης</i>	85%	90%

Πίνακας 3 : Σύγκριση βιοδεικτών σε ασθενείς και υγιείς πληθυσμούς [38].

1.5.2 Εργαστηριακά ευρήματα σε νοσοκομειακούς ασθενείς με COVID-19

Σε ασθενείς που αναγκάστηκαν να νοσηλευτούν , έχουν παρατηρηθεί ακόμα υψηλότερα επίπεδα D-Dimer και ινωδογόνου [39] . Οι PT ,αPTT είναι συνήθως φυσιολογικοί ή ελαφρώς παρατεταμένοι [40].

-Η παράταση του αPTT είναι πιο συχνή , λόγω :

- της ηπαρίνης που χορηγείται ως αντιπηκτικό φάρμακο ή ως αντιπηκτικό μέσο στο σωληνάριο συλλογής αίματος
- της παροδικής εμφάνισης αντιπηκτικών λύκων που σχετίζεται με τις ιογενείς λοιμώξεις [41] .

-Ο αPTT εμφανίζεται μειωμένος λόγω της αύξησης της οξείας φάσης του ινωδογόνου και του παράγοντα VIII.

-Παράταση του PT λόγω της ηπατικής βλάβης που συμβαίνει στην πολυοργανική ανεπάρκεια σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση [41] .

1.5.3 Εργαστηριακά Ευρήματα σε ασθενείς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Σε ασθενείς COVID-19 στη ΜΕΘ ή σε κρίσιμη κατάσταση με δύσπνοια , ταχύπνοια , υποξία , Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας και Πολυοργανική Ανεπάρκεια , παρατηρήθηκαν πολύ αυξημένοι οι παρακάτω βιοδείκτες : CRP,ESR,LDH,D-Dimer,κρεατινίνη , ουδετερόφιλα , παρατεταμένο PT [42]. Για παράδειγμα οι ασθενείς στη ΜΕΘ βρέθηκαν να έχουν 4,8 φορές υψηλότερο D-Dimers , σε σχέση με αυτούς που δε χρειάστηκαν διασωλήνωση [43].

1.5.4 Εργαστηριακά Ευρήματα που συνδέονται με χειρότερη έκβαση ή και θνησιμότητα

Ορισμένες μελέτες έχουν διερευνήσει τα εργαστηριακά ευρήματα ανάμεσα σε επιζώντες και μη επιζώντες . Μερικά από τα ευρήματα σε ασθενείς με χειρότερη έκβαση είναι τα παρακάτω .

Πίνακας 4 : Εργαστηριακά ευρήματα που σχετίζονται με χειρότερη έκβαση της λοίμωξης COVID-19 [38] .

ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΥ ΥΠΟΔΗΛΩΝΟΥΝ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟ ΙΣΤΟΥ
<ul style="list-style-type: none">• αυξημένο LDH• αυξημένη ALT• αυξημένη τροπονίνη• αυξημένη κρεατινίνη
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΗΞΗΣ
<ul style="list-style-type: none">• αυξημένο D-Dimer• παρατεταμένο PT• παρατεταμένο aPTT• μειωμένα PLTs• μειωμένη δραστικότητα αντιθρομβίνης
ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ
<ul style="list-style-type: none">• αυξημένη CRP• αυξημένη TKE• αυξημένο ινωδογόνο• αυξημένη προκαλσιτονίνη• αυξημένα WBC• αυξημένοι παράγοντες VIII WF

Σε μια σύγκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων και των D-Dimer σε επιζώντες και μη, βρέθηκαν τα παρακάτω :

	ΜΗ ΕΠΙΖΩΝΤΕΣ	ΕΠΙΖΩΝΤΕΣ
<i>D-Dimer</i> $\mu\text{g/mL}$	5.2	0.8
<i>PLTs/L</i>	$166 \cdot 10^9$	$220 \cdot 10^9$

Πίνακας 5 : Σύγκριση δεικτών σε επιζώντες και μη επιζώντες στη λοίμωξη COVID-19 [44].

1.5.5 Εργαστηριακοί βιοδείκτες με κλινική σημασία

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ
Λεμφοπενία	Ελαττωματική απόκριση ξενιστή
Λευκοκυττάρωση	Βακτηριακή επιμόλυνση
Ουδετεροφιλία	Βακτηριακή επιμόλυνση και καταγίδα κυτοκίνης
Θρομβοκυτταροπενία	Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη
↑CRP	Σοβαρή μόλυνση έως και ιαιμία
↑προκαλσιτονίνη	Βακτηριακή επιμόλυνση
↑LDH	Πνευμονική και Πολυοργανική ανεπάρκεια
↑αμινοτρανσφεράσες	Ηπατική και Πολυοργανική ανεπάρκεια
↑χολερυθρίνη	Ηπατική ανεπάρκεια
↑κρεατινίνη	Νεφρική ανεπάρκεια
↑τροπονίνη	Καρδιακή ανεπάρκεια
↑D-Dimer	Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη
Παρατεταμένο PT	Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη
Παρατεταμένο aPTT	Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη

Πίνακας 6 : Βιοδείκτες και η κλινική τους σημασία [45].

1.6 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ

1.6.1 Γενική συμπτωματολογία ενηλίκων

Σύμφωνα με το CDC , τα άτομα με COVID-19 εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων που ποικίλλουν - από ήπια συμπτώματα έως σοβαρή ασθένεια. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν εντός 2-14 ημερών μετά την έκθεση στον ιό. Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι :

- Πυρετός ή ρίγη
- Βήχας
- Δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή
- Κούραση
- Πόνοι στους μυς ή στο σώμα
- Πονοκέφαλο
- Απώλεια γεύσης ή μυρωδιάς
- Πονόλαιμος
- Συμφόρηση ή καταρροή
- Ναυτία ή έμετος
- Διάρροια [46].

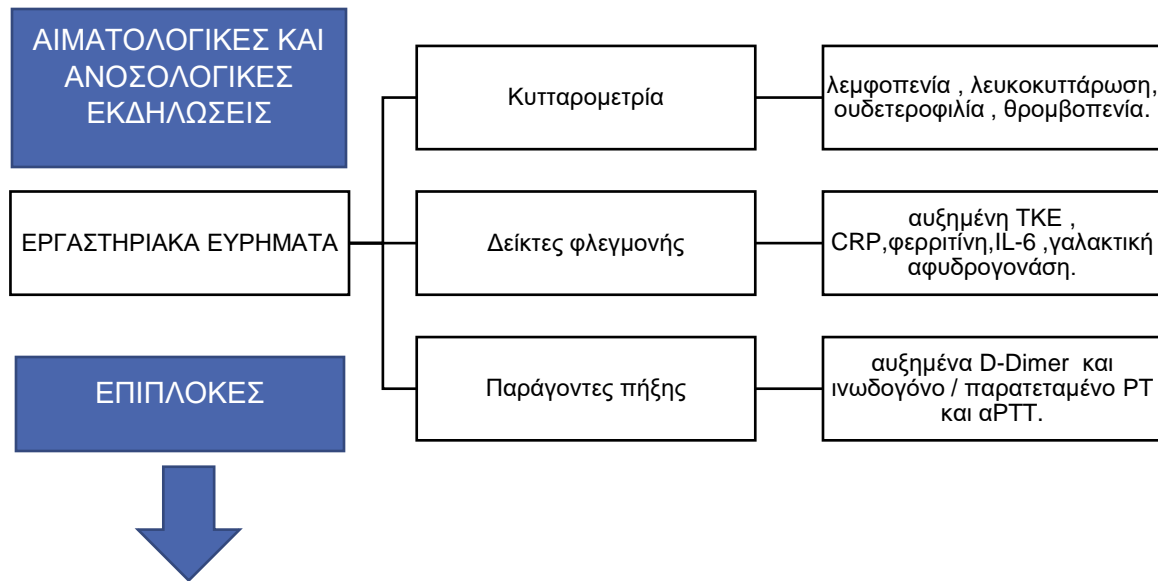
Αν και το όργανο στόχος του ιού είναι οι πνεύμονες , έχουν σημειωθεί επιπλοκές στην καρδιά , το ήπαρ, τα νεφρά , το γαστρεντερικό ,αιμοποιητικό και ανοσοποιητικό σύστημα [47] . Αυτές οι επιπλοκές ή αλλιώς η πολυοργανική ανεπάρκεια εξετάζονται παρακάτω.

1.6.2 Πολυοργανική Ανεπάρκεια

1.6.2.1 COVID-19 ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ

Οι ασθενείς με COVID-19 αναπτύσσουν ασθένεια του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος [48] .Οι υποδοχείς ACE2 εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα της ρινικής κοιλότητας , και στα κυψελιδικά κύτταρα τύπου 2 [49], όπως και στην καρδιά , το ήπαρ , τα νεφρά και την γαστρεντερική οδό . Οι πνεύμονες λόγω της μεγάλης επιφάνειάς τους, είναι πιο ευάλωτοι στη λοίμωξη . Η ιική πρωτεΐνη S απαιτεί διάφορους συμπαράγοντες , τις πρωτεάσες ADAM17 TMPRSS2 , οι οποίες καθορίζουν την τύχη του ACE2 στα όργανα που έχουν προσβληθεί [49] . Μόλις ο ιός προσβάλλει τους ACE2 υποδοχείς των πνευμόνων , ακολουθεί καταιγίδα κυτοκίνης με εκτεταμένη απελευθέρωση κυτοκινών , με αποτέλεσμα τη συστηματική φλεγμονή και την πολυοργανική ανεπάρκεια [14] .

1.6.2.2 COVID-19 ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΟΡΓΑΝΩΝ



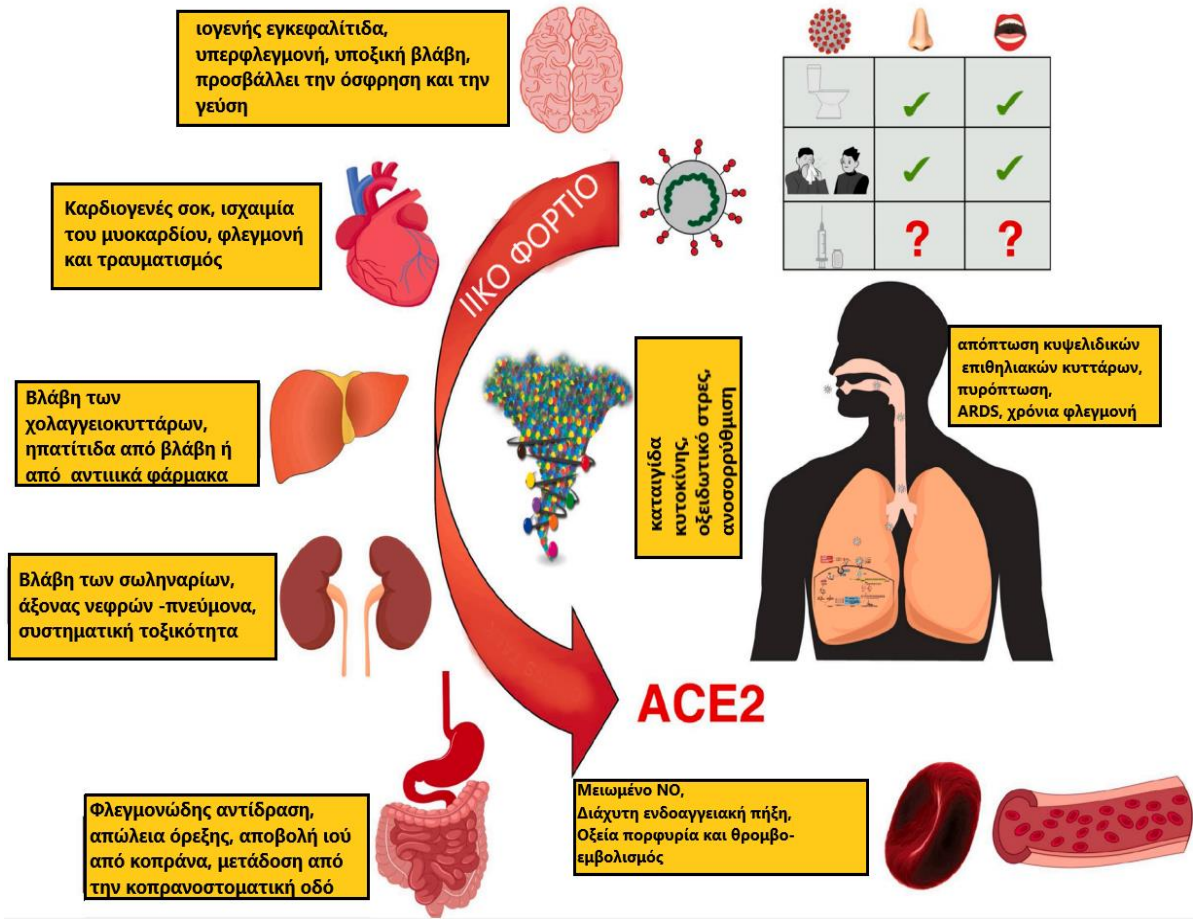
Αρτηριακές θρομβωτικές επιπλοκές	Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμία άκρου, μεσεντέριος ισχαιμία.
Φλεβικές θρομβωτικές επιπλοκές	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση- DVT, πνευμονική εμβολή.
Θρομβώσεις που σχετίζονται με καθετήρα	Θρόμβωση σε αρτηριακούς και φλεβικούς καθετήρες και κυκλώματα εξωσωματικής κυκλοφορίας.
Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών	Υψηλός πυρετός, υπόταση, πολυοργανική ανεπάρκεια.

Πίνακας 7 : Αιματολογικές και ανοσολογικές διαταραχές στην COVID-19 λοίμωξη. Εργαστηριακά ευρήματα και κλινικές εκδηλώσεις [50].

Επιπλέον, η σήψη είναι αναμενόμενη στην COVID-19 [51] υποδεικνύοντας την εμπλοκή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στη μόλυνση. Υπερχολερυθριναιμία, αύξηση επιπέδων φερριτίνης στον ορό, μειωμένη ποσότητα ερυθρών αιμοσφαιρίων, μπορεί να υποδηλώνουν αιμόλυση και ανάπτυξη αιμολυτικής αναιμίας ή οξεία πορφυρία σε μερικές περιπτώσεις [14].

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	<ul style="list-style-type: none"> • Μυοκαρδίτιδα • Καρδιογενές σοκ • Καρδιομυοπάθεια • Αρρυθμία : κολπική μαρμαρυγή , ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία κόλπων, παρατεταμένο QT λόγω φαρμάκων • Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια τύπου 1 και 2
ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	<ul style="list-style-type: none"> • Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια • Διαταραχή ηλεκτρολυτών (υπερκαλιαιμία , υπονατρία αιμία ή υπερνατρία αιμία) • Πρωτεϊνουρία ή αιματουρία • Μεταβολική οξέωση • Θρόμβοι στα εξωσωματικά κυκλώματα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία νεφρικής αποκατάστασης
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	<ul style="list-style-type: none"> • Ναυτία ή/και εμετός , διάρροια , κοιλιακό άλγος , ανορεξία , μεσεντερική ισχαιμία και γαστρεντερική αιμορραγία . • Εργαστηριακά ευρήματα : αύξηση ηπατικών τανσαμινασών και χολερυθρίνης και μείωση αλβουμίνης.
ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερκαλιαιμία • κετοξέωση (ή ευγλυκαιμική) • βαριά ασθένεια σε ανθρώπους με διαβήτη ή/και παχυσαρκία
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	<ul style="list-style-type: none"> • Πονοκέφαλος , ζάλη • Ανοσμία, αγευσία, ανορεξία , μυαλγίες , κόπωση • Εγκεφαλικό , εγκεφαλίτιδα, εγκεφαλοπάθεια , σύνδρομο Guillian-Barre • Επιπεφυκίτιδα

Πίνακας 8 : Διαταραχές στην COVID-19 λοίμωξη και κλινικές εκδηλώσεις στα συστήματα οργάνων [50].



Εικόνα 5: Η αύξηση του ιικού του φορτίου οδηγεί σε διάφορες επιδράσεις στα ζωτικά όργανα μέσω του ACE2 υποδοχέα [14].

1.6.3 Γενική συμπτωματολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς

Dong et al.(2020) κατηγοριοποίησαν ,εξετάζοντας τα δεδομένα τους για 2143 παιδιατρικούς ασθενείς με εργαστηριακά διαγνωσμένα ή / και κλινικά περιστατικά COVID-19 λοίμωξης , τη σοβαρότητα της ασθένειας ως :

1. **Ασυμπτωματική- ήπια** (κυρίως τυπικά συμπτώματα του αναπνευστικού συστήματος χωρίς αναπνευστική δυσχέρεια),
2. **Μέτρια** (βήχας , πυρετός και πνευμονία , προφανής υποξαιμία),
3. **Σοβαρή** δύσπνοια, κορεσμός οξυγόνου <92% και άλλες εκδηλώσεις υποξίας),
4. **Κρίσιμη** (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), αναπνευστική ανεπάρκεια, σοκ, εγκεφαλοπάθεια , τραυματισμός του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχή πήξης και πολυοργανική ανεπάρκεια [52] .

Με αυτές τις κλινικές παραμέτρους, διαπίστωσαν ότι το 4,4% των περιπτώσεων ήταν ασυμπτωματικοί ασθενείς, το 50,9% των περιπτώσεων είχε ήπια συμπτώματα και το 38,8% των περιπτώσεων είχε μέτρια συμπτώματα ε και αντιστοιχούσε στο 94,1% όλων των περιπτώσεων [52] . Σημείωσαν επίσης ότι το ποσοστό των σοβαρών και κρίσιμων περιπτώσεων είναι αντιστρόφως ανάλογο της ηλικίας, με την ηλικιακή ομάδα κάτω του ενός έτους να έχει το 10,6% των σοβαρών και / ή κρίσιμων περιπτώσεων [53] .

1.7 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά που παρουσιάστηκαν , γίνεται αντιληπτό ότι η σωστή θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών είναι ανάγκη . Οι αντιϊκοί παράγοντες είναι χρήσιμοι στην καταστολή της εξέλιξης και των επιπλοκών της νόσου, ενώ υπάρχουν ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της χρήσης πλάσματος , αλλά και αναστολέων φλεγμονής . Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται οι θεραπευτικές επιλογές και οι στρατηγικές αντιμετώπισης του ιού και της καταγίγδας κυτταροκίνης που προκαλεί .

1.7.1 Στρατηγική αντιμετώπισης του ιού

1. Χλωροκίνη- Υδροξυχλωροκίνη : είναι ένα φάρμακο που ανακαλύφθηκε το 1934 για την αντιμετώπιση της ελονοσίας [54] . Λόγω της αντιϊκής , αντιφλεγμονώδης και ανοσορρυθμιστικής του δράσης έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας , των SARS , MERS , HIV αλλά και του SARS-CoV-2 [55] . Η δράση του είναι να μειώνει την οξύτητα του ενδοσώματος . Έτσι αυξάνει το pH και κατά συνέπεια μειώνει την ικανότητα σύντηξης ιού-ενδοσώματος. Εμποδίζοντας την τελική γλυκοζυλίωση του ACE2 , μειώνει τη συγγένεια του ενζύμου και του ιού . Οι Yao et.al , απέδειξαν ότι οι υδροξυχλωροκίνη είναι πιο ισχυρή . Έρευνες βρίσκονται σε εξέλιξη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των δύο φαρμάκων [56] .

2. Favipiravir: μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της RNA πολυμεράσης. Αναπτύχθηκε για τη θεραπεία της γρίπης . Η δράση του είναι να αναστέλλει την ιϊκή μεταγραφή . Υπάρχουν περιορισμένες μελέτες για την αποτελεσματικότητά του στην αντιμετώπιση της COVID-19 [57] .

3. Lopinavir/ Ritonavir: αναστολέας πρωτεάσης εγκεκριμένος για χρήση σε συνδυασμό με ριτοναβίρη ως μέρος αντιρετροϊκής θεραπείας για την HIV λοίμωξη. Χρησιμοποιήθηκε και για την επιδημία του SARS το 2003 και για τον SARS-CoV-2 στην Κίνα [58] , ωστόσο τα δεδομένα από τη χρήση του είναι πολύ περιορισμένα. Εξετάζεται ο συνδυασμός του με anti-INFβ για να έχει επιπλέον και αντιφλεγμονώδη δράση [59] .

4. Remdesivir: είναι αναστολέας της ιϊκής μεταγραφής που πρωτο-χρησιμοποιήθηκε για την καταπολέμηση του Ebola. Είναι ανάλογο αδενοσίνης με αντιϊκές ιδιότητες [59] . Το ανάλογο ανταγωνίζεται με τα φυσικά νουκλεοτίδια κατά τη διάρκεια της αντιγραφής , για την RdRp ενεργή θέση [60] . Ο FDA ενέκρινε την επείγουσα χρήση του ως πειραματικό φάρμακο για τη θεραπεία του SARS-CoV-2 [61] .

1.7.2 Στρατηγική αντιμετώπισης της καταιγίδας κυτταροκίνης

Το προφλεγμονώδες στάδιο της ιογενούς λοίμωξης πιστεύεται ότι προκαλείται από κυτταροκίνες, όπως ο GM-CSF και η IL-6. Κλινικά εκδηλώνεται με την ανάπτυξη σοβαρής πνευμονίας που οδηγεί σε ARDS [62]. Ως εκ τούτου, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τα φάρμακα που στρέφονται κατά των κυτταροκινών. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

1. **anti-GM-CSF:** ο αποκλεισμός του μονοπατιού του GM-CSF αναμένεται να μειώσει τη σοβαρότητα της φλεγμονής που προκαλείται από κυτοκίνη. Γι' αυτό αξιολογείται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χρήσης μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του παράγοντα [56].
2. **αναστολέας IL-6:** σε ασθενείς με σοβαρή μορφή της νόσου, τα επίπεδα της IL-6 ήταν 10 φορές υψηλότερα [63], γι' αυτό γίνονται προσπάθειες αποκλεισμού της με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων.
3. **Πλάσμα ασθενών που έχουν αναρρώσει:** το πλάσμα συλλέγεται από άτομα που νόσησαν από COVID-19 λοίμωξη και πληρούν τα κριτήρια αιμοδοσίας. Οι αιμοδότες πρέπει να είναι 14 μέρες χωρίς συμπτώματα και να έχουν αρνητικό PCR τεστ για SARS-CoV-2 και υψηλό τίτλο αντισωμάτων [56].

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΦΑΡΜΑΚΑ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ	ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ
<i>Αναστολείς της ιϊκής RNA πολυμεράσης</i>	Remdesivir (GS-5734)	Νουκλεοσιδικό ανάλογο αδενοσίνης – αναστολέας RdRp	Ημέρα 1 : 200 mg, IV Ημέρα 2-5 : 100 mg/ημέρα, IV
	Favipiravir	Νουκλεοσιδικό ανάλογο γουανοσίνης – αναστολέας RdRp	Ημέρα 1 : 2*1600 mg Ημέρα 2-7 : 2 × 600 mg/ημέρα
<i>Αναστολείς της σύνθεσης ιϊκών πρωτεϊνών</i>	Lopinavir/ritonavir	Αναστολείς πρωτεασών – μπλοκάρουν την ιϊκή αναπαραγωγή	Ημέρα 1–10 (or 14): 400mg/100mg × 2/ημέρα, εκ του στόματος
<i>Αναστολείς της εισόδου του ιού</i>	Υδροξυχλωροκίνη	Αύξηση του pH που απαιτείται για την σύντηξη ιών-ενδοσώματος ξενιστή .	Ημέρα 1–5: 2 × 200 mg/ημέρα, εκ του στόματος
	Χλωροκίνη		Ημέρα 1–5 (or 10): 2 × 500 mg/ day, εκ του στόματος
<i>Ανοσορρυθμιστικά</i>	Nitazoxanide	Εμπλέκεται σε μονοπάτια που ρυθμίζονται από τον ξενιστή και αφορούν στον ιικό αναδιπλασιασμό ,ενισχύοντας την αντίχνευση κυτταροπλασματικού RNA και IFN τύπου I μονοπάτια.	
	Ivermectin	Αναστολή εισαγωγής των πρωτεϊνών του	

	ξενιστή και του ιού στον πυρήνα ,μέσω της αναστολής της πρωτεΐνης εισαγωγής 1 ετεροδιμερούς.	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------	--

Πίνακας 9 : Σύνοψη αντιικών φαρμάκων που ερευνήθηκαν για τη θεραπεία του COVID-19 σε κλινικές δοκιμές ή *in vitro* μελέτες. Ο μηχανισμός δράσης τους και η προτεινόμενη δοσολογία [64].

1.8 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

1.8.1 Στατιστικά δεδομένα από τον εμβολιασμό κατά της COVID-19 και η σειρά προτεραιότητας στον εμβολιασμό

Οι δυσμενείς επιπτώσεις της πανδημίας SARS-CoV-2 και η ταχεία εξάπλωσή της , οδήγησαν στην έκτακτη ανάγκη ενός προσιτού και αποτελεσματικού εμβολίου . Για τον σκοπό αυτό εργάζονται πολλές φαρμακευτικές εταιρείες , έτσι ώστε να αποκτηθεί η επίκτητη ανοσία του πληθυσμού . Όπως γίνεται αντιληπτό , η ανάπτυξη ενός εμβολίου υπό κανονικές συνθήκες θα μπορούσε να διαρκέσει αρκετά χρόνια και πολλά χρήματα , ωστόσο η ανάγκη δημιουργίας του είχε ως αποτέλεσμα τη συμπίεση του χρονοδιαγράμματος , αλλά και την παράλληλη πραγματοποίηση των κλινικών δοκιμών (φάσεις I,II και III) [65] .

Δεδομένα που δημοσιεύτηκαν στην ιστοσελίδα Our Word in Data στις 07 Μάιου 2021 , έδειξαν ότι έχουν εμβολιαστεί οι πληθυσμοί που φαίνονται στον παρακάτω πίνακα :

	ΔΟΣΕΙΣ	ΠΛΗΡΩΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΕΝΟΙ	%
ΕΛΛΑΔΑ	3,54 εκ	1,14 εκ	10,7
ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ	1,26 δις	305 εκ	3,9

Πίνακας 10 : Η πορεία του εμβολιασμού μέχρι τις 07/05/2021 στην Ελλάδα , αλλά και παγκοσμίως [66].

Καθώς αυξάνεται η διαθεσιμότητα εμβολίων για την αντιμετώπιση της COVID -19 , προτεραιότητα στον εμβολιασμό θα έχουν :

- Οι εργαζόμενοι στο χώρο υγείας
- Οι άνω των 60 ετών
- Οι ευπαθείς ομάδες
- Οι εργαζόμενοι που δεν μπορούν να εφαρμόσουν τηλεργασία .

[Η παραπάνω σειρά προτεραιότητα είναι σύμφωνη με το πλάνο εμβολιασμού της Ευρωπαϊκής Ένωσης [67]]

1.8.2 Στρατηγικές ανάπτυξης εμβολίου

Είναι γνωστό ότι διαφορετικές τεχνολογικές πλατφόρμες βρίσκονται υπό έρευνα και ανάπτυξη για τη δημιουργία ενός αποτελεσματικού εμβολίου κατά της COVID-19. Τα διαφορετικά είδη εμβολίων είναι τα εμβόλια :

1. νουκλεϊκού οξέος (RNA εμβόλια),
2. υπομονάδων πρωτεΐνης ,
3. αδρανοποιημένων ιών και
4. ιϊκών φορέων [65].

Τα αντιγόνα που επιλέγονται με βάση μελέτες που έγιναν για τον SARS-CoV και τον MERS είναι :

1. **Ολόκληρο το κυτταρικό αντιγόνο – WCA** : ιϊκά στοιχεία, πρωτεΐνες , λιπίδια , πολυσακχαρίτες , νουκλεϊκά οξέα , δομικά και μη δομικά συστατικά του ιού που έχουν αδρανοποιηθεί πλήρως ή εξασθενησθεί [67].
2. **Πρωτεΐνη S** : είναι η πιο υποσχόμενη πηγή αντιγόνων για την ανάπτυξη εμβολίων , καθώς αναγνωρίζεται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και διαμεσολαβεί στην αλληλεπίδραση ιού και ξενιστή μέσω του υποδοχέα ACE2 [68].
3. **Πρωτεΐνη N** :πρωτεΐνη που συμμετέχει στην μεταγωγή σήματος του ιού , στην αντιγραφή και μεταγραφή του γονιδιώματος [69] . Είναι υψηλά αντιγονική και για αυτό θα χρησιμοποιούταν καλύτερα ως διαγνωστικός δείκτης παρά ως εμβόλιο .
4. **Πρωτεΐνη M** : εμπλέκεται στην αναπαραγωγή του ιού και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως αντιγόνο-στόχος στην ανάπτυξη εμβολίων για τον SARS-CoV-2 [70].
5. **Πρωτεΐνη E** : υπάρχουν υποθέσεις ότι η E πρωτεΐνη είναι υπεύθυνη για την καταγίδα κυτταροκίνης και ως εκ τούτου είναι δύσκολο να ελεγχθεί η ανοσοαπόκριση μετά την ανοσοποίηση με εμβόλιο πρωτεΐνης E . Γι' αυτό δεν είναι η ιδανική επιλογή ως ανοσογόνο [71].

1.8.3 Σύγκριση εμβολίων

ΕΙΔΟΣ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ
<i>RNA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλό κόστος παραγωγής • Ευκολία παραγωγής • Ασφαλές στη χρήση 	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλή ανοσογονικότητα • Πολλαπλές δόσεις
<i>DNA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλό κόστος παραγωγής • Ευκολία παραγωγής • Ασφαλές στη χρήση • Σταθερό • Δεν προκαλεί αυτό-ανοσία 	<ul style="list-style-type: none"> • Πιθανή ενσωμάτωση στο ανθρώπινο γονιδίωμα • Χαμηλή ανοσογονικότητα
<i>ΪΪΚΟΙ ΦΟΡΕΙΣ</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Μεταγωγή γονιδίων υψηλής απόδοσης • Υψηλή και ειδική παράδοση γονιδίων στα κύτταρα στόχους • Αυξημένη κυτταρική ανοσία 	<ul style="list-style-type: none"> • Παραγωγή χαμηλού τίτλου αντισωμάτων • Ανοσία κατά του ξενιστή • Ικανότητα αναπαραγωγής που μπορεί να οδηγήσει σε ογκογένεση
<i>ΑΔΡΑΝΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ ΙΟΙ</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ασφαλές στη χρήση • Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς 	<ul style="list-style-type: none"> • Απαιτεί αναμνηστικές δόσεις • Παραγωγή χαμηλού τίτλου αντισωμάτων

ΖΩΝΤΑΝΟΣ- ΕΞΑΣΘΕΝΗΜΕΝΟΣ ΙΟΣ	<ul style="list-style-type: none"> • Υψηλή ισχύς • Μακροχρόνια ανοσία • Χαμηλό κόστος παραγωγής 	Περιορισμένη χρήση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς .
ΥΠΟΜΟΝΑΔΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ	<ul style="list-style-type: none"> • Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς • Ασφαλές στη χρήση 	Χαμηλή ανοσογονικότητα .

Πίνακας 11 : Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα διαφορετικών εμβολίων [72].

1.8.4 Εμβόλια που έχουν εγκριθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση

Στις 17 Ιουνίου 2020, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή παρουσίασε τη στρατηγική της ΕΕ για τα εμβόλια . Τα εμβόλια που εγκρίθηκαν για την αντιμετώπιση της πανδημίας είναι τα :

1. **BioNTech-Pfizer:** Στις 21/12/2020 η Ε. Επιτροπή έδωσε άδεια κυκλοφορίας στο εμβόλιο που αναπτύχθηκε από τις BioNTech and Pfizer. Πρόκειται για το πρώτο εγκεκριμένο mRNA εμβόλιο . Πραγματοποιείται σε δύο δόσεις .
2. **Moderna:** Στις 06/01/2021 η Ε. Επιτροπή έδωσε άδεια κυκλοφορίας στο εμβόλιο καθιστώντας το, το δεύτερο εγκεκριμένο mRNA εμβόλιο. Πραγματοποιείται σε δύο δόσεις.
3. **AstraZeneca:** Στις 29/01/2021 η Ε. Επιτροπή έδωσε άδεια κυκλοφορίας στο εμβόλιο. Πρόκειται για το τρίτο εγκεκριμένο εμβόλιο. Περιέχει αδenoϊό και πραγματοποιείται σε δύο δόσεις.
4. **Johnson&Johnson:** Στις 11/03/2021 η Ε. Επιτροπή έδωσε άδεια κυκλοφορίας στο εμβόλιο της φαρμακευτικής εταιρείας Janssen Pharmaceutical Companies. Πρόκειται για το τέταρτο εγκεκριμένο εμβόλιο. Περιέχει αδenoϊό και πραγματοποιείται σε μία δόση [67] .

1.8.5 Πιθανές παρενέργειες και αλλεργικές αντιδράσεις από τα mRNA εμβόλια

Γενικές αντιδράσεις : Κατά τον εμβολιασμό με οποιοδήποτε διαθέσιμο εμβόλιο , ενδέχεται να εμφανιστούν κάποιες τοπικές (πόνος ,οίδημα, ερυθρότητα) ή συστηματικές (πυρετός, κόπωση, μυαλγία , ναυτία, πονοκέφαλος) αντιδράσεις . Οι παρενέργειες είναι

ένδειξη της ανοσοαπόκρισης του ξενιστή και μάλιστα συχνά στη δεύτερη δόση είναι πιο έντονες [74].

Αλλεργικές αντιδράσεις : Ένα εμβόλιο αποτελείται από την δραστική ουσία και το έκδοχο. Υπολογίζεται ότι οι αλλεργικές αντιδράσεις στα εμβόλια που συμβαίνουν είναι $1,31 / 10^6$ [75]. Υψηλότερη συχνότητα σημειώνεται στις γυναίκες. Αν και σπάνιες, οι αντιδράσεις του εμβολίου προκαλούν ανησυχία και αντιρρήσεις στον πληθυσμό. Οι άμεσες τοπικές αντιδράσεις του εμβολίου δεν συγκαταλέγονται στις αλλεργικές. Μία πρόσφατη έκθεση του CDC δείχνει ότι από τις 175 σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, το 49% ήταν μη αναφυλακτικές [76].

Από τι προκαλούνται: Δεν προκαλούνται συνήθως από τα δραστικά συστατικά του εμβολίου, αλλά από τα έκδοχα, όπως πρωτεΐνες αβγού, ζελατίνη, φορμαλδεΰδη νεομυκίνη κ.α. Τα έκδοχα είναι απαραίτητα συστατικά και χρησιμοποιούνται για να επιτελέσουν κάποιους σκοπούς, όπως η ενίσχυση της ανοσοαπόκρισης, η πρόληψη μόλυνσης από βακτήρια και η προστασία του εμβολίου κατά τη μεταφορά του, ενώ σχετίζονται με συγκεκριμένες IgE αντιδράσεις [77]. Τα εμβόλια της Pfizer-BioNTech και της Moderna, χρησιμοποιούν ως έκδοχο την PEG (Πολυαιθυλενογλυκόλη), της οποίας ο ρόλος είναι να ενσωματώνει το λιπιδικό νανοσωματίδιο που περιέχει το mRNA. Τα εμβόλια της AstraZeneca και της Johnson&Johnson, χρησιμοποιούν ως έκδοχο το πολυσορβικό 80 [78]. Πολλοί αλλεργιολόγοι υποστηρίζουν ότι οι περιπτώσεις αναφυλαξίας ύστερα από εμβολιασμό με τα εμβόλια της Pfizer-BioNTech και της Moderna, οφείλεται σε προ-υπάρχουσα αλλεργία στην PEG [79].

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ

- 1.Υπάρχει ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης σε ενέσιμο φάρμακο (ενδοφλέβιο, ενδομυϊκό, υποδόριο) ;
- 2.Υπάρχει ιστορικό σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης σε προηγούμενο εμβόλιο ;
- 3.Υπάρχει ιστορικό σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης σε φαγητό, δήλητήριο ή λάτεξ;
- 4.Υπάρχει ιστορικό άμεσης αντίδρασης (<4 ώρες) σε PEG ή πολυσορβικό

ΝΑΙ 4/4	ΝΑΙ 1,2 ή ¾	ΟΧΙ
ΥΨΗΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ	ΜΕΤΡΙΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ	ΧΑΜΗΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ
<ul style="list-style-type: none"> • Ιστορικό αναφυλαξίας σε ενέσιμο φάρμακο ή εμβόλιου που περιέχει PEG ή πολυσορβικό . • Το άτομο μπορεί να μην είναι κατάλληλο για το συγκεκριμένο εμβόλιο 	<ul style="list-style-type: none"> • Ιστορικό αναφυλαξίας σε εμβόλιο ή ενέσιμο φάρμακο χωρίς PEG ή πολυσορβικό . • Ιστορικό αναφυλαξίας σε φαγητό , δηλητήριο ή λάτεξ. • Ιστορικό ιδιοπαθούς αναφυλαξίας . • Παρακολούθηση για 30 λεπτά . 	<ul style="list-style-type: none"> • Ιστορικό αλλεργίας σε φαγητό , δηλητήριο ή λάτεξ • Ρινίτιδα ή άσθμα . • Παρακολούθηση για 15 λεπτά .

Πίνακας 12 : Εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης αλλεργίας στην πρώτη και δεύτερη δόση των εμβολίων [80] .

1.8.6 Εμβόλιο κατά της COVID- 19 σε παιδιά

Παρόλο που η πλειοψηφία των Covid -19 παιδιατρικών ασθενών , είναι ασυμπτωματικοί ή ασθενείς με ήπια συμπτώματα , 18,4 στους 100.000 ασθενείς – ηλικίας 0 έως 4 και 10,6 στους 100.000 ασθενείς – ηλικίας 5-17 , χρειάζονται νοσηλεία ,ενώ το 1/3 εντατική θεραπεία [81] . Ως εκ τούτου ο εμβολιασμός θα μπορούσε να μετριάσει τον κίνδυνο

- I. νοσηλείας,
- II. MIS-C,
- III. του κοινωνικού αντίκτυπου του εγκλεισμού , αλλά και
- IV. της μετάδοσης του κορωνοϊού σε άλλους ανθρώπους [82] .

Με βάση τα παραπάνω η Pfizer θα συμπεριλάβει στην κλινική δοκιμή φάσης III , τα παιδιά ηλικίας 12-17 [83] . Τα παιδιά διαφέρουν σε μυϊκή μάζα, κατανομή λίπους και άλλους παράγοντες που θα επηρεάσουν τη δοσολογία . Αν και ο εμβολιασμός της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας ενδέχεται να εγείρει ανησυχίες , αδιαμφισβήτητα θα μπορούσε να έχει θετικό αντίκτυπο στην καταπολέμηση της πανδημίας , αλλά και στην επιστροφή στην κανονικότητα των παιδιών.

ΕΝΟΤΗΤΑ 2 : ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

2.1 ΤΑ ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ ΚΑΙ Η COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ

2.1.1 Ο ρόλος των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην άμυνα

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι ο πιο άφθονος κυτταρικός τύπος στο αίμα . Αποτελούν μια ξεχωριστή ομάδα κυττάρων , καθώς είναι απύρνηνα και χωρίς οργανίδια. Τα μιτοχόνδρια αναλαμβάνουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό και τα ριβοσώματα την αναγέννηση των κατεστραμμένων πρωτεϊνών . Το κύριο χαρακτηριστικό τους είναι ότι περιέχουν αιμοσφαιρίνη . Έχουν μέση διάρκεια ζωής της 120 ημέρες και η κεντρική αποστολή τους είναι ιστική ανταλλαγή αναπνευστικών αερίων. Τα ερυθροκύτταρα (RedBloodCells) έχουν μοναδικές ιδιότητες με μία από αυτές να είναι το σχήμα αμφίκιουλου δίσκου . Επιπλέον , χάρη στην ιδιαίτερη κυτταρική τους μεμβράνη , διατηρείται η ευκαμπτικότητα , ο όγκος και εξυπηρετείται η ανταλλαγή ιόντων . Τέλος, έχουν αντιγόνα επιφανείας με κυριότερα τα αντιγόνα του συστήματος ABO (A,B,H) και τα αντιγόνα της ομάδας Rh (C/c, D/d , E/e) . Άλλα αντιγόνα : Kell, Duffy , Kidd, M, N,S,P,Lewis , Lutheran κ.α.

Εκτός από την ιστική ανταλλαγή αναπνευστικών αερίων , την eNOS δραστικότητα , τη σύνθεση ,μεταφορά και έκκριση ATP και NO , τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν ξεχωριστό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού . Προσκολλώνται και μεταφέρουν βακτήρια στο ήπαρ και τη σπλήνα για την τελική αποβολή τους [84] . Τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορούν να αιχμαλωτίσουν τα ιικά σωματίδια του SARS-CoV-2 , να τα παραδώσουν στα μακροφάγα του ήπατος και της σπληνός μέσω της φαγοκυττάρωσης [85] .

Άλλοι τρόποι με τους οποίους συμμετέχουν στην άμυνα :

- Η αλληλοεπίδραση με μία υποομάδα δενδριτικών κυττάρων (sIaDCs) ασκεί ανασταλτική δράση στην ωρίμανση των ερυθροκυττάρων , η οποία τελειώνει, όταν τα sIaDCs φθάσουν στον ιστό-στόχο , όπου θα ωριμάσουν και θα μπορούν να παράγουν IL-12 και TNF-α για την καταπολέμηση παθογόνων [86].
- Διαθέτουν υποδοχέα χημειοκίνης και για αυτό μπορούν να δεσμεύουν χημειοκίνες όπως η IL-8. Αποφεύγεται έτσι η υπερ-φλεγμονώδης απόκριση [87] . Το 20% των ασθενών με COVID-19 αναπτύσσει ARDS το οποίο σχετίζεται με την απελευθέρωση χημειοκινών και κυταροκινών [88] .

Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι τα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα έχουν : αναπνευστικές , ανοσορρυθμιστικές και αντιφλεγμονώδεις λειτουργίες .

2.1.2 Οι ομάδες αίματος κατά ABO και η COVID-19 λοίμωξη

2.1.2.1 Ποιες ομάδες αίματος διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο;

Καθώς η πανδημία του ιού SARS-CoV εξελίσσεται , ολοένα και περισσότερες μελέτες διερευνούν την σχέση των ομάδων αίματος κατά ABO και της COVID-19 λοίμωξης . Η πλειονότητα των ερευνητών αναφέρουν ότι μεγαλύτερο κίνδυνο ευαισθησίας στη λοίμωξη από το νέο κορωναιό έχουν τα άτομα **ομάδας αίματος A** . Ενώ η έως τώρα βιβλιογραφία συμφωνεί ότι η **ομάδα αίματος O** δρα προστατευτικά έναντι της λοίμωξης, υπάρχει διαφωνία γύρω από το ποια ομάδα έχει την υψηλότερη ευαισθησία [89].

Μία από τις πιο πρόσφατες μελέτες στη Wuhan , πρότεινε ότι οι άνθρωποι με ομάδα αίματος A είχαν υψηλότερες πιθανότητες να νοσήσουν [90] , ενώ τα άτομα ομάδας αίματος O , είχαν λιγότερες πιθανότητες [91] .

Οι ομάδες αίματος φαίνεται να επηρεάζουν τον κίνδυνο μόλυνσης , αλλά και την έκβαση της λοίμωξης , δηλαδή την πιθανότητα να χρειαστεί κάποιος διασωλήνωση ή να καταλήξει [92]. Για παράδειγμα, η ομάδα αίματος O μπορεί να δρα προστατευτικά για τη λοίμωξη , αλλά μπορεί να μη μειώνει το κίνδυνο σοβαρής έκβασης.

- Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Zietz et.al (2020) , οι ασθενείς ομάδας αίματος A είχαν μικρότερο κίνδυνο διασωλήνωσης και θανάτου σε σύγκριση με την ομάδα αίματος O, ενώ οι AB διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο . Τα υψηλότερα ποσοστά διασωλήνωσης είχαν τα άτομα ομάδας B, αλλά χαμηλότερη θνησιμότητα από τα άτομα ομάδας O [93] .
- Αντίθετα οι Latz et.al (2020) πρότειναν ότι η ομάδα A είχε τον υψηλότερο κίνδυνο διασωλήνωσης και θανάτου [89] . Παρόμοια μια αναδρομική μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς ομάδας A ή AB ,είχαν περισσότερες πιθανότητες διασωλήνωσης σε σχέση με τους O ή B [94].

Συμπερασματικά , οι περισσότερες μελέτες διαπίστωσαν ότι οι ομάδες αίματος A και AB είχαν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής ασθένειας ή θανάτου, ενώ η ομάδα αίματος O δρα προστατευτικά έναντι θανάτου ή σοβαρών αποτελεσμάτων της COVID-19 λοίμωξης [92].

2.1.2.2 Παράγοντας Rhesus

- Τα Rh(+) άτομα φαίνεται να είναι πιο επιρρεπή στη λοίμωξη και να έχουν περισσότερες πιθανότητες για χειρότερη έκβαση , δηλαδή διασωλήνωση και θάνατο [89] .

- Τα Rh(-) άτομα έχουν 2,7% λιγότερες πιθανότητες για χειρότερη έκβαση , δηλαδή διασωλήνωση και θάνατο [94] .

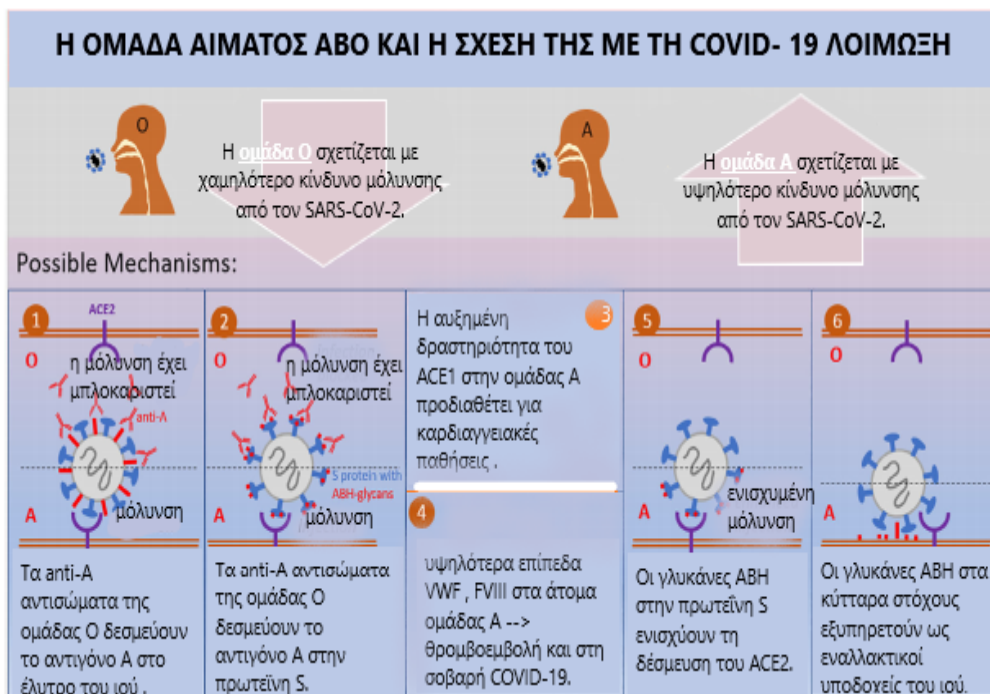
Τέλος , μια μελέτη έδειξε ότι τα άτομα με ομάδα αίματος O(+) διατρέχουν το λιγότερο κίνδυνο , ενώ τα A(+) διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο [95] .

2.1.2.3 Πιθανοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης

Προτεινόμενοι μηχανισμοί συσχέτισης μεταξύ της ομάδας αίματος ABO και της λοίμωξης SARS-CoV-2

1. Τα αντισώματα αντι-A και / ή αντι-B της ομάδας O χρησιμεύουν ως αντισώματα εξουδετέρωσης ιού δεσμεύοντας τα αντιγόνα A και / ή B που εκφράζονται στο έλυτρο του ιού, αποτρέποντας έτσι τη μόλυνση των κυττάρων στόχων. Δηλαδή, αυτά τα φυσικά αντισώματα θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως αντισώματα εξουδετέρωσης ιών. Εάν ισχύει, αυτό θα βοηθούσε να εξηγήσουμε τις διαφορές στην ευαισθησία για τη λοίμωξη SARS-CoV-2. Για παράδειγμα, ένα αντι-A εξουδετερωτικό αντισώμα σε έναν «ευαίσθητο» ξενιστή ομάδας O θα δεσμεύσει το αντιγόνο A στον ιό που παράγεται και εισπνέεται από έναν μολυσμένο ξενιστή ομάδας A (ή AB) [96] .
2. Η πρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 δεσμεύεται από ανθρώπινα αντι-A αντισώματα, τα οποία μπορεί να εμποδίσουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του ιού και του υποδοχέα ACE2R, εμποδίζοντας έτσι την είσοδο στο πνευμονικό επιθήλιο [97] .
3. Έχει σημειωθεί ότι η ομάδα αίματος ABO σχετίζεται με τη δραστικότητα του ACE. Δηλαδή , ο απλότυπος GATC των τεσσάρων πολυμορφισμών του γονιδίου ABO (rs8176746, rs8176740, rs495828, rs12683493) , κυριαρχεί στις μη-O ομάδες αίματος και είναι θετικά συνδεδεμένος με τη δραστηριότητα του ACE [98]. Τα άτομα ομάδας αίματος O ,έχουν χαμηλότερα επίπεδα του υποδοχέα ACE και ως εκ τούτου μεγαλύτερη πιθανότητα προστασίας από τη λοίμωξη [99] . Τα άτομα που έχουν το αλληλίο A , εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις [99] ,γιατί το αντιγόνο A προστατεύει την P-σελεκτίνη και την ICAM1 από την ενζυμική διάσπαση με το να δεσμεύεται ισχυρότερα στα λευκοκύτταρα του αγγειακού τοιχώματος. Με την πρόσδεση των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα αυξάνεται η φλεγμονή , αλλά μειώνεται η κυκλοφορία (18) . Γι' αυτό τα άτομα ομάδας A,AB έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρδιαγγειακή πάθηση όταν εκτεθούν σε οξειδωτικό στρες ,όπως η ιογενής λοίμωξη [101] .

4. Διακύμανση των επιπέδων VWF και του παράγοντα VIII ανά ομάδα ABO με υψηλότερα επίπεδα στα άτομα ομάδας A. Τα υψηλότερα επίπεδα συμβάλλουν στον κίνδυνο θρομβοεμβολής και σοβαρής COVID-19.
5. Οι ABH γλυκάνες, εάν υπάρχουν στην πρωτεΐνη S του SARS-CoV-2, μπορεί να τροποποιήσουν τη συγγένεια του SARS-CoV-2 για τον κυτταρικό του υποδοχέα ACE2R .
6. Οι ABH γλυκάνες σε κύτταρα στόχους θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως εναλλακτικοί υποδοχείς χαμηλότερης συγγένειας για την πρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 ή να δεσμεύσουν άλλες δομές του ελύτρου [97] .



Εικόνα 6 : Πώς επηρεάζεται η COVID-19 λοίμωξη από τις ομάδες αίματος ABO; [97]

2.2 ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ – ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ COVID-19.

Εφόσον τα ερυθρά αιμοσφαίρια προσβάλλονται από τον ιό , οι επιστήμονες διερεύνησαν τις μεταβολικές και πρωτεϊνικές διαφορές των ερυθροκυττάρων σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον SARS-CoV-2 . Αυτές οι διαφορές θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην ικανότητα των RBCs να αντιμετωπίσουν το οξειδωτικό στρες και την υποξία [102] . Τα δεδομένα από διάφορες επιστημονικές μελέτες υποστηρίζουν μια πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ των πρωτεϊνών του SARS-CoV-2 και των αιμοσφαιρινών [103] . Μερικοί από τους πιθανούς μηχανισμούς που οδηγούν σε διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων και επηρεάζουν την έκβαση της COVID-19 λοίμωξης , αναφέρονται παρακάτω . Ο SARS- CoV-2 επηρεάζει τον μεταβολισμό και το πρωτέωμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων .Αναλύσεις από το μεταβολισμό και το πρωτέωμα των RBCs σε COVID-19- αρνητικά άτομα και COVID-19- θετικά άτομα έδειξαν ότι με εξαίρεση το MCV , οι υπόλοιποι παράμετροι όπως ο αριθμός των RBC, Hct, Hgb, MCH, MCHC ,RDW , δεν διέφεραν πολύ ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς . Ωστόσο , κατά τη σύγκριση των πρωτεϊνών και των μεταβολιτών σε θετικά και αρνητικά για τον ιό άτομα , βρέθηκε ότι η επίδραση του ιού στην αποικοδόμηση των πρωτεϊνών , στην απόπτωση , στους καταρράκτες σηματοδότησης AMP και AMPK , καθώς και στο μεταβολισμό των λιπιδίων της μεμβράνης , ήταν σαφώς σημαντική [104] .

2.2.1 Γλυκόλυση και οξειδωτική βλάβη ερυθρών αιμοσφαιρίων .

Στα SARS-CoV-2 θετικά άτομα παρατηρείται αύξηση στην κατανάλωση σουκρόζης και στη συσσώρευση γλυκολυτικών ενδιάμεσων , όπως το G6PD, η διφωσφορική φρουκτόζη , 3- φωσφορική γλυκεραλδεΐδη , το DPG ,το πυροσταφυλικό , το γαλακτικό και το NADH . Αυτό εξηγείται εν μέρει από :

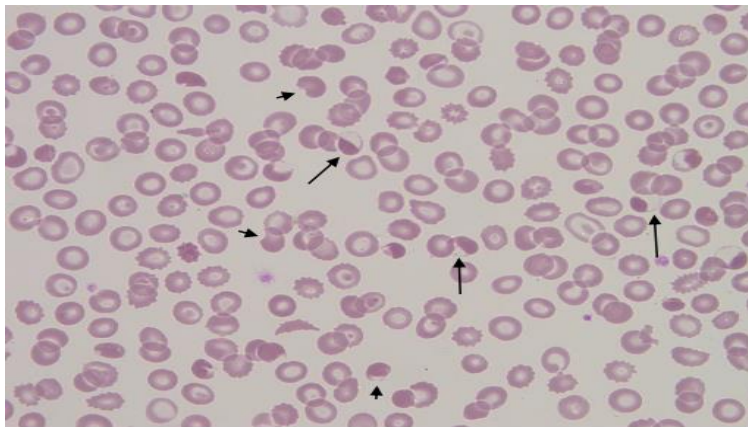
- τα υψηλότερα επίπεδα φωσφοφρουκτοκινάσης PFK . Η PFK είναι το ένζυμο περιορισμού της γλυκόλυσης .
- τη μείωση της PGM2L1 ,το οποίο καταλύει τη σύνθεση της διφωσφορικής εξόζης και επιβραδύνει τη γλυκόλυση [105] .

Αντίθετα , η φωσφορική ριβόζη συσσωρεύεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια ,υποδηλώνοντας μεγαλύτερη οξειδωτική πίεση . Κατά συνέπεια τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν αυξημένα επίπεδα οξειδωμένης γλουταθειονίνης (GSSG) , αλλά όχι μειωμένη γλουταθειονίνη (GSH) . Επίσης αυξημένα επίπεδα παρατηρούνται :

- στα καρβοξυλικά οξέα (α-κετογλουταρικό , φουμαρικό) ,
- στα ATP, ADP, AMP,
- στα προϊόντα επεξεργασίας πουρίνης (ειδικά στην AMP διαμινάση 3- AMPD3 και στην αδενυλική κινάση) και
- στην οξείδωση τρυπτοφάνης [106].

Η υπόθεση ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια των ασθενών με COVID-19 , οδήγησε τους επιστήμονες στη μελέτη αντι-οξειδωτικών ενζύμων, τα οποία φαίνεται να είναι μειωμένα . Παράμετροι που υποστηρίζουν την παραπάνω υπόθεση είναι η σημαντική μείωση της καταλάσης CAT ,των υπεροξειρεδοξινών PRDX ,της υπεροξειδάσης γλουταθειονίνης GPX και του G6PD .

Συνολικά, όλα αυτά αποδεικνύουν την αυξημένη αποικοδόμηση των πρωτεϊνών των ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την COVID-19 λοίμωξη.



Εικόνα 7 : Επίχρισμα αίματος ανήλικου - μελέτη περίπτωσης [107].

Τα μεγάλα βέλη δείχνουν ερυθρά αιμοσφαίρια με φυσαλιδοποίηση της μεμβράνης , δηλαδή κύτταρα όπου η αιμοσφαιρίνη συστέλλεται σε έναν πόλο του κυττάρου αφήνοντας μια ορατή κενή περιοχή στον αντίθετο πόλο που περιβάλλεται από μεμβράνη. Τα μικρά βέλη δείχνουν εχिनοκύτταρα .

2.2.2 Λύση ερυθρών αιμοσφαιρίων στην COVID-19 λοίμωξη

Η λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων απελευθερώνει κυτταροκίνες στην κυκλοφορία που συμβάλλουν στην επιδείνωση της νόσου. Για παράδειγμα με την απελευθέρωση των κυτταροκινών IL-6, TNFα οδηγεί σε διακύμανση του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ η απελευθέρωση των IL-1, TNFα και IFNγ μπορεί να μειώσουν την ερυθροποίηση και την παραγωγή της EPO- νεφρικής ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς [109].

Εκτός από την απελευθέρωση κυτταροκινών, έχουμε και απελευθέρωση της ακυτταρικής αιμοσφαιρίνης CFH (Cell-free hemoglobin). Η CFH είναι μεσολαβητής της νόσου και κακός προγνωστικός δείκτης για τη σήψη και το ARDS που οδηγείται σε πολυοργανική ανεπάρκεια. Τα χαμηλά επίπεδα της απτοσφαιρίνης, της αιμοπηξίνης, της οξυγενάσης της αίμης 1 /HO-1, παρεμποδίζουν την αποτοξίνωση της CFH [110]. Τα επίμονα επίπεδα CFH οδηγούν στην οξειδωση της αιμοσφαιρίνης και στην υπεροξειδωση των λιπιδίων της μεμβράνης. Αυτά τα δύο γεγονότα μπορούν να συμβάλλουν στην Πολυοργανική ανεπάρκεια [111].

2.2.3 Υποξία

Οι Mortaz et.al (2020) έδειξαν ότι οι ασθενείς με COVID-19 παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου - NO στα RBC σε σχέση με υγιή άτομα [112]. Σε φυσιολογικές συνθήκες η παραγωγή NO στα ερυθρά αιμοσφαίρια εξαρτάται από τη συνθετάση του οξειδίου του αζώτου NOS. Σε συνθήκες υποξίας η παραγωγή του, μπορεί να συνεπάγεται μείωση του νιτρώδους από την ανθρακική οξείδωση της δεοξυαιμοσφαιρίνης ή και της ενδοθηλιακής συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου eNOS [113]. Το NO των ερυθροκυττάρων προκαλεί αγγειοδιαστολή, με αποτέλεσμα το οξυγόνο να απελευθερώνεται στους ιστούς με κλινική εκδήλωση την υποξία.

2.2.4 Ανεπάρκεια της Αφυδρογονάσης της 6-Φωσφορικής Γλυκόζης στην COVID-19 λοίμωξη

Ένας παράγοντας κινδύνου για την COVID-19 λοίμωξη φαίνεται να είναι η ανεπάρκεια του G6PD. Αποτελεί την πιο κοινή ανεπάρκεια ενζύμου και επηρεάζει 400 εκ ανθρώπους παγκοσμίως [114]. Η ανεπάρκεια του ενζύμου καθιστά τα κύτταρα πρόσφορο έδαφος για τις ιογενείς λοιμώξεις, όπως αυτές του HIV και της ηπατίτιδας [115]. Έτσι, οι Wu et.al (2020) [115] ανέφεραν ότι τα κύτταρα με ενζυματοπάθεια μολύνονται με τον Hcov σε υψηλότερο ποσοστό.

Ρόλος του ενζύμου στις ιογενείς λοιμώξεις : Το G6PD συμμετέχει στο μεταβολισμό και το οξειδωτικό στρες των κυττάρων , καθώς είναι το ένζυμο που περιορίζει το ρυθμό της οδού της φωσφορικής πεντόζης και παράγει NADPH. Το NADPH συμμετέχει στο μεταβολισμό της γλουταθειονίνης – ένα κύριο συστατικό του αντιοξειδωτικού μηχανισμού. Κοινώς, με τη μείωση του G6PD, έχουμε αύξηση του οξειδωτικού στρες [116].

Συμπέρασμα : Η ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης, επηρεάζει την οξειδοαναγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων . Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αιμόλυση και βλάβη ιστών , ως αποτέλεσμα της ανεπαρκούς μεταφοράς οξυγόνου . Με βάση αυτόν το μηχανισμό , η ανεπάρκεια του G6PD μπορεί να λειτουργήσει επιβαρυντικά για την COVID-19 λοίμωξη [117].

2.2.5 Η Δρεπανοκυτταρική αναιμία στην COVID-19 λοίμωξη

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μια κληρονομική διαταραχή του αίματος που επηρεάζει την παραγωγή αιμοσφαιρίνης . Τα άτομα που νοσούν αποτελούν μια ευάλωτη ομάδα με υψηλότερο κίνδυνο για οξεία πνευμονική νόσο και ιογενείς λοιμώξεις [118]. Η δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων και η συνεχής αναιμία , οδηγούν σε παρεγχυματικό τραυματισμό και βλάβη ιστών , γεγονότα που αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα [119]. Τα άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι ομάδα κινδύνου για το Οξύ Θωρακικό Σύνδρομο- ACS και για άλλες πνευμονικές επιπλοκές , όπως το άσθμα. Γι' αυτό, οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και COVID-19 πρέπει να ελέγχονται στενά για συμπτώματα ACS , όπως : οξεία νεφρική ανεπάρκεια , ηπατική ανεπάρκεια , θρομβοπενία , πολυοργανική ανεπάρκεια [120]. Άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο είναι η υποκείμενη πνευμονική υπέρταση και ο κίνδυνος σήψης που τους καθιστά πιο επιρρεπείς στις βακτηριακές λοιμώξεις [119].

2.2.6 Η Θαλασαιμία στην COVID-19 λοίμωξη

Η θαλασαιμία είναι μια κληρονομική διαταραχή του αίματος που επηρεάζει την παραγωγή αιμοσφαιρίνης . Οι ασθενείς υποφέρουν από διαφορετικές συννοσηρότητες, λόγω της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης , της χρόνιας αιμολυτικής αναιμίας και της υπερφόρτωσης με σίδηρο [119]. Σε αντίθεση με τους ασθενείς της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας , τα άτομα με θαλασαιμία δε διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για πνευμονικές λοιμώξεις [120]. Εξαιτίας των επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου οι ασθενείς θεωρούνται ως ομάδα κινδύνου για την COVID-19 λοίμωξη και αυτές είναι η καρδιακή ανεπάρκεια , η σοβαρή υπερφόρτιση σιδήρου και η ανάγκη για μετάγγιση . Χρειάζονται ιδιαίτερο χειρισμό , όταν νοσήσουν από τον Κορωνοϊό [121]. Τέλος , μια πρόσφατη μελέτη

έδειξε ότι οι ετερόζυγη κατάσταση για τη β-θαλασσαιμία μπορεί να δρα προστατευτικά έναντι στον SARS-CoV-2 , ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμα ισχυρές κλινικές ενδείξεις ^[122] .

2.3 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ .

Εργαστηριακά , δύο παθολογικές καταστάσεις επιβεβαιώνουν τη διαταραχή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην COVID-19 λοίμωξη:

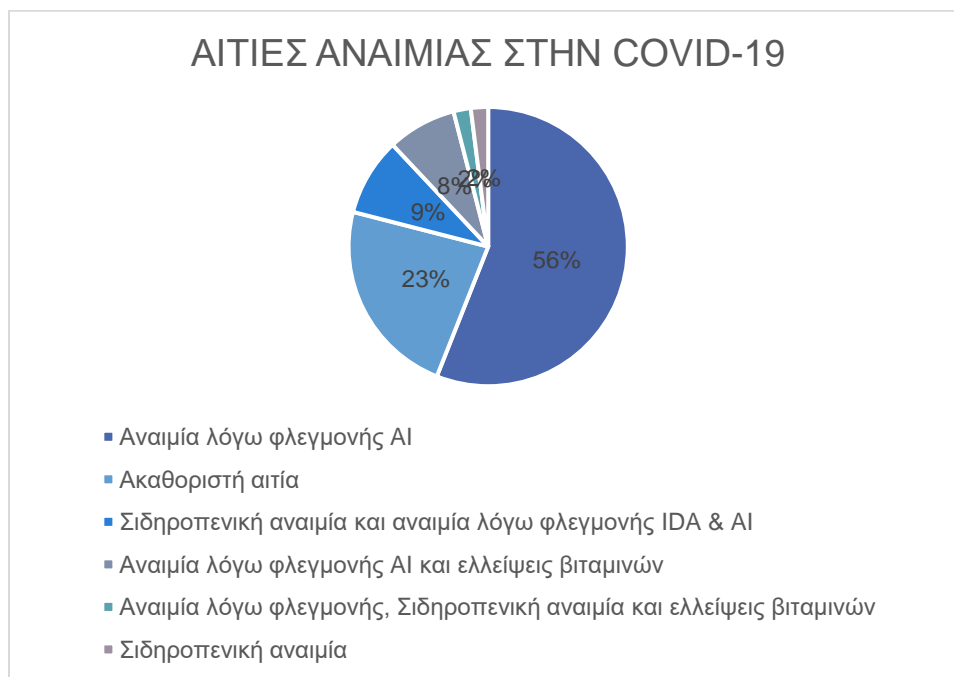
1. Οι διαταραχές της αιμοσφαιρίνης και
2. Η υπερφόρτωση των ιστών με σίδηρο [123] .

2.3.1 Αναιμία

Η αναιμία δεν είναι κοινό εργαστηριακό εύρημα σε ασθενείς με SARS-CoV-2 ,αλλά η αιμοσφαιρίνη φαίνεται να έχει μια φθίνουσα τάση . Οι φλεγμονώδεις αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της SARS-CoV-2 λοίμωξης, μπορεί να επηρεάσουν την ερυθροποίηση με αποτέλεσμα τη μείωση της αιμοσφαιρίνης . Για την COVID-19 τα μειωμένα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης μπορούν να λειτουργήσουν σαν δείκτης εξέλιξης της νόσου [124] .

- Συγκεκριμένα, σε μία έρευνα 41 ασθενών με πνευμονία και COVID-19 , η αιμοσφαιρίνη ήταν πιο μειωμένη στα σοβαρά περιστατικά, απ' ότι σε ασθενείς με ήπια μορφή της νόσου (τιμή αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με σοβαρή μορφή της νόσου : 125 g/L , τιμή αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ήπια μορφή της νόσου : 134 g/L) [125] . Οι πρωτεϊνικές αναλύσεις έδειξαν ότι ο SARS-CoV-2 θα μπορούσε να συνδεθεί με πορφυρίνες .Τρεις ιϊκές πρωτεΐνες επηρεάζουν την αίμη στην 1-β αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης με αποτέλεσμα τη διάσπαση του σιδήρου για να σχηματιστεί πορφυρίνη [103] . Η δεοξυαιμοσφαιρίνη επηρεάζεται πιο εύκολα από την οξειδωμένη αιμοσφαιρίνη . Έτσι, ενδέχεται να προκληθούν συμπτώματα αναπνευστικής δυσχέρειας που θα έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την χειρότερη έκβαση της νόσου [118]. Ειδικότερα , η μελέτη των Anai et . al (2020) [126] υποστηρίζει ότι η μείωση της αιμοσφαιρίνης μετά τη διάγνωση της πνευμονίας, μπορεί να είναι προγνωστικός δείκτης για τη σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτεί μηχανική αναπνοή MV. Όταν συνέκριναν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης τρεις ημέρες μετά τη διάγνωση της πνευμονίας ,είδαν ότι οι ασθενείς που χρειάστηκαν μηχανική αναπνοή είχαν χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη (150,5 g/L) σε σχέση με εκείνους που δεν χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη [126] .

- Από μία άλλη μελέτη 206 νοσηλευμένων ασθενών με COVID-19 , βρέθηκε ότι η αναιμία αφορούσε το 61% των ασθενών . Από την ίδια μελέτη βρέθηκε ότι οι γυναίκες είχαν χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (112±22 g/L για τις γυναίκες και 122±22 g/L για τους άνδρες) [127] . Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αναιμία ήταν ήπια και σχετιζόταν με ανεπάρκεια σιδήρου ή και βιταμινών, αλλά και φλεγμονή. Καθοριστικοί παράγοντες για τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης ήταν : η ΤΚΕ , η χολινεστεράση ορού , η συγκέντρωση φερριτίνης και τα χρόνια νοσήματα . Η φλεγμονή επηρεάζει την ερυθροποίηση μέσω του ανώμαλου μεταβολισμού του σιδήρου που προκαλείται από την υπερπαραγωγή της IL-6 και κυτταροκινών όπως INF-γ , IL-1 , IL-33 ,TNFα [128] . Με αυτόν τον τρόπο δρα ανασταλικά για τα προγονικά κύτταρα και μειώνει τη διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων [129] . Στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζονται οι αιτίες της αναιμίας σε 126 ασθενείς με επιβεβαιωμένη μόλυνση από τον SARS-CoV-2 .



Πίνακας 13 : Αιτίες αναιμίας στην COVID-19 λοίμωξη [127].

Οι περισσότερες περιπτώσεις (56%) αφορούσαν αναιμία λόγω φλεγμονής . Σε αυτά τα περιστατικά σημειώθηκαν υψηλά επίπεδα φερριτίνης ορού σε συνδυασμό με μειωμένο κορεσμό τρανσφερίνης και αυξημένους δείκτες φλεγμονής ,όπως ΤΚΕ και CRP. Ο χαμηλός κορεσμός τρανσφερίνης και ο δείκτης δικτυοερυθροκυττάρων < 2, υποδηλώνουν ότι η λειτουργική έλλειψη σιδήρου, λόγω κατακράτησης σιδήρου από τα μακροφάγα και η ανεπαρκής απόκριση του μυελού των οστών, ήταν σημαντικοί

παράγοντες για την ανάπτυξη της αναιμίας^[127]. Σε μικρότερα ποσοστά εμφανίζονται ως αίτια ο συνδυασμός της αναιμίας λόγω φλεγμονή , σιδηροπενικής αναιμίας και ανεπάρκεια βιταμινών .

2.3.2 Υπερφερριτιναιμία

Οι Ehsani et.al 2020 παρατήρησαν την ομοιότητα της επιδίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων του ξενιστή με την πρωτεΐνη S του κορωνοϊού^[130] .Με τη χρήση φουρινών και πρωτεασών ο ιός μπορεί να διασπάσει τα πολυπεπτίδια της πρωτεΐνης S,ευνοώντας την είσοδο του ιού στο κυτταρόπλασμα του ξενιστή^[131] . Η μίμηση της επιδίνης γίνεται μέσω αυτού του μηχανισμού . Η επιδίνη είναι ο κύριος ρυθμιστής του μεταβολισμού του σιδήρου και αλληλοεπιδρά με την φερροπορτίνη για να βοηθήσει την είσοδο του ιού στα κύτταρα του ξενιστή^[132]. Όταν ο ιός δραστηριοποιείται μιμούμενος την επιδίνη μπορεί να εμφανιστεί :

- I. διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου ,
- II. υπερφερριτιναιμία ,
- III. Φερρόπτωση^[123] → προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος εξαρτώμενος από το σίδηρο .

Μερικά χαρακτηριστικά που κάνουν την COVID-19 να μοιάζει με υπερφερριτιναιμικά σύνδρομα είναι : η λεμφοπενία, ο μειωμένος αριθμός και δραστηριότητα NK, διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας και της πήξης και φυσικά η υπερφερριτιναιμία^[133] . Η υπερφερριτιναιμία είναι το σήμα κατατεθέν των «υπερφερριτιναιμικών συνδρόμων» . Η φερριτίνη είναι μια σημαντική ενδοκυτταρική πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου που τα αυξημένα επίπεδά της δείχνουν, όχι μόνο απόκριση οξείας φάσης, αλλά και ότι έχει ρόλο στη φλεγμονή^[134] . Η υπερφερριτιναιμία εντοπίζεται σε πολλές αυτοάνοσες ασθένειες^[130] λόγω των ανοσορρυθμιστικών ιδιοτήτων της^[135] . Η φερριτίνη εκκρίνεται κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης . Μόλις απελευθερωθεί, η φερριτίνη χάνει μέρος της εσωτερικής περιεκτικότητας σε σίδηρο προκαλώντας εξαιρετικά υψηλά επίπεδα «ελεύθερου σιδήρου» στον ορό^[136] .Φαίνεται ότι η περίσσεια «ελεύθερου σιδήρου» που ανιχνεύεται σε σοβαρές φλεγμονώδεις συνθήκες, μπορεί να επιδεινώσει τη φλεγμονώδη αντίδραση και να προκαλέσει μια σημαντική προπηκτική κατάσταση .Αυτή η ικανότητα σχετίζεται με αλλαγές στη μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του ινώδους . Το οξειδωτικό στρες στα ερυθρά αιμοσφαίρια και το ινώδες μπορούν να προκαλέσουν την παραγωγή θρόμβων^[137] .

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΣΗΠΤΙΚΟ ΣΟΚ (ΥΠΕΡΦΕΡΡΙΤΙΝΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ)	
	COVID-19	
Υπερφερριτιναιμία	++	++
Εύρος φερριτίνης (ng/ml)	>300(300-5000)	>300(300-5000)
Υπερκυτταραιμία	+++	+++
Μόλυνση ως παράγοντας πυροδότησης	+++	+++
Πυρετός	+++	+++
Πολυοργανική ανεπάρκεια	+++	+++
ARDS (Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας)	+++	+
Ηπατομεγαλία	-	Σπάνια
Σπληνομεγαλία	-	Σπάνια
Θρομβοκυτταροπενία	+/-	+
Αναιμία	+	+
Λευκοπενία	++	+
Χαμηλά NK	+	+
Ηπατική δυσλειτουργία	++	++
Διαταραχή της πήξης	++	++
ΤΚΕ/CRP	+++ (↑ΤΚΕ↑CRP)	+++ (↑ΤΚΕ↑CRP)

Πίνακας 14 : Τα κύρια κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με υπερφερριτιναιμικά σύνδρομα και COVID-19 (137) .

2.3.3 Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία

Η Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία (AAA) είναι μια σπάνια αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτό-αντισωμάτων τα οποία αντιδρούν με εαυτά ερυθρά αιμοσφαίρια και οδηγούν στην καταστροφή τους [138]. Η καταστροφή τους μπορεί να συμβεί στον :

1. **Ενδοαγγειακό χώρο** : αιμόλυση που προκαλείται από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος
2. **Εξωαγγειακό χώρο** : φαγοκυττάρωση που προκαλείται από αντίσωμα ή από το συμπλήρωμα [139].

Η AAA σχετίζεται με λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα , αυτοάνοσες ασθένειες, ανοσοανεπάρκειες , φάρμακα και ιογενείς λοιμώξεις [140]. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μόνο δύο μελέτες περιπτώσεων με συνολικά 8 ασθενείς έως τώρα , που εμφάνισαν αιμολυτική αναιμία κατά τη διάρκεια της λοίμωξης με κορωνοϊό [141]. Από τους 8: Οι 5 είχαν υποκείμενα λεμφοειδή νοσήματα , όπως Χρόνια Λεμφογενή Λευχαιμία , Λέμφωμα Non Hodgkin και μονοκλωνική γαμμαπάθεια . Επίσης σημειώθηκαν περιστατικά ,όπως καρκίνος στον προστάτη ,θρομβοκυτταροπενία και ένας που δεν είχε καμία συννοσηρότητα [142,143].

Ο μέσος χρόνος εμφάνισης συμπτωμάτων AAA ήταν 9 μέρες (εύρος 4-13 ημέρες) και το επίπεδο αιμοσφαιρίνης μειώθηκε κατά 30 g/l σε όλα τα περιστατικά. Η μέση τιμή αιμοσφαιρίνης ,τη στιγμή της διάγνωσης της AAA ,ήταν 70g/l και όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν σημεία αιμόλυσης. Εργαστηριακά , οι δείκτες φλεγμονής ήταν αυξημένοι : ινωδογόνο , D-Dimers , CRP . Οι πλειοψηφία των περιπτώσεων οφειλόταν σε θερμού τύπου αντισώματα , αν και καταγράφηκαν περιπτώσεις αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας ψυχρού τύπου [142].

ΑΑΑ ΘΕΡΜΟΥ ΤΥΠΟΥ

ΑΑΑ ΨΥΧΡΟΥ ΤΥΠΟΥ

Οφείλεται κυρίως σε **IgG** συγκολλητίνες.
Οι συγκολλητίνες προσδένονται στο RBC-
μεσολαβεί φαγοκυττάρωση ή καταστροφή
τους στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα

[143,144].

Αίτια : ½ περιπτώσεων οφείλεται σε
ιδιοπαθή αίτια και το υπόλοιπο ½ σε
ασθένειες(λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα,
ΧΛΛ, αυτοανοσία κ.α) ή
φάρμακα(πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνη) [145].
Ιοί που έχουν σχετιστεί :
HIV,HCV,EBV,SARS-CoV-2.

Οφείλεται κυρίως σε **IgM** συγκολλητίνες.
Οι συγκολλητίνες οδηγούν σε καταστροφή
των RBC-μεσολαβεί δέσμευση στη
μεμβράνη τους και ενεργοποίηση του
συμπληρώματος , το οποίο μπορεί να
οδηγήσει σε άμεση ενδοαγγειακή αιμόλυση
ή φαγοκυττάρωση στον εξωαγγειακό χώρο

[141].

Αίτια : ιογενείς λοιμώξεις – EBV,SARS-
CoV-2 και αυτοάνοσα νοσήματα .

Πίνακας 15 : Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία θερμού και ψυχρού τύπου .

2.4 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ COVID-19

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με COVID-19 δε φαίνεται να έχουν κάποια διαταραχή στα ερυθρά αιμοσφαίριά τους ή στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης [146]. Ακόμη, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης παραμένουν σταθερά ανεξάρτητα με τη σοβαρότητα της νόσου [147] και δεν διαφέρουν ανάμεσα σε ασυμπτωματικά και παιδιά που νοσηλεύτηκαν σε απλή μονάδα ή σε μονάδα εντατικής θεραπείας [148]. Η αναιμία ωστόσο, είναι γνώρισμα των παιδιών που πάσχουν από νόσο που μοιάζει στην νόσο Kawasaki και COVID-19 [149].

ΕΝΟΤΗΤΑ 3 : ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΥΚΩΝ

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

3.1 ΤΑ ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ ΚΑΙ Η COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ

3.1.1 Ο ρόλος των λευκών αιμοσφαιρίων στην άμυνα έναντι στον SARS-CoV-2

3.1.1.1 Έμφυτη ανοσία

Τα κύτταρα της φυσικής ή έμφυτης ανοσίας είναι τα φαγοκύτταρα ,δηλαδή τα ουδετερόφιλα , τα μακροφάγα και τα NK κύτταρα φυσικοί φονείς κ.α . Στην λοίμωξη από κορωνοϊό οι ποσοτικές αλλαγές αυτών των κυττάρων έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της έμφυτης ανοσίας .Συγκεκριμένα , η διαγνωστική βρογχοκυψελιδική πλύση σε οροθετικούς ασθενείς αποκάλυψε την αύξηση του αριθμού των δενδριτικών κυττάρων και ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα [150] . Παράλληλα, έχουν βρεθεί υψηλότερα ποσοστά φλεγμονωδών μονοκυττάρων (τα μονοκύτταρα στον ιστό στόχο διαφοροποιούνται σε μακροφάγα) [151] , ενώ έχουν αναφερθεί μειωμένα ποσοστά NK κυττάρων [35] . Όπως εξηγείται παρακάτω , η απελευθέρωση κυτταροκινών καθυστερεί την IFN τύπου I και III απόκριση , που σχετίζεται με αδυναμία ελέγχου της αντιγραφής του ιού . Επιπλέον, η απελευθέρωση χημειοκινών ενισχύει τη μετανάστευση έμφυτων ανοσοκυττάρων ,όπως τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα [152] .

3.1.1.2 Προσαρμοστική ανοσία

- Στην ίωση από τον SARS-CoV-2 παρατηρείται στην πλειοψηφία των ασθενών λεμφοπενία , η οποία αφορά στα CD4+ CD8+T κύτταρα , καθώς και τα B κύτταρα, δηλαδή τα κύτταρα της προσαρμοστικής ανοσίας [35]. Η ανοχή είναι η πρόληψη μιας ανοσολογικής αντίδρασης κατά εαυτού . Ως εκ τούτου με την λεμφοπενική κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία διατήρησης της ανοχής και σε περαιτέρω ενεργοποίηση των τελεστικών T κυττάρων. Μετά τη μόλυνση , τα CD4+ T κύτταρα ενεργοποιούνται σε δευτερογενή λεμφικά όργανα και ύστερα από την κάθαρση του παθογόνου, η πλειονότητα των κυττάρων υφίσταται απόπτωση , αλλά ένας μικρός πληθυσμός T κυττάρων παραμένει . Αυτά είναι τα γνωστά κύτταρα μνήμης, που θα επιστρατευτούν σε περίπτωση επαναλοίμωξης [152].
- Από τα B κύτταρα έχουμε την έκκριση ανοσοσφαιρινών .Οι IgM και IgA μπορούν να ανιχνευθούν νωρίς κατά την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ η IgG μπορεί να ανιχνευθεί περίπου 14 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων .Ωστόσο, δεν

είναι γνωστό για πόσο καιρό τα επίπεδα προστασίας αυτών των αντισωμάτων παραμένουν ενεργά [153] .

3.1.2 Ανοσοπαθολογία

Η αποτελεσματική απόκριση της έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσίας στις ιογενείς λοιμώξεις , περιλαμβάνει έκκριση πολλών προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και την ενεργοποίηση πολλών Τ κυττάρων . Η επίμονη διέγερση των Τ κυττάρων στην COVID-19 λοίμωξη έχει σαν αποτέλεσμα την εξάντληση των CD8+ Τ κυττάρων , η οποία υποδηλώνει τη μείωση της λειτουργικότητας των τελεστικών κυττάρων και την ικανότητα πολλαπλασιασμού τους . Τα εξαντλημένα κύτταρα συμβολίζονται ως Tex [154] . Τα Tex υπερεκφράζουν ανασταλτικούς υποδοχείς , όπως (α) η πρωτεΐνη **CD279→PD-1** , η οποία είναι πρωτεΐνη επιφάνειας των λεμφοκυττάρων , μέλος της υπεροικογένειας Ig και (β) η **CD28/CTLA-4** , η οποία είναι μέλος των Τ ρυθμιστικών κυττάρων και δρα για τον έλεγχο της απόπτωσης . Η αλληλεπίδραση του PD-1 με οποιονδήποτε από τους προσδέτες του, ασκεί αρνητικό έλεγχο στην κυτταρομεσολαβητική απόκριση , ειδικά των CD8+ αποκρίσεων [155] .

3.1.2.1 Υπερφλεγμονή στην COVID-19 λοίμωξη

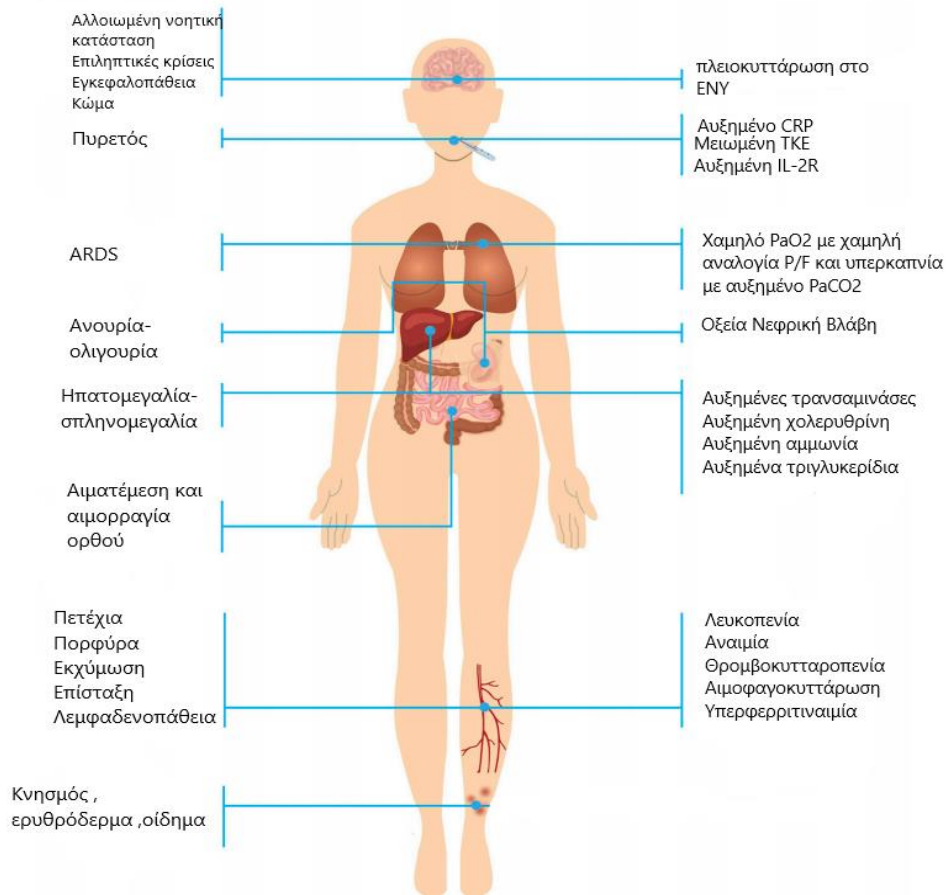
Ο επαγόμενος από τον SARS-CoV-2 ιστικός τραυματισμός οδηγεί στην υπερέκκριση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και στην στρατολόγηση προ-φλεγμονωδών κυττάρων, όπως τα κοκκιόκυτταρα και τα μακροφάγα . Το αποτέλεσμα είναι η στρατολόγηση λευκοκυττάρων και η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση . Η κατάσταση αυτή ορίζεται ως σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) ,ή δευτερογενής αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (sHLH) , ενώ η δημοφιλής ονομασία είναι σύνδρομο καταιγίδας κυτταροκινών (CSS - cytokine storm syndrome) [156].

3.1.3 Σύνδρομο καταιγίδα κυτοκίνης

Το CSS αντιπροσωπεύει μία ομάδα διαταραχών με φλεγμονώδη αιτιολογία που το τελικό τους αποτέλεσμα είναι η συστηματική φλεγμονή , η αιμοδυναμική αστάθεια , η πολυοργανική ανεπάρκεια και πιθανόν ο θάνατος [152] . Αφού εισέλθει ο ιός στα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου , προκαλείται ανοσοαπόκριση με φλεγμονώδη αναπαραγωγή κυτταροκινών που συνοδεύεται από μια ασθενή απόκριση ιντερφερόνης IFN [157] .

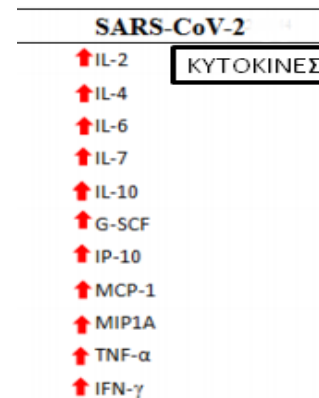
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ



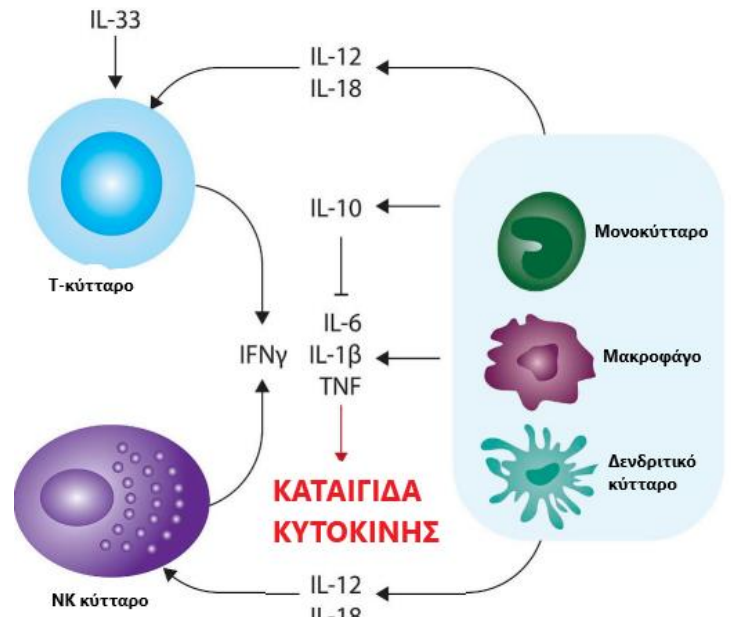
Εικόνα 8 : Κλινικές εκδηλώσεις και εργαστηριακά ευρήματα του CSS στην COVID-19 λοίμωξη [152].

Κατά την διάρκεια της έμφυτης ανοσοαπόκρισης στην ιογενή λοίμωξη, οι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRs- Pattern Recognition Receptors), αναγνωρίζουν διαφορετικές μοριακές δομές που είναι χαρακτηριστικές για την εισβολή του ιού. Οι μοριακές δομές που αναγνωρίζουν ονομάζονται μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με παθογόνα (PAMPs). Η δέσμευση των PAMPs από PRRs προκαλεί έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης, με αποτέλεσμα τη μεταγραφή γονιδίων που σχετίζονται με κυτταροκίνες. Οι κύριοι μεταγραφικοί



Εικόνα 9 : Οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται στην COVID-19 [157].

παράγοντες που ενεργοποιούνται από PRRs είναι ο πυρηνικός παράγοντας κB(NfKB) , η πρωτεΐνη ενεργοποίησης AP1 ,οι παράγοντες απόκρισης ιντερφερόνης IRF3,IRF7 . Αυτοί οι μεταγραφικοί παράγοντες προκαλούν έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν κυτταροκίνες , χημειοκίνες και μόρια προσκόλλησης [87]. Οι κυτταροκίνες παράγονται από διάφορα κύτταρα της έμφυτης ανοσίας όπως τα μακροφάγα , τα δενδριτικά κύτταρα , τα NK κύτταρα και από την προσαρμοστική ανοσία, τα T και B λεμφοκύτταρα [87] . Οι προ-φλεγμονώδεις ανοσοαποκρίσεις των Th κυττάρων και των



Εικόνα 10 : Δίκτυο κυτταροκινών [152].

CD14+ /CD16+ μονοκυττάρων μεσολαβούνται από ανοσο-υποδοχείς συνδεδεμένους στη μεμβράνη . Ακολουθεί διείσδυση μακροφάγων και ουδετερόφιλων στον πνευμονικό ιστό με αποτέλεσμα την καταιγίδα κυτταροκίνης [158] . Συγκεκριμένα , ο SARS-CoV-2 μπορεί να ενεργοποιήσει τα Th κύτταρα για να εκκρίνουν GM-CSF και IL-6. Ο GM-CSF ενεργοποιεί περαιτέρω τα CD14+ CD16+ φλεγμονώδη μονοκύτταρα για να παράγουν μεγάλες ποσότητες IL-6, TNF-α και άλλων κυτταροκινών [159].

COVID-19	ΗΠΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ	ΣΟΒΑΡΗ ΛΟΙΜΩΞΗ
<i>Συμπτώματα</i>	Πυρετός , μυαλγία , κόπωση , δύσπνοια	Πυρετός , μυαλγία , κόπωση , δύσπνοια, ARDS,πολυοργανική ανεπάρκεια
<i>Κυτοκίνες</i>	↑ IL-6 ,IL-10 ,TNFα	↑↑ IL-6,IL-10 TNFα, IL-2 , MCP1
<i>Λεμφοπενία</i>	↓ CD4+ ,CD8+ T λεμφοκυττάρων	↓↓CD4+ ,CD8+ T λεμφοκυττάρων

Πίνακας 16 : Οι κυτταροκίνες που εμφανίζονται στην COVID-19 λοίμωξη ανά στάδιο, τα συμπτώματα και η λεμφοπενία που το συνοδεύουν [87].

3.2 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΣΤΗΝ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ

Οι πιο συχνές αιματολογικές διαταραχές στην COVID-19 λοίμωξη είναι οι : η λεμφοπενία, η ουδετεροφιλία, τα χαμηλά επίπεδα ηωσινόφιλων, η θρομβοκυτταροπενία ή λιγότερο συχνά η θρομβοκυττάρωση [160] . Σε μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Zini et al (2020) , παρατηρήθηκαν διαταραχές στη μορφολογία των λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων [161]. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες οι ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές σχετίζονται με την καταιγίδα κυτταροκινών και την υπερφλεγμονή .

Οι κυτταρικοί τύποι που παρατηρήθηκαν ήταν : βλάστες, προμυελοκύτταρα , μυελοκύτταρα , ζώνες ουδετερόφιλων , υπερκατάτμητα ουδετερόφιλα , ηωσινόφιλα , βασεόφιλα , λεμφοκύτταρα , άτυπα λεμφοκύτταρα , αντιδραστικά λεμφοκύτταρα , πλασματοκύτταρα , μονοκύτταρα και ερυθροβλάστες [160] .

Τα πιο συχνά μορφολογικά χαρακτηριστικά ήταν : τα άτυπα λεμφοκύτταρα , τα ανώμαλα μονοκύτταρα , η αριστερή στροφή (δηλαδή παρουσία στο περιφερικό αίμα μεταμυελοκυττάρων και άλλων κυττάρων της κοκκιώδους σειράς που παρατηρείται σε λοιμώξεις κ.α.), η ανώμαλη κοκκιοκυτταροποίηση, η ψευδο-Pelger Huet ανωμαλία (δηλαδή πολυμορφοπύρηνια με δίλοβο πυρήνια και αδρή κατανομή χρωματίνης) , εμπύρηνια ερυθροκύτταρα , αποπτωτικά κύτταρα κ.α [161] .

Στις παρακάτω εικόνες παρατίθενται οι μορφολογικές διαταραχές στο επίχρισμα περιφερικού αίματος που παρατηρήθηκαν από τους Nazarullah et al .(2020)

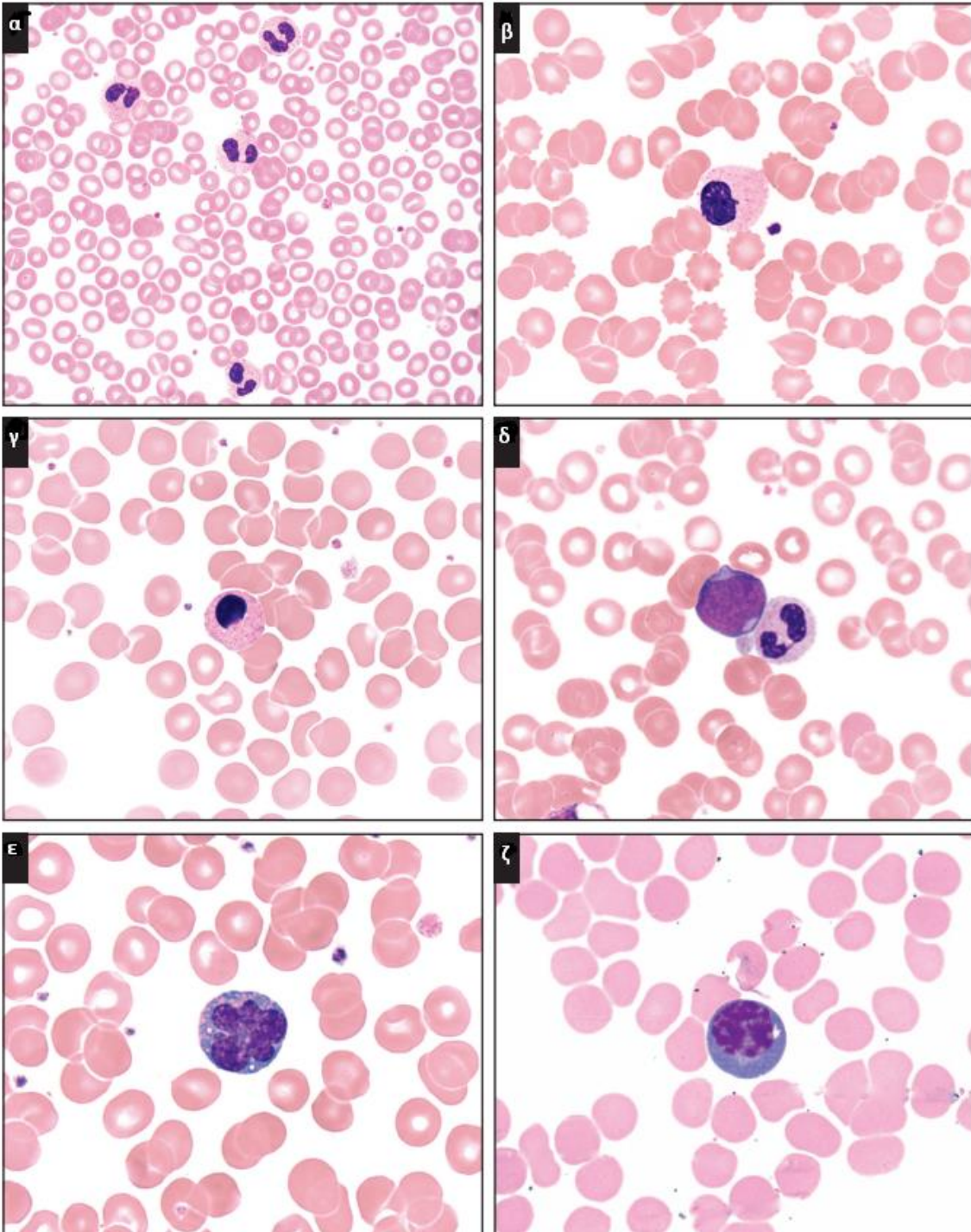
Στις εικόνες Α,Β,Δ,Γ απεικονίζονται διαταραχές των κοκκιοκυττάρων [162]. Οι μορφολογικές διαταραχές αφορούσαν την κοκκίωση του πυρήνια και του κυτταροπλάσματος [161] .

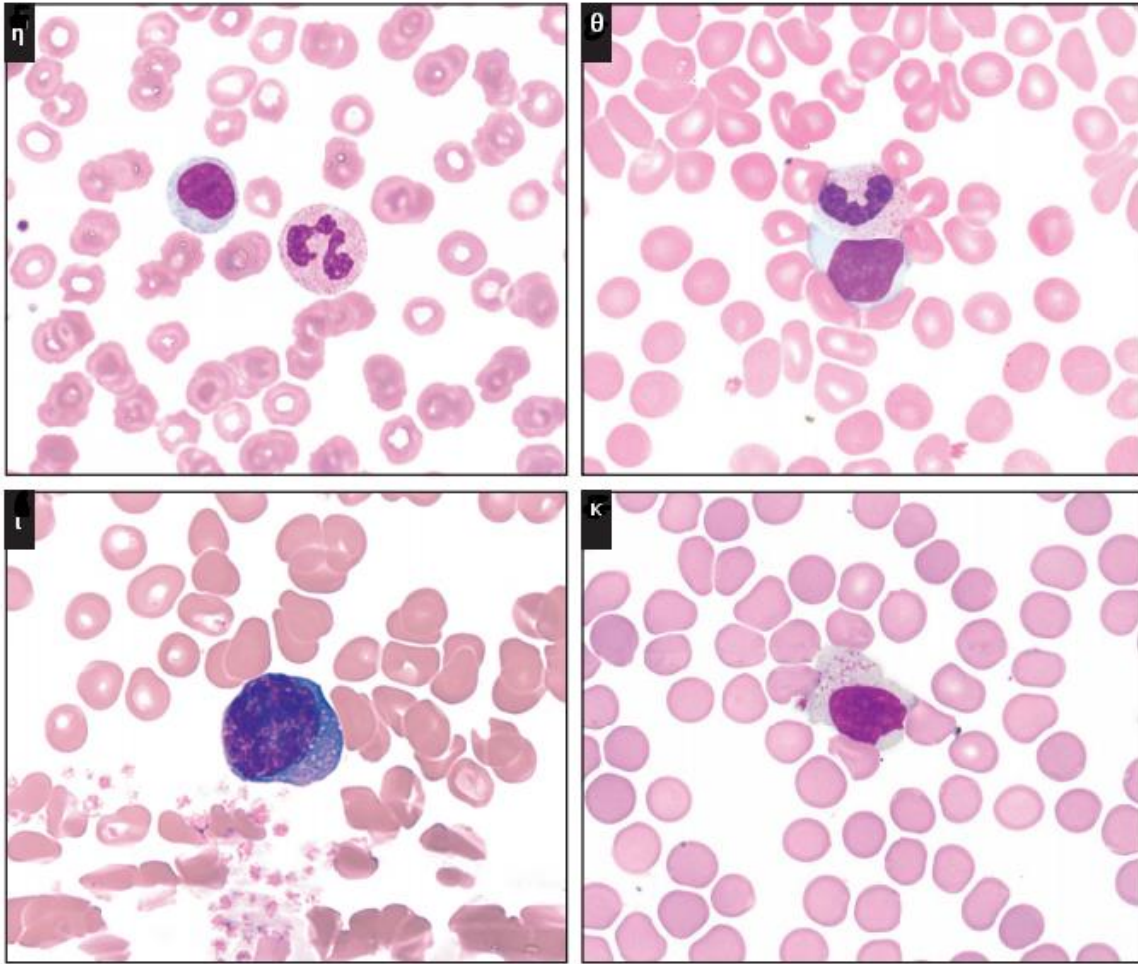
- Α→ ψευδο- Pelger Huet ανωμαλία .
- Β→ μονόλοβο ουδετερόφιλο .
- Γ → αποπτωτικό ουδετερόφιλο .
- Δ → στροφή προς τα αριστερά .

Στις εικόνες Ε,Ζ,Η,Θ,Ι, Κ, παρουσιάζονται άτυπα λεμφοκύτταρα [162] :

- Ε → άτυπο λεμφοκύτταρο με ανώμαλο πυρήνια .
- Ζ→ πλασματοκύτταρα .
- Η→ αντιδραστικά λεμφοκύτταρα – Downey τύπου Ι .
- Θ→ αντιδραστικά λεμφοκύτταρα – Downey τύπου ΙΙ.

- Ι → αντιδραστικά λεμφοκύτταρα – Downey τύπου ΙΙΙ .
- Κ → μεγάλο κοκκιώδες λεμφοκύτταρο .





Εικόνα 11: Μορφολογικές διαταραχές κοκκιοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στην COVID-19 λοίμωξη [162].

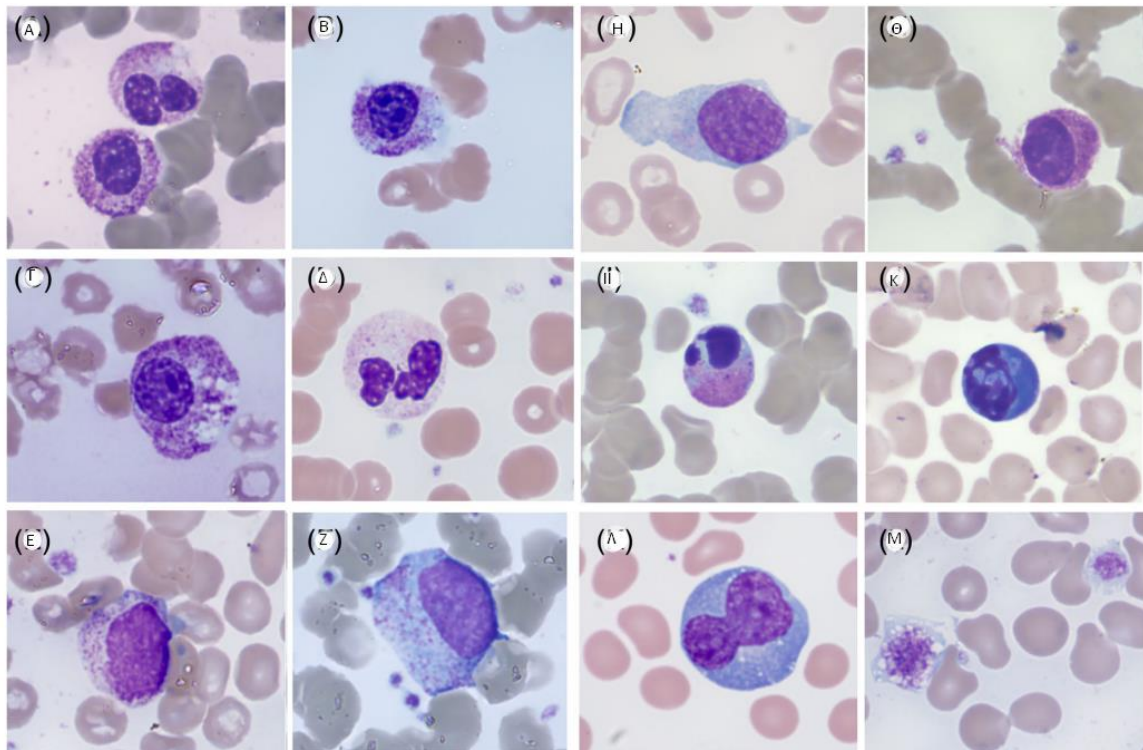
Στις παρακάτω εικόνες παρατίθενται οι μορφολογικές διαταραχές στο επίχρισμα περιφερικού αίματος που παρατηρήθηκαν από τους Zini et al (2020).

1 Α-Δ : Μορφολογικές διαταραχές ουδετερόφιλων

- Α → ουδετερόφιλο κοκκιοκύτταρο με δίλοβο πυρήνα και ψευδο-Pelger-Huet – χωρίς κατάτμηση πυρήνα .
- Β → ουδετερόφιλο κοκκιοκύτταρο χωρίς κατάτμηση πυρήνα , αλλά με συσσωματώματα χρωματίνης – το κυτταρόπλασμα είναι υπερκοκκιωμένο με βασεοφιλικές περιοχές .
- Γ → υπερκοκκιωμένο ουδετερόφιλο χωρίς κατάτμηση και με πολλά κενोटόπια.
- Δ → ουδετερόφιλο κοκκιοκύτταρο με έντονη κυτταροπλασματική κοκκίωση .

Στο επίχρισμα αίματος βρέθηκαν αρκετά αποπτωτικά κύτταρα .

- E → κυκλοφορόν μυελοκύτταρο (μικρό ουδετερόφιλο).
- Z → κυκλοφορόν δυσπλαστικό προμυελοκύτταρο .
- H → ανώριμο κυκλοφορόν κύτταρο με βλάστες και αζουρόφιλα κοκκία.
- Θ → μη κατακερματισμένο κοκκιοκύτταρο με υπερχρωματική χρωματίνη και συμπυκνωμένο κυτταρόπλασμα .
- I → κυκλοφορόν αποπτωτικό ουδετερόφιλο .
- K → αποπτωτικό κύτταρο ,πιθανόν λεμφοκυτταρικής προέλευσης .
- Λ → αντιδραστικό λεμφοκύτταρο με βασεόφιλο κυτταρόπλασμα .
- M → γιγαντιαίο αιμοπετάλιο .



Εικόνα 12 : Μορφολογικές διαταραχές λευκών αιμοσφαιρίων στην COVID-19 λοίμωξη [162].

3.3 ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

Τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα που αφορούν στα λευκά αιμοσφαίρια στη COVID-19 λοίμωξη περιλαμβάνουν : λευκοκυττάρωση , ουδετεροφιλία , ηωσινοπενία και λεμφοπενία [163].

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

↑	↓
Συνολικός αριθμός WBCs	Αριθμός λεμφοκυττάρων
Αριθμός ουδετερόφιλων	Αριθμός ηωσινόφιλων
	Αριθμός T κυττάρων
	Αριθμός B κυττάρων
	Αριθμός NK κυττάρων

Πίνακας 17 : Ποσοτικές αιματολογικές διαταραχές λευκών αιμοσφαιρίων.

3.3.1 Λευκοκυττάρωση

Η λευκοκυττάρωση, ανεξάρτητα από το αν συνοδεύεται από ουδετεροφιλία, λεμφοκυττάρωση ή και τα δύο, παρατηρείται σε λίγους ασθενείς και φαίνεται να είναι μια προειδοποιητική κατάσταση για βακτηριακή λοίμωξη .Μια μετα-ανάλυση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σημείωσε ότι η λευκοκυττάρωση εντοπίζεται στο 11,4% των ασθενών με σοβαρή νόσο σε σύγκριση με το 4,8% των ασθενών με ήπια έως μέτρια νόσο [45]. Συνεπώς ,ο αυξημένος αριθμός των λευκοκυττάρων και των ουδετερόφιλων σχετίζεται με σοβαρή μορφή της COVID-19 λοίμωξης. Μάλιστα, πιστεύεται ότι η καταγιίδα κυτταροκινών συμβάλλει στην απορρύθμιση των κυττάρων ,εξαιτίας της απελευθέρωσης κυτταροκινών και χημειοκινών [164] .Η σημαντική αύξηση των ουδετερόφιλων και η αύξηση του λόγου ουδετερόφιλων- λεμφοκυττάρων NLR παρατηρείται στα σοβαρά περιστατικά [155] .

3.3.2 Ουδετεροφιλία

Σε μία μελέτη που εξέταζε τις αιματολογικές παραμέτρους σε νοσοκομειακούς ασθενείς με COVID-19 στη Σιγκαπούρη, βρέθηκε ότι οι ασθενείς στη ΜΕΘ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ουδετερόφιλων σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς ($11,6 \cdot 10^9/L$ vs $3,5 \cdot 10^9/L$) [165]. Στην πραγματικότητα, τα δεδομένα σχετικά με την ουδετεροφιλία είναι ελλιπή, ωστόσο μέχρι στιγμής τα στοιχεία δείχνουν ότι η ουδετεροφιλία είναι το αποτέλεσμα της απελευθέρωσης κυτταροκινών και της υπερφλεγμονώδους κατάστασης. Η απόπτωση των κυττάρων έχει παρατηρηθεί στα κυκλοφορόντα κοκκιοκύτταρα κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Η ουδετεροφιλία, όπως και η λευκοκυττάρωση, μπορεί να υποδηλώνει κίνδυνο βακτηριακής λοίμωξης [45]. Για παράδειγμα, οι Fan και συν. (2020) σημείωσαν ότι η ουδετεροφιλία είναι συχνή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία στη ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ($11,6$ έναντι $3,5 \cdot 10^9/L$) [166].

3.3.2.1 NLR

Το NLR υπολογίζεται από την αναλογία του αριθμού των ουδετερόφιλων προς τον αριθμό των λεμφοκυττάρων. Είναι δείκτης φλεγμονής που έχει αναγνωριστεί ως προγνωστικός δείκτης για ασθενείς με σήψη, ενώ σε ασθενείς με COVID-19, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για σοβαρή έκβαση της νόσου [37]. Μια μετα-ανάλυση ανέφερε ότι οι τιμές NLR αυξήθηκαν σημαντικά σε ασθενείς με COVID-19 [167]. Η αύξηση του NLR μπορεί να οφείλεται στην έκφραση φλεγμονωδών κυτταροκινών, αύξηση των ουδετερόφιλων και αύξηση των γονιδίων που εμπλέκονται στο θάνατο των λεμφοκυττάρων [168].

3.3.3 Ηωσινοπενία

Σε μια μελέτη 140 ασθενών με COVID-19, η ηωσινοπενία αναφέρθηκε στο 52,9% ($<0,02 \cdot 10^9 / L$) και ο αριθμός των ηωσινοφίλων συσχετίστηκε με τον αριθμό των λεμφοκυττάρων σε ήπιες και σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 [169]. Οι Du και συν. (2020). ανέφεραν πολύ χαμηλά επίπεδα ηωσινοφίλων στο 81,2% των ασθενών κατά την αρχική νοσηλεία, γεγονός που υποδηλώνει κακή πρόγνωση [170]. Η διαγνωστική τιμή της ηωσινοπενίας στην COVID-19 λοίμωξη, απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση [37].

3.3.4 Λεμφοπενία

Η πιο κοινή αιματολογική διαταραχή στην μόλυνση από κορωνοϊό είναι η λεμφοπενία. Συγκεκριμένα, το 85% των ασθενών με σοβαρή μορφή της λοίμωξης πάσχει από

λεμφοπενία [163] . Φαίνεται δε, να επηρεάζονται τόσο τα CD8+ T κατασταλτικά κύτταρα (Ts) , όσο και τα CD4+ T βοηθητικά κύτταρα (Th) . Σε σοβαρά περιστατικά , αυξάνεται το ποσοστό των προγονικών T βοηθητικών κυττάρων , ενώ το ποσοστό των T κυττάρων μνήμης μειώνεται εμφανώς. Επιπλέον , έχει παρατηρηθεί χαμηλός αριθμός T ρυθμιστικών κυττάρων , ενώ τα κύτταρα φυσικοί-φονιάδες NK και τα T κυτταροτοξικά κύτταρα CTLs , έχουν βρεθεί σημαντικά μειωμένα σε θετικούς ασθενείς για SARS-CoV-2 [37].

Συμπερασματικά , οι κύριες αλλαγές στους πληθυσμούς λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με COVID-19 είναι : ο χαμηλός αριθμός T κυττάρων, η αύξηση στα προγονικά T βοηθητικά κύτταρα και μείωση των T κυττάρων μνήμης [171]. Σημαντική μείωση καταγράφεται και στο συνολικό αριθμό των NK, T και B κυττάρων . Η μείωση συγκεκριμένων υποπληθυσμών T λεμφοκυττάρων σχετίζεται με σοβαρή ασθένεια και θάνατο .

Μετρήσεις του αριθμού των λεμφοκυττάρων και υποτυπών τους, όπως: λεμφοκύτταρα (<500 / μL), CD3 + T-cell (<200 / μL), CD4+ T-cell (<100 / μL), CD8+ T-cell (<100 / μL) και B cell (<50/ μL) , έχουν συσχετισθεί με υψηλότερο κίνδυνο κακής έκβασης της νόσου [172] . επίσης, έχει βρεθεί εμφανής συσχέτιση μεταξύ λεμφοπενίας , ηλικίας και σοβαρής COVID-19 λοίμωξης . Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται τα αποτελέσματα της έρευνας των Elhassadi και συν. (2020) που αποδεικνύουν τις διαφορετικές τιμές λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με απλή εισαγωγή , εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας , ασθενείς που απεβίωσαν και συνολικές εισαγωγές [173].

	Σύνολο εισαγωγών (150)	Απλές εισαγωγές (115)	ΜΕΘ	Αποβιώσαντες
<i>Αριθμός λεμφοκυττάρων</i>	1.01 x10 ⁹ /L	1,16 x10 ⁹ /L	0,81 x10 ⁹ /L	0,68 x10 ⁹ /L
<i><60 χρονών</i>	1,22 x10 ⁹ /L	1,23 x10 ⁹ /L	0,78 x10 ⁹ /L	1,2 x10 ⁹ /L
<i>>60 χρονών</i>	0,87 x10 ⁹ /L	0,96 x10 ⁹ /L	0,75 x10 ⁹ /L	0,82 x10 ⁹ /L

Πίνακας 18 : Μέτρηση λεμφοκυττάρων σε θετικούς ασθενείς για COVID-19 και ο αντίκτυπος της λεμφοπενίας [173].

3.3.4.1 Μηχανισμοί που επάγουν την λεμφοπενία στην COVID-19 λοίμωξη

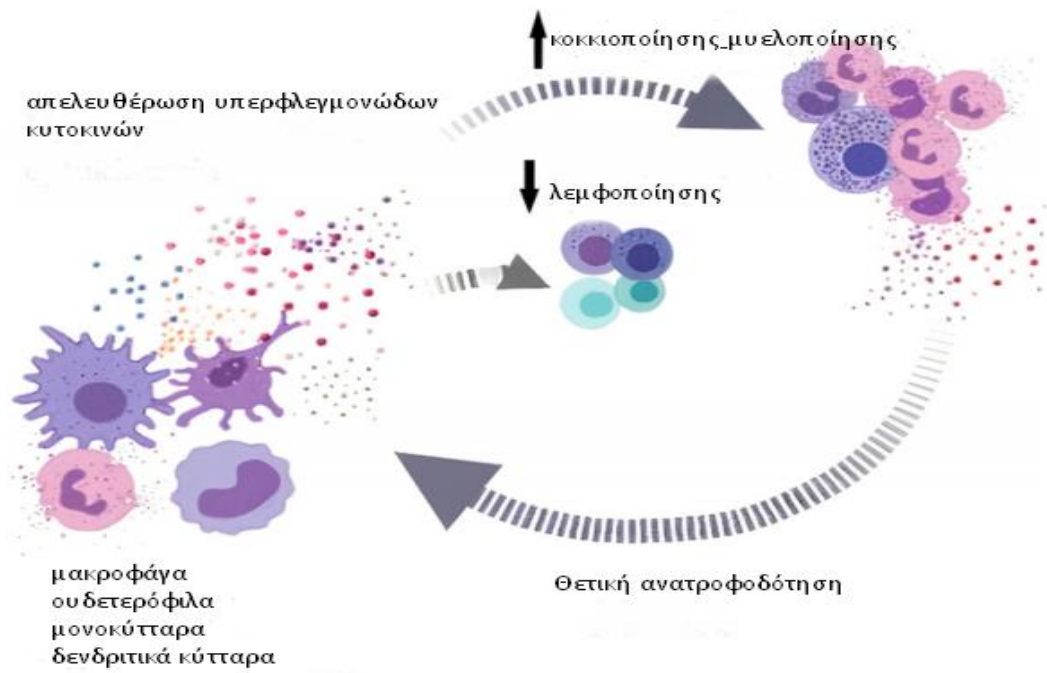
1. **Η καταίγιδα κυτταροκινών** : Τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6 και TNF-α στον ορό των ασθενών έχουν συσχετιστεί με την λεμφοπενία. Επιπλέον, νεκροφίες και έλεγχοι στα λεφικά οργάνων ασθενών που κατέληξαν λόγω της ίωσης, αποκάλυψαν μαζικό θάνατο λεμφοκυττάρων. Η κατάσταση αυτή αποδόθηκε στα υψηλά επίπεδα IL-6 και στις αλληλεπιδράσεις Fas-FasL [174]. Δηλαδή, οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα δενδριτικά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα λόγω του ιού, προκαλούν αύξηση της κοκκιοποίησης και μείωση της λεμφοποίησης στο μυελό των οστών [175]. Μία άλλη μελέτη έδειξε σημαντική σχέση ανάμεσα στην IL-6 και την εξασθένηση της κυτταροτοξικής δραστηριότητας των T και NK κυττάρων.

2. **Η εξάντληση των T κυττάρων** : Τα CD4+ και CD8+ T κύτταρα των ασθενών με COVID-19 εκφράζουν :

- I. μεταγραφικούς παράγοντες (πχ BLIMP-1)
- II. ανασταλτικές πρωτεΐνες (TRAIL, PD-1, Tim-3)
- III. προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNF-α, IL-2, IL-10.

Οι δείκτες φανερώνουν την εξάντληση των T κυττάρων [27]. Η έκφραση των δεικτών σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου και την ανάγκη εντατικής θεραπείας. Από μία άλλη έρευνα διαπιστώθηκε η έκφραση των NK2GA στα T κύτταρα, ο οποίος είναι δείκτης «εξάντλησης» των λεμφοκυττάρων, καθώς και μειωμένη έκφραση CD107a και IFN-γ, που αποτελούν δείκτες ενεργοποίησης T κυττάρων. Επομένως, φαίνεται πως ότι η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση και η συνεχόμενη διέγερση των λεμφοκυττάρων, οδηγούν στο φαινόμενο που ονομάζεται εξάντληση T κυττάρων [174].

3. **Περιορισμός της εξάπλωσης των T κυττάρων** : Η εξάπλωση των T κυττάρων επηρεάζεται από τον SARS-CoV-2. Λόγω της δραματικής αύξησης των κυτταροκινών, ορισμένα γονίδια που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση και τη λειτουργία των T κυττάρων, όπως το MAP2K7 και το SOS1, είναι ρυθμισμένα προς τα κάτω στα T κύτταρα των ασθενών με σοβαρή μορφή της ίωσης [176]. Τέλος, ένας ακόμα πιθανός μηχανισμός επαγωγής της λεμφοπενίας στην COVID-19 λοίμωξη είναι η μόλυνση των T κυττάρων από τον ιό [174].



Εικόνα 13: Μηχανισμός επαγωγής λεμφοπενίας [175].

3.4 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ COVID-19

Τα πιο κοινά ευρήματα που αφορούν στα λευκά αιμοσφαίρια των παιδιών με COVID-19 είναι : φυσιολογικός αριθμός WBC , λευκοπενία -πιο συχνή , λεμφοπενία -σπάνια και στα βρέφη λεμφοκυττάρωση [177] .

- Αναλυτικότερα , μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που διενεργήθηκε από τους Herny et.al και αφορούσε 66 παιδιατρικούς ασθενείς θετικούς για τον SARS-CoV-2 , έδειξε φυσιολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων στην πλειοψηφία των ασθενών και λεμφοπενία σε ποσοστό 3% . Η λεμφοπενία ήταν εργαστηριακό εύρημα των βρεφών [178]. Η σπανιότητα της λεμφοπενίας ίσως σχετίζεται με το γεγονός ότι ο υποδοχέας ACE2 είναι λιγότερο ανεπτυγμένος και γι' αυτό τα παιδιά δεν εμφανίζουν σε μεγάλο βαθμό , αλλά και έχουν καλύτερη πρόγνωση. Επιπλέον το ανοσοποιητικό σύστημα των παιδιών είναι πιο ανώριμο απ' ότι των ενηλίκων και ενδεχομένως να ανταποκρίνεται διαφορετικά στη λοίμωξη [179,180] .

- Μία ακόμη μελέτη , 486 νοσηλευμένων παιδιών με ήπια νόσο , έδειξε λεμφοκυττάρωση σε ποσοστό 22% και λευκοπενία σε ποσοστό 21% [181] .

- Τέλος , σε μία μελέτη 160 βρεφών και νεογνών με COVID-19 , η λεμφοκυττάρωση χαρακτήριζε το 61% των βρεφών, ενώ η λεμφοπενία το 16% των βρεφών και των νεογνών [146]

ΕΝΟΤΗΤΑ 4 : ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ

4.1 ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι διαταραχές της αιμόστασης χωρίζονται σε δύο μεγάλες ομάδες . Αυτές είναι : οι θρομβωτικές διαταραχές της αιμόστασης και οι αιμορραγικές διαταραχές .

Η αιμορραγική διάθεση είναι μια κατάσταση που μπορεί να προκληθεί από κληρονομικά ή επίκτητα αίτια . Η ανεπάρκεια των παραγόντων πήξης , η διαταραχή της πρωτογενούς αιμόστασης , δηλαδή η θρομβοπενία και αγγειακή διαταραχή , αλλά και η αυξημένη δραστηριότητα της ινωδόλυσης , οδηγούν στην εμφάνιση αιμορραγικού συνδρόμου .

4.1.1 Συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικών διαταραχών

Από τα έως τώρα δεδομένα , προκύπτει το συμπέρασμα ότι στην COVID-19 λοίμωξη η θρομβωτική διάθεση είναι πιο συχνή από την αιμορραγική [182] . Συγκεκριμένα , από μία έρευνα που έγινε σε 92 ασθενείς , το 79 % των ασθενών , δηλαδή 73 ασθενείς , δεν εμφάνισαν κάποιο αιμορραγικό επεισόδιο . Αντίθετα το 21% , δηλαδή 19 ασθενείς , είχαν αιμορραγικό επεισόδιο ,όπως αιμορραγία βαθιών μυών , αιμόπτυση, ενδοκρανιακή αιμορραγία, μεσεντερικό αιμάτωμα , αιμοθώρακα , αιματουρία κ.α. Τα αποτελέσματα φαίνονται στα παρακάτω διαγράμματα :

Γράφημα 1: Συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικών διαταραχών σε ασθενείς με COVID-19 [183].



Γράφημα 2: Τα είδη των αιμορραγικών διαταραχών που εμφανίζονται στην COVID-19 λοίμωξη [183]



4.1.2 Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη

Η ΔΕΠ είναι ένα επίκτητο σύνδρομο στο οποίο παρουσιάζεται υπερδιέγερση των μονοπατιών πήξης , με αποτέλεσμα την διάχυτη ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης και την κατανάλωσή τους σε τέτοιο βαθμό ώστε να εμφανίζεται γενικευμένη αιμορραγία. Εναλλακτικά, αναφέρεται ως καταναλωτική πήξη . Δεν πρόκειται για νόσο , αλλά για επιπλοκή διάφορων νοσημάτων και κλινικά μπορεί να εμφανιστεί με αιμορραγία ή/και θρόμβωση . Εργαστηριακά, η κλασική ΔΕΠ χαρακτηρίζεται από αναιμία , υπερχολερυθριναιμία , αύξηση γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) , θρομβοπενία , παράταση των χρόνων πήξης INR (international normalized ratio) και APTT(activated Partial Thromboplastin Time – aPTT)) , μείωση του ινωδογόνου , αύξηση των D-Dimers και των προϊόντων αποικοδόμησης ινώδους (FDPs, Fibrin degradation product), μείωση αντιθρομβίνης [182].

Στη σοβαρή COVID-19 λοίμωξη , η αύξηση των D-Dimers ,FDPs και η παράταση των PT και των APTT , υποδηλώνουν την ύπαρξη ΔΕΠ .

- Σύμφωνα με μια μελέτη το 71,4 % των θανόντων από τη λοίμωξη, πληρούσαν τα κριτήρια για ΔΕΠ που προκαλείται στη σήψη , ενώ αυτό συνέβη μόλις στο 0,6% των επιβιωσάντων [184] . Ωστόσο , δεν πρόκειται για ΔΕΠ που προκαλείται στη σήψη , διότι στην COVID-19 τα επίπεδα D-dimers είναι πιο υψηλά από ότι στη ΔΕΠ που παρατηρείται στη σήψη , ενώ η θρομβοπενία είναι λιγότερο έντονη [185] . Γι' αυτό συμπεραίνεται ότι πρόκειται μάλλον για μια ενδοθηλιοπάθεια παρόμοια με τη ΔΕΠ στην σήψη, η οποία συμβάλλει στην παθοφυσιολογία των μικροκυκλοφοριακών αλλαγών στη μόλυνση από SARS-CoV-2.
- Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι το 6,4% των θυμάτων της COVID-19 πληρούσε τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis) για ΔΕΠ [186] . Τα εργαστηριακά ευρήματα θυμίζουν επίσης θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA, Thrombotic Microangiopathy) , ενώ η αύξηση των D-dimers , ο αγγειακός τραυματισμός του ενδοθηλίου και η πολυοργανική ανεπάρκεια θυμίζουν άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο [184] .

Υπάρχουν ενδείξεις ότι δεν πρόκειται για Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη , καθώς οι παρατάσεις του PT και APTT είναι πιο ήπιες και η αύξηση στα επίπεδα του

ινωδογόνου και του παράγοντα VIII χαρακτηρίζουν την απόκριση οξείας φάσης της ΔΕΠ. Επιπλέον, ο βαθμός θρομβοπενίας που παρατηρείται στα τελευταία στάδια της COVID-19 είναι χαμηλότερος από αυτόν που εμφανίζεται συνήθως στη ΔΕΠ [182]. Ως εκ τούτου, τα τελευταία δεδομένα προτείνουν τη συνύπαρξη ΔΕΠ και πνευμονικής θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας [185].

4.2 ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ

Πρόκειται για διαταραχή της αιμόστασης . Αυτό που ο Virchow όρισε το 1856 ως υπερπηκτικότητα ,σήμερα ονομάζεται θρομβοφιλία και είναι μια κατάσταση που προδιαθέτει σε φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις .Οι ασθενείς με COVID-19 αναπτύσσουν εργαστηριακές διαταραχές συμβατές με υπερπηκτικότητα και θρομβωτικές επιπλοκές , καθώς έχουν αναφερθεί αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις [187] .

4.2.1 Συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών επιπλοκών

Σύμφωνα με μια μελέτη των Asakura et al (2020), στους 92 ασθενείς με COVID-19 το 40% , δηλαδή οι 37 ασθενείς, εμφάνισαν κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο . Στην πλειοψηφία ,τα επεισόδια ήταν φλεβικά (79%) με κυρίαρχη την πνευμονική εμβολή (PE, Pulmonary Embolism) , την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT, Deep vein thrombosis) και τον συνδυασμό τους . Τα αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε ποσοστό 21% με κύριους εκπρόσωπους το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ,το οξύ πνευμονικό σύνδρομο , την οξεία ισχαιμία άκρων και τη μεσεντέριο ισχαιμία (Γράφημα 3,4) [183] .

Γράφημα 3: Συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών διαταραχών σε COVID-19 ασθενείς [183].



Γράφημα 4 : Είδη θρομβωτικών διαταραχών στην COVID-19 λοίμωξη [183].



- Άλλες κλινικές μελέτες παρατήρησαν φλεβικό θρομβοεμβολισμό σε ποσοστό 57% και αρτηριακά επεισόδια , όπως ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και έμφραγμα μυοκαρδίου στο 43% όλων των περιπτώσεων [187] .
- Σύμφωνα με μια τρίτη έρευνα βρέθηκε ότι το 20,5% των ασθενών με COVID-19 είχαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση DVT και το 11,4% PE [188] .

4.2.2 Παράγοντες κίνδυνου που αυξάνουν την πιθανότητα θρόμβωσης

- 1) **Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή** : ηλικία , άρρεν φύλο , υπέρταση , καρδιαγγειακή συννοσηρότητα .
- 2) **Παράγοντες που σχετίζονται με πνευμονία** : ακινητοποίηση , ΜΕΘ , κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες , ενδοθηλιακή βλάβη και αύξηση του FVIII/VWF , αύξηση του HIF-1 / επαγόμενος από την υποξία μεταγραφικός παράγοντας -1 .
- 3) **Παράγοντες που σχετίζονται με τον SARS-CoV-2** : αύξηση αγγειοτενσίνης , αύξηση κυτοκινών , αύξηση ιστικού παράγοντα , αύξηση PAI-1/ αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου [189] .

4.2.3 Μακροθρόμβωση

Η αρτηριακή θρόμβωση περιλαμβάνει ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμία κάτω άκρων , εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT, deep vein thrombosis) και πνευμονική εμβολή PE . Η DVT και η PE μπορεί να εμφανιστούν ταυτόχρονα και μαζί αναφέρονται ως φλεβικός θρομβοεμβολισμός (VTE, Venous thromboembolism) [183]. Τα σημαντικότερα αίτια πρόκλησης VTE είναι η υπερφλεγμονώδης απόκριση , η υποξία , η ακινητοποίηση και η ΔΕΠ που συμβαίνουν στην COVID-19 λοίμωξη [185] . Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με κορωναϊό στη ΜΕΘ διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο VTE από ότι οι ασθενείς της απλής πτέρυγας, λόγω των αυξημένων λευκοκυττάρων , της υψηλότερης αναλογίας ουδετερόφιλων/λεμφοκυττάρων και των αυξημένων D-Dimers [185] .

4.2.4 Μικροθρόμβωση

Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA, Thrombotic Microangiopathy) έχει παρατηρηθεί στην COVID-19 λοίμωξη . Πρόκειται για μία κλινική οντότητα που περιλαμβάνει τη θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (TTP), το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS) και τη δευτερογενή TMA . Η TMA χαρακτηρίζεται από σχηματισμό θρόμβου στο μικροαγγειακό σύστημα με εργαστηριακά ευρήματα μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας και θρομβοκυτταροπενίας [184] . Οι Fox και συν (2020) , ύστερα από αυτοψίες σε ασθενείς με COVID-19 που απεβίωσαν , βρήκαν θρόμβους στα περιφερικά αγγεία του πνεύμονα και διεύρυνση της δεξιάς κοιλίας. Αυτοί οι θρόμβοι περιείχαν συστατικά ινώδους και αιμοπεταλίων [191] . Οι Carsana και συν (2020) παρατήρησαν μικροθρόμβους που περιείχαν αιμοπετάλια και συστατικά ινώδους στις πνευμονικές αρτηρίες στο 87% των περιπτώσεων που μελέτησαν [192]. Επίσης , παρατηρήθηκε σοβαρή αγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη και εκτεταμένη θρόμβωση , καθώς ο βαθμός μικροθρομβώσεως ήταν 9 φορές υψηλότερος στην COVID-19 λοίμωξη από ότι στην γρίπη. Ο SARS-CoV-2 εμφάνισε κατά 2,7 φορές περισσότερα περιστατικά αγγειογένεσης από ότι ο ιός της γρίπης , αλλά τα νέα αιμοφόρα αγγεία δεν εμφάνισαν φυσιολογική αντιθρομβωτική λειτουργία και συνεπώς θεωρήθηκε ότι επιταχύνουν τη θρόμβωση [183].

4.2.4.1 Θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (TTP)

Αν και η επίκτητη TTP μπορεί να προκληθεί από λοίμωξη, μέχρι σήμερα, δεν έχει αναφερθεί στη COVID-19. Τα χαρακτηριστικά TTP της θρομβοκυτταροπενίας, του πυρετού, της μειωμένης συνείδησης και της νεφρικής ανεπάρκειας, μπορούν επίσης να

παρατηρηθούν στη COVID-19 ,υποδηλώνουν αλληλεπικαλυπτόμενη παθοφυσιολογία. Ωστόσο, ο αρτηριακός θρομβοεμβολισμός, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο και το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, και η μικροαγγειακή θρόμβωση κυριαρχούν στην TTP, ενώ κυριαρχεί ο φλεβικός θρομβοεμβολισμός στην COVID-19 [190] .

4.2.4.2 Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο

Μπορεί να προκληθεί δευτερογενώς από τον ιό ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του συστήματος του συμπληρώματος . Τα τυπικά συμπτώματα είναι : μικροαγγειοπαθητική αναιμία , οξεία νεφρική ανεπάρκεια , ανεπάρκεια οργάνων [192] .

4.2.5 Θρομβοπροφύλαξη

Λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης VTE στους ασθενείς με COVID-19 , πρέπει να εξεταστεί η εφαρμογή θρομβοπροφύλαξης ,ιδιαίτερα στους νοσηλευόμενους ασθενείς . Όλοι οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με COVID-19 θα πρέπει να προφυλάσσονται με LMWH (Low-molecular-weight heparin) στις συνιστώμενες δόσεις σύμφωνα με το σωματικό βάρος και τη νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς της ΜΕΘ, οι οποίοι δεν έχουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, ούτε σημαντική παράταση PT/αPTT, ή σοβαρή θρομβοπενία (PLTs) , αλλά έχουν υψηλούς δείκτες φλεγμονής , προτείνεται η αύξηση της θρομβοπροφύλαξης σε ενδιάμεση δόση . Τα αντιπηκτικά θα πρέπει να δίνονται σε ένδειξη VTE εκτός και αν υπάρχει ενεργή αιμορραγία και θρομβοπενία [185] .

4.3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ – ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η αιμόσταση είναι ένας βασικός αμυντικός μηχανισμός του ανθρώπινου οργανισμού με κύριους σκοπούς την πρόληψη της απώλειας αίματος , την ομαλή ροή αίματος στα αγγεία και την ινωδόλυση. Η φυσιολογική αιμόσταση περιλαμβάνει την πρωτογενή , δευτερογενή αιμόσταση και την ινωδόλυση. Υπό φυσιολογικές συνθήκες , ύστερα από το τραύμα/ βλάβη του αγγειακού τοιχώματος , ακολουθεί η αγγειοσύσπαση και ο προσωρινός σχηματισμός αιμοπεταλιακού θρόμβου – πρωτογενής αιμόσταση . Έπειτα, αναλαμβάνει δράση η δευτερογενής αιμόσταση με το σχηματισμό θρόμβου και η διαδικασία τελειώνει με την ινωδόλυση [193] . Η μόλυνση των κυττάρων του ξενιστή με τον SARS-CoV-2 , η επακόλουθη ανοσοαπόκριση και φλεγμονή , οδηγούν σε ενδοθηλιακή βλάβη και δυσλειτουργία , διαταραχή αιμάτωσης και αγγειοσυστολής . Μάλιστα , έχουν καταγραφεί πολλά περιστατικά υπερπηκτικότητας , θρομβώσεων , αγγειϊτίδων που σχετίζονται με την COVID-19 λοίμωξη και γι' αυτό είναι σημαντικό να εξεταστούν οι μηχανισμοί που οδηγούν στις διάφορες αιμορραγικές διαταραχές και θρομβώσεις .

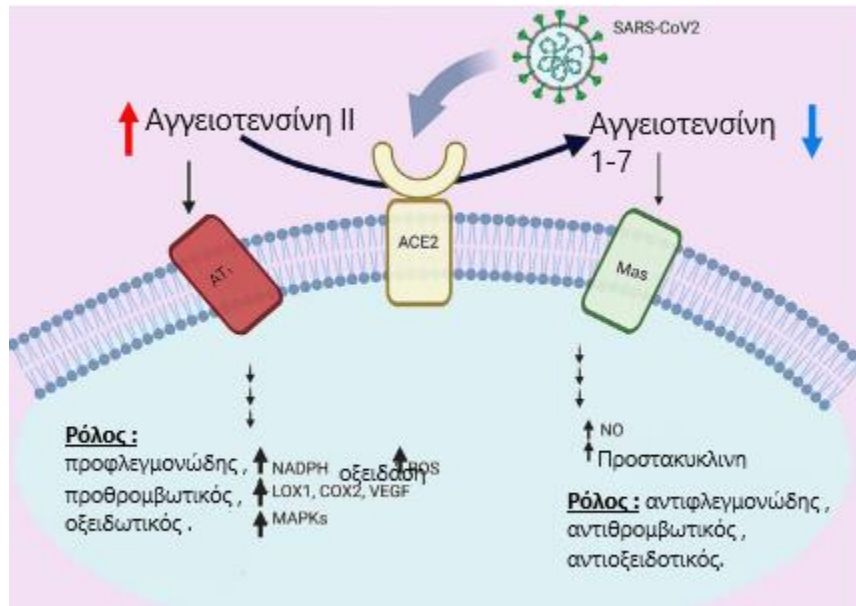
4.3.1 Απορυθμισμένο σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης RAAS

Ο ACE2 μετατρέπει την αγγειοτενσίνη II σε αγγειοτενσίνη 1-7. Η αγγειοτενσίνη II έχει προφλεγμονώδη και προθρομβωτική δράση , ενώ η αγγειοτενσίνη 1-7 δρα αντιθρομβωτικά αντιθρομβωτικά [194] . Επειδή ο ιός χρησιμοποιεί τον υποδοχέα ACE2 για να εισέλθει στα κύτταρα , η δραστηριότητα του μειώνεται και κατά συνέπεια έχουμε αυξημένη αγγειοτενσίνη II και μειωμένη αγγειοτενσίνη 1-7 [195] . Η αγγειοτενσίνη 1-7 δεσμεύει υποδοχείς Mas στο ενδοθήλιο και αυξάνει την παραγωγή του νιτρικού οξέος και της προστακυκλίνης , αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [194] . Το απορυθμισμένο σύστημα RAAS στους ασθενείς με COVID -19 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη πήξη .

4.3.1.1 Βλάβη από το οξειδωτικό στρες

- Η **αγγειοτενσίνη II** συμβάλλει στην αγγειοσυστολή και είναι μεσολαβητής στην βλάβη που προκαλεί το οξειδωτικό στρες , διότι παράγει δραστικές ρίζες οξυγόνου .
- Η **αγγειοτενσίνη 1-7** αντίθετα , έχει αντιοξειδωτικό ρόλο [196] .

Εφόσον στην COVID-19 λοίμωξη έχουμε αυξημένη αγγειοτενσίνη II και μειωμένη αγγειοτενσίνη 1-7, η συσσώρευση αντιδραστικών προϊόντων οξυγόνου και η ανεπάρκεια μονοξειδίου του αζώτου, δρουν βλαπτικά για το ενδοθήλιο (εικόνα 12).



Εικόνα 14: Απορυθμισμένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης -αλδοστρεόνης στην COVID-19 λοίμωξη [196].

4.3.1.2 Ενδοθηλιακή βλάβη

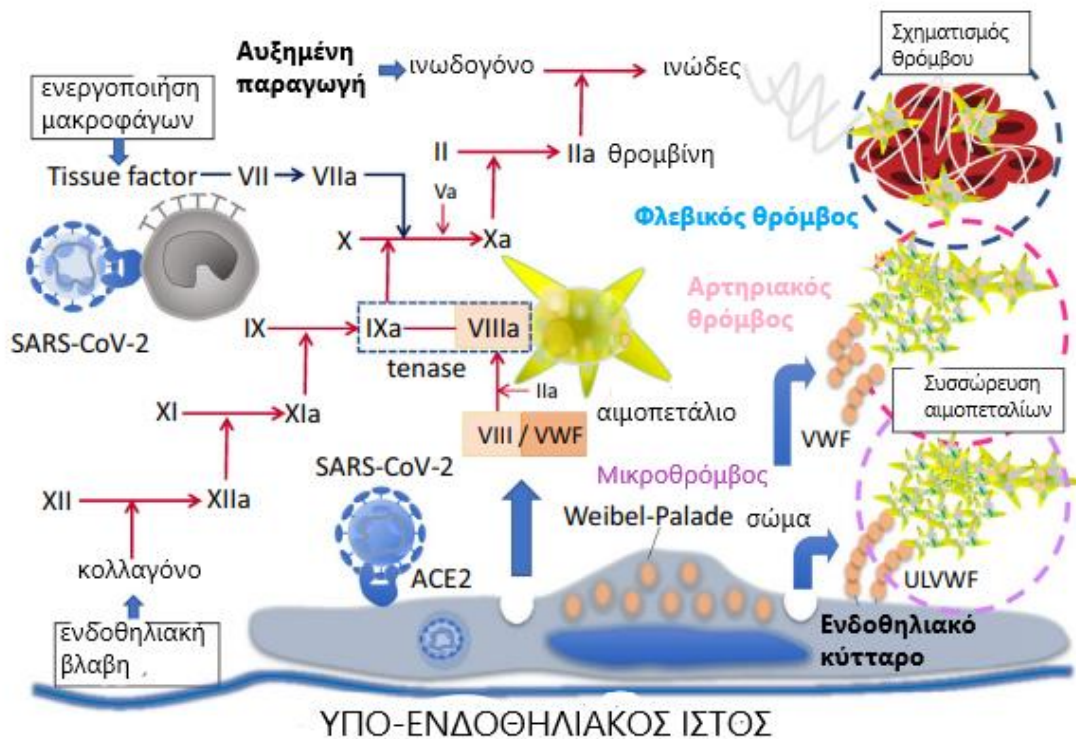
Τα μολυσμένα ενδοθηλιακά κύτταρα χάνουν την ικανότητα να διατηρούν τις φυσιολογικές λειτουργίες τους ύστερα από τη μόλυνση με τον SARS-CoV-2. Η ενδοθηλιακή βλάβη μπορεί να προκληθεί όχι μόνο από το οξειδωτικό στρες, αλλά και από:

A) Μεταβολές στον γλυκοκάλυκα: το ενδοθήλιο αποκαλύπτεται από γλυκοκάλυκα, ο οποίος ρυθμίζει την αιματική ροή των αγγείων, παρέχοντας μία αντιθρομβωτική επιφάνεια μέσω της δέσμευσης αντιθρομβίνης στα συστατικά της θειικής ηπαράνης. Εάν στην COVID-19, διαταραχθεί ο γλυκοκάλυκας, μπορεί να μεταβληθεί η τοπική αντιθρομβωτική ιδιότητα της αγγειακής επιφάνειας [197].

B) Μεταβολές παραγόντων VWF, FVIII: Οι παράγοντες αποθηκεύονται στο σώμα Weibel-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων και απελευθερώνονται αποκρινόμενοι σε μολυσματικά ερεθίσματα. Ο παράγοντας VWF και ο FVIII ενεργοποιεί την πήξη και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων [184]. Μετά την ενδοθηλιακή βλάβη ο υποενδοθηλιακός παράγοντας von Willebrand απελευθερώνεται, πολυμερίζεται και ενεργοποιείται. Τα

ενεργά πολυμερή δρουν ως συγκολλητικό υλικό που συγκρατεί αιμοπετάλια και κολλαγόνο . Με τον τρόπο αυτό , βοηθούν στη συσσώρευση και τη θρόμβωση [196] .

Γ) **Μεταβολές στην αγγειοποιητίνη 2** : Η αγγειοποιητίνη 2 αποθηκεύεται στο σώμα Weibel-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων και αυξάνεται στην λοίμωξη από κορωνοϊό . Ο ρόλος της είναι να ενεργοποιεί την φλεγμονή και να επάγει την ενδοθηλιακή βλάβη[184].



Εικόνα 15: Μηχανισμός σχηματισμού θρόμβου στην COVID-19 λοίμωξη [184].

4.3.2 Απορυθμισμένη ανοσολογική απόκριση

Η απορυθμισμένη έμφυτη ανοσολογική απόκριση και η επακόλουθη καταγίγδα κυτταροκινών , οδηγούν στην ενεργοποίηση της «ανοσοθρόμβωσης» .

4.3.2.1 Ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος

Το σύστημα του συμπληρώματος είναι αναπόσπαστο κομμάτι της έμφυτης ανοσίας και είναι ικανό να ενεργοποιεί τον καταρράκτη πήξης μέσω διάφορων μηχανισμών .

- **C3, MAC** → συμπληρωματικοί παράγοντες που ενεργοποιούν άμεσα τα αιμοπετάλια και προκαλούν συσσωμάτωση.

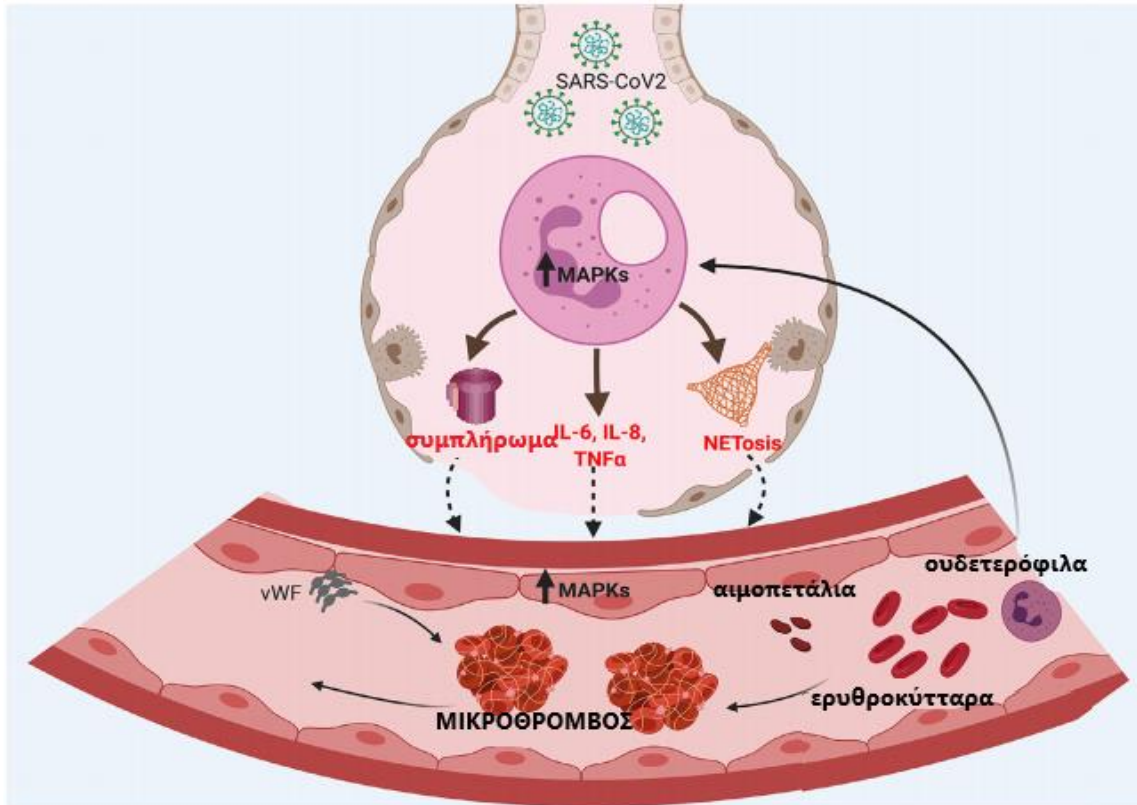
- **C5a** → διεγείρει την έκφραση του πλασμινογόνου-1-θρομβωτικός παράγοντας, ο οποίος είναι αυξημένος σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη [196].

4.3.2.2 Εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων NETs

- Τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν NETs (Neutrophil extracellular traps) ως απόκριση στη μόλυνση , διότι είναι σχεδιασμένα να αναστέλλουν τη διάδοση των μικροβίων στο αίμα . Ωστόσο , ο υπερβολικός σχηματισμός τους – «NETωση» – είναι επιβλαβής για τον ξενιστή και εμπλέκεται στο μηχανισμό της σήψης , στην αγγειίτιδα και τη θρόμβωση . Τα NETs περιέχουν διάφορα προθρομβωτικά προϊόντα όπως FXIII , VWF , TF , ινωδογόνο .
- Το DNA που απελευθερώνεται από τα NETs μπορεί να ενεργοποιήσει άμεσα τα αιμοπετάλια και να οδηγήσει στο σχηματισμό θρόμβου , καθώς οι ιστόνες τους βρέθηκαν να προάγουν το σχηματισμό θρομβίνης [198] .

4.3.2.3 MAPKs – Κινάσες ενεργοποιούμενες από μιτογόνα

Οι MAPKs κινάσες όπως οι ERK ,p38 ,JNK , ενεργοποιούνται κατά την ανοσολογική απόκριση και προκαλούν έκφραση πολλών γονιδίων που ρυθμίζουν τόσο την έμφυτη όσο και την προσαρμοστική ανοσολογική απόκριση [196].



Εικόνα 16: Απεικόνιση της απορυθμισμένης ανοσολογικής απόκρισης και θρόμβωσης στην COVID-19 λοίμωξη [5] .

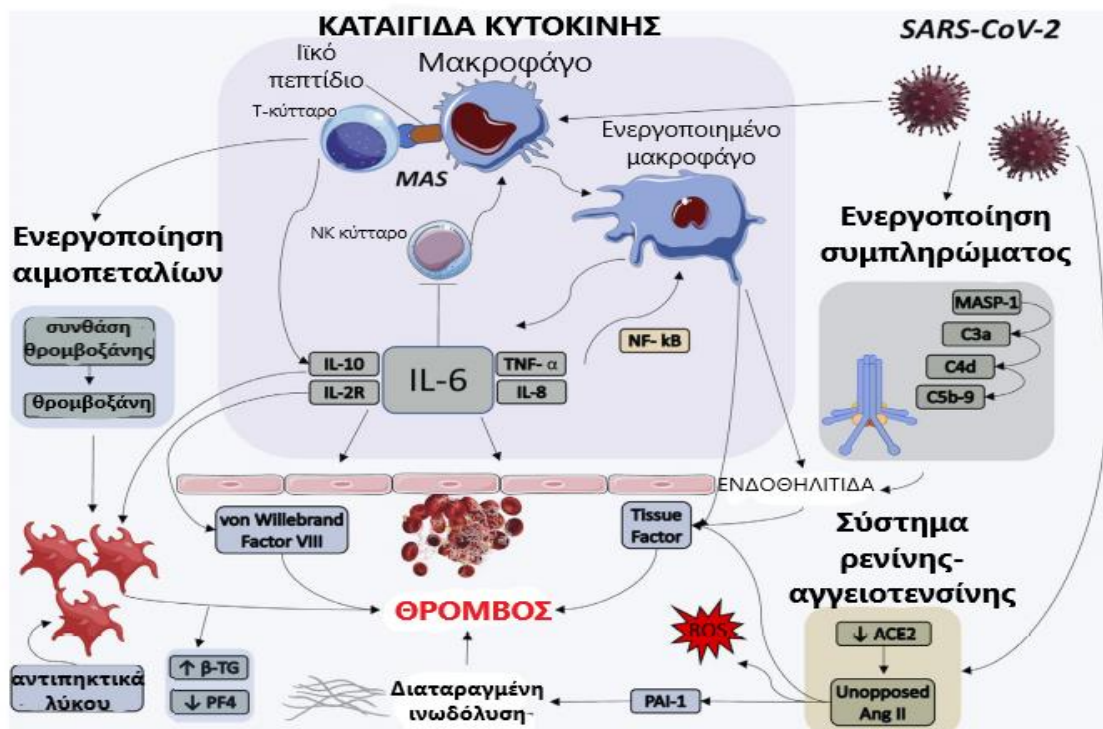
4.3.2.4 Σύνδρομο Ενεργοποίησης Μακροφάγων

Το Σύνδρομο Ενεργοποίησης Μακροφάγων μειώνει την κυτταρολυτική λειτουργία των CD8+T και NK κυττάρων , με επακόλουθη αδυναμία λύσης των αντιγονοπαρουσιαστικών ή των μολυσμένων κυττάρων [182] . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια φλεγμονώδη καταιγίδα κυττρασκινών που οδηγεί σε ενεργοποίηση μακροφάγων , αιμοφαγοκυττάρωση και πολυοργανική ανεπάρκεια .

4.3.3 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

Ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων – PAF , είναι ένα μόριο που παράγεται από πολλά κύτταρα και έχει κεντρικό ρόλο στην φλεγμονή , καθώς πυροδοτεί την αποκοκκιοποίηση των μαστοκυττάρων που σχετίζεται με οίδημα και ανοσοθρόμβωση στην COVID-19 λοίμωξη . Ο PAF επηρεάζει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης , καθώς η αγγειοτενσίνη II διεγείρει την παραγωγή PAF , ενώ ο PAF αυξάνει την δραστηριότητα ACE2 [199] .

Στην παρακάτω εικόνα συνοψίζονται οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους ο SARS-CoV-2 επάγει τη δημιουργία θρόμβων και τις διαταραχές της πήξης γενικότερα .



Εικόνα 17: Πιθανοί μηχανισμοί θρόμβωσης στην COVID-19 λοίμωξη [182].

4.4 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ

4.4.1 Θρομβοπενία

Η θρομβοπενία παρατηρείται στην πλειοψηφία των ασθενών με COVID-19 [200]. Η αιματολογική διαταραχή σχετίζεται με τον σοβαρότητα της λοίμωξης και ο αριθμός των κυττάρων διαφέρει στους επιζήσαντες και τους θανόντες από COVID-19 λοίμωξη [44].

- **Ήπια θρομβοπενία** , αριθμός αιμοπεταλίων $100-150 \times 10^9/L$, έχει ανιχνευθεί στο 58-95% των σοβαρών περιπτώσεων με COVID-19 [201] και οι ασθενείς είχαν $23-32 \times 10^9/L$ λιγότερα θρομβοκύτταρα από εκείνους με μη σοβαρή ασθένεια [202].
- **Σοβαρή θρομβοπενία** , αριθμός αιμοπεταλίων $<50 \times 10^9/L$, παρατηρείται μόνο σε ασθενείς με αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα [203] και ασθενής έχει κακή πρόγνωση [204].
- **MPV**: Οι ασθενείς με COVID-19 βρέθηκαν να έχουν μεγαλύτερο MPV (μέσος όγκος αιμοπεταλίων) από τους ασθενείς με σοβαρή ασθένεια χωρίς COVID-19 (11,6 έναντι 10,5 fL).
- **IPF**: Οι θετικοί σε COVID-19 ασθενείς είχαν IPF $\geq 8\%$. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η COVID-19 σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή μεγάλων ανώριμων αιμοπεταλίων . Το γεγονός ότι τα ανώριμα αιμοπετάλια είναι πιο λειτουργικά ,θα μπορούσε να εξηγήσει την υπερπηκτικότητα στη COVID-19 λοίμωξη .Σε υγιείς ενήλικες με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων, το σχετικό ανώριμο κλάσμα αιμοπεταλίων (IPF) κυμαίνεται από 3,3 έως 8,6% [200].

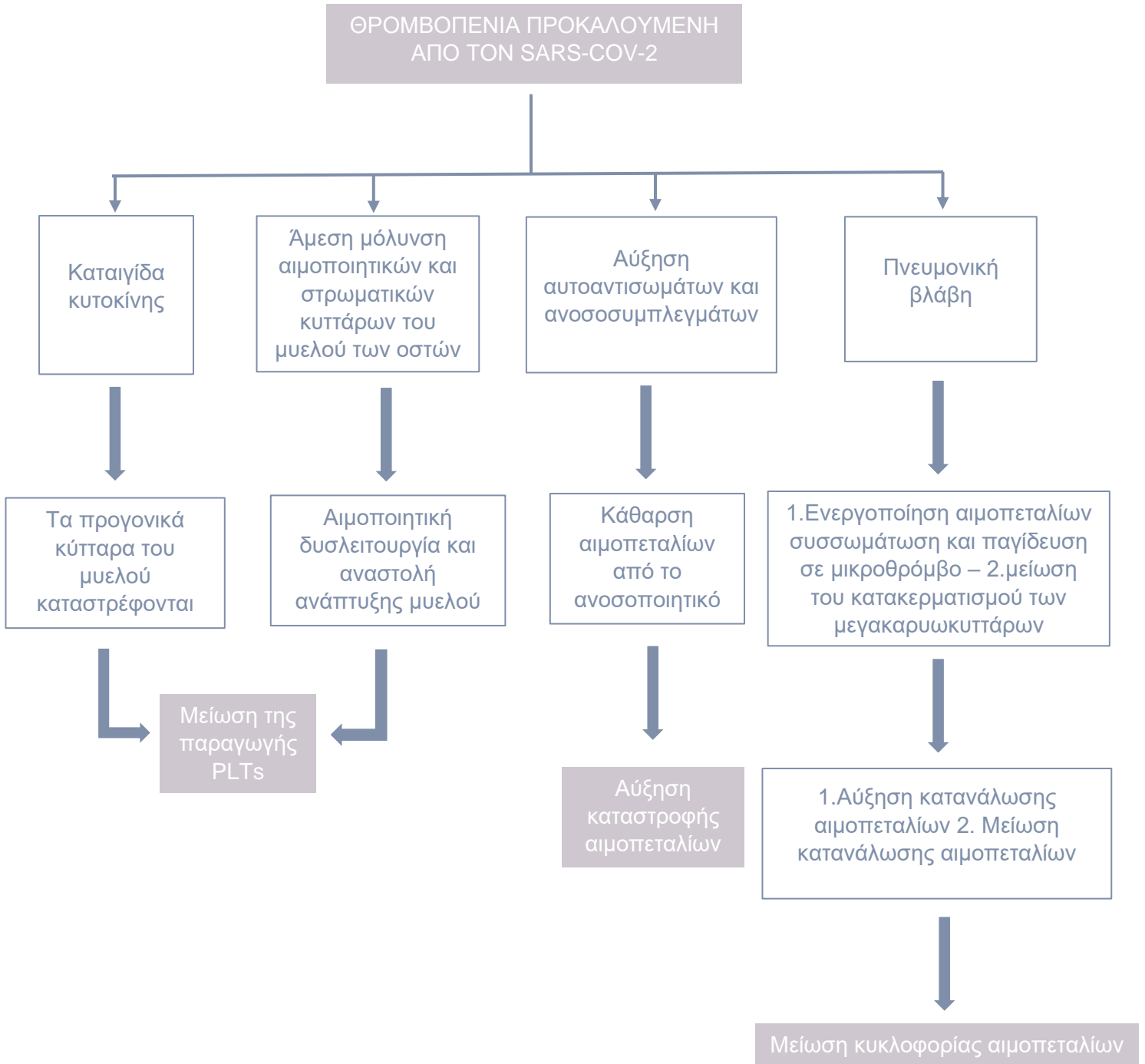
Τα δεδομένα παρουσιάζονται στον Πίνακα 19.

	COVID-19 ΑΣΘΕΝΕΙΣ		Φυσιολογικές τιμές
	Μέσος όρος	SD τυπική απόκλιση	
PLTs (x10⁹/L)	243,1	151,1	150-450
MPV, fl *	11,58	1,04	9-12,4
	Διάμεση τιμή	Εύρος	
IPF (x10⁹/L) **	42,57	12,2-99,5	1,25-7,02
IPF%	14,63	4,2-25,0%	3,3-8,6

Πίνακας 19 : Εργαστηριακά ευρήματα αιμοπεταλίων σε ασθενείς με COVID-19 [200] .

Η προσωρινή μείωση στα αιμοπετάλια των ασθενών με COVID-19 σχετίζεται με επιδείνωση της θρομβωτικής επιπλοκής [205] , ενώ η βελτίωση της θρομβοπενίας υποδηλώνει βελτίωση της κλινικής εικόνας [206] .

4.4.1.1 Πιθανοί μηχανισμοί Θρομβοπενίας



Εικόνα 18 : Πιθανοί μηχανισμοί θρομβοπενίας στην COVID-19 λοίμωξη [207].

- Ο SARS-CoV-2 μειώνει την παραγωγή αιμοπεταλίων** : Συγκεκριμένα, αναστέλλει την αιμοποίηση στο μυελό των οστών μέσω ορισμένων υποδοχέων για να προκαλέσει μείωση στον πρωτογενή σχηματισμό αιμοπεταλίων και να οδηγήσει σε θρομβοπενία . Μία έρευνα που αφορούσε βαριά ασθενείς , έδειξε ότι τα T κύτταρα υπερδραστηριοποιούνται για να παράγουν GM-CSF και IL-6 . Ο GM-CSF διεγείρει τα CD14+ και τα CD16+ φλεγμονώδη μονοπύρνα μακροφάγα για να παράγουν IL-6 και άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες , οι οποίοι θα οδηγήσουν σε καταιγίδα κυτταροκινών και βλάβη ιστών [62] . Κατά τη διάρκεια της πνευμονικής κυκλοφορίας , τα αυξημένα μεγακαρυοκύτταρα απελευθερώνουν αιμοπετάλια και σε συνδυασμό με την υπέρταση και την τοξικότητα του οξυγόνου, όχι μόνο επιβαρύνουν τους πνεύμονες , αλλά οδηγούν στην ίνωση του ιστού . Τα κατεστραμμένα τριχοειδή εμποδίζουν την απελευθέρωση των PLTs και επηρεάζουν την πνευμονική κυκλοφορία , γεγονός που οδηγεί στην έμμεση μείωση της σύνθεσης των PLTs στη συστηματική κυκλοφορία [207] . Η καταστολή του μυελού και των μεγακαρυοκυττάρων γίνεται λόγω :

 1. Ιογενούς λοίμωξης
 2. Φλεγμονώδους απόκρισης
 3. Μειωμένης θρομβοποιητίνης [200].
- Ο SARS-CoV-2 αυξάνει την καταστροφή των αιμοπεταλίων** : Ο ιός μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων και των ανοσοσυμπλεγμάτων με αποτέλεσμα την καταστροφή των αιμοπεταλίων από το ανοσοποιητικό [207]. Τα αντισώματα εναποτίθενται στις επιφάνειες των αιμοπεταλίων και αναγνωρίζονται από το ΔΕΣ . Τα αιμοπετάλια καταστρέφονται ως ιοί στόχοι . Επιπλέον, τα αντισώματα που παράγονται κατά την ίωση μπορούν να δεσμεύονται από αντιγόνα αιμοπεταλίων μέσω μοριακής μίμησης [208].
- Ο SARS-CoV-2 αυξάνει την κατανάλωση των αιμοπεταλίων:** Οι κατεστραμμένοι πνευμονικοί ιστοί και τα ενδοθηλιακά τους κύτταρα ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια στους πνεύμονες , οδηγώντας σε συσσωμάτωση και σχηματισμό μικροθρόμβων [207] .

4.4.2 Άλλοι παράγοντες

Εξετάσεις που προτείνονται για τον έλεγχο της πήξης στην COVID-19 λοίμωξη :

1. **Χρόνος Προθρομβίνης PT** : ο χρόνος προθρομβίνης των θανόντων είναι μεγαλύτερο σε σχέση με εκείνων που επιβιώνουν [209] .
2. **Χρόνος Ενεργοποιημένης Μερικής Θρομβοπλαστίνης (APTT)** : είναι συνήθως παρατεταμένος και ο έλεγχος του παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τα αντιπηκτικά λύκου και για την παρακολούθηση της ηπαρίνης [210] .
3. **Αντιπηκτικά Λύκου** : συνήθως είναι παρόντα στην COVID-19 λοίμωξη [211] .
4. **FDP (προϊόντα λύσης ινωδογόνου)**: Τα επίπεδα FDP είναι υψηλότερα στους θανόντες απ' ότι στους επιβιώσαντες [209].
5. **D-dimers**: Σημαντικός προγνωστικός δείκτης για τις θρομβωτικές επιπλοκές. Το 87,5% των ασθενών με σοβαρή μορφή λοίμωξης , είχαν υψηλότερα επίπεδα D-dimer , όπως και οι μη επιβιώσαντες [209] . Τα θρομβωτικά επεισόδια στην COVID-19 σχετίζονται με υψηλά επίπεδα D-dimers, ινωδογόνου, FDP .
6. **Ινωδογόνο** : σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου .
7. **Σύμπλοκο θρομβίνης-αντιθρομβίνης TAT** και **σύμπλοκο A2 αναστολέα πλασμίνης PIC** : πρόκειται για δείκτη ενεργοποίησης της πήξης και δείκτη ινωδόλυσης, αντίστοιχα . Είναι βασικοί δείκτες για την αξιολόγηση της παθοφυσιολογίας της πήξης και της ινωδόλυσης στην COVID-19 λοίμωξη [184] .
8. **vWF-ADAMTS 13**: Ο παράγοντας von Willebrand και η πρωτεΐνη διάσπασης του ADAMTS-13 παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση, ιδιαίτερα του μικροαγγειακού συστήματος. Η πρωτεΐνη ADAMTS-13 ρυθμίζει τη βιολογική δραστικότητα του vWF , διασπώντας τα προθρομβωτικά πολυμερή του παράγοντα vWF που εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα . Σοβαρή ανεπάρκεια του ADAMTS-13 οδηγεί σε συσσώρευση πολυμερών vWF . Αυτό συμβαίνει σε περίπτωση μικροαγγειακής θρόμβωσης και θρομβωτικής θρομβοκυτταροπενικής πορφύρας . Οι μη φυσιολογικές αναλογίες vWF-ADAMTS-13 εμπλέκονται σε αρτηριακές θρομβώσεις , ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο , περιεγχητική θρόμβωση και έμφραγμα μυοκαρδίου σε νεαρές γυναίκες. Υπάρχουν 5 μελέτες ως τώρα που αξιολογούν τα επίπεδα vWF-ADAMTS-13 σε ασθενείς με COVID-19. Η πλειονότητα ανέφερε χαμηλότερη δραστικότητα ADAMTS-13 και υψηλότερα επίπεδα vWF σε COVID-19 ασθενείς [210] . Συνοψίζοντας, έχουμε :

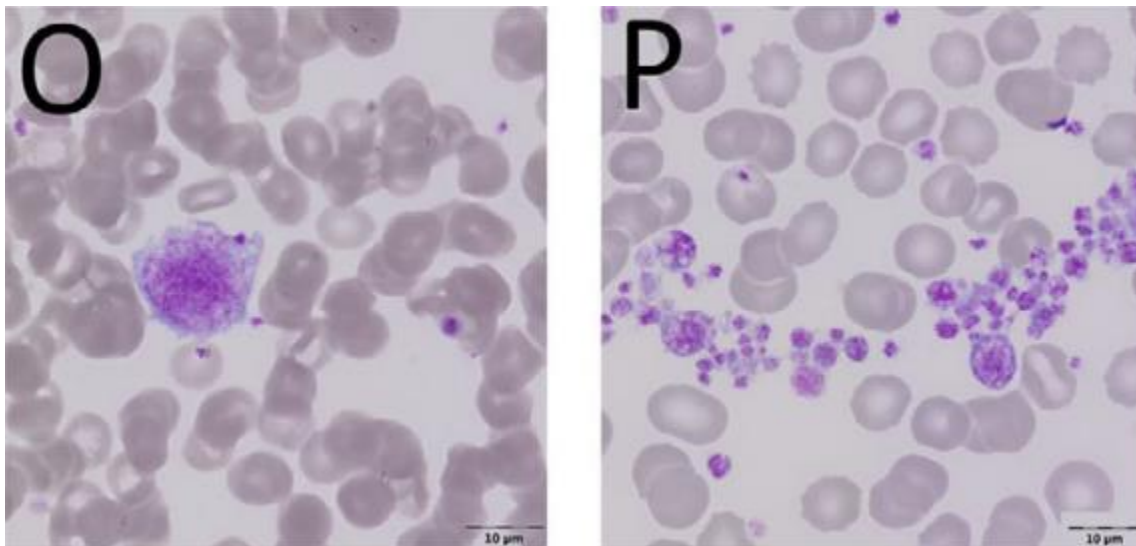
Παράμετρος	Αποτέλεσμα
<i>Αριθμός αιμοπεταλίων</i>	↓
<i>PT</i>	Παρατεταμένο
<i>APTT</i>	Αρχικά μειωμένο , έπειτα παρατεταμένο
<i>Πρωτεΐνη C</i>	↑
<i>Πρωτεΐνη S</i>	↓
<i>Αντιθρομβίνη</i>	↓
<i>Παράγοντας VIII</i>	↑
<i>Δραστικότητα VWF</i>	↑
<i>Αντιγόνο VWF</i>	↑
<i>Παράγοντας XII</i>	↓
<i>Ινωδογόνο</i>	↑
<i>FDPs</i>	↑
<i>D-dimers</i>	↑
<i>Αντιπηκτικά λύκου</i>	+

Πίνακας 20 : Παράμετροι σχετικές με την πήξη στην COVID-19 λοίμωξη [213].

4.4.3 Μορφολογικές διαταραχές

Οι μορφολογικές διαταραχές που παρατηρούμε στα αιμοπετάλια κατά την COVID-19 λοίμωξη είναι : Η ανισοκυττάρωση των αιμοπεταλίων

- αιμοπετάλια με κυτταροπλασματικά κενोटόπια (εικόνα 1 /O)
- γιγαντιαία αιμοπετάλια (εικόνα 1/P)



Εικόνα 19 : Μορφολογικές διαταραχές αιμοπεταλίων στην COVID-19 λοίμωξη [160].

4.5 .ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΚΑΙ Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ COVID-19

Τα δεδομένα για τις θρομβωτικές επιπλοκές των παιδιών στην COVID-19 είναι ανεπαρκή. Μία μετα-ανάλυση 551 παιδιών έδειξε αύξηση D-dimers σε ποσοστό 12%, χωρίς κάποια θρομβωτική επιπλοκή [179]. Στη μελέτη των Lu και συν (2020) , οι παιδιατρικοί ασθενείς είχαν φυσιολογικό χρόνο προθρομβίνης PT, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης APTT και επίπεδα ινωδογόνου . Η αύξηση των D-dimers παρατηρήθηκε στο 17,5% των ασθενών με πνευμονία και στο 16% των παιδιών με λοίμωξη του Ανώτερου Αναπνευστικού Συστήματος ,αλλά όχι σε ασυμπτωματικά παιδιά [146] .Η θρομβοκυτταροπενία έχει συσχετιστεί με τη σοβαρή μορφή της νόσου [177] .

ΕΝΟΤΗΤΑ 5 : Η ΑΥΤΟΝΟΣΙΑ ΣΤΗΝ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ

5.1 Η ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

5.1.1 Εισαγωγή

Η COVID-19 λοίμωξη έχει παρόμοια φλεγμονώδη απόκριση με τις αυτό-φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες νόσους. Τα κοινά των αυτό-φλεγμονωδών και αυτοάνοσων καταστάσεων είναι ότι και οι δύο αποτελούν συστηματικές φλεγμονώδεις ασθένειες [215]. Προσβάλλουν το μυοσκελετικό σύστημα και χαρακτηρίζονται από την υπερ-ενεργοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης σε άτομα με γενετική διάθεση. Παραδείγματα αυτοάνοσων νοσημάτων είναι : η ρευματοειδής αρθρίτιδα RA ,ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος ΣΕΛ κ.α. , ενώ στα αυτό-φλεγμονώδη νοσήματα κατατάσσονται ο περιοδικός πυρετός , η νόσος Behçet (NB), η ουρική αρθρίτιδα κ.α. Ειδικότερα ,τα αυτοάνοσα νοσήματα που εμφανίζονται στην COVID-19 είναι :

ΕΙΔΟΣ	ΝΟΣΗΜΑ
Νευρολογικά αυτοάνοσα νοσήματα	Guillain-Barré Syndrome [2]
Αιματολογικά αυτοάνοσα νοσήματα	Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα[3]
	Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία [4]
	Σύνδρομο Αντιφωσφολιπιδίων (ΣΑΦ) [5]
Αυτοάνοσες Αγγειίτιδες	Νόσος Kawasaki [6]

Πίνακας 21: Αυτοάνοσα νοσήματα στην COVID-19 λοίμωξη [214] .

5.1.2 Πιθανοί μηχανισμοί

Ένας μηχανισμός που εξηγεί τη σχέση μεταξύ αυτοανοσίας και COVID-19 είναι η μοριακή μίμηση . Η μοριακή μίμηση συμβαίνει όταν οι ομοιότητες των ξένων και εαυτών πεπτιδίων ευνοούν την ενεργοποίηση T και B-κυττάρων που είναι αυτοαντιδραστικά. Τα T και B κύτταρα ενεργοποιούνται από τα ξένα πεπτιδία του ιού [219] . Το πρωτέωμα του SARS-CoV-2 μοιράζεται τρεις αλληλουχίες ,έξι αμινοξέων (GSQASS,LNEVAK,SAEAS) με τρεις πρωτεΐνες της DAB1, AIFM,SURF1 . Οι πρωτεΐνες αυτές βρίσκονται στο Pre-Bötzinger complex, δηλαδή στο σύμπλεγμα που ρυθμίζει τον αναπνευστικό ρυθμό στον

εγκέφαλο [220]. Επιπλέον , μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το αντίσωμα της πρωτεΐνης S και οι ιστικές πρωτεΐνες όπως η τρανσγλουταμινάση 3 , το πυρηνικό αντιγόνο , η αμυοσίνη , η υπεροξειδάση του θυρεοειδούς , το κολλαγόνο κ.α. προκαλούν ισχυρή ανοσοαντίδραση [221] .

5.1.3 Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίων και αυτοάνοση κυτταροπενία

- Οι Zhang et.al κατέγραψαν περιστατικά θρομβοπενίας με παρατεταμένους χρόνους πήξης και θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (IgA,IgG,αντι-καρδιολιπίνες και αντι-β2-γλυκοπρωτεϊνικά αντισώματα) , επίσης βρέθηκαν αντιπηκτικά λύκου [222] .
- Οι Helms et al. παρατήρησαν ότι 64 από τους 150 ασθενείς με COVID-19 είχαν θρομβωτικά επεισόδια, όπως πνευμονική εμβολή , DVT, ισχαιμικό εγκεφαλικό , μεσεντέριο ισχαιμία κ.α. Αυτοί οι ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα D-dimer και ινωδογόνου , ενώ ταυτόχρονα υπήρχαν αλλαγές στους παράγοντες πήξης όπως ο vWF, VIII. Ήταν θετικοί για τα αντιπηκτικά λύκου [197] . Οι ερευνητές επισήμαναν ότι μεγάλος αριθμός ασθενών εμφάνιζε θρομβωτικές επιπλοκές παρά την αντιπηκτική αγωγή . Ενδεχομένως οι επιπλοκές να οφείλονται στα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου που σχετίζονται με τη φλεγμονή της λοίμωξης . Ωστόσο , αξίζει να εξεταστεί η αυτοάνοση προέλευση που σχετίζεται με τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα .

5.1.4 Guillain-Barré σύνδρομο

Είναι μία οξεία φλεγμονώδης ανοσο-διαμεσολαβούμενη πολυραδικοπάθεια που παρουσιάζεται με συμπτώματα αιμοδίας , προοδευτική αναιμία , δυσλειτουργία και πόνο. Περιστατικά υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ της λοίμωξης από κορωνοϊό και του GBS . Οι ασθενείς με λεμφοπενία , ανοσμία , αγευσία έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν νευρολογικές ασθένειες . Η φλεγμονή θέτει σε κίνδυνο τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επηρεάζει τη δομή των νεύρων . Επιπλέον, τα μακροφάγα που εκφράζουν ACE2 παρατείνουν τη φλεγμονή στον νευρικό ιστό [152] .

5.1.5 Νόσος Kawasaki

Πρόκειται για μία οξεία αυτοπεριοριζόμενη αγγειίτιδα , η οποία προσβάλλει κυρίως αγόρια <5 ετών . Κύρια συμπτώματα είναι ο πυρετός , επιπεφυκίτιδα , το ερύθημα , η λεμφαδενοπάθεια . Η κύρια αιτία της νόσου είναι ο μολυσματικός παράγοντας . Έχει σημειωθεί αύξηση των περιστατικών KD κατά τη διάρκεια της πανδημίας , γι' αυτό και

εξετάζεται η σχέση της COVID-19 λοίμωξης και της νόσου Kawasaki . Ωστόσο ,τα περισσότερα περιστατικά αφορούν παιδιά ^[152] . Όπως ανέφεραν οι Son et al. η νόσος στα παιδιά ονομάζεται Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο MIS-C ^[223] .

5.2 Η ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

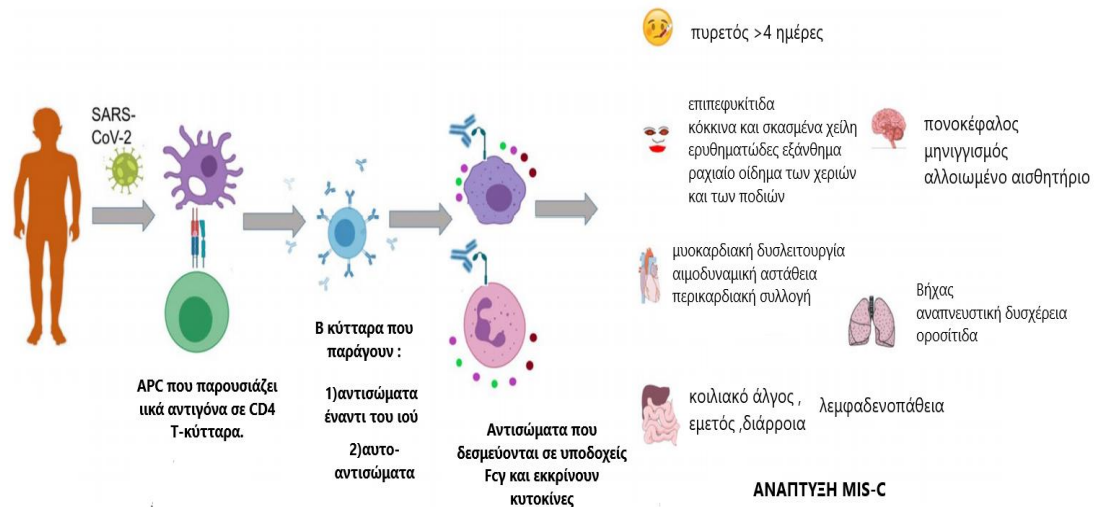
5.2.1 Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά (MIS-C) ΜΕ COVID -19

Το MIS-C είναι μια παιδιατρική υπερφλεγμονώδης διαταραχή που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 και μιμείται τη νόσο Kawasaki . Ο SARS-CoV-2 που σχετίζεται με MIS-C εμφανίζεται συνήθως λίγες εβδομάδες μετά την έναρξη της λοίμωξης. Οι Toubiana et.al έδειξαν ότι τα παιδιά παρουσίασαν MIS-C 36-45 ημέρες μετά την πρώτη εμφάνιση συμπτωμάτων της COVID-19 ή μετά από επαφή με επιβεβαιωμένο κρούσμα [149] .

5.2.1.1 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Υψηλότερος αριθμός T-λεμφοκυττάρων και IL-17 παρατηρήθηκαν σε παιδιά με COVID-19 και MIS-C απ' ότι σε παιδιά με COVID-19 χωρίς MIS-C.Ο ανοσολογικός μηχανισμός πιθανόν πυροδοτείτε από την παραγωγή αντισωμάτων στο MIS-C. Στα γενετικά ευαίσθητα άτομα, η λοίμωξη με SARS-CoV-2 προκαλεί την παραγωγή ειδικών ιικών αντισωμάτων (που μπορεί να είναι διασταυρούμενα) ,τα οποία συνδέονται στα αντιγόνα των ξενιστών . Αυτά τα αντισώματα δεσμεύονται σε υποδοχείς Fcγ σε ουδετερόφιλα και μακροφάγα προκαλώντας την ενεργοποίηση και έκκριση προφλεγμονώδων κυτταροκινών που έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη MIS-C [224].

Δεδομένα από εξετάσεις 300 παιδιών θετικών στον κορωναίο , έδειξαν ότι η συγκέντρωση των παραγόμενων κυτταροκινών στα παιδιά είναι μεγαλύτερη από εκείνη των ενηλίκων .Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες που εκκρίνονται από το ανοσοποιητικό σύστημα και η έκκρισή τους διαδέχεται την KD ως ασθένεια που σχετίζεται με τη δυσλειτουργία του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος . Ο ρόλος τους είναι να επιβραδύνουν τη λειτουργία της καρδιάς μέσω της ενεργοποίησης της άμεσης ανοσοδιέγερσης [225].



Εικόνα 20 : Μηχανισμός ανάπτυξης MIS-C [222].

Τα παιδιά αυτά έχουν γενετικά χαμηλότερη έκφραση του υποδοχέα ACE2 σε σύγκριση με τα υπόλοιπα παιδιά και αυτό μπορεί να εξηγήσει την αύξηση της φλεγμονής σε αυτήν την ομάδα ασθενών. Η εμπλοκή τόσο της έμφυτης όσο και της προσαρμοστικής ανοσίας στο υπερφλεγμονώδες σύνδρομο, είναι σημαντική, καθώς επηρεάζουν την παθογένεσή του. Ο SARS-CoV-2 μειώνει τον αριθμό των υποδοχέων ACE2 μέσω της πρωτεΐνης SARS-S. Αυτό μεσολαβείται από μία διαδικασία στενά συνδεδεμένη με την παραγωγή TNF-α (Tumor Necrosis Factor -α, Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α). Ανάμεσα στις κυτοκίνες ο TNF-α είναι αυξημένος στα παιδιά κατά της διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης. Συμπερασματικά, τα παιδιά που έχουν προσβληθεί από SARS-CoV-2 και έχουν γενετική προδιάθεση για Kawasaki-like disease ή MIS-C, έχουν μειωμένη έκφραση του ACE2, λόγω της μειωμένης ρύθμισης του υποδοχέα από τον ιό. Ο TNF-α ενδέχεται να είναι η αιτία και η συνέπεια της μειορύθμισης του υποδοχέα ACE2 και της εξέλιξης σε υπερφλεγμονώδες σύνδρομο [226].

5.2.1.2 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τα παιδιά με COVID-19 και MIS-C έχουν αυξημένο αριθμό IgG, συνεπώς και αυξημένο αριθμό B κυττάρων, αλλά χαμηλά επίπεδα IgA και λεμφοπενία που χαρακτηρίζεται από ελαττωμένο αριθμό CD4 CD45 T ρυθμιστικών κυττάρων. Αντίθετα, έχουν αυξημένα επίπεδα CRP, IL-10 και προκαλσιτονίνης [227].

5.3 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΠΟΛΥΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ ΝΟΣΟΥ KAWASAKI

	MIS-C	KD
<i>Ηλικία εμφάνισης</i>	8-10	<5
<i>Φύλο</i>	Άνδρες > Γυναίκες	Άνδρες > Γυναίκες
<i>Εθνικότητα</i>	Αφρικανοί/Αμερικάνοι, Ισπανοί/Λατίνοι > Λευκή φυλή	Ασιατικής καταγωγής
<i>Πυρετός</i>	Παρόν	Παρόν
<i>Εκδηλώσεις από το δέρμα</i>	Παρόμοιες με το KD , αλλά απουσιάζει η γλώσσα «φράουλα»	Γλώσσα «φράουλα» και εξάνθημα : ωοειδές , ερυθρόδερμο με κνίδωση στα χέρια και στα πόδια
<i>Λεμφαδενοπάθεια</i>	Όχι συχνή	Πιο συχνή εντόπιση : τραχηλική
<i>Καρδιαγγειακές επιπλοκές</i>	Σοβαρή μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα	Ανεύρυσμα στεφανιαίας αρτηρίας
<i>Δείκτες φλεγμονής</i>	Σημαντικά αυξημένοι οι δείκτες φλεγμονής σε σχέση με το KD : Λεμφοπενία , καταιγίδα κυτταροκίνης πιο σοβαρή , εξαιρετικά υψηλά επίπεδα NT-pro-BNP , τροπονίνη και d-dimers, Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων	Ουδετεροφιλία Υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων
<i>Πολύ-οργανική ανεπάρκεια</i>	Συχνή	Όχι συχνή
<i>Υποκείμενη αιτιολογία</i>	Μεταμολυσματικό σύνδρομο : • Sars-CoV-2: +/-	Αδιευκρίνιστη

	<ul style="list-style-type: none"> • επαφή με επιβεβαιωμένο κρούσμα 	
<i>ΑΝΤΙ-ΗCΟV αντισώματα</i>	70-90%	Ελάχιστα δεδομένα
<i>Αυτό-αντισώματα</i>	Αρκετά	Όχι αρκετά
<i>T-κύτταρα</i>	Λεμφοπενία	Παρουσία T-κυτταροτοξικών

Πίνακας 22 : Σύγκριση MIS-C και KD [224] .

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί , σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση των αιματολογικών διαταραχών της COVID-19 λοίμωξης σε παιδιά και ενήλικες. Καθώς η ζωή έχει αλλάξει ριζικά με την έλευση της πανδημίας , η επιστημονική κοινότητα συλλέγει δεδομένα για την κατανόηση του ιού και το σχεδιασμό κατάλληλης θεραπείας , ώστε ,όχι μόνο να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα, αλλά και να επανέλθουμε στην κανονικότητα .

Παρόλο που η πιο συχνή επιπλοκή είναι η πνευμονία και το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας , γνωρίζουμε πλέον ότι ο κορωναϊός είναι σε θέση να προσβάλλει και άλλα συστήματα οργάνων , όπως το αιμοποιητικό και το καρδιαγγειακό σύστημα. Ο ιός δρα μέσω της υπερ-δραστηριοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος και συγκεκριμένα μέσω της «καταιγίδας κυτταροκινών», η οποία είναι μια συστηματική υπερ-φλεγμονώδης απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος που οδηγεί στην ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης και στη μείωση των βλαστικών αιμοποιητικών κυττάρων.

Οι πιο συνηθισμένες αιματολογικές διαταραχές είναι η λεμφοπενία, η θρομβοπενία και η μείωση της αιμοσφαιρίνης. Μάλιστα, η μείωση των CD4+ CD8+ T κυττάρων επιδεινώνεται κατά της εξέλιξη της σοβαρής μορφής της νόσου , ενώ η αύξηση των ουδετερόφιλων και του λόγου ουδετερόφιλων/λεμφοκυττάρων (NLR),όπως και η πτώση της αιμοσφαιρίνης αποτελούν ενδείξεις για τη δυσμενή πρόγνωση της νόσου.

Από την άλλη, η ενεργοποίηση του συστήματος των μονοκυττάρων/μακροφάγων επιδεινώνει την ιστική βλάβη και οδηγεί σε παράταση του χρόνου θρομβίνης , σε αύξηση των D-Dimers και στην κατανάλωση αιμοπεταλίων , ενδείξεις Διάχυτης Ενδοαγγειακής Πήξης. Μολονότι, οι ασθενείς που πάσχουν από κορωναϊό μπορούν να πάθουν ΔΕΠ , οι θρομβωτικές επιπλοκές είναι πιο συχνές από τις αιμορραγικές διαταραχές, καθώς η υπερφλεγμονή και η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης. Πιο συχνές είναι οι φλεβικές παρά οι αρτηριακές θρομβώσεις .

Τέλος , ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται να δίνεται σε παιδιά με περιστατικά υπερφλεγμονώδους αντίδρασης , καθώς το παιδιατρικό υπερφλεγμονώδες σύνδρομο

MIS-C , το οποίο προκαλείται από τον SARS-CoV-2 και μιμείται τη νόσο Kawasaki , είναι ιδιαίτερα επικίνδυνο και προσβάλλει πολλαπλά όργανα .

Συνοψίζοντας, η προσεκτική αξιολόγηση των εργαστηριακών δεικτών και η στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της νόσου ,μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς να διαμορφώσουν μια προσαρμοσμένη θεραπευτική προσέγγιση και να παρέχουν εντατική φροντίδα σε όσους έχουν ανάγκη. Συνίσταται, προληπτική θρομβοπροφύλαξη, όπως χρήση της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους και έγκαιρος εντοπισμός θανατηφόρων επιπλοκών , όπως ΔΕΠ προκειμένου να μειωθεί η θνησιμότητα της λοίμωξης. Απαιτείται λοιπόν ,η συνεχής επαγρύπνηση και μελέτες για να κατανοηθεί πλήρως η παθογένεση του SARS-CoV-2 και η ανοσοαπόκριση του ξενιστή, με σκοπό την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών .

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) Mishra, S. K., & Tripathi, T. (2021). One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now?. *Acta tropica*, 214, 105778. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105778>
- (2) Woo, P. C., Lau, S. K., Lam, C. S., Lau, C. C., Tsang, A. K., Lau, J. H., Bai, R., Teng, J. L., Tsang, C. C., Wang, M., Zheng, B. J., Chan, K. H., & Yuen, K. Y. (2012). Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *Journal of virology*, 86(7), 3995–4008. <https://doi.org/10.1128/JVI.06540-11>
- (3) Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141-154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- (4) Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in immunology*, 41(12), 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
- (5) SARS-CoV-2 without background.png - Wikimedia Commons . Commons.wikimedia.org. 2021 [cited 12 May 2021]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SARS-CoV-2_without_background.png .
- (6) V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2020). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
- (7) Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., Talavera-López, C., Maatz, H., Reichart, D., Sampaziotis, F., Worlock, K. B., Yoshida, M., Barnes, J. L., & HCA Lung Biological Network (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature medicine*, 26(5), 681–687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>

- (8) Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- (9) Sachin T, Gurumurthy B, Das SK, Anupama C, Kini DV. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 pneumonia – An institutional experience. *Journal of Medical and Scientific Research*. 2020; 8(S1):11-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.17727/JMSR.2020/8S1-2>
- (10) Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England)*, 395(10234), 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- (11) Teuwen, L. A., Geldhof, V., Pasut, A., & Carmeliet, P. (2020). COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature reviews. Immunology*, 20(7), 389–391. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>
- (12) Ye, M., Wysocki, J., William, J., Soler, M. J., Cokic, I., & Batlle, D. (2006). Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 17(11), 3067–3075. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006050423>
- (13) Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. Who.int. 2021 [cited 11 May 2021]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- (14) Loganathan, S., Kuppusamy, M., Wankhar, W., Gurugubelli, K. R., Mahadevappa, V. H., Lepcha, L., & Choudhary, A. K. (2021). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes. *Respiratory physiology & neurobiology*, 283, 103548. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103548>
- (15) Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The Incubation Period

- of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of internal medicine*, 172(9), 577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- (16) Ποιες είναι οι οδοί μετάδοσης του ιού SARS-CoV-2; - chronos [Internet]. Chronos.fairead.net. 2021 [cited 11 May 2021]. Available from: <https://chronos.fairead.net/corona-details/id-22-p-e-es-sars-cov-2>
- (17) Kelvin, A. A., & Halperin, S. (2020). COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(6), 633–634. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30236-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30236-X)
- (18) Wei, M., Yuan, J., Liu, Y., Fu, T., Yu, X., & Zhang, Z. J. (2020). Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*, 323(13), 1313–1314. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2131>
- (19) Cao, Q., Chen, Y. C., Chen, C. L., & Chiu, C. H. (2020). SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *Journal of the Formosan Medical Association Taiwan yi zhi*, 119(3), 670–673. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>
- (20) Roberton, T., Carter, E. D., Chou, V. B., Stegmuller, A. R., Jackson, B. D., Tam, Y., Sawadogo-Lewis, T., & Walker, N. (2020). Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *The Lancet. Global health*, 8(7), e901–e908. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30229-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30229-1)
- (21) Shah, V. K., Firmal, P., Alam, A., Ganguly, D., & Chattopadhyay, S. (2020). Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Frontiers in immunology*, 11, 1949. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01949>
- (22) Le Bon, A., & Tough, D. F. (2002). Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Current opinion in immunology*, 14(4), 432–436. [https://doi.org/10.1016/s0952-7915\(02\)00354-0](https://doi.org/10.1016/s0952-7915(02)00354-0)
- (23) Rabi, F. A., Al Zoubi, M. S., Kasasbeh, G. A., Salameh, D. M., & Al-Nasser, A. D. (2020). SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(3), 231. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>

- (24) Astuti, I., & Ysrafil (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 407–412.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
- (25) Li, G., Chen, X., & Xu, A. (2003). Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *The New England journal of medicine*, 349(5), 508–509. <https://doi.org/10.1056/NEJM200307313490520>
- (26) Immunology: T cells and B cells in immunity to SARS-CoV-2. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. Nature.com. 2021 [cited 11 May 2021]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-00436-4/figures/1>
- (27) Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., Chen, L., Li, M., Liu, Y., Wang, G., Yuan, Z., Feng, Z., Zhang, Y., Wu, Y., & Chen, Y. (2020). Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in immunology*, 11, 827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
- (28) Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England), 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- (29) Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France (2020) *medRxiv*. ,1–21. <https://doi.org/10.1101/2020.05.10.20097394>
- (30) Le Bon, A., & Tough, D. F. (2002). Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Current opinion in immunology*, 14(4), 432–436. [https://doi.org/10.1016/s0952-7915\(02\)00354-0](https://doi.org/10.1016/s0952-7915(02)00354-0)
- (31) Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W. C., Uhl, S., Hoagland, D., Møller, R., Jordan, T. X., Oishi, K., Panis, M., Sachs, D., Wang, T. T., Schwartz, R. E., Lim, J. K., Albrecht, R. A., & tenOever, B. R. (2020). Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*, 181(5), 1036–1045.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>

- (32) Zheng, H. Y., Zhang, M., Yang, C. X., Zhang, N., Wang, X. C., Yang, X. P., Dong, X. Q., & Zheng, Y. T. (2020). Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*, 17(5), 541–543. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3>
- (33) M Melendez L. (2020) SARS-Cov-2: Biology, Detection, Macrophage Mediated Pathogenesis and Potential Treatments. *Virology & Immunology Journal*.;4(2):1-13.
- (34) Stockinger, B., Bourgeois, C., & Kassiotis, G. (2006). CD4+ memory T cells: functional differentiation and homeostasis. *Immunological reviews*, 211, 39–48. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2006.00381.x>
- (35) Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- (36) Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. (2021). COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosensors & bioelectronics*, 172, 112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>
- (37) Ponti, G., Maccaferri, M., Ruini, C., Tomasi, A., & Ozben, T. (2020). Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 57(6), 389–399. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
- (38) Christensen, B., Favaloro, E. J., Lippi, G., & Van Cott, E. M. (2020). Hematology Laboratory Abnormalities in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 46(7), 845–849. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715458>
- (39) Barrett, C. D., Moore, H. B., Yaffe, M. B., & Moore, E. E. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(8), 2060–2063. <https://doi.org/10.1111/jth.14860>
- (40) Panigada, M., Bottino, N., Tagliabue, P., Grasselli, G., Novembrino, C., Chantarangkul, V., Pesenti, A., Peyvandi, F., & Tripodi, A. (2020).

Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis.

Journal of thrombosis and haemostasis: JTH, 18(7), 1738–1742.

<https://doi.org/10.1111/jth.14850>

- (41) Harzallah, I., Debliguis, A., & Drénou, B. (2020). Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 18(8), 2064–2065. <https://doi.org/10.1111/jth.14867>
- (42) Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 506, 145–148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>
- (43) Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clinical chemistry and laboratory medicine, 58(7), 1131–1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
- (44) Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet (London, England), 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- (45) Frater, J. L., Zini, G., d'Onofrio, G., & Rogers, H. J. (2020). COVID-19 and the clinical hematology laboratory. International journal of laboratory hematology, 42 Suppl 1, 11–18. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13229>
- (46) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – Symptoms [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [cited 10 May 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
- (47) Wang, T., Du, Z., Zhu, F., Cao, Z., An, Y., Gao, Y., & Jiang, B. (2020). Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. Lancet (London, England), 395(10228), e52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30558-4)
- (48) Abassi, Z. A., Skorecki, K., Heyman, S. N., Kinaneh, S., & Armaly, Z. (2020). Covid-19 infection and mortality: a physiologist's perspective enlightening clinical features and plausible interventional strategies.

- American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology, 318(5), L1020–L1022. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00097.2020>
- (49) Xiao, L., Sakagami, H., & Miwa, N. (2020). ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel?. *Viruses*, 12(5), 491. <https://doi.org/10.3390/v12050491>
- (50) Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., Freedberg, D. E., Kirtane, A. J., Parikh, S. A., Maurer, M. S., Nordvig, A. S., Accili, D., Bathon, J. M., Mohan, S., Bauer, K. A., Leon, M. B., ... Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 26(7), 1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- (51) Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*, 14(2), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- (52) Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., & Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, 145(6), e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- (53) Hasan, A., Mehmood, N., & Fergie, J. (2020). Coronavirus Disease (COVID-19) and Pediatric Patients: A Review of Epidemiology, Symptomatology, Laboratory and Imaging Results to Guide the Development of a Management Algorithm. *Cureus*, 12(3), e7485. <https://doi.org/10.7759/cureus.7485>
- (54) Savarino, A., Boelaert, J. R., Cassone, A., Majori, G., & Cauda, R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *The Lancet. Infectious diseases*, 3(11), 722–727. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5)
- (55) Colson, P., Rolain, J. M., Lagier, J. C., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International journal of antimicrobial agents*, 55(4), 105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>

- (56) Vijayvargiya, P., Esquer Garrigos, Z., Castillo Almeida, N. E., Gurram, P. R., Stevens, R. W., & Razonable, R. R. (2020). Treatment Considerations for COVID-19: A Critical Review of the Evidence (or Lack Thereof). *Mayo Clinic proceedings*, 95(7), 1454–1466.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.027>
- (57) Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition).
<http://kify.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html> . Accessed May 02, 2021.
- (58) Kumar, M., & Al Khodor, S. (2020). Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *Journal of translational medicine*, 18(1), 353.
<https://doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8>
- (59) Warren, T. K., Jordan, R., Lo, M. K., Ray, A. S., Mackman, R. L., Soloveva, V., Siegel, D., Perron, M., Bannister, R., Hui, H. C., Larson, N., Strickley, R., Wells, J., Stuthman, K. S., Van Tongeren, S. A., Garza, N. L., Donnelly, G., Shurtleff, A. C., Retterer, C. J., Gharaibeh, D., ... Bavari, S. (2016). Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*, 531(7594), 381–385.
<https://doi.org/10.1038/nature17180>
- (60) Elfiky A. A. (2020). Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life sciences*, 248, 117477.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
- (61) Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19.
- (62) Zhou Y, Fu B, Zheng X (2020) .Aberrant pathogenic GM-CSF β T cells and inflammatory CD14 β CD16 β monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv*
<https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>
- (63) Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., Men, D., Huang, Q., Liu, Y., Yang, B., Ding, J., & Li, F. (2020). Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases* :

- an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 71(8), 1937–1942. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa449>
- (64) Şimşek Yavuz, S., & Ünal, S. (2020). Antiviral treatment of COVID-19. Turkish journal of medical sciences, 50(SI-1), 611–619. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-145>
- (65) Awadasseid, A., Wu, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2021). Current advances in the development of SARS-CoV-2 vaccines. International journal of biological sciences, 17(1), 8–19. <https://doi.org/10.7150/ijbs.52569>
- (66) Coronavirus (COVID-19) Vaccinations - Statistics and Research [Internet]. Our World in Data. 2021 [cited 9 May 2021]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> .
- (67) EU Vaccines Strategy [Internet]. European Commission - European Commission. 2021 [cited 9 May 2021]. Available from: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/eu-vaccines-strategy_en#possible-priority-groups
- (68) Barteling S. J. (2002). Development and performance of inactivated vaccines against foot and mouth disease. Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 21(3), 577–588. <https://doi.org/10.20506/rst.21.3.1361>
- (69) Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science (New York, N.Y.), 367(6483), 1260–1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- (70) McBride, R., van Zyl, M., & Fielding, B. C. (2014). The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. Viruses, 6(8), 2991–3018. <https://doi.org/10.3390/v6082991>
- (71) Neuman, B. W., Kiss, G., Kunding, A. H., Bhella, D., Baksh, M. F., Connelly, S., Droese, B., Klaus, J. P., Makino, S., Sawicki, S. G., Siddell, S. G., Stamou, D. G., Wilson, I. A., Kuhn, P., & Buchmeier, M. J. (2011). A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. Journal of structural biology, 174(1), 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.11.021>

- (72) Nieto-Torres, J. L., DeDiego, M. L., Verdiá-Báguena, C., Jimenez-Guardeño, J. M., Regla-Nava, J. A., Fernandez-Delgado, R., Castaño-Rodríguez, C., Alcaraz, A., Torres, J., Aguilera, V. M., & Enjuanes, L. (2014). Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS pathogens*, 10(5), e1004077. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004077>
- (73) Ng, W. H., Liu, X., & Mahalingam, S. (2020). Development of vaccines for SARS-CoV-2. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-991. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25998.1>
- (74) What to Expect after Getting a COVID-19 Vaccine [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [cited 9 May 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/expect/after.html>
- (75) McNeil, M. M., Weintraub, E. S., Duffy, J., Sukumaran, L., Jacobsen, S. J., Klein, N. P., Hambidge, S. J., Lee, G. M., Jackson, L. A., Irving, S. A., King, J. P., Kharbanda, E. O., Bednarczyk, R. A., & DeStefano, F. (2016). Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 137(3), 868–878. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048>
- (76) Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 Response Team. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14 e 23, 2020. *MMWR* 2021;70:46-51.
- (77) Stone, C. A., Jr, Rukasin, C., Beachkofsky, T. M., & Phillips, E. J. (2019). Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *British journal of clinical pharmacology*, 85(12), 2694–2706. <https://doi.org/10.1111/bcp.14112>
- (78) Hawe, A., Filipe, V., & Jiskoot, W. (2010). Fluorescent molecular rotors as dyes to characterize polysorbate-containing IgG formulations. *Pharmaceutical research*, 27(2), 314–326. <https://doi.org/10.1007/s11095-009-0020-2>
- (79) Cabanillas, B., Akdis, C. A., & Novak, N. (2021). Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: A potential role of polyethylene glycol? *Allergy*, 76(6), 1617–1618. <https://doi.org/10.1111/all.14711>
- (80) Banerji, A., Wickner, P. G., Saff, R., Stone, C. A., Jr, Robinson, L. B., Long, A. A., Wolfson, A. R., Williams, P., Khan, D. A., Phillips, E., &

- Blumenthal, K. G. (2021). mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(4), 1423–1437. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.047>
- (81) Kim, L., Whitaker, M., O'Halloran, A., Kambhampati, A., Chai, S. J., Reingold, A., Armistead, I., Kawasaki, B., Meek, J., Yousey-Hindes, K., Anderson, E. J., Openo, K. P., Weigel, A., Ryan, P., Monroe, M. L., Fox, K., Kim, S., Lynfield, R., Bye, E., Shrum Davis, S., ... COVID-NET Surveillance Team (2020). Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(32), 1081–1088. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e3>
- (82) Szablewski, C. M., Chang, K. T., Brown, M. M., Chu, V. T., Yousaf, A. R., Anyalechi, N., Aryee, P. A., Kirking, H. L., Lumsden, M., Mayweather, E., McDaniel, C. J., Montierth, R., Mohammed, A., Schwartz, N. G., Shah, J. A., Tate, J. E., Dirlikov, E., Drenzek, C., Lanzieri, T. M., & Stewart, R. J. (2020). SARS-CoV-2 Transmission and Infection Among Attendees of an Overnight Camp - Georgia, June 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(31), 1023–1025. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6931e1>
- (83) Slaoui, M., & Hepburn, M. (2020). Developing Safe and Effective Covid Vaccines - Operation Warp Speed's Strategy and Approach. *The New England journal of medicine*, 383(18), 1701–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2027405>
- (84) Craig, M. L., Bankovich, A. J., & Taylor, R. P. (2002). Visualization of the transfer reaction: tracking immune complexes from erythrocyte complement receptor 1 to macrophages. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 105(1), 36–47. <https://doi.org/10.1006/clim.2002.5266>
- (85) Li, J., Wang, J. P., Ghiran, I., Cerny, A., Szalai, A. J., Briles, D. E., & Finberg, R. W. (2010). Complement receptor 1 expression on mouse erythrocytes mediates clearance of *Streptococcus pneumoniae* by immune adherence. *Infection and immunity*, 78(7), 3129–3135. <https://doi.org/10.1128/IAI.01263-09>

- (86) Schäkel, K., von Kietzell, M., Hänsel, A., Ebling, A., Schulze, L., Haase, M., Semmler, C., Sarfati, M., Barclay, A. N., Randolph, G. J., Meurer, M., & Rieber, E. P. (2006). Human 6-sulfo LacNAc-expressing dendritic cells are principal producers of early interleukin-12 and are controlled by erythrocytes. *Immunity*, 24(6), 767–777.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.03.020>
- (87) Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., & Salem, R. (2020). The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in immunology*, 11, 1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
- (88) Kim, D., Lee, J. Y., Yang, J. S., Kim, J. W., Kim, V. N., & Chang, H. (2020). The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*, 181(4), 914–921.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>
- (89) Latz, C. A., DeCarlo, C., Boitano, L., Png, C., Patell, R., Conrad, M. F., Eagleton, M., & Dua, A. (2020). Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Annals of hematology*, 99(9), 2113–2118.
<https://doi.org/10.1007/s00277-020-04169-1>
- (90) Fan, Q., Zhang, W., Li, B., Li, D. J., Zhang, J., & Zhao, F. (2020). Association Between ABO Blood Group System and COVID-19 Susceptibility in Wuhan. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 404. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00404>
- (91) Golinelli, D., Boetto, E., Maietti, E., & Fantini, M. P. (2020). The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *PloS one*, 15(9), e0239508.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239508>
- (92) Zhang, Y., Garner, R., Salehi, S., La Rocca, M., & Duncan, D. (2021). Association between ABO blood types and coronavirus disease 2019 (COVID-19), genetic associations, and underlying molecular mechanisms: a literature review of 23 studies. *Annals of hematology*, 100(5), 1123–1132. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04489-w>
- (93) Zietz, M., Zucker, J., & Tatonetti, N. P. (2020). Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nature communications*, 11(1), 5761. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19623-x>
- (94) Hoiland, R. L., Fergusson, N. A., Mitra, A. R., Griesdale, D., Devine, D. V., Stukas, S., Cooper, J., Thiara, S., Foster, D., Chen, L., Lee, A.,

- Conway, E. M., Wellington, C. L., & Sekhon, M. S. (2020). The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. *Blood advances*, 4(20), 4981–4989.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002623>
- (95) Taha, S., Osman, M., Abdoelkarim, E., Holie, M., Elbasheir, M. M., Abuzeid, N., Al-Thobaiti, S. A., Fadul, S. B., & Konozy, E. (2020). Individuals with a Rh-positive but not Rh-negative blood group are more vulnerable to SARS-CoV-2 infection: demographics and trend study on COVID-19 cases in Sudan. *New microbes and new infections*, 38, 100763.
<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100763>
- (96) Breiman, A., Ruvèn-Clouet, N., & Le Pendu, J. (2020). Harnessing the natural anti-glycan immune response to limit the transmission of enveloped viruses such as SARS-CoV-2. *PLoS pathogens*, 16(5), e1008556. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008556>
- (97) Goel, R., Bloch, E. M., Pirenne, F., Al-Riyami, A. Z., Crowe, E., Dau, L., Land, K., Townsend, M., Jecko, T., Rahimi-Levene, N., Patidar, G., Josephson, C. D., Arora, S., Vermeulen, M., Vrieling, H., Montemayor, C., Oreh, A., Hindawi, S., van den Berg, K., Serrano, K., ... ISBT COVID-19 Working Group (2021). ABO blood group and COVID-19: a review on behalf of the ISBT COVID-19 working group. *Vox sanguinis*, 10.1111/vox.13076. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1111/vox.13076>
- (98) Luo, J. Q., He, F. Z., Luo, Z. Y., Wen, J. G., Wang, L. Y., Sun, N. L., Tang, G. F., Li, Q., Guo, D., Liu, Z. Q., Zhou, H. H., Chen, X. P., & Zhang, W. (2014). Rs495828 polymorphism of the ABO gene is a predictor of enalapril-induced cough in Chinese patients with essential hypertension. *Pharmacogenetics and genomics*, 24(6), 306–313.
<https://doi.org/10.1097/FPC.000000000000050>
- (99) Naitza, S., Porcu, E., Steri, M., Taub, D. D., Mulas, A., Xiao, X., Strait, J., Dei, M., Lai, S., Busonero, F., Maschio, A., Usala, G., Zoledziowska, M., Sidore, C., Zara, I., Pitzalis, M., Loi, A., Viridis, F., Piras, R., Deidda, F., ... Cucca, F. (2012). A genome-wide association scan on the levels of markers of inflammation in Sardinians reveals associations that underpin

its complex regulation. *PLoS genetics*, 8(1), e1002480.

<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002480>

- (100) Paré, G., Chasman, D. I., Kellogg, M., Zee, R. Y., Rifai, N., Badola, S., Miletich, J. P., & Ridker, P. M. (2008). Novel association of ABO histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: results of a genome-wide association study of 6,578 women. *PLoS genetics*, 4(7), e1000118. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000118>
- (101) Dai X. (2020). ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. *European journal of preventive cardiology*, 27(13), 1436–1437. <https://doi.org/10.1177/2047487320922370>
- (102) D'Alessandro, A., Fu, X., Kaniyas, T., Reisz, J. A., Culp-Hill, R., Guo, Y., Gladwin, M. T., Page, G., Kleinman, S., Lanteri, M., Stone, M., Busch, M. P., Zimring, J. C., & Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS III) (2021). Donor sex, age and ethnicity impact stored red blood cell antioxidant metabolism through mechanisms in part explained by glucose 6-phosphate dehydrogenase levels and activity. *Haematologica*, 106(5), 1290–1302. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.246603>
- (103) Wenzhong, L.; Hualan, L. (2020) COVID-19:Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*, <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8> .
- (104) Thomas, T., Stefanoni, D., Dzieciatkowska, M., Issaian, A., Nemkov, T., Hill, R. C., Francis, R. O., Hudson, K. E., Buehler, P. W., Zimring, J. C., Hod, E. A., Hansen, K. C., Spitalnik, S. L., & D'Alessandro, A. (2020). Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients. *Journal of proteome research*, 19(11), 4455–4469. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00606>
- (105) Reisz, J. A., Wither, M. J., Dzieciatkowska, M., Nemkov, T., Issaian, A., Yoshida, T., Dunham, A. J., Hill, R. C., Hansen, K. C., & D'Alessandro, A. (2016). Oxidative modifications of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase regulate metabolic reprogramming of stored

- red blood cells. *Blood*, 128(12), e32–e42. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-714816>
- (106) Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., Zhang, Q., Shi, X., Wang, Q., Zhang, L., & Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 581(7807), 215–220. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
- (107) Khakwani, M., Horgan, C., & Ewing, J. (2021). COVID-19-associated oxidative damage to red blood cells. *British journal of haematology*, 193(3), 481. <https://doi.org/10.1111/bjh.17317>
- (108) Piagnerelli, M., Boudjeltia, K. Z., Vanhaeverbeek, M., & Vincent, J. L. (2003). Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive care medicine*, 29(7), 1052–1061. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1783-2>
- (109) Akhter, N., Ahmad, S., Alzahrani, F. A., Dar, S. A., Wahid, M., Haque, S., Bhatia, K., Sr Almalki, S., Alharbi, R. A., & Sindi, A. (2020). Impact of COVID-19 on the cerebrovascular system and the prevention of RBC lysis. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(19), 10267–10278. https://doi.org/10.26355/eurrev_202010_23251
- (110) Janz, D. R., Bastarache, J. A., Sills, G., Wickersham, N., May, A. K., Bernard, G. R., & Ware, L. B. (2013). Association between haptoglobin, hemopexin and mortality in adults with sepsis. *Critical care (London, England)*, 17(6), R272. <https://doi.org/10.1186/cc13108>
- (111) Capes, A., Bailly, S., Hantson, P., Gerard, L., & Laterre, P. F. (2020). COVID-19 infection associated with autoimmune hemolytic anemia. *Annals of hematology*, 99(7), 1679–1680. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04137-9>
- (112) Tobin, M. J., Laghi, F., & Jubran, A. (2020). Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(3), 356–360. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>
- (113) Mortaz, E., Malkmohammad, M., Jamaati, H., Naghan, P. A., Hashemian, S. M., Tabarsi, P., Varahram, M., Zaheri, H., Chousein, E., Folkerts, G., & Adcock, I. M. (2020). Silent hypoxia: higher NO in red blood cells of COVID-19 patients. *BMC pulmonary medicine*, 20(1), 269. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01310-8>

- (114) Ulusu N. N. (2015). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and Alzheimer's disease: Partners in crime? The hypothesis. *Medical hypotheses*, 85(2), 219–223. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.05.006>
- (115) Wu, Y. H., Tseng, C. P., Cheng, M. L., Ho, H. Y., Shih, S. R., & Chiu, D. T. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances human coronavirus 229E infection. *The Journal of infectious diseases*, 197(6), 812–816. <https://doi.org/10.1086/528377>
- (116) Aydemir, D., Hashemkhani, M., Acar, H. Y., & Ulusu, N. N. (2019). In vitro interaction of glutathione S-transferase-pi enzyme with glutathione-coated silver sulfide quantum dots: A novel method for biodetection of glutathione S-transferase enzyme. *Chemical biology & drug design*, 94(6), 2094–2102. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13614>
- (117) Aydemir, D., & Ulusu, N. N. (2020). Is glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme deficiency a factor in Coronavirus-19 (COVID-19) infections and deaths?. *Pathogens and global health*, 114(3), 109–110. <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1751388>
- (118) Chowdhury, S. F., & Anwar, S. (2020). Management of Hemoglobin Disorders During the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in medicine*, 7, 306. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00306>
- (119) Noun, P., Ibrahim, A., Hodroj, M. H., Bou-Fakhredin, R., & Taher, A. T. (2020). COVID-19 in benign hematology: emerging challenges and special considerations for healthcare professionals. *Expert review of hematology*, 13(10), 1081–1092. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1819785>
- (120) Chaturvedi, S., Ghafari, D. L., Glassberg, J., Kassim, A. A., Rodeghier, M., & DeBaun, M. R. (2016). Rapidly progressive acute chest syndrome in individuals with sickle cell anemia: a distinct acute chest syndrome phenotype. *American journal of hematology*, 91(12), 1185–1190. <https://doi.org/10.1002/ajh.24539>
- (121) Galanello, R., & Origa, R. (2010). Beta-thalassemia. *Orphanet journal of rare diseases*, 5, 11. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-11>

- (122) Lansiaux, E., Pébaÿ, P. P., Picard, J. L., & Son-Forget, J. (2020). COVID-19: beta-thalassemia subjects immunised? Medical hypotheses, 142, 109827. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109827>
- (123) Cavezzi, A., Troiani, E., & Corrao, S. (2020). COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. Clinics and practice, 10(2), 1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>
- (124) Liu, X., Zhang, R., & He, G. (2020). Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. Annals of hematology, 99(7), 1421–1428. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04103-5>
- (125) Li, J., Gong, X., Wang, Z., Chen, R., Li, T., Zeng, D., & Li, M. (2020). Clinical features of familial clustering in patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Virus research, 286, 198043. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198043>
- (126) Anai, M., Akaike, K., Iwagoe, H., Akasaka, T., Higuchi, T., Miyazaki, A., Naito, D., Tajima, Y., Takahashi, H., Komatsu, T., Masunaga, A., Kishi, H., Fujii, K., Fukuda, K., Tomita, Y., Saeki, S., Ichiyasu, H., & Sakagami, T. (2021). Decrease in hemoglobin level predicts increased risk for severe respiratory failure in COVID-19 patients with pneumonia. Respiratory investigation, 59(2), 187–193. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.10.009>
- (127) Bergamaschi, G., Borrelli de Andreis, F., Aronico, N., Lenti, M. V., Barteselli, C., Merli, S., Pellegrino, I., Coppola, L., Cremonese, E. M., Croce, G., Mordà, F., Lapia, F., Ferrari, S., Ballesio, A., Parodi, A., Calabretta, F., Ferrari, M. G., Fumoso, F., Gentile, A., Melazzini, F., ... Internal Medicine Covid-19 Collaborators (2021). Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. Clinical and experimental medicine, 21(2), 239–246. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00679-4>
- (128) Madu, A. J., & Ughasoro, M. D. (2017). Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre, 26(1), 1–9. <https://doi.org/10.1159/000452104>
- (129) Orsini M, Chateauvieux S, Rhim J, et al. Sphingolipid-mediated inflammatory signaling leading to autophagy inhibition converts

- erythropoiesis to myelopoiesis in human hematopoietic stem/progenitor cells. *Cell Death Differ.* 2019; 26:1796–812.
- (130) Ehsani S. (2003) Distant sequence similarity between hepcidin and the novel coronavirus spike glycoprotein: a potential hint at the possibility of local iron dysregulation in COVID-19. arXiv: 12191 <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.12191.pdf>
- (131) Shang, J., Wan, Y., Liu, C., Yount, B., Gully, K., Yang, Y., Auerbach, A., Peng, G., Baric, R., & Li, F. (2020). Structure of mouse coronavirus spike protein complexed with receptor reveals mechanism for viral entry. *PLoS pathogens*, 16(3), e1008392. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008392>
- (132) Hirschhorn, T., & Stockwell, B. R. (2019). The development of the concept of ferroptosis. *Free radical biology & medicine*, 133, 130–143. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043>
- (133) Rosário, C., Zandman-Goddard, G., Meyron-Holtz, E. G., D'Cruz, D. P., & Shoenfeld, Y. (2013). The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC medicine*, 11, 185. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-185>
- (134) Recalcati, S., Invernizzi, P., Arosio, P., & Cairo, G. (2008). New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 30(1-2), 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.11.003>
- (135) Zandman-Goddard, G., & Shoenfeld, Y. (2007). Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*, 6(7), 457–463. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.01.016>
- (136) Pretorius, E., & Kell, D. B. (2014). Diagnostic morphology: biophysical indicators for iron-driven inflammatory diseases. *Integrative biology : quantitative biosciences from nano to macro*, 6(5), 486–510. <https://doi.org/10.1039/c4ib00025k>
- (137) Colafrancesco, S., Alessandri, C., Conti, F., & Priori, R. (2020). COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome?. *Autoimmunity reviews*, 19(7), 102573. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102573>

- (138) Hindilerden F., Yonal-Hindilerden I., Akar E., Yesilbag Z., Kart-Yasar K. (2020) Severe autoimmune hemolytic anemia in COVID-19 infection, safely treated with steroids. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 12(1): e2020053, DOI: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2020.053>
- (139) Hill, A., & Hill, Q. A. (2018). Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program, 2018(1), 382–389. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.382>
- (140) Go, R. S., Winters, J. L., & Kay, N. E. (2017). How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*, 129(22), 2971–2979. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-693689>
- (141) Jacobs, J., & Eichbaum, Q. (2021). COVID-19 associated with severe autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion*, 61(2), 635–640. <https://doi.org/10.1111/trf.16226>
- (142) Lazarian, G., Quinquenel, A., Bellal, M., Siavellis, J., Jacquy, C., Re, D., Merabet, F., Mekinian, A., Braun, T., Damaj, G., Delmer, A., & Cymbalista, F. (2020). Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *British journal of haematology*, 190(1), 29–31. <https://doi.org/10.1111/bjh.16794>
- (143) Lopez, C., Kim, J., Pandey, A., Huang, T., & DeLoughery, T. G. (2020). Simultaneous onset of COVID-19 and autoimmune haemolytic anaemia. *British journal of haematology*, 190(1), 31–32. <https://doi.org/10.1111/bjh.16786>
- (144) Liebman, H. A., & Weitz, I. C. (2017). Autoimmune Hemolytic Anemia. *The Medical clinics of North America*, 101(2), 351–359. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.007>
- (145) Brodsky R. A. (2019). Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *The New England journal of medicine*, 381(7), 647–654. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1900554>
- (146) Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S., Li, Y., Wu, C., Liu, H., Liu, D., Shao, J., Peng, X., Yang, Y., Liu, Z., Xiang, Y., Zhang, F., Silva, R. M., ... Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team (2020). SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England journal of medicine*, 382(17), 1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>

- (147) Sun, D., Li, H., Lu, X. X., Xiao, H., Ren, J., Zhang, F. R., & Liu, Z. S. (2020). Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World journal of pediatrics: WJP*, 16(3), 251–259. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>
- (148) Chao, J. Y., Derespina, K. R., Herold, B. C., Goldman, D. L., Aldrich, M., Weingarten, J., Ushay, H. M., Cabana, M. D., & Medar, S. S. (2020). Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *The Journal of pediatrics*, 223, 14–19.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006>
- (149) Toubiana, J., Poirault, C., Corsia, A., Bajolle, F., Fourgeaud, J., Angoulvant, F., Debray, A., Basmaci, R., Salvador, E., Biscardi, S., Frange, P., Chalumeau, M., Casanova, J. L., Cohen, J. F., & Allali, S. (2020). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>
- (150) Zhou, Z., Ren, L., Zhang, L., Zhong, J., Xiao, Y., Jia, Z., Guo, L., Yang, J., Wang, C., Jiang, S., Yang, D., Zhang, G., Li, H., Chen, F., Xu, Y., Chen, M., Gao, Z., Yang, J., Dong, J., Liu, B., ... Wang, J. (2020). Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell host & microbe*, 27(6), 883–890.e2. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.017>
- (151) Zhou, Y., Fu, B., Zheng, X., Wang, D., Zhao, C., Qi, Y., Sun, R., Tian, Z., Xu, X., & Wei, H. (2020). Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *National Science Review*, nwaa041. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
- (152) Rodríguez, Y., Novelli, L., Rojas, M., De Santis, M., Acosta-Ampudia, Y., Monsalve, D. M., Ramírez-Santana, C., Costanzo, A., Ridgway, W. M., Ansari, A. A., Gershwin, M. E., Selmi, C., & Anaya, J. M. (2020). Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *Journal of autoimmunity*, 114, 102506. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102506>

- (153) García L. F. (2020). Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Frontiers in immunology*, 11, 1441. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>
- (154) Winkler, F., & Bengsch, B. (2020). Use of Mass Cytometry to Profile Human T Cell Exhaustion. *Frontiers in immunology*, 10, 3039. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03039>
- (155) Anka, A. U., Tahir, M. I., Abubakar, S. D., Alsabbagh, M., Zian, Z., Hamedifar, H., Sabzevari, A., & Azizi, G. (2021). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scandinavian journal of immunology*, 93(4), e12998. <https://doi.org/10.1111/sji.12998>
- (156) McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity reviews*, 19(6), 102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
- (157) Hu, B., Huang, S., & Yin, L. (2021). The cytokine storm and COVID-19. *Journal of medical virology*, 93(1), 250–256. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
- (158) Hussman J. P. (2020). Cellular and Molecular Pathways of COVID-19 and Potential Points of Therapeutic Intervention. *Frontiers in pharmacology*, 11, 1169. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01169>
- (159) Haiming ,W., Xiaoling ,X., Yonggang, Z. (2020). Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>
- (160) Lüke, F., Orsó, E., Kirsten, J., Poeck, H., Grube, M., Wolff, D., Burkhardt, R., Lunz, D., Lubnow, M., Schmidt, B., Hitzenbichler, F., Hanses, F., Salzberger, B., Evert, M., Herr, W., Brochhausen, C., Pukrop, T., Reichle, A., & Heudobler, D. (2020). Coronavirus disease 2019 induces multi-lineage, morphologic changes in peripheral blood cells. *EJHaem*, 10.1002/jha2.44. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jha2.44>

- (161) Zini, G., Bellesi, S., Ramundo, F., & d'Onofrio, G. (2020). Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *American journal of hematology*, 95(7), 870–872. <https://doi.org/10.1002/ajh.25824>
- (162) Nazarullah, A., Liang, C., Villarreal, A., Higgins, R. A., & Mais, D. D. (2020). Peripheral Blood Examination Findings in SARS-CoV-2 Infection. *American journal of clinical pathology*, 154(3), 319–329. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa108>
- (163) Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- (164) Yamada, T., Wakabayashi, M., Yamaji, T., Chopra, N., Mikami, T., Miyashita, H., & Miyashita, S. (2020). Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 509, 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.008>
- (165) Agbuduwe, C., & Basu, S. (2020). Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *European journal of haematology*, 105(5), 540–546. <https://doi.org/10.1111/ejh.13491>
- (166) Fan, B. E., Chong, V., Chan, S., Lim, G. H., Lim, K., Tan, G. B., Mucheli, S. S., Kuperan, P., & Ong, K. H. (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American journal of hematology*, 95(6), E131–E134. <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>
- (167) Lagunas-Rangel F. A. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of medical virology*, 92(10), 1733–1734. <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>
- (168) Yan, Q., Li, P., Ye, X. (2020) Longitudinal peripheral blood transcriptional analysis of COVID-19 patients captures disease progression and reveals potential biomarkers. medRxiv.

- (169) Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., Akdis, C. A., & Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75(7), 1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
- (170) Du, R. H., Liang, L. R., Yang, C. Q., Wang, W., Cao, T. Z., Li, M., Guo, G. Y., Du, J., Zheng, C. L., Zhu, Q., Hu, M., Li, X. Y., Peng, P., & Shi, H. Z. (2020). Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *The European respiratory journal*, 55(5), 2000524. <https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>
- (171) Cossarizza, A., De Biasi, S., Guaraldi, G., Girardis, M., Mussini, C., & Modena Covid-19 Working Group (MoCo19)# (2020). SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. *Cytometry. Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology*, 97(4), 340–343. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.24002>
- (172) Xu, B., Fan, C. Y., Wang, A. L., Zou, Y. L., Yu, Y. H., He, C., Xia, W. G., Zhang, J. X., & Miao, Q. (2020). Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *The Journal of infection*, 81(1), e51–e60. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.012>
- (173) Elhassadi, E., Morton, F., Hourigan, A., McDonald, L. and Elstead C. (2020) Impact of Lymphopenia on COVID-19 infection Severity Single-center experience. *Hematology and Medical Oncology* ;5(4).
- (174) Tavakolpour, S., Rakhshandehroo, T., Wei, E. X., & Rashidian, M. (2020). Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology letters*, 225, 31–32. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.013>
- (175) Fathi, N., & Rezaei, N. (2020). Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell biology international*, 44(9), 1792–1797. <https://doi.org/10.1002/cbin.11403>
- (176) Ouyang, Y., Yin, J., Wang, W., Shi, H., Shi, Y., Xu, B., Qiao, L., Feng, Y., Pang, L., Wei, F., Guo, X., Jin, R., & Chen, D. (2020). Downregulated Gene Expression Spectrum and Immune Responses

Changed During the Disease Progression in Patients With COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(16), 2052–2060.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa462>

- (177) Kosmeri ,C., Koumpis, E., Tsabouri, S., Siomou, E., Makis, A. (2020) Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer.*;67:e28745. <https://doi.org/10.1002/pbc.28745> .
- (178) Henry, BM., Lippi, G., Plebani, M. (2019) Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus diseas. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1135-1138.
- (179) Mantovani, A., Rinaldi ,E., Zusi, C., Beatrice, G., Saccomani, MD., Dalbeni, A. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res.* <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1015-2>
- (180) Castagnoli ,R., Votto, M., Licari, A. (2020) Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr.*;174 .
- (181) Raba, AA., Abobaker ,A., Elgenaidi ,IS., Daoud, A.(2020) Novel coronavirus infection (COVID-19) in children younger than one year: a systematic review of symptoms, management and outcomes. *Acta Paediatr.*;109(10):1948-1955.
- (182) Hanff, T. C., Mohareb, A. M., Giri, J., Cohen, J. B., & Chirinos, J. A. (2020). Thrombosis in COVID-19. *American journal of hematology*, 95(12), 1578–1589. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982>
- (183) Asakura, H., & Ogawa, H. (2021). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *International journal of hematology*, 113(1), 45–57. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>
- (184) Iba, T., Levy, J. H., Levi, M., Connors, J. M., & Thachil, J. (2020). Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Critical care medicine*, 48(9), 1358–1364. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>
- (185) Gómez-Mesa, J. E., Galindo-Coral, S., Montes, M. C., & Muñoz Martin, A. J. (2021). Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current*

problems in cardiology, 46(3), 100742.

<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100742>

- (186) Deng, Y., Liu, W., Liu, K., Fang, Y. Y., Shang, J., Zhou, L., Wang, K., Leng, F., Wei, S., Chen, L., & Liu, H. G. (2020). Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chinese medical journal*, 133(11), 1261–1267. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824>
- (187) Franchini, M., Marano, G., Cruciani, M., Mengoli, C., Pati, I., Masiello, F., Veropalumbo, E., Pupella, S., Vaglio, S., & Liembruno, G. M. (2020). COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis (Berlin, Germany)*, 7(4), 357–363. <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0078>
- (188) Lazzaroni, M. G., Piantoni, S., Masneri, S., Garrafa, E., Martini, G., Tincani, A., Andreoli, L., & Franceschini, F. (2021). Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood reviews*, 46, 100745. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100745>
- (189) Miesbach, W., & Makris, M. (2020). COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1076029620938149. <https://doi.org/10.1177/1076029620938149>
- (190) Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., Kucher, N., Studt, J. D., Sacco, C., Bertuzzi, A., Sandri, M. T., Barco, S., & Humanitas COVID-19 Task Force (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research*, 191, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
- (191) Fox, S. E., Akmatbekov, A., Harbert, J. L., Li, G., Quincy Brown, J., & Vander Heide, R. S. (2020). Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(7), 681–686. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5)
- (192) Carsana, L., Sonzogni, A., Nasr, A., Rossi, R. S., Pellegrinelli, A., Zerbi, P., Rech, R., Colombo, R., Antinori, S., Corbellino, M., Galli, M.,

- Catena, E., Tosoni, A., Gianatti, A., & Nebuloni, M. (2020). Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(10), 1135–1140. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
- (193) Tsoupras, A., Lordan, R., & Zabetakis, I. (2020). Thrombosis and COVID-19: The Potential Role of Nutrition. *Frontiers in nutrition*, 7, 583080. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.583080>
- (194) Santos, R., Sampaio, W. O., Alzamora, A. C., Motta-Santos, D., Alenina, N., Bader, M., & Campagnole-Santos, M. J. (2018). The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological reviews*, 98(1), 505–553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- (195) Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., & Angeli, F. (2020). The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European journal of internal medicine*, 76, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
- (196) Ali, M., & Spinler, S. A. (2021). COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends in cardiovascular medicine*, 31(3), 143–160. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.004>
- (197) Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Fagot Gandet, F., Fafi-Kremer, S., Castelain, V., Schneider, F., Grunebaum, L., Anglés-Cano, E., Sattler, L., Mertes, P. M., Meziani, F., & CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis) (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*, 46(6), 1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- (198) Brinkmann V. (2018). Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade. *Journal of innate immunity*, 10(5-6), 414–421. <https://doi.org/10.1159/000489829>
- (199) Demopoulos, C., Antonopoulou, S., & Theoharides, T. C. (2020). COVID-19, microthromboses, inflammation, and platelet activating factor.

BioFactors (Oxford, England), 46(6), 927–933.

<https://doi.org/10.1002/biof.1696>

- (200) Wool, G. D., & Miller, J. L. (2021). The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, 88(1), 15–27. <https://doi.org/10.1159/000512007>
- (201) Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet. Haematology*, 7(6), e438–e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
- (202) Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 506, 145–148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>
- (203) Bomhof, G., Mutsaers, P., Leebeek, F., Te Boekhorst, P., Hofland, J., Croles, F. N., & Jansen, A. (2020). COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *British journal of haematology*, 190(2), e61–e64. <https://doi.org/10.1111/bjh.16850>
- (204) Murt, A., Eskazan, A. E., Yılmaz, U., Ozkan, T., & Ar, M. C. (2021). COVID-19 presenting with immune thrombocytopenia: A case report and review of the literature. *Journal of medical virology*, 93(1), 43–45. <https://doi.org/10.1002/jmv.26138>
- (205) Yang, X., Yang, Q., Wang, Y., Wu, Y., Xu, J., Yu, Y., & Shang, Y. (2020). Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(6), 1469–1472. <https://doi.org/10.1111/jth.14848>
- (206) Liu, Y., Sun, W., Guo, Y., Chen, L., Zhang, L., Zhao, S., Long, D., & Yu, L. (2020). Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*, 31(4), 490–496. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383>
- (207) Xu, P., Zhou, Q., & Xu, J. (2020). Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of hematology*, 99(6), 1205–1208. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>

- (208) Nardi, M., Tomlinson, S., Greco, M. A., & Karpatkin, S. (2001). Complement-independent, peroxide-induced antibody lysis of platelets in HIV-1-related immune thrombocytopenia. *Cell*, 106(5), 551–561.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00477-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00477-9)
- (209) Ornelas-Ricardo, D., & Jaloma-Cruz, A. R. (2020). Coronavirus Disease 2019: Hematological Anomalies and Antithrombotic Therapy. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 251(4), 327–336.
<https://doi.org/10.1620/tjem.251.327>
- (210) Ranucci, M., Ballotta, A., Di Dedda, U., Bayshnikova, E., Dei Poli, M., Resta, M., Falco, M., Albano, G., & Menicanti, L. (2020). The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(7), 1747–1751. <https://doi.org/10.1111/jth.14854>
- (211) Panigada, M., Bottino, N., Tagliabue, P., Grasselli, G., Novembrino, C., Chantarangkul, V., Pesenti, A., Peyvandi, F., & Tripodi, A. (2020). Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(7), 1738–1742. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
- (212) Katneni, U. K., Alexaki, A., Hunt, R. C., Schiller, T., DiCuccio, M., Buehler, P. W., Ibla, J. C., & Kimchi-Sarfaty, C. (2020). Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. *Thrombosis and haemostasis*, 120(12), 1668–1679.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1715841>
- (213) Pamukçu B. (2020). Inflammation and thrombosis in patients with COVID-19: A prothrombotic and inflammatory disease caused by SARS coronavirus-2. *Anatolian journal of cardiology*, 24(4), 224–234.
<https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2020.56727>
- (214) Doria, A., Zen, M., Bettio, S., Gatto, M., Bassi, N., Nalotto, L., Ghirardello, A., Iaccarino, L., & Punzi, L. (2012). Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmunity reviews*, 12(1), 22–30.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.018>

- (215) Hosoda, C., Hosaka, Y., Ryu, K., Kinoshita, A., Saito, K., & Kuwano, K. (2017). Pleuritis associated with primary Sjogren syndrome. *Respirology case reports*, 6(2), e00285. <https://doi.org/10.1002/rcr2.285>
- (216) Smatti, M. K., Cyprian, F. S., Nasrallah, G. K., Al Thani, A. A., Almishal, R. O., & Yassine, H. M. (2019). Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*, 11(8), 762. <https://doi.org/10.3390/v11080762>
- (217) Du, S. Q., & Yuan, W. (2020). Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(9), 1615–1628. <https://doi.org/10.1002/jmv.25866>
- (218) Rokni, M., Ghasemi, V., & Tavakoli, Z. (2020). Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Reviews in medical virology*, 30(3), e2107. <https://doi.org/10.1002/rmv.2107>
- (219) Adiguzel Y. (2021). Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and human proteins. *Autoimmunity reviews*, 20(4), 102791. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102791>
- (220) Lucchese, G., & Flöel, A. (2020). Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and respiratory pacemaker neurons. *Autoimmunity reviews*, 19(7), 102556. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102556>
- (221) Vojdani, A., & Kharrazian, D. (2020). Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 217, 108480. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>
- (222) Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., Chen, H., Ding, X., Zhao, H., Zhang, H., Wang, C., Zhao, J., Sun, X., Tian, R., Wu, W., Wu, D., Ma, J., Chen, Y., Zhang, D., Xie, J., ... Zhang, S. (2020). Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 382(17), e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
- (223) Son M. (2020). Pediatric inflammatory syndrome temporally related to covid-19. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m2123. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2123>

- (224) Popper, S. J., Watson, V. E., Shimizu, C., Kanegaye, J. T., Burns, J. C., & Relman, D. A. (2009). Gene transcript abundance profiles distinguish Kawasaki disease from adenovirus infection. *The Journal of infectious diseases*, 200(4), 657–666. <https://doi.org/10.1086/603538>
- (225) Zhang, M. M., Shi, L., Li, X. H., Lin, Y., & Liu, Y. (2017). Clinical Analysis of Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Chinese medical journal*, 130(23), 2891–2892. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.219151>
- (226) Williamson, G., & Kerimi, A. (2020). Testing of natural products in clinical trials targeting the SARS-CoV-2 (Covid-19) viral spike protein-angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) interaction. *Biochemical pharmacology*, 178, 114123. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114123>
- (227) Li, Y., Deng, W., Xiong, H., Li, H., Chen, Z., Nie, Y. (2020) Immune-related factors associated with pneumonia in 127 children with coronavirus disease 2019 in Wuhan. *Pediatric Pulmonology* ;55(9):2354-2360.

