



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

« ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ »

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αναδρομική μελέτη παρατήρησης ασθενών με λοίμωξη
COVID-19 και συσχέτιση της ηλικίας, φλεγμονής
(φερριτίνης), παραγόντων κινδύνου και λήψης ρεμδεσιβίρης
με τη διάρκεια νοσηλείας και εισαγωγή σε ΜΕΘ σε
νοσηλευόμενους ασθενείς στη Λάρισα**

Σύρμος Γρηγόριος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ζακυνθινός Επαμεινώνδας, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Επιβλέπων καθηγητής

**Μακρής Δημοσθένης, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Μέλος
Τριμελούς Επιτροπής**

**Πανταζόπουλος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής, Μέλος
Τριμελούς Επιτροπής**

ΛΑΡΙΣΑ, 30/01/2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

« ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ »

**A retrospective observational study of COVID-19
hospitalized patients and correlation of age, inflammation
(ferritin), comorbidities and administration of remdesivir
with the duration of hospitalization and ICU admission in
Larissa**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος-Ευχαριστίες.....	4
Περίληψη	5
Abstract.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Νόσος COVID-19	9
1.1 Μετάδοση	9
1.2 Συμπτωματολογία	9
1.3 Παθοφυσιολογία της νόσου.....	11
1.4 Διάγνωση.....	14
1.5 Εργαστηριακά Ευρήματα.....	15
1.6 Απεικονιστικά Ευρήματα.....	16
2. COVID-19 και Συννοσηρότητες.....	19
2.1 COVID-19 και παχυσαρκία.....	19
2.2 COVID-19 και αρτηριακή υπέρταση.....	21
2.3 COVID-19 και σακχαρώδης διαβήτης.....	23
2.4 COVID-19 και καρδιακή ανεπάρκεια.....	24
2.5 COVID-19 και αναπνευστικά προβλήματα (ΧΑΠ- Άσθμα)	25
2.6 COVID-19 και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.....	26
3. Αντιμετώπιση της νόσου.....	28
3.1 Γενικά στοιχεία αντιμετώπισης.....	28
3.2 Ρεμδεσιβίρη.....	32
3.3 Χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού.....	32
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
4. Ερευνητική Μελέτη.....	35
4.1 Σκοπός της μελέτης.....	35
4.2 Μεθοδολογία έρευνας.....	35
4.3 Ανάλυση-Αποτελέσματα.....	37
4.4 Συμπεράσματα.....	67
4.5 Περιορισμοί της μελέτης.....	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	71

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε το χρονικό διάστημα Οκτώβριος 2021-Ιανουάριος 2022 στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών με τίτλο «ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ», της σχολής επιστημών υγείας, του πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Θα ήθελα αρχικά να εκφράσω εγκαρδίως τις ευχαριστίες μου απέναντι στον επιβλέποντα καθηγητή, κ. Ζακυνθινό Επαμεινώνδα για την πολύτιμη βοήθειά του και τις υποδείξεις του προς τη βελτίωση της εργασίας αυτής. Ακόμη, ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής για την αδαμάντινη υπομονή και στήριξη, καθώς και για τις επιστημονικές διορθώσεις τις οποίες οι ίδιοι προτείνανε κατά τη συγγραφή της εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αμέριμη και ατελείωτη ψυχολογική υποστήριξη κατά τη δύσκολη αυτή διαδικασία, καθώς επίσης και για τη συμπαράσταση που μου δείχνουν καθ' όλη τη διάρκεια της ακαδημαϊκής μου πορείας.

Τέλος, είμαι ευγνώμων στους συναδέλφους και φίλους μου για την ανταλλαγή ιδεών και την ανιδιοτελή προσφορά βοήθειας όταν ήταν αναγκαία.

Σύρμος Γρηγόριος

Λάρισα, 30/1/2022

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια αναζήτησης παραγόντων κινδύνου σε νοσηλευόμενους ασθενείς με νόσο COVID-19 στη Λάρισα σε σχέση με τη διάρκεια νοσηλείας, την εισαγωγή ή όχι στη ΜΕΘ και το θάνατο. Αρχικά, έγινε ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας πάνω στη νόσο, στις συννοσηρότητες που λειτουργούν ως παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση και στα βασικά στοιχεία αντιμετώπισής της. Το δείγμα αποτελούνταν από συνολικά 78 νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 στη Λάρισα, το οποίο στη συνέχεια μελετήθηκε αναδρομικά ως προς την ηλικία, το BMI, την τιμή φερριτίνης αίματος στην εισαγωγή, τις συννοσηρότητες (Υπέρταση, Διαβήτης, Καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΑΠ, Άσθμα), τη λήψη ρεμδεσιβίρης τη χρήση NIV και την έκβαση νοσηλείας. Οι παράμετροι αυτές συσχετίστηκαν στη συνέχεια με τη διάρκεια νοσηλείας και την εισαγωγή σε ΜΕΘ. Από τη στατιστική ανάλυση προέκυψε πως η ηλικία αποτελεί αιτία αύξησης της διάρκειας νοσηλείας ($p < 0,001$), οι αυξημένες τιμές φερριτίνης στην εισαγωγή συσχετίζονται με αυξημένη διάρκεια νοσηλείας ($p = 0,013$) και εισαγωγή στη ΜΕΘ ($p = 0,042 < 0,05$, $OR = 0,142$) και πως η θνητότητα αυξάνεται με την ηλικία και τη διάρκεια νοσηλείας ($p < 0,001$ και $p < 0,05$ αντίστοιχα) στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Η ανάλυση μεταξύ συννοσηροτήτων και διάρκειας νοσηλείας ή εισαγωγής στη ΜΕΘ, καθώς και της χρήσης ρεμδεσιβίρης και NIV δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση δεν προέκυψε συσχέτιση των ανωτέρω συννοσηροτήτων και της διάρκειας νοσηλείας- εισαγωγής σε ΜΕΘ με στατιστική σημαντικότητα.

Λέξεις- κλειδιά: COVID-19, Ρεμδεσιβίρη, Φερριτίνη, Συννοσηρότητες- Παράγοντες κινδύνου, NIV

ABSTRACT

In this study we tried to search for the possible risk factors, in hospitalized COVID-19 patients in Larissa, affecting the duration of hospitalization, ICU admission and mortality. Initially, we summarized the current bibliography upon the disease, the comorbidities acting as risk factors for poor prognosis and the principles of treatment. Our sample consisted of a total of 78 hospitalized COVID-19 patients in Larissa, which was subsequently retrospectively studied for age, BMI, ferritin blood levels at admission, the comorbidities (Hypertension, Diabetes, Heart failure, COPD, Asthma), remdesivir and NIV administration and outcome. These parameters were correlated, using statistical analysis, with duration of hospitalization and ICU admission. The results pointed that age acts as an important risk factor ($p < 0,001$), prolonging hospitalization and increasing ICU admission. Ferritin was also correlated with increased hospital stay ($p = 0,013$) and ICU admission ($p = 0,042 < 0,05$, $OR = 0,142$), while mortality rates increased with age and prolonged hospital stay ($p < 0,001$ and $p < 0,05$ respectively). Analysis between comorbidities and hospitalization days or ICU admission as well as remdesivir or NIV administration showed no statistically significant results. From multivariate analysis of comorbidities and hospital stay- ICU admission there was no statistically significant correlation.

Key- words: COVID-19, Remdesivir, Ferritin, Comorbidities- Risk factors, NIV

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος COVID-19 αποτελεί την εκδήλωση της λοίμωξης από το νέο είδος κορονοϊού SARS COV-2, το οποίο γνώρισε τα φώτα της δημοσιότητας στις 30/12/2019 στη Wuhan της Κίνας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) έως σήμερα η νόσος απαριθμεί 308.458.509 κρούσματα παγκοσμίως με 5.492.595 θανάτους παγκοσμίως (11/2/2022). Στην ελληνική πραγματικότητα και σύμφωνα με τα δεδομένα επιδημιολογικής παρατήρησης της πανδημίας από τον Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) έχουν παρατηρηθεί 1.568.215 κρούσματα της νόσου έως σήμερα (11/02/2022). Πιο συγκεκριμένα στις 10/03/20 ο ΠΟΥ τόνισε πως η νόσος έχει εξαπλωθεί σε βαθμό ικανό ώστε να χαρακτηριστεί πανδημία.

Η νόσος COVID-19 αποτελεί ιογενή λοίμωξη, η οποία προκαλεί ένα μεγάλο φάσμα συμπτωμάτων και επιπλοκών. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι αποτελεί κατά κύριο λόγο λοίμωξη του αναπνευστικού θα δούμε στη συνέχεια ότι είναι ικανή να προκαλέσει συστηματική αντίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό με καταστροφικές εκδηλώσεις και συνέπειες με αποτέλεσμα την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο και συχνά ακόμα στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Πιο συγκεκριμένα, το βιοχημικό μονοπάτι αντιδράσεων που επάγει η λοίμωξη οδηγεί σε ορισμένους ασθενείς σε ένα φαινόμενο χαρακτηριζόμενο από υπέρμετρη αύξηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς με παραγωγή πολλών κυτταροκινών και μεσολαβητών φλεγμονής με ταυτόχρονη μείωση των κατασταλτικών μηχανισμών της φλεγμονής. Το φαινόμενο αυτό γνωστό και ως καταιγίδα κυτταροκινών (cytokine storm) είναι υπεύθυνο για τη βλάβη πολλαπλών συστημάτων στόχων, κάτι το οποίο καθιστά και τη λοίμωξη πολυσυστηματική νόσο. Ρόλο στη βαρύτητα της εν λόγω νόσου παίζουν και διάφορες συννοσηρότητες που ακολουθούν τους ασθενείς αυτούς όπως για παράδειγμα η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και πολλοί άλλοι¹.

Η διάγνωση της νόσου είναι σχετικά απλή χρησιμοποιώντας δείγματα από τις αναπνευστικές εκκρίσεις του στοματοφάρυγγα και του ρινοφάρυγγα. Αυτό που αποτελεί πρόκληση ακόμη και σήμερα είναι η διαχείριση των ασθενών αυτών, η οποία απαιτεί στενή παρακολούθηση των ασθενών αυτών, τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά. Στο κλινικό κομμάτι περιλαμβάνονται κατά κύριο λόγο οι ανάγκες του ασθενούς σε χορήγηση οξυγόνου, ενώ στο εργαστηριακό κομμάτι περιλαμβάνονται βιοδείκτες ικανοί να αντικατοπτρίσουν έμμεσα την ύπαρξη ή όχι καταιγίδας κυτταροκινών και πιθανόν να προβλέψουν την έκβαση του ασθενούς. Παράδειγμα τέτοιου βιοδείκτη αποτελεί η τιμή φερριτίνης στο αίμα, η οποία αφενός αντικατοπτρίζει τη βαρύτητα της πνευμονίας από COVID-19 και αφετέρου αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ενδονοσοκομειακή θνητότητα².

Σε ότι αφορά την αντιμετώπιση της νόσου έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες στρατηγικές έως σήμερα, τόσο με χρήση φαρμάκων (ανοσοτροποποιητικών και μη) όσο και στη χρήση του μηχανικού αερισμού (επεμβατικού και μη). Διαδεδομένη είναι η χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού στους ασθενείς αυτούς, έχοντας τόσο οφέλη όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια, όσο και περιορισμούς ή ακόμα και κινδύνους σχετιζόμενους κυρίως με τη διασπορά του ιού και την καθυστέρηση της μετάβασης σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό (διασωλήνωση)^{3,4}.

Στην παρούσα εργασία θα παρατεθούν επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τη νόσο COVID-19 και τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της και στη συνέχεια θα εφαρμοστεί στατιστική ανάλυση σε ένα δείγμα ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω της νόσου με σκοπό την αναζήτηση συσχετίσεων μεταξύ παραγόντων κινδύνου όπως η παχυσαρκία, τιμών φερριτίνης στο αίμα και χρήση θεραπευτικών τεχνικών με τη διάρκεια νοσηλείας και την έκβαση της νόσου.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Νόσος COVID-19

1.1 Μετάδοση

Ο νέος ιός SARS COV-2 αποτελεί RNA ιό, ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των κορονοϊών (Coronaviridae), στο υπογένος Sarbecovirus⁵. Ο κύριος τρόπος μετάδοσης του ιού είναι μέσω σταγονιδίων από το αναπνευστικό σύστημα, τα οποία είτε εισπνέονται και μολύνουν απευθείας τον αναπνευστικό βλεννογόνο, είτε μέσω επαφής εναποτίθενται σε βλεννογόνους όπως της στοματικής κοιλότητας και του επιπεφυκότα⁶.

Η πιθανότητα μετάδοσης του ιού από άτομο σε άτομο μεταβάλλεται ανάλογα με τις συνθήκες μετάδοσης του ιού. Πιο συγκεκριμένα, η παραμονή σε κλειστό χώρο σε κοντινή απόσταση <2m για τουλάχιστον 15 λεπτά χωρίς τη χρήση μάσκας είναι ικανή να προκαλέσει μετάδοση⁶. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται κυρίως κατά τη συνάθροιση σε οικίες είτε ενδοοικογενειακά είτε σε κοινωνικές εκδηλώσεις. Δυνατότητα μετάδοσης υπάρχει και κατά τον ύπνο σε κοινό υπνοδωμάτο με νοσούντα καθώς πληρεί τις ανωτέρω προϋποθέσεις⁶. Επιπρόσθετα, ο ιός έχει την ικανότητα να επιζεί σε επιφάνειες όπως ατσάλι, πλαστικό, γυαλί για 72 ώρες, καθιστώντας έτσι δυνατή τη μετάδοση μέσω άμεσης επαφής και επιμόλυνσης των βλεννογόνων⁷. Επομένως μετάδοση μπορεί να συμβεί και από χώρους υγιεινής οι οποίοι δεν έχουν απολυμανθεί ενδελεχώς

Ακολούθως, ο ιός προσδένεται στα επιθηλιακά κύτταρα, κυρίως του αναπνευστικού, μέσω του υποδοχέα ACE2, με αποτέλεσμα την ενδοκυττάρωσή του και κατά συνέχεια τον πολλαπλασιασμό του⁶. Ο υποδοχέας ACE2 ανευρίσκεται κατά κύριο λόγο στα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού, κάτι το οποίο δικαιολογεί εν μέρει και τη μεγάλη συμμετοχή του αναπνευστικού στην εκδήλωση της νόσου⁶. Ωστόσο, αυξημένες συγκεντρώσεις του υποδοχέα αυτού εκφράζονται και σε άλλα επιθηλιακά κύτταρα από βλεννογόνους ιστούς συστημάτων όπως το ουροποιητικό (νεφρός), γαστρεντερικό (έντερο), αγγεία (ενδοθήλιο) δικαιολογώντας και πάλι την αυξημένη συχνότητα επιπλοκών από το ουροποιητικό και το καρδιαγγειακό όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια⁸.

1.2 Συμπτωματολογία

Η περίοδος επώασης του ιού σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ποικίλει μεταξύ 5-14 ημερών⁹. Αυτό ωστόσο μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της πανδημίας λόγω νέων μεταλλάξεων που προκύπτουν και μεταξύ πληθυσμών με διαφορετικά δημογραφικά χαρακτηριστικά. Η

πλειοψηφία των ασθενών εκδηλώνει πενιχρά συμπτώματα ή είναι ασυμπτωματική, ενώ μόνο το 10-15% των φορέων θα εκδηλώσει βαριά νόσηση¹⁰. Στα συνηθισμένα συμπτώματα περιλαμβάνονται συμπτώματα ιογενούς συνδρομής όπως αρθραλγίες, μυαλγίες, βήχας, πυρετός, κεφαλαλγία, φαρυγγοδυνία, ανοσμία, αγευσία. Ωστόσο με την πρόοδο της νόσου τα συμπτώματα επιδεινώνονται και κυριαρχεί η κλινική εικόνα της πνευμονίας με υψηλό πυρετό και βήχα (παραγωγικό και μη), έντονη κακουχία, εύκολη κόπωση και δύσπνοια τόσο στην προσπάθεια όσο και στην ηρεμία. Επίσης, ασθενείς με COVID-19 μπορεί να πρωτοεκδηλώσουν τη νόσο ως μια επιπλοκή της με προεξάρχουσες τις καρδιαγγειακές όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παρότι τα γενικά συμπτώματα που περιγράφουν τη νόσο είναι τα ανωτέρω υπάρχουν εκδηλώσεις και από άλλοι συστήματα-όργανα όπως από το γαστρεντερικό με εμετούς και διάρροιες, το ουροποιητικό με οξεία νεφρική ανεπάρκεια, το δέρμα με κνιδωτικό εξάνθημα/πολύμορφο ερύθημα.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο ιός προσβάλλει σχεδόν όλα τα συστήματα του ανθρώπου και είναι ικανός να προκαλέσει μια πληθώρα εκδηλώσεων από αυτά. Οι κυριότερες εκδηλώσεις από τα επιμέρους συστήματα είναι οι εξής¹¹:

Νευρικό: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Εγκεφαλίτιδα

Αναπνευστικό: Πνευμονία, Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκου ARDS

Καρδιαγγεικό: Μυοκαρδίτιδα, αρρυθμίες, θρομβοεμβολικά φαινόμενα-πνευμονική εμβολή, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, Σηπτική καταπληξία

Ουροποιητικό: οξεία νεφρική βλάβη

Γαστρεντερικό: Οξεία ηπατίτιδα

Μυοσκελετικό: Ραβδομύλυση

Common symptoms:

Fever (88%)

Dry cough (68%)

Fatigue (38%)

Uncommon symptoms:

Headache (14%)

Loss of smell (15 to 30%)

Nasal congestion (5%)

Sore throat (14%)

Coughing up sputum (33%)

Shortness of breath (19%)

Pain in muscles or joints (15%)

Chills (11%)

Nausea and/or vomiting (5%)

Diarrhea (4 to 30%)

In severe disease:

Difficulty waking

Confusion

Bluish face or lips

Coughing up blood

Persistent chest pain

Decreased white blood cells

Kidney failure

High fever

Εικόνα 1 Συμπτωματολογία COVID-19¹²

Στο σημείο αυτό να αναφέρουμε ότι το φάσμα της νόσου δεν περιορίζεται στην οξεία φάση και μόνο, αλλά και στα κατάλοιπα που αυτή αφήνει σε χρόνιο βαθμό τα οποία απαρτίζουν μια κλινική οντότητα με το όνομα σύνδρομο μετά από COVID (Post COVID syndrome). Το σύνδρομο αυτό οφείλεται στις μακροχρόνιες επιπλοκές της νόσου από τη βλάβη που έχουν υποστεί τα όργανα στόχη στην οξεία φάση. Ωστόσο το συγκεκριμένο σύνδρομο δεν θα αναλυθεί καθώς ξεπερνά τους σκοπούς της παρούσας εργασίας δεδομένου ότι αποτελεί ξεχωριστή κλινική οντότητα και αποτελεί θέμα τρέχουσας έρευνας.

1.3 Παθοφυσιολογία της νόσου

Ο ιός αποτελείται από 4 βασικές δομικές πρωτεΐνες: την πρωτεΐνη ακίδα S, την πρωτεΐνη μεμβράνης M, την πρωτεΐνη φακέλου E και την πρωτεΐνη του πυρηνοκαψιδίου N. Η πρωτεΐνη S έχοντας χαρακτηριστική μορφολογία ακίδας εξέρχει από την επιφάνεια του ιού και αποτελείται από 2 βασικές υπομονάδες την S1 και την S2. Η S1 υπομονάδα είναι υπεύθυνη για την πρόσδεση του ιού στα κύτταρα στόχους, ενώ η S2 παίζει ρόλο στη συγχώνευση των μεμβρανών του ιού και του κυττάρου με αποτέλεσμα την είσοδο του πρώτου στο κυτταρόπλασμα.

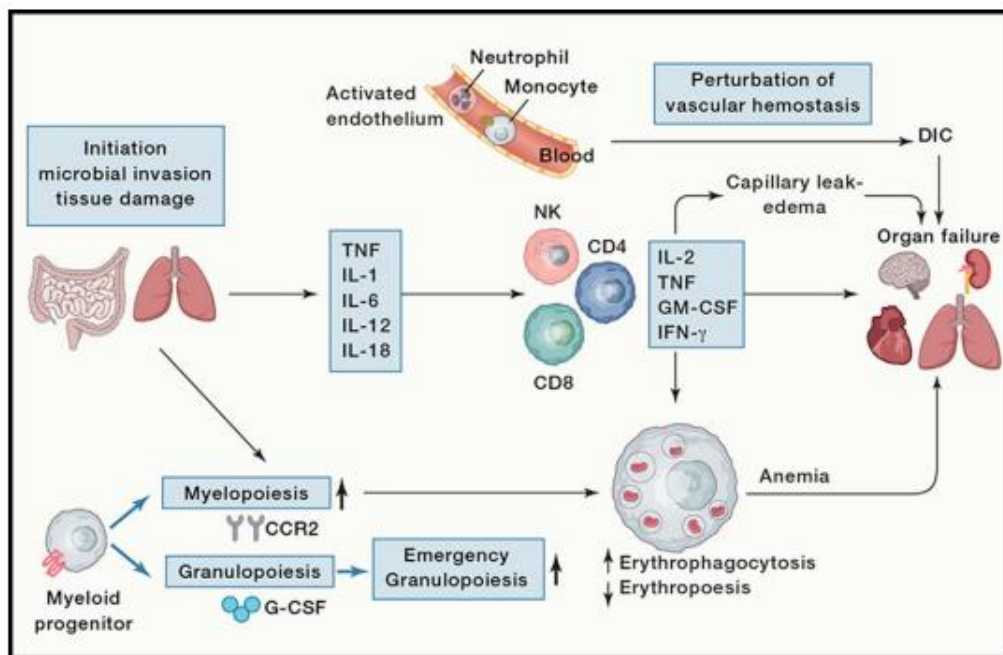
Η πρόσδεση του ιού στα κύτταρα στόχους γίνεται όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως μέσω του υποδοχέα ACE2, κύρια τοποθεσία έκφρασης του οποίου είναι τα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου. Μετά την πρόσδεση του ιού, η πρωτεΐνη S υφίσταται μια κατάτμηση 2 σταδίων μέσω πρωτεασών. Η πρώτη κατάτμηση συμβαίνει μεταξύ των υπομονάδων 1,2, ενώ η δεύτερη συμβαίνει εντός της S2 υπομονάδας με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή της¹³. Αποτέλεσμα αυτής της βιοχημικής τροποποίησης την πρωτεΐνης S είναι η συγχώνευση των μεμβρανών ιού-κυττάρου και η είσοδος του γενετικού υλικού του ιού στο κυτταρόπλασμα. Στη συνέχεια το γενετικό υλικό του ιού RNA (μονόκλωνο) χρησιμοποιώντας την RNA πολυμεράση του κυττάρου υφίσταται μεταγραφή και προκύπτει ένα νέο μόριο RNA. Το νέο αυτό μόριο είναι σε θέση μέσω μετάφρασης να παράξει πρωτεΐνες M,N με αποτέλεσμα το σχηματισμό νέων πυρηνοκαψιδίων εντός του κυτταροπλάσματος. Τα πυρηνοκαψίδια στη συνέχεια εισέρχονται μέσω της πρωτεΐνης M στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων του ξενιστή και τελικά μεταφέρονται μέσω κυστιδίων στην επιφάνεια του κυττάρου όπου μέσω συγχώνευσης μεμβρανών ξανά απελευθερώνονται στο διάμεσο ιστό. Συνεπώς μέσω αυτού του κύκλου αναπαραγωγής προκύπτουν αντίγραφα του ιού τα οποία απελευθερώνονται από τα προσβεβλημένα κύτταρα και είναι σε θέση να προσβάλλουν μέσω της ίδιας διαδικασίας τα παρακείμενα κύτταρα του ιστού (εξάπλωση)¹³.

Στο πρώτο στάδιο της νόσου, ο ιός μολύνει κατά κύριο λόγο τα κύτταρα του ρινικού επιθηλίου όπου ο υποδοχέας ACE2 βρίσκεται σε μεγάλη συγκέντρωση. Κατά το στάδιο αυτό τα προσβληθέντα άτομα παραμένουν ασυμπτωματικά, είναι ωστόσο σε θέση να μεταδώσουν τον ιό¹⁴. Στη συνέχεια ο ιός ακολουθώντας τις αναπνευστικές οδούς μολύνει το ανώτερο αναπνευστικό όπου αφενός έχουμε την έναρξη συμπτωμάτων τύπου γριππώδους συνδρομής και αφετέρου την επαγωγή μεγαλύτερου βαθμού ανοσολογικής απάντησης. Στην εν λόγω επαγωγή του ανοσοποιητικού παίζουν ρόλο κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τα μολυσμένα κύτταρα όπως είναι οι ιντερφερόνες β και λ όπως και το CXCL-10¹³. Τα μόρια αυτά επάγουν ανοσολογική απάντηση όπου στην πλειοψηφία των ασθενών είναι ικανή να περιορίσει τη νόσο στο στάδιο αυτό.

Ωστόσο, περίπου το 1/5 των ασθενών προοδεύει στο επόμενο στάδιο της καταιγίδας κυτταροκινών. Στο στάδιο αυτό έχουμε την προσβολή των κυττάρων του κατώτερου αναπνευστικού και κυρίως των τύπου-2 επιθηλιακών κυττάρων των κυψελίδων. Τα κύτταρα αυτά είναι ικανά να παράγουν μια πληθώρα κυτταροκινών τόσο κυτταροτοξικών όσο και κυρίως χημειοτακτικών όπως είναι οι ιντερλευκίνες 1,6,8,120,12, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF-α), ιντερφερόνες, MCP-1, MIP-1 α¹³. Οι κυτταροκίνες αυτές αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς φλεγμονής και ανοσολογικής απάντησης, με αποτέλεσμα να προσελκύνουν στο αναπνευστικό ουδετερόφιλα, βοηθητικά CD4 T λεμφοκύτταρα και κυτταροτοξικά CD8 T λεμφοκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά αποτελούν τους βασικούς ρυθμιστές

της φλεγμονής και ταυτόχρονα τους βασικούς αντιπροσώπους στον τερματισμό της λοίμωξης. Η αντιμετώπιση αυτή επιτυγχάνεται μέσω ακόμα περισσότερων κυτταροκινών που αφενός επάγουν την απόπτωση των προσβεβλημένων κυττάρων, αφετέρου προσελκύουν στον ιστό ακόμα περισσότερα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Συμπερασματικά έχουμε μεγάλη καταστροφή κυττάρων του αναπνευστικού παρεγχύματος, τόσο λόγω της άμεσης προσβολής και καταστροφής από τον ιό όσο και από την επαγωγή της απόπτωσης τους από τις κυτταροκίνες που παράγονται από την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού¹³.

Επιπρόσθετα, οι κυτταροκίνες αυτές εισέρχονται στην κυκλοφορία και οδηγούν με αυτό τον τρόπο σε βλάβες σε απομακρυσμένα συστήματα χωρίς αυτά να είναι άμεσα προσβεβλημένα από τον ιό¹⁵. Με τον τρόπο αυτό εξηγούνται οι διάφορες εκδηλώσεις της νόσου καθώς επίσης και η πολυοργανική ανεπάρκεια που αποτελεί δραματική επιπλοκή. Πιο συγκεκριμένα, η παραγωγή κυτταροκινών επάγει την αιματοποίηση και κυρίως την παραγωγή λεμφοκυττάρων και μακροφάγων ως απάντηση στη φλεγμονή¹⁵. Αυτή η αύξηση στον αριθμό των μακροφάγων έχει ως αποτέλεσμα εκτός από την αντιμετώπιση της λοίμωξης, τη φαγοκυττάρωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο σπλήνα αλλά και στη συστηματική κυκλοφορία οδηγώντας έτσι στην εμφάνιση αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου¹⁵. Επίσης, οι κυκλοφορούσες κυτταροκίνες προκαλούν αυξημένη διαπερατότητα στα τριχοειδή προκειμένου να μπορέσουν να φθάσουν στους προσβεβλημένους ιστούς τα εν λόγω κύτταρα της φλεγμονής. Ωστόσο, λόγω αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών έχουμε διαφυγή υγρών στον τρίτο χώρο και ως αποτέλεσμα την εμφάνιση οιδημάτων και υπότασης στον ασθενή (capillary leak syndrome). Ακόμη, η φλεγμονή επάγει μέσω κυτταροκινών τους μηχανισμούς πήξης με σκοπό την επιδιόρθωση βλαβών που προκύπτουν από τη λοίμωξη. Η επαγωγή και η διαταραχή στην ισορροπία της πήκτικότητας έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη κατανάλωση των αιμοπεταλίων, το σχηματισμό θρόμβων στη μικροκυκλοφορία (διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη) και τελικά την απόφραξη των τριχοειδών. Οι ενδοαγγειακές αυτές εκδηλώσεις οδηγούν στη δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας διαφόρων οργάνων και συνεπώς στην εμφάνιση πολυοργανικής ανεπάρκειας¹⁵.



Εικόνα 2 Παθοφυσιολογία καταιγίδας κυτταροκινών¹⁵

1.4 Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου είναι σχετικά εύκολη με τη χρήση διαφόρων δοκιμασιών. Στις δοκιμασίες αυτές μπορούν να υποβληθούν τόσο άτομα που εμφανίζουν συμπτωματολογία συμβατή με τη νόσο όσο και άτομα τα οποία εκτέθηκαν στον ιό και δεν εμφανίζουν ακόμη συμπτώματα.

Μια απ' αυτές τις δοκιμασίες είναι η ανίχνευση του γενετικού υλικού του ιού με μοριακές μεθόδους. Για τη δοκιμασία αυτή απαιτείται δείγμα από τις εκκρίσεις της αναπνευστικής οδού, είτε ως επίχρισμα από το στοματοφάρυγγα και το ρινοφάρυγγα, είτε ως δείγμα εκκρίσεων από την τραχεία ή από βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα¹⁶. Στη συνέχεια, από τα δείγματα απομονώνεται το γενετικό υλικό του ιού RNA, το οποίο στη συνέχεια ενισχύεται και ελέγχεται για συγκεκριμένες αλληλουχίες γονιδίων εντός αυτού χαρακτηριστικές για τον SARS COV-2. Βασική τεχνική στην απομόνωση και ενίσχυση του υλικού αποτελεί η μέθοδος αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης PCR, η οποία βασίζεται αρχικά στην αντίστροφη μεταγραφή του γενετικού υλικού του ιού (reverse transcription) και στη συνέχεια στην ενίσχυση του μορίου που προκύπτει (μέθοδος RT-PCR). Τέλος, το υλικό ελέγχεται για συγκεκριμένες αλληλουχίες γονιδίων μερικά από τα οποία είναι ORF, RdRP, γονίδια για τις πρωτεΐνες του πυρηνοκαψιδίου, του φακέλου και την πρωτεΐνη ακίδα της επιφάνειας¹⁶. Στο

σημείο αυτό να αναφέρουμε πως η ανίχνευση του γενετικού υλικού του ιού είναι δυνατό να γίνει και σε άλλα βιολογικά υλικά όπως ούρα, κόπρανα, αίμα¹⁷.

Εναλλακτική δοκιμασία διάγνωσης της νόσου αποτελεί η ανίχνευση αντιγόνων του ιού από γρήγορα τεστ που χρησιμοποιούν ως υλικό επιχρίσματα από το βλεννογόνο της ρινικής κοιλότητας και του ρινοφάρυγγα με τη χρήση ψήκτρας. Η δοκιμασία άμεσης ανίχνευσης αντιγόνων του ιού αποτελεί μια γρήγορη μέθοδο διάγνωσης η οποία έχει ταυτόχρονα και μικρότερο κόστος από την μοριακή μέθοδο. Ωστόσο, έχει υψηλό ποσοστό σφάλματος, καθώς το αποτέλεσμα εξαρτάται και από τη φάση-στάδιο της νόσου όσο και από την τεχνική λήψης του δείγματος. Συγκεκριμένα σε μια μελέτη, η ολική ευαισθησία της δοκιμασίας ήταν 65.3%, ενώ η ειδικότητα ήταν 99.9%¹⁸. Στην ίδια μελέτη φάνηκε πως η ευαισθησία της δοκιμασίας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που εμφάνιζαν συμπτώματα 69.8%, έναντι των ασθενών που ήταν ασυμπτωματικοί 44%¹⁸.

Η διάγνωση της νόσου είναι δυνατή και μέσω ανίχνευσης αντισωμάτων από τον ορό αίματος των ασθενών. Είναι δυνατή η ανίχνευση τόσο αντισωμάτων IgM όσο και IgG. Η ανίχνευση των IgM υποδηλώνει την ενεργό νόσηση ή την πρόσφατη νόσηση από τον ιό, ενώ τα IgG αντισώματα υποδηλώνουν την παλιά νόσηση και εμφανίζονται όψιμα. Ωστόσο η παρουσία IgG αντισωμάτων δεν αποκλείει την πρόσφατη νόσηση και κατά συνέπεια την ικανότητα μετάδοσης του ιού ειδικά όταν ανιχνεύονται ταυτόχρονα και IgM αντισώματα. Παρά τη δυνατότητα ανίχνευσης των αντισωμάτων έναντι του ιού, η μέθοδος αυτή έχει σημαντικούς περιορισμούς που αφορούν το στάδιο της νόσου στο οποίο ανιχνεύονται και την ποσότητα των αντισωμάτων που απαιτούνται ώστε να διαγιγνώσκουν τη νόσο.

1.5 Εργαστηριακά ευρήματα

Κατά τη νόσηση από COVID-19 παρατηρούνται διάφορες διαταραχές από τις τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων, οι σημαντικότερες από τις οποίες θα αναφερθούν στη συνέχεια. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν από τις εξετάσεις αίματος: λεμφοπενία, θρομβοπενία, αυξημένες τιμές αμινοτρανσφερασών, αύξηση ενζύμων LDH, CPK, αύξηση δεικτών φλεγμονής όπως η CRP, η φερριτίνη και το ινωδογόνο, αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη 6 IL-6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα TNF-α, τα αυξημένα επίπεδα προϊόντων αποδόμησης του ινώδους όπως τα Δ-Διμερή (D-Dimers), αύξηση του χρόνου προθρομβίνης, αύξηση τιμών κρεατινίνης και ουρίας σε περιπτώσεις νεφρικής βλάβης, αύξηση τιμών τροπονίνης στο αίμα σε περιπτώσεις συμμετοχής της καρδιάς (μυοκαρδίτιδα).

Τα αυξημένα επίπεδα των τιμών των D-Dimer και της LDH, σε συνδυασμό με την ύπαρξη θρομβοπενίας συνηγορούν υπέρ της συμμετοχής της μικροκλυφορίας στην εξέλιξη της νόσου και ειδικά στην ύπαρξη θρόμβων στα τριχοειδή όπως προαναφέρθηκε. Η οντότητα αυτή έχει τη δυνατότητα να εξελιχθεί σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Επίσης η ύπαρξη αυτών των παθολογικών τιμών αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα και δείκτη δυσμενούς έκβασης της νόσου¹⁹.

Αποτέλεσμα έρευνας αποτελεί και η τιμή της φερριτίνης στο αίμα στη νόσο COVID-19. Παρατηρήθηκε ότι η φερριτίνη στην πλειονότητα των ασθενών με ήπια συμπτώματα ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα (30-400 μg/L)²⁰. Αυξημένα επίπεδα φερριτίνης κατά την εισαγωγή συσχετίστηκαν από μελέτες παρατήρησης με βαρύτερη νόσηση με μια μέση συγκέντρωση >800 μg/L στους ασθενείς αυτούς²⁰. Επιπρόσθετα, η υπερβολική αύξηση των τιμών συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα για θάνατο, ενώ ταυτόχρονα φάνηκε πως η παράλληλη αύξηση των τιμών φερριτίνης και IL-6 αποτελούσε αρνητικό δείκτη έκβασης της νοσηλείας. Η παρακολούθηση της πορείας των τιμών φερριτίνης στο αίμα είναι ικανή να προβλέψει τη βαρύτητα της νόσου, καθώς επίσης και την έκταση της καταγίδας κυτταροκινών στο εκάστοτε στάδιο της νόσου²⁰.

Αντίστοιχα αποτελέσματα έχει η μελέτη των τιμών της CRP στο αίμα ασθενών με λοίμωξη από SARS COV-2. Ειδικότερα, οι τιμές της CRP καθώς και η παρακολούθηση της δυναμικής μεταβολής των τιμών αυτών είναι σε θέση να προβλέψουν τόσο τη βαρύτητα της νόσου όσο και την εξέλιξή της, αποτελώντας έτσι προγνωστικό παράγοντα στους ασθενείς αυτούς²¹. Οι τιμές της CRP συσχετίστηκαν ακόμη και με την έκταση της αναπνευστικής βλάβης, ενώ φάνηκε πως τα αυξημένα επίπεδα στον ορό συσχετίζονταν με την εμφάνιση υποξυγοναιμίας²².

1.6 Απεικονιστικά ευρήματα

Η απεικόνιση αποτελεί ακρογωνιαίό λίθο στη διάγνωση της νόσου. Βασικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι η απλή ακτινογραφία θώρακος, η αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας και το υπερηχογράφημα πνευμόνων.

Η απλή ακτινογραφία θώρακος αποτελεί την πιο συνηθισμένη απεικονιστική τεχνική σε ασθενείς με πιθανή νόσο ή σε ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο κατά την αρχική διαχείριση. Παρα τη μειωμένη ευαισθησία της σε σχέση με την αξονική τομογραφία, δίνει χρήσιμες πληροφορίες για την προσβολή του αναπνευστικού. Ειδικότερα, μπορεί να απεικονίζονται ακτινοσκοιερές περιοχές με μορφολογία πύκνωσης, πολλαπλών διηθημάτων αλλά και με

δικτυοζώδες πρότυπο. Τα διηθήματα αυτά εντοπίζονται συνηθέστερα στα μέσα και κατώτερα πνευμονικά πεδία, με περιφερική κυρίως θέση στο πνευμονικό παρέγχυμα²³.

Η αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας είναι ικανή να απεικονίσει με μεγάλη ακρίβεια τη θέση των βλαβών, την έκταση των διηθημάτων καθώς και τις συνυπάρχουσες πιθανές θρομβώσεις των πνευμονικών αγγείων (πνευμονική εμβολή). Το συνηθέστερο εύρημα στην αξονική αποτελούν τα διηθήματα δίκην θαμβής υάλου, τα οποία ανευρίσκονται στο 50% των περιπτώσεων, ενώ στο 44% των ασθενών συνυπάρχουν και με πύκνωση²³. Τα ευρήματα αυτά πιθανότατα αντικατοπτρίζουν την παρουσία πνευμονικού οιδήματος και το σχηματισμό μεμβρανών υαλίνης στο παρέγχυμα-κυψελίδες²³. Μεμονωμένες πυκνώσεις ανευρίσκονται στο 24% των ασθενών αυτών, ενώ άλλα ευρήματα αποτελούν τα διατεταμένα πνευμονικά αγγεία, η πάχυνση μεσολοβιδίων διαφραγμάτων σε ποσοστό 60% και η πάχυνση του υπεζωκότα σε ποσοστό 42%²³. Χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου αποτελεί το πρότυπο «τρελού μωσαϊκού» (crazy paving pattern) το οποίο δημιουργείται από τα διηθήματα θαμβής υάλου και την πάχυνση των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων. Τα ευρήματα αυτά στο 79% των περιπτώσεων είναι αμφοτερόπλευρα και πολυεστιακά, με τάση ανάπτυξης στα κατώτερα πνευμονικά πεδία και στις πνευμονικές βάσεις²³. Θα πρέπει να σημειωθεί στο σημείο αυτό πως τα ευρήματα αυτά δεν είναι ειδικά για τη νόσο COVID-19, καθώς μπορεί να παρατηρηθούν και σε άλλες ιογενείς πνευμονίες. Η εμφάνιση πυκνώσεων εμφανίζει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ 9-13^{ης} ημέρας νόσου, ενώ η πλήρης αποδρομή των απεικονιστικών ευρημάτων μπορεί να διαρκέσει πολλές εβδομάδες ή ακόμα και μήνες²³. Στην αξονική ακόμη δύναται να παρατηρηθούν επασβεστώσεις, πλευριτικές συλλογές ετερόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες και διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου. Τέλος, η Ολλανδική εταιρεία ακτινολογίας θέσπισε ένα score ικανό να προβλέψει την πιθανότητα λοίμωξης από SARS-COV 2 ανάλογα με τα ευρήματα της αξονικής (CORADS score).

Θέση στη διαχείριση ασθενών με COVID-19 έχει και το υπερηχογράφημα πνευμόνων, το οποίο μετέχει περισσότερο στη λήψη αποφάσεων και στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου παρα στη διάγνωσή της. Στον υπέρηχο παρατηρούμε γραμμές Β, οι οποίες είναι υπερηχοϊκές γραμμές που ακτινοβολούν κάθετα από τον υπεζωκότα προς το πνευμονικό παρέγχυμα²³. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθούν υποηχοϊκές περιοχές του πνεύμονα, που αντιστοιχούν στις περιοχές πύκνωσης, με ή χωρίς αεροβρογχόγραμμα. Τέλος, οι πλευριτικές συλλογές μπορούν εύκολα να απεικονιστούν και να ποσοτικοποιηθούν με το υπερηχογράφημα.



Εικόνα 3 Αξονική τομογραφία θώρακος σε ασθενή με νόσο COVID-19²⁴. Παρατηρούμε τα διηθήματα δίκην θαμβής υάλου, εντοπιζόμενα στην περιφέρεια του παρεγχύματος

2 COVID-19 και Συννοσηρότητες

2.1 COVID-19 και παχυσαρκία

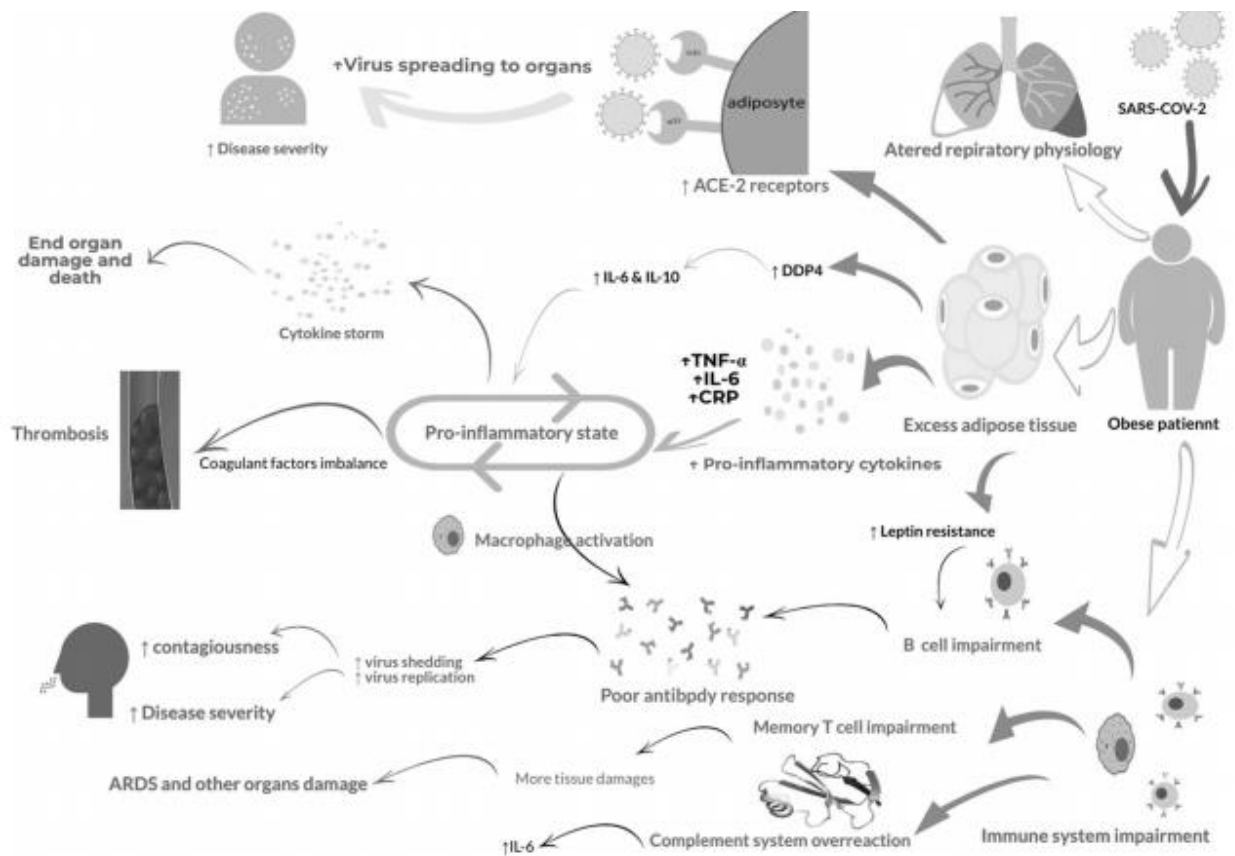
Η παχυσαρκία αποτελεί μάλιστα του σύγχρονου δυτικού κόσμου. Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας και τα τελευταία δεδομένα του 2016 το 39% των ενηλίκων παγκοσμίως είναι υπέρβαροι και το 13% ανήκει στην παχυσαρκία, απ αριθμώντας έτσι πάνω από 650 εκατομμύρια παχύσαρκους ανθρώπους παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον ορισμό που ο ίδιος προτείνει οι άνθρωποι κατατάσσονται σε 4 γενικές κατηγορίες με βάση το δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) όπως αυτός προκύπτει από τον τύπο: βάρος ασθενούς (kg)/ύψος ασθενούς (m)². Έτσι προκύπτουν οι εξής κατηγορίες: λιποβαρείς (BMI <18,5 kg/m²), φυσιολογικοί (BMI 18.5-24.9 kg/m²), υπέρβαροι (BMI 25-29.9 kg/m²) και παχύσαρκοι (BMI kg/m²). Η κατηγορία της παχυσαρκίας μπορεί περαιτέρω να διαχωριστεί σε 3 υποκατηγορίες (BMI 30-34.9, 35-39.9, >40 kg/m²) και χαρακτηρίζεται στις περιπτώσεις αυτές νοσογόνος λόγω της δραματικής αύξησης στη θνητότητα που τις συνοδεύει.

Από τα αρχικά στάδια της πανδημίας COVID-19 φάνηκε πως η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα επηρεάζοντας δυσμενώς την πρόγνωση. Πιο συγκεκριμένα, μια μεγάλη μελέτη κοορτής στο Ηνωμένο Βασίλειο, που περιελάμβανε 6.9 εκατομμύρια ασθενείς με COVID-19, παρατήρησε πως υπάρχει μη γραμμική σχέση μεταξύ BMI και εισαγωγής στο νοσοκομείο (καμπύλη σχήματος J)²⁵. Έδειξε ακόμη ότι υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ BMI και εισαγωγής στη ΜΕΘ²⁵. Ειδικότερα, η αύξηση του BMI πάνω από το 23 kg/m² συσχετίστηκε με αύξηση της εισαγωγής στο νοσοκομείο (HR 1.05), αύξηση της εισαγωγής στη ΜΕΘ (HR 1.10) και αύξηση του θανάτου (HR 1.04)²⁵. Για τους ασθενείς με BMI <23 kg/m² φάνηκε αύξηση την πιθανότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο και αύξηση της πιθανότητας για θάνατο, αλλά η συσχέτιση για τις εισαγωγές στη ΜΕΘ παρέμεινε γραμμική²⁵. Από την ίδια μελέτη προέκυψε επίσης πως η αύξηση του BMI αποτελεί παράγοντα κινδύνου για βαριά νόσηση ακόμα και στις περιπτώσεις που συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, χωρίς ωστόσο να επηρεάζεται η αύξηση αυτή στον κίνδυνο από το διαβήτη. Στην ίδια μελέτη φάνηκε πως τον κίνδυνο βαριάς νόσησης σε παχύσαρκους ασθενείς με COVID-19 ενισχύει το άρρεν φύλο και η μαύρη όπως και η ασιατική φυλή²⁵. Στην ίδια μελέτη τονίζεται πως εκτός από την άμεση σχέση παχυσαρκίας και COVID-19 που επιβαρύνει γραμμικά την εξέλιξη των ασθενών αυτών, αυτό μπορεί να οφείλεται και σε δυσκολίες στη διαχείριση των ασθενών αυτών όπως τεχνικές δυσκολίες στη διασωλήνωση ή στην αλλαγή θέσης και κινητοποίησής των.

Σε μια μετα-ανάλυση προσπάθησαν να διερευνηθούν τόσο οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στη βαρύτητα της νόσου, με παρόμοια αποτελέσματα, όσο και οι πιθανοί μηχανισμοί με τους

οποίους αυτό συμβαίνει. Αρχικά, στην επίδραση του αναπνευστικού συστήματος εμπλέκονται οι εναποθέσεις λίπους στο μεσοθωράκιο και την κοιλιακή χώρα²⁶. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της φυσιολογίας του θωρακικού κλωβού και ειδικότερα μειώνει την ελαστικότητα του θώρακα, περιορίζει τη διάταση των αναπνευστικών οδών, μειώνει την ικανότητα σύσπασης των αναπνευστικών μυών, προκαλώντας με αυτό τον τρόπο μιας μορφής περιοριστικής πνευμονοπάθειας²⁶. Οι αλλαγές αυτές στη φυσιολογία του αναπνευστικού καθιστά τα άτομα αυτά επιρρεπή σε πνευμονίες λόγω υποαερισμού, πνευμονική υπέρταση και κατ' επέκταση αύξηση του φόρτου της καρδιάς²⁶. Ακόμη, οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης λόγω μείωσης αερισμού των κατώτερων αναπνευστικών πεδίων, τα οποία έχουν και την πλουσιότερη αιμάτωση. Αυτό οφείλεται στο ότι η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα των ασθενών αυτών είναι κοντά στον υπολειπόμενο όγκο²⁶.

Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία επιδρά στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό συμβαίνει γιατί ο λιπώδης ιστός είναι ικανός να παράξει κυτταροκίνες και άλλες ουσίες όπως η IL-6, που επιδρούν και διαταράσσουν την ομοιοστασία του ανοσοποιητικού. Η συνεχής παραγωγή IL-6 στους παχύσαρκους οδηγεί σε απρόσφορη και διαρκή ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού με αποτέλεσμα να το διαταράσσει. Συνεπώς, σε λοίμωξη από SARS COV-2 αυτοί οι ασθενείς μεταπίπτουν ευκολότερα σε καταιγίδα κυτταροκινών με την εμφάνιση επιπλοκών²⁶. Η λεπτίνη, μια κυτταροκίνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό, επιδρά στην ωρίμανση των Β-λεμφοκυττάρων. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται αυξημένη αντίσταση στη δράση γεγονός που υποδηλώνει τη συμμετοχή της παχυσαρκίας στη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού²⁶. Ακόμη, η αυξημένη ενεργοποίηση του συμπληρώματος και τα αυξημένα επίπεδα DPP-4 στους ασθενείς αυτούς εξηγούν τη δυσλειτουργία της ενδογενούς ανοσίας²⁶. Τέλος στους πιθανούς μηχανισμούς, με τους οποίους η παχυσαρκία διαταράσσει την ομοιοστασία του ανοσοποιητικού, περιλαμβάνεται και η αυξημένη έκφραση υποδοχέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης-2 (ACE-2 receptors) από το σπλαχνικό λίπος²⁶. Οι υποδοχείς αυτοί όπως προαναφέρθηκε παίζουν βασικό ρόλο στην πρόσδεση και εξάπλωση του ιού στα κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος.



Εικόνα 4 Μηχανισμοί βαρύτητας νόσου COVID-19 σε παχύσαρκους ασθενείς²⁶

2.2 COVID-19 και αρτηριακή υπέρταση

Ως αρτηριακή υπέρταση ορίζεται η κατάσταση στην οποία η αρτηριακή πίεση υπερβαίνει τα 140 mmHg και τα 90 mmHg για τη συστολική και τη διαστολική πίεση αντίστοιχα. Ακολουθώντας τα πρότυπα της παχυσαρκίας, η υπέρταση αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης στους ασθενείς με πνευμονία από COVID-19.

Αρχικά από μια μετα-ανάλυση στην οποία εισήχθησαν περίπου 100.000 ασθενείς με COVID-19 φάνηκε πως το 37% των ασθενών με σοβαρή νόσηση από τον ιό εμφάνιζε υπέρταση έναντι 18% των ασθενών με ήπια νόσηση²⁷. Σε ότι αφορά τα ποσοστά αυτά ανάμεσα στους ασθενείς που κατέληξαν και σε αυτούς που επιβίωσαν ήταν 46% και 22% αντίστοιχα. Στο σύνολο η μελέτη έδειξε πως η υπέρταση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για βαριά νόσηση με 1.82 φορές αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή νόσηση και 2.17 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο από τη λοίμωξη. Περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων κατέδειξε πως το άρρεν φύλο εμφάνιζε μεγαλύτερο κίνδυνο για βαριά νόσηση, καθώς επίσης και η ηλικία με το

όριο των 60 ετών να αυξάνει σημαντικά τη θνητότητα²⁷. Στο σημείο αυτό να αναφέρουμε, πως στην πλειοψηφία των μελετών που παρατήρησαν τη συσχέτιση μεταξύ COVID-19 και υπέρτασης σε σχέση με τη βαρύτητα της νόσου, η υπέρταση τονίζεται πως αποτελεί παράγοντα κινδύνου σε συνδυασμό με την αύξηση της ηλικίας.

Αντικείμενο μελέτης αποτέλεσε και η χρήση αντιυπερτασικών κατά τη διάρκεια της νόσησης και συγκεκριμένα η χρήση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEi) και οι αναστολέων υποχέων αγγειοτενσίνης τύπου 1 (ARB's). Η υπόθεση αυτή προέκυψε από το γεγονός ότι ο ιός προσδένεται στα κύτταρα μέσω του υποδοχέα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης τύπου 2 (ACE2), και συνεπώς η χρήση αυτών των φαρμάκων θα μπορούσε να επηρεάσει δυσμενώς την έκβαση της νόσου. Ωστόσο, από μελέτες παρατήρησης προκύπτει ότι δεν υπάρχει τέτοιου είδους συσχέτιση μεταξύ χρήσης αυτών των φαρμάκων και δυσμενούς έκβασης της νόσου, ενώ μελέτες κοορτής στην Ιταλία και τις ΗΠΑ έδειξαν το ίδιο αποτέλεσμα²⁸. Τονίζεται στο σημείο αυτό ότι δεν υπάρχουν πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες πάνω σε αυτό το αντικείμενο.

Στους μηχανισμούς με τους οποίους η υπέρταση επηρεάζει δυσμενώς την έκβαση της νόσου φαίνεται να εμπλέκεται το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και η φυσιολογία του. Ειδικότερα, όπως είναι γνωστό η ρενίνη, η οποία παράγεται στο νεφρό μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτενσίνη 1, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη 2 μέσω του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Η αγγειοτενσίνη 2 στη συνέχεια προσδένεται στους υποδοχείς αγγειοτενσίνης 2 τύπου 1 με αποτέλεσμα να επάγει την αγγειοσύσπαση, την έκκριση αλδοστερόνης, τη συμπαθητική διέγερση και την επαγωγή της φλεγμονής μέσω επαγωγής παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης τύπου 2 (ACE2) μετατρέπει την αγγειοτενσίνη 1 σε αγγειοτενσίνη 1-9 και την αγγειοτενσίνη 2 σε αγγειοτενσίνη 1-7, οι οποίες επιφέρουν τα αντίθετα αποτελέσματα από τις αρχικές μορφές, δηλαδή προκαλούν αγγειοδιαστολή μέσω επαγωγής της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου και μείωση των φλεγμονωδών κυτταροκινών. Όπως αναφέρθηκε το ACE2 αποτελεί το βασικό μέσο εισόδου του ιού στα κύτταρα, κάτι το οποίο προκαλεί μείωση αυτών των υποδοχέων καθώς υφίστανται κατάλυση αμέσως μετά την ενδοκύττωσή τους, οδηγώντας έτσι σε μείωση του αριθμού τους και συνεπώς μείωση της δράσης του στο «αγγειοπροστατευτικό σκέλος» του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Τελικό, αποτέλεσμα είναι η επικράτηση των αγγειοσυσπαστικών ουσιών που οδηγούν ταυτόχρονα σε ενδοθηλιακή βλάβη, ενώ επιτείνουν με αυτό τον τρόπο τη βαρύτητα της νόσου και την εξέλιξη της καταγιάδας κυτταροκινών²⁹. Από την ίδια μελέτη προκύπτει παρόλα αυτά πως τα φάρμακα που επιδρούν σε αυτό τον άξονα δεν φαίνεται να επιδρούν στην έκβαση της βαρύτητας της νόσου.

2.3 Covid-19 και σακχαρώδης διαβήτης

Όπως είναι ήδη γνωστό ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί τη νοσηρή εκείνη κατάσταση κατά την οποία τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι πάνω από τα φυσιολογικά. Ακολουθώντας τα πρότυπα της υπέρτασης, ο διαβήτης ακολουθεί κατά κύριο λόγο το δυτικό και είναι υπεύθυνος για πληθώρα θανάτων παγκοσμίως. Οδεύοντας προς τη σχέση του με το νέο κορονοϊό, αξίζει να αναφέρουμε πως ήδη από παλιότερα είναι γνωστή η συσχέτιση του διαβήτη με ιογενείς πνευμονίες, όπως η γρίπη, ειδικά σε ηλικιωμένα άτομα³⁰.

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες έχει φανεί ότι και ο διαβήτης επηρεάζει δυσμενώς την πρόγνωση των ασθενών με COVID-19, ιδιαίτερα αυτούς που έχουν φτωχό έλεγχο του γλυκαιμικού τους προφίλ³¹. Σε μια άλλη μελέτη φάνηκε πως οι ασθενείς με διαβήτη ή υπεργλυκαιμία και νόσο από SARS COV-2 έχουν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για θάνατο (28.8%) σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα³². Επίσης από τις έως τώρα μελέτες φαίνεται ότι τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο αίμα συσχετίζονται αναλόγως με αυξημένη πιθανότητα για εισαγωγή στο νοσοκομείο, ενώ από άλλες μελέτες προκύπτει ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως προγνωστικό στοιχείο θνητότητας.

Στους πιθανούς μηχανισμούς που ο διαβήτης επιδρά στην εξέλιξη της νόσου COVID-19 εμπλέκονται ποικίλοι μηχανισμοί. Αρχικά, η υπεργλυκαιμία προάγει τον πολλαπλασιασμό και την εξάπλωση του ιού μέσα στο σώμα³³. Αυτό συμβαίνει γιατί μέσα στα μονοκύτταρα η υπεργλυκαιμία επάγει τον πολλαπλασιασμό του ιού, ενώ η γλυκόλυση διατηρεί αυτό τον πολλαπλασιασμό μέσω ενεργοποίησης των μιτοχονδρίων, παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) και ενεργοποίησης του ιστικού παράγοντα υποξίας 1 α. Επίσης, η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης, τα οποία επάγουν την παραγωγή ριζών οξυγόνου με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία της ενδογενούς ανοσίας και της ικανότητας της ανοσολογικής απάντησης των ασθενών αυτών³⁴. Πιο συγκεκριμένα, μειωμένη δραστηριότητα και αριθμός μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων παρατηρείται, αλλά και επηρεασμένη φαγοκυττάρωση από τα ουδετερόφιλα και αυξημένη ευαισθησία στην απόπτωση αυτών. Τα κύτταρα φονιάδες εμφανίζουν αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών, ενώ είναι ευαίσθητα σε απόπτωση³⁴. Τα λεμφοκύτταρα έχοντας βασικό ρόλο στην αντιμετώπιση ιογενών λοιμώξεων, εμφανίζουν μειωμένο ρυθμό πολλαπλασιασμού και μια συνεχή παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών διατηρώντας έτσι μια διαρκή κατάσταση φλεγμονής στους διαβητικούς³⁴. Τα Β-λεμφοκύτταρα επίσης εμφανίζουν μειωμένη παραγωγή ιντερλευκίνης 10, η οποία δρα καταστέλλοντας τη φλεγμονή, καθώς και μειωμένη ικανότητα

παραγωγής αντισωμάτων³⁴. Η διαρκής αυτή παρουσία φλεγμονής σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι εύκολο να εξηγήσει με βάση αυτά που αναφέρθηκαν προηγουμένως γιατί εμφανίζουν ευκολότερα καταιγίδα κυτταροκινών και σε μεγαλύτερη βαρύτητα από τους νορμογλυκαιμικούς ασθενείς.

Σε ότι αφορά το διαβήτη και τη λοίμωξη από το νέο κορονοϊό ενδιαφέρουν δεν παρουσιάζει μόνο η αρνητική επίδραση του διαβήτη στην πρόγνωση της λοίμωξης, αλλά και η διαβητογόνος δράση που παρουσιάζει ο ιός. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε αυξημένη εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 σε νέα κατά τη διάρκεια της νόσησης ή μετά από αυτή³⁴. Επιπρόσθετα, ανευρέθησαν στον ορό αυτοαντισώματα έναντι των β-κυττάρων του παγκρέατος και ταυτόχρονα από τις εργαστηριακές εξετάσεις υπήρχαν σημεία υπερπαγκρεατίτιδας (αμυλάση, τριγλυκερίδια). Για το φαινόμενο αυτό έχει ενοχοποιηθεί η άμεση δράση του ιού στα παγκρεατικά κύτταρα της ενδοκρινούς μοίρας, μέσω πρόσδεσης αυτού στην επιφάνεια τους με τον υποδοχέα ACE2, με αποτέλεσμα τη μείωση στην επαγόμενη από τη γλυκόζη παραγωγή ινσουλίνης και την καταστροφή τους³⁴. Στο φαινόμενο αυτό αποδόθηκε και η διαταραχή ελέγχου του γλυκαιμικού δείκτη που παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς με τη λοίμωξη αυτή, ανεξαρτήτως του ιστορικού τους.

2.4 COVID-19 και Καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια έχει αποδειχθεί επίσης ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για βαριά νόσηση και κακό προγνωστικό δείκτη στην εξέλιξη της νόσου COVID-19. Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας μεταξύ των νοσούντων είναι 3.3-21%, ενώ σε μια μελέτη στις ΗΠΑ αυτή η επίπτωση ήταν 10.1% μεταξύ 3000 ασθενών³⁵.

Σύμφωνα με τις ίδιες μελέτες, οι ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας και νόσο από κορονοϊό ήταν σε αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν κάποιο οξύ σύμβαμα από την καρδιά όπως αυτό αντικατοπτρίζονταν από τα επίπεδα τροπονίνης στο αίμα, ενώ επίσης εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο και βαριάς νόσησης³⁵. Επιπρόσθετα, σε μια μεγάλη μελέτη κοορτής προέκυψε ότι η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούσε τον πιο σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα για εισαγωγή στο νοσοκομείο (OR 4.43, $p < 0.001$) και για βαριά νόσηση (OR 1.9, $p < 0.001$)³⁵. Ακόμη, από μελέτες ασθενών που νοσούσαν και από τις 2 ασθένειες και εισήχθησαν στο νοσοκομείο φάνηκε πως η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εισαγωγή σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό και αυξημένη θνητότητα, χωρίς ωστόσο αυτό να εξαρτάται απόλυτα από την τιμή του κλάσματος εξωθήσεως στην αριστερή κοιλιά³⁶. Από μια παρόμοια μελέτη στην Ιταλία, εκτός του ότι επιβεβαιώθηκε ο ρόλος της καρδιακής ανεπάρκειας ως παράγοντα κινδύνου στη νόσο

COVID-19 για αυξημένη θνητότητα και πιθανότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο, φάνηκε επιπρόσθετα πως οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν και αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση επιπλοκών ενδονοσοκομειακά όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και πολυοργανική ανεπάρκεια³⁵. Οι νοσούντες από καρδιακή ανεπάρκεια εμφάνιζαν ακόμη και περισσότερες ημέρες νοσηλείας σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ανεπάρκεια (8 ημέρες έναντι 6 ημέρες, $p<0.001$)³⁶. Στην ίδια μελέτη ανάμεσα στις 2 ομάδες ασθενών υπήρξε αυξημένος κίνδυνος για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στους καρδιοπαθείς (22.8% έναντι 11.9%, $p<0.001$) και αυξημένη θνητότητα (40% έναντι 24.9%, $p<0.001$)³⁶, χωρίς τα ποσοστά αυτά να επηρεάζονται από το κλάσμα εξώθησης.

Η δυσμενής αυτή έκβαση των ασθενών αυτών φαίνεται να οφείλεται κατά κύριο λόγο στις επιδράσεις του ιού στο καρδιαγγειακό μέσω της υπέρμετρης φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού. Η παραγωγή κυτταροκινών που παρατηρούμε στη νόσο COVID-19 έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ιξώδους του αίματος και της πηκτικότητας του, την ενδοθηλιακή βλάβη και την προαγωγή ηλεκτρολυτικών διαταραχών και αιμοδυναμικής αστάθειας³⁷. Επιπρόσθετα, η καταιγίδα κυτταροκινών στη νόσο μπορούν να επιφέρουν μια μυοκαρδιοκαρδιοπάθεια επαγόμενη από stress και η οποία οδηγεί στην απορρύθμιση της ήδη υπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας. Η συμμετοχή του αναπνευστικού στη νόσο φαίνεται επίσης να επιδεινώνει την ήδη προβληματική μυοκαρδιακή λειτουργία, καθώς υπάρχει αναντιστοιχία μεταξύ προσφερόμενου οξυγόνου και καταναλούμενου από την καρδιά. Η πνευμονία από COVID-19 δημιουργεί ακόμη πνευμονική υπέρταση αυξάνοντας έτσι σημαντικά το προφόρτιο της δεξιάς κοιλίας.³⁷

Συμπερασματικά, η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου στους ασθενείς που επιφορτίζονται με λοίμωξη από SARS-COV-2.

2.5 COVID-19 και Αναπνευστικά προβλήματα (ΧΑΠ-Άσθμα)

Σημαντικές συννοσηρότητες στους ασθενείς που πάσχουν από COVID-19 είναι και τα χρόνια αναπνευστικά προβλήματα όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια- ΧΑΠ και το χρόνια άσθμα.

Αναφορικά με τη ΧΑΠ, φαίνεται από μελέτες πως αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για βαριά νόσηση και κακή πρόγνωση. Πιο συγκεκριμένα, μια μεγάλη συστηματική ανασκόπηση παρατήρησε πως οι ασθενείς με ΧΑΠ και λοίμωξη από το νέο κορονοϊό εμφάνιζαν αυξημένη πιθανότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο-νοσηλείας (OR 4.23), εισαγωγής

στη ΜΕΘ (OR 1.35) και θανάτου (OR 2.47)³⁸, χωρίς ωστόσο να μελετά την πιθανότητα διασωλήνωσης στους ασθενείς αυτούς. Ωστόσο, μεταξύ των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν υπήρξε μεγάλη ετερογένεια με αποτέλεσμα να υπάρχει αμφιβολία για το κατά πόσο η ΧΑΠ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για δυσμενή πρόγνωση στη νόσο. Για παράδειγμα, μια μεγάλη μετα-ανάλυση στην Κορέα έδειξε πως οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από SARS COV-2, χωρίς ωστόσο να παρατηρείται ουσιαστική αύξηση στην πρόγνωση δυσμενούς έκβασης των ασθενών αυτών³⁹. Οι συγγραφείς αποδίδουν τη διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων στη μεγάλη ετερογένεια τόσο των εκάστοτε υπο μελέτη πληθυσμών όσο και στην ετερογένεια που εμφανίζει ο φαινότυπος της νόσου. Σε μια άλλη μετα-ανάλυση φάνηκε πως οι ασθενείς με ιστορικό ΧΑΠ που νοσούν από COVID-19 διατρέχουν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για δυσμενή εξέλιξη της νόσου-βαριά νόσηση και για θάνατο⁴⁰ (HR 3.63 και 3.18 αντίστοιχα).

Σε ότι αφορά το άσθμα, είναι γνωστό ότι η νόσος προκαλεί φλεγμονή των μικρών αεραγωγών των πνευμόνων επιβαρύνοντας έτσι την αναπνευστική λειτουργία. Αρχικά, υπήρξε αρκετό ενδιαφέρον στη διερεύνηση της επιβάρυνσης της νόσου COVID-19. Τελικά, όπως αποδεικνύεται από διάφορες μελέτες, το άσθμα δε φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα για βαριά νόσηση και δυσμενή έκβαση, ενώ φαίνεται πως η χρήση από του στόματος β2 διεγερτών αυξάνει σημαντικά το κόστος νοσηλείας στους ασθενείς αυτούς⁴¹.

2.6 COVID-19 και Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) αποτελεί έναν σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για δυσμενή έκβαση στους ασθενείς με COVID-19.

Σύμφωνα με μια μεγάλη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί σημαντικό παράγοντα αυξάνοντας την πιθανότητα θανάτου στους νοσούντες³¹. Ειδικότερα, οι ερευνητές διαχώρισαν την ομάδα νεφροπαθών ασθενών περαιτέρω σε 3 υποκατηγορίες με βάση το GFR (30-60 ml/min/1.73 m², <30 ml/min/1.73 m², αιμοκάθαρση), προσπαθώντας με αυτό τον τρόπο να αποδείξουν αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ προόδου της νόσου και ακόμα δυσμενέστερης έκβασης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει ανάλογη αύξηση του σχετικού κινδύνου για θάνατο στα βαρύτερα στάδια της νόσου³¹.

Στους πιθανούς μηχανισμούς που αυτό επιδρά στην έκβαση της νόσου εμπλέκονται μηχανισμοί, οι οποίοι αναλύθηκαν προηγουμένως, όπως η καταιγίδα κυτταροκινών και η δράση τους στο νεφρό, η διαταραχή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που εμπλέκει άμεσα τη λειτουργία του νεφρού, την έκφραση υποδοχέων ACE2 στα

ποδοκύτταρα του νεφρικού σπειράματος αλλά και στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, η επιβάρυνση του καρδιαγγειακού (καρδιάς κυρίως).

3 Αντιμετώπιση της νόσου

3.1 Γενικά στοιχεία αντιμετώπισης

Κατά την πρώτη επαφή του προσωπικό με ασθενή που νοσεί από COVID-19 στο τμήμα επειγόντων περιστατικών θα πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό και να γίνεται μέτρηση των ζωτικών σημείων. Από το ιατρικό ιστορικό μπορούμε να αντλήσουμε πληροφορίες ως προς τη διάρκεια συμπτωμάτων, τη συνύπαρξη ή όχι παραγόντων κινδύνου όπως αυτοί προκύπτουν από τις συννοσηρότητες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, πιθανές αλλεργίες. Από τη μέτρηση ζωτικών θα πρέπει να δούμε την αρτηριακή πίεση, τον κορεσμό οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα μέσω παλμικής οξυμετρίας (SpO₂), τη θερμοκρασία του ασθενούς και τον αριθμό των σφύξεων και των αναπνοών. Αυτά τα σημεία αντικατοπτρίζουν εν μέρει την κατάσταση του ασθενούς και μας δίνουν έμμεσες πληροφορίες για βαριά νόσηση ή όχι.

Στη συνέχεια, θα πρέπει να γίνεται πλήρης εξέταση του ασθενούς για συμπτώματα και σημεία της νόσου ή των επιπλοκών της, διατηρώντας πάντα κατά νου ότι η νόσος μπορεί να μην προβάλλει με προεξάρχοντα συμπτώματα από το αναπνευστικό, αλλά και από άλλα συστήματα. Θα πρέπει να γίνεται ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας για τον αποκλεισμό οξέων καρδιακών συμβαμάτων όπως αναφέρθηκε προηγουμένως και να λαμβάνεται ένας πλήρης εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος, βιοχημικό πάνελ (LDH, CRP, Urea, Creatinine, CPK, Glucose, K, Na, φερριτίνη, AST, ALT) και ένας πλήρης έλεγχος ηπατικού μηχανισμού (χρόνος προθρομβίνης, χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, D-Dimers, INR) και τεστ τροπονίνης. Επιπρόσθετα, χρήσιμη είναι η λήψη αρτηριακού αίματος για διενέργεια αερίων αίματος στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχουν ενδείξεις υποξυγοναιμίας από το παλμικό οξύμετρο. Από τα αέρια αίματος πέρα από τον κορεσμό οξυγόνου, θα πρέπει να υπολογιστεί ο λόγος pO₂/FiO₂, δηλαδή η μερική πίεση οξυγόνου στο αίμα προς την περιεκτικότητα του αέρα σε οξυγόνο, καθώς τιμές <300 υποδηλώνουν βαριά νόσηση και τιμές <200 υποδηλώνουν την παρουσία συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας- ARDS.

Συνεχίζοντας, ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε απλή ακτινογραφία θώρακος με σκοπό την αξιολόγηση της έκτασης της πνευμονικής βλάβης. Παρα το ότι η ακτινογραφία παρέχει αδρές πληροφορίες για την κατάσταση των πνευμόνων αποτελεί βασικό εργαλείο λόγω μικρού χρόνου διενέργειας και χαμηλού κόστους. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου η απλή ακτινογραφία είναι μη διαγνωστική ή χρειαζόμαστε περισσότερες πληροφορίες για την αναπνευστική συμμετοχή μπορούμε να προχωρήσουμε στη διενέργεια αξονικής τομογραφίας θώρακα με ή χωρίς σκιαγραφικό μέσο ανάλογα με την κλινική υποψία για ύπαρξη ή όχι

πνευμονικής εμβολής. Από την αξονική παρατηρούμε ευρήματα όπως αυτά που αναφέρθηκαν και κατά κύριο λόγο αμφοτερόπλευρα διηθήματα δίκην θαμβής υάλου, για τα οποία θα πρέπει να υπολογιστεί η έκταση κατάληψης του παρεγχύματος, που αποτελεί δείκτη βαρύτητας νόσησης.

Στο σημείο αυτό να αναφερθεί πως η πλειοψηφία των ασθενών δεν χρειάζεται εισαγωγή στο νοσοκομείο καθώς εμφανίζει ήπια συμπτωματολογία που δε χρήζει νοσηλείας. Οι ασθενείς που εμφανίζουν υποξυγοναιμία θα πρέπει να λαμβάνουν οξυγόνο μέσω ρινικής κάνουλας ή απλής μάσκας οξυγόνου, ενώ για τις βαρύτερες περιπτώσεις που τα μέσα αυτά ανεπαρκούν μπορούν να χρησιμοποιηθούν μάσκες Venturi και μάσκες με ασκό.

Οι ασθενείς που τελικά θα εισαχθούν στο νοσοκομείο καταλήγουν σε απλές κλινικές Covid, οι οποίες είναι εξοπλισμένες με εργαλεία αναπνευστικής υποστήριξης και παροχής οξυγόνου. Οι κλινικές αυτές είναι ειδικά διαμορφωμένες ώστε να περιορίζεται η διασπορά του ιού (όπως για παράδειγμα με θαλάμους αρνητικής πίεσης) και το προσωπικό εισέρχεται με μέτρα ατομικής προστασίας όπως στολές, γάντια, ποδονάρια, μάσκες υψηλής αναπνευστικής προστασίας FFP2-3, KN-95, προσωπίδες και άλλα.

Σύμφωνα με τα πρωτόκολλα του ΕΟΔΥ στη χώρα μας η αντιμετώπιση των ασθενών διαχωρίζεται ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου όπως αυτή εκτιμάται στα επείγοντα. Έτσι, χαμηλού κινδύνου θεωρούνται όλοι οι ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί ή συμπτωματικοί χωρίς κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα και με SpO₂ >94%. Στη μέτρια βαρύτητα ανήκουν οι ασθενείς με κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα και SpO₂ >94%. Στην κατηγορία ασθενών με σοβαρή νόσηση ανήκουν όσοι έχουν ευρήματα πνευμονίας και τουλάχιστον ένα από: SpO₂ <94%, pO₂/FiO₂ <300, αριθμό αναπνοών >30/λεπτό, διηθήματα >50% του παρεγχύματος των πνευμόνων. Σε κρίσιμη κατάσταση βρίσκονται οι ασθενείς που εμφανίζουν ARDS, σήψη ή/και σηπτικό shock⁴².

Στους νοσηλευόμενους ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια χορηγείται συμπληρωματικά οξυγόνο, ενώ απαιτείται στενή παρακολούθηση για το ενδεχόμενο επιδείνωσης και εισαγωγής σε μηχανικό αερισμό, επεμβατικό ή μη. Για την αντιμετώπιση της αναπνευστικής δυσχέρειας έχει προταθεί από τον ΕΟΔΥ θεραπευτικός αλγόριθμος, ο οποίος προτείνεται να ακολουθείται.

Θα πρέπει σε όλους τους ασθενείς να γίνεται αναπλήρωση των υγρών με ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς που εμφανίζουν πυρετό και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αφυδάτωσης. Επίσης, ο πυρετός θα πρέπει να αντιμετωπίζεται απλά αντιπυρετικά και προτείνεται η χορήγηση παρακεταμόλης.

Σε ότι αφορά τη φαρμακευτική θεραπεία, αυτή περιλαμβάνει πολλαπλά σχήματα και φάρμακα τα οποία αποτελούν αντικείμενο διαρκούς μελέτης. Σύμφωνα με τα πρωτόκολλα του ΕΟΔΥ, αρχικά προτείνεται η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε όλους τους ασθενείς που χρειάζονται συμπληρωματικά οξυγόνο, ενώ για αυτούς που δε χρειάζονται προτείνεται η χορήγηση επι αυξημένου κινδύνου επιδείνωσης⁴². Αυτό δικαιολογείται από την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους ασθενείς αυτούς.

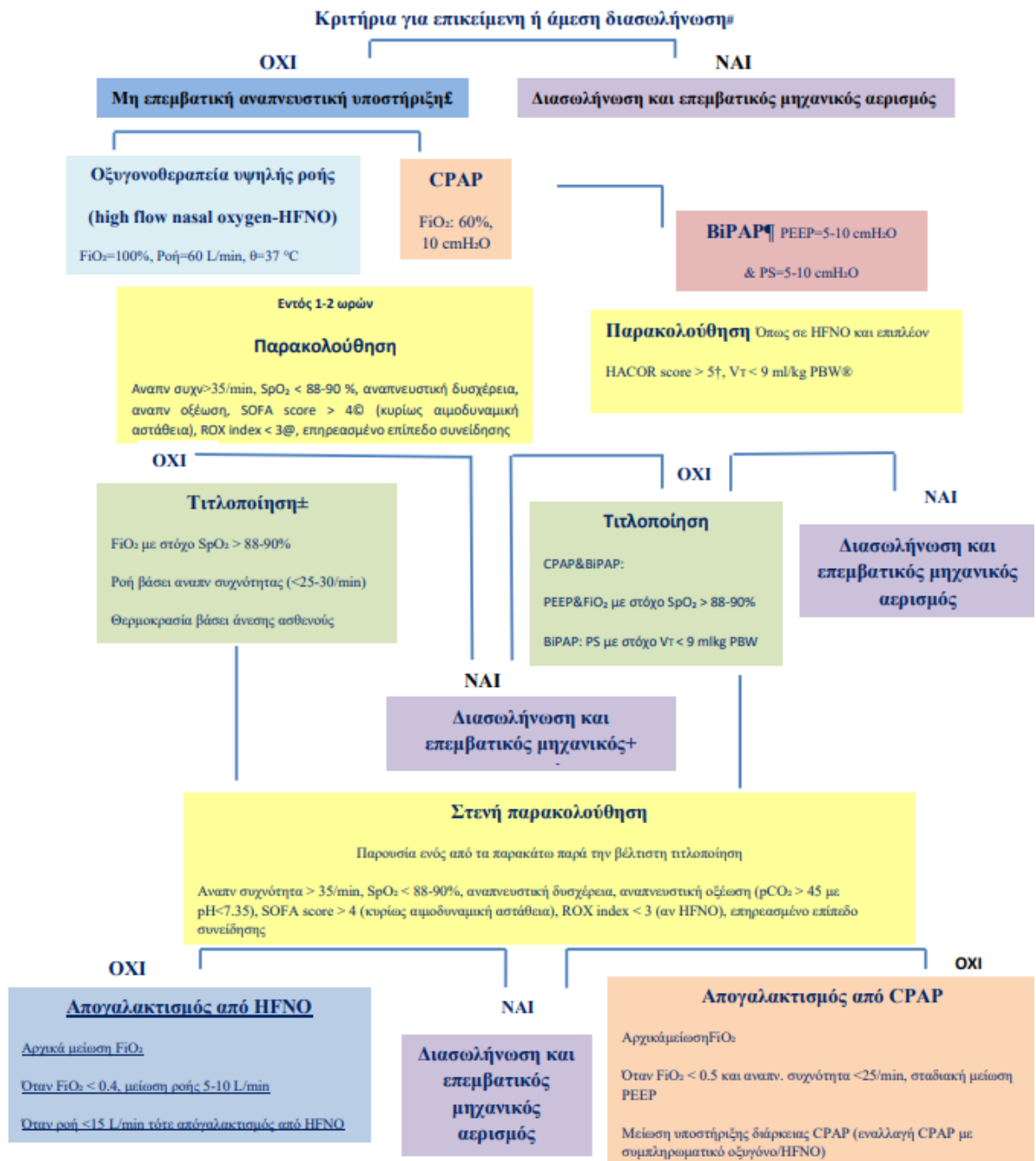
Επιπρόσθετα, προτείνεται σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς που χρήζουν οξυγονοθεραπείας η χορήγηση δεξαμεθαζόνης και ρεμδεσιβίρης. Τέλος, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και πάντα με γνώμονα την εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών προτείνεται η χορήγηση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων όπως: anakinra (αναστολέας ιντερλευκίνης 1), tocilizumab και sarilumab (μονοκλωνικά αντισώματα που δρουν αναστέλλοντας τον υποδοχέα ιντερλευκίνης 6), baricitinib και roxutininib (αναστολείς κινάσης Janus)⁴². Οι παράγοντες αυτοί αφενός προορίζονται για βαρύτερες περιπτώσεις που απαιτούν υψηλά μίγματα οξυγόνου ή/και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, αφετέρου στοχεύουν στην κατάλυση της καταγίδας κυτταροκινών διακόπτοντας τη δράση των βασικών μεσολαβητών της⁴². Στα κριτήρια βαριάς νόσηση για τη λήψη των παραγόντων αυτών περιλαμβάνονται: SpO₂ <90%, >30 αναπνοές/λεπτό, σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας (χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, αδυναμία εκφοράς πλήρων προτάσεων) ή/και εκτεταμένα διηθήματα (>50%) στην απεικόνιση ή/και συνδυασμός εργαστηριακών (λεμφοπενία, αύξηση CRP, αύξηση φερριτίνης)

Κομμάτι της αντιμετώπισης των ασθενών αυτών αποτελεί και η αντιβιοτική αγωγή, η οποία δε σκοπεύει στην καταπολέμηση του ιού αλλά στην χημειοπροφύλαξη από βακτηριακή επιμόλυνση.⁴²

Πρόσφατα στη θεραπεία της νόσου εισήχθησαν και τα μονοκλωνικά αντισώματα bamlanivimab και casirivimab+imdevimab. Τα αντισώματα αυτά είναι ειδικά και στοχεύουν πρωτείνες του ιού και συγκεκριμένα έναντι της πρωτεΐνης S του ιού, ενώ χορηγούνται σε ήπιας ή μέτριας βαρύτητας περιστατικά που δεν εισήχθησαν στο νοσοκομείο και έχουν παράγοντες κινδύνου⁴².

Επί $SpO_2 < 92\%$ ή/και σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας*: χορήγηση και τιτλοποίηση συμπληρωματικού οξυγόνου με στόχο $SpO_2 > 94\%$ και αναπνευστική συχνότητα $< 30/min$

Αν $SpO_2 < 90\%$ με ροή οξυγόνου 6-12 lt/min με μάσκα μη επανεισπνοής



Εικόνα 5 Αλγόριθμος αντιμετώπισης αναπνευστικής δυσχέρειας σε ασθενείς με νόσο COVID-19⁴

3.2 Ρεμδεσιβίρη

Η ρεμδεσιβίρη αποτελεί ένα προφάρμακο, και ειδικότερα νουκλεοτιδικό ανάλογο, το οποίο δρα αναστέλλοντας την RNA εξαρτώμενη RNA πολυμεράση του SARS COV-2. Για το λόγο αυτό αποτελεί κομμάτι της θεραπείας της νόσου με διαφορεόμενα όπως θα δούμε αποτελέσματα στη συνέχεια.

Σύμφωνα με μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο NEJM, η ρεμδεσιβίρη φάνηκε ανώτερη σε σύγκριση με το placebo όταν αυτή χορηγήθηκε σε νοσηλεύόμενους ασθενείς με COVID-19. Ειδικότερα, κατάφερε να μειώσει το χρόνο ανάρρωσης των ασθενών σε 10 ημέρες, έναντι 15 ημέρες του placebo⁴³, χωρίς ωστόσο να φαίνεται πως μειώνει σημαντικά τους θανάτους από τη νόσο. Επίσης, σε σχέση με τα δοσολογικά σχήματα χορήγησης που μελετήθηκαν, φάνηκε πως η χορήγηση για 5 ημέρες σε αντίθεση με τη χορήγηση 10 ημερών επιφέρει καλύτερη κλινική κατάσταση 11 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής⁴⁴. Ακόμη, από μελέτη στην Κίνα τονίζεται πως παίζει ρόλο η χρονική στιγμή έναρξης θεραπείας σε σχέση με το χρόνο που έχει παρέλθει από την έναρξη των συμπτωμάτων και αυτό φάνηκε από το πιθανό όφελος ασθενών στην ανάρρωση όταν αυτό το χρονικό διάστημα ήταν μικρότερο από 10 ημέρες⁴⁵.

Στον αντίποδα, μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι υπάρχει μικρή ή και καθόλου επίπτωση στη διάρκεια νοσηλείας, στην πιθανότητα θανάτου και εισαγωγής σε μηχανικό αερισμό⁴⁶. Προς την ίδια κατεύθυνση υποδεικνύει και η μελέτη DISCOVERY, η οποία έδειξε πως δεν υπήρχε κανένα όφελος από τη χορήγηση ρεμδεσιβίρης σε νοσηλεύόμενους, ασθενείς που απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο και σε ασθενείς που είναι συμπτωματικοί για περισσότερες από 7 ημέρες⁴⁷. Με αυτό τον τρόπο έδωσε κίνητρο για νέες μελέτες πάνω στο ορθό χρονικό πλαίσιο στο οποίο θα πρέπει να γίνεται η έναρξη της χορήγησης. Νεότερα δεδομένα, που αφορούν αυτό το θέμα, δείχνουν το όφελος της ρεμδεσιβίρης σε ασθενείς που νοσούν ήπια και έχουν τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα έδειξε ότι υπάρχει 87% μείωση του κινδύνου για εισαγωγή στο νοσοκομείο και θάνατο σε μη νοσηλεύόμενους ασθενείς που πληρούσαν τα παραπάνω χαρακτηριστικά και έλαβαν ένα τριήμερο σχήμα ενδοφλέβιας ρεμδεσιβίρης⁴⁸.

3.3 Χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (NIV)

Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός (non-invasive ventilation/NIV) αποτελεί μέθοδο υποστήριξης του αναπνευστικού συστήματος χωρίς την ανάγκη καταστολής και

διασωλήνωσης. Αποτελείται από το CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) και το BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure).

CPAP είναι ένα μοντέλο αερισμού κατά το οποίο ασκείται στους αεραγωγούς συνεχείς και σταθερή θετική πίεση, ενώ κατά το BiPAP αυτή η θετική πίεση ασκείται σε 2 επίπεδα τα οποία είναι το εισπνευστικό και το εκπνευστικό.

Για τη χρήση του απαιτείται αναπνευστήρας και κλειστό κύκλωμα το οποίο καταλήγει σε μια μάσκα που εφαρμόζει αεροστεγώς στο πρόσωπο του ασθενούς. Οι μάσκες αυτές μπορεί να είναι ολοπροσωπικές, στοματορινικές, ρινικές, αλλά και ολόκληρα κράνη που εσωκλείουν την κεφαλή. Επιπρόσθετα, κατά τη χρήση δίδεται ταυτόχρονα η δυνατότητα χορήγησης συμπληρωματικού οξυγόνου σε μίγμα το οποίο επιλέγει ο ιατρός από το μηχάνημα. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη χρήση τους αποτελεί η αυτόματη αναπνοή του ασθενούς και η απουσία πνευμοθώρακα.

Το CPAP λειτουργεί όπως είπαμε παραδίδοντας μια συνεχή ροή οξυγόνου σε μια προκαθορισμένη πίεση, η οποία δε μεταβάλλεται με τις αναπνευστικές φάσεις. Σκοπός αυτής της τελοεκπνευστικής πίεσης που δημιουργείται (PEEP) είναι να διατηρήσει τις κυψελίδες ανοιχτές αποτρέποντας τη σύμπτωσή τους και ταυτόχρονα να τις διατείνει μετριάζοντας έτσι τις διαταραχές οξυγόνωσης που οφείλονται σε μεγάλη απόσταση κυψελίδας και αγγείων που την περιβάλλει. Το BiPAP λειτουργεί παραδίδοντας τη ροή οξυγόνου σε 2 φάσεις. Η πρώτη φάση είναι η εισπνευστική όπου αυξάνεται η πίεση εισπνοής με σκοπό να επιτευχθούν μεγαλύτεροι αναπνεόμενοι όγκοι (προσφέροντας μεγαλύτερο όφελος σε ασθενείς που αναπνέουν σε ήδη μεγάλους όγκους όπως στη ΧΑΠ). Κατά τη φάση αυτή μπορεί να προκαθοριστεί ο χρόνος έως το μέγιστο της εισπνευστικής περιόδου, έτσι ώστε να αποφευχθεί η απότομη διάταση ή υπερδιάταση των πνευμόνων και συνεπώς το ογκότραυμα, αλλά και το βαρότραυμα. Δε θα πρέπει να ξεχνάμε άλλωστε πως οι ασθενείς με COVID-19 έχουν μειωμένη ενδοτικότητα πνευμόνων λόγω της νόσου, οπότε είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε τέτοιου είδους επιπλοκές.

Σχετικά με τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση του NIV σε ασθενείς με κορονοϊό, θα πρέπει αρχικά να αναφερθεί πως η παγκόσμια βιβλιογραφία δεν ακολουθεί σαφείς και κοινές οδηγίες για τη χρήση του με αποτέλεσμα να καθίσταται αφενός δυσχερής η μελέτη για τα οφέλη και τους κινδύνους, που έχει, αφετέρου ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα αποτελώντας ερευνητικό αντικείμενο. Ωστόσο, φαίνεται πως η χρήση του NIV μπορεί να προσφέρει στην αντιμετώπιση του ARDS από COVID-19, σε ορισμένες περιπτώσεις μάλιστα δείχνει να μειώνει την πιθανότητα διασωλήνωσης κατά 50%^{49,50}. Επιπρόσθετα, μελέτες συσχετίζουν τη βελτίωση και αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω COVID-19 με τη χρήση NIV και προτείνουν ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αποτυχία αυτού τη

δευτερογενή βακτηριακή επιλοίμωξη⁵¹. Τέλος, θα πρέπει να τονιστεί ότι ακόμα και αν εφαρμόζονται τεχνικές μη επεμβατικού αερισμού εντός ή/και εκτός ΜΕΘ, αυτό απαιτεί στενή παρακολούθηση για αποτυχία του NIV, διότι η καθυστέρηση της διασωλήνωσης έχει συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά θανάτου σε νοσηλευόμενους ασθενείς⁵².

Σε συνέχεια της αναπνευστικής υποστήριξης των ασθενών αυτών περιλαμβάνεται η αντιμετώπιση και εισαγωγή σε μηχανικό αερισμό ή επί αποτυχίας αυτού ακόμα και σε εξωσωματική οξυγόνωση μέσω μεμβράνης (extracorporeal membrane oxygenation-ECMO). Ωστόσο η αντιμετώπιση του ARDS στη συγκεκριμένη νόσο είναι πολύπλοκη και αποτελεί αντικείμενο συνεχούς μελέτης, με αποτέλεσμα να μην είναι εύκολη η ανάλυσή τους στα πλαίσια αυτής της μελέτης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας αναδρομικής μελέτης παρατήρησης είναι να συσχετίσει τη διάρκεια νοσηλείας (σε ημέρες) με παράγοντες κινδύνου όπως παχυσαρκία, ΑΥ, ΣΔ, ΚΑ, ΒΑ, ΧΑΠ, καθώς και το αν παρατηρείται βελτίωση στους ασθενείς που έλαβαν ρεμδεσιβίρη σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν. Επιπρόσθετα, για τη βαρύτητα της νόσου θα χρησιμοποιηθεί και η τιμή φερριτίνης στο αίμα, η οποία θα συσχετιστεί με τις ημέρες νοσηλείας. Ακόμη, θα εξεταστεί η συσχέτιση μεταξύ των προαναφερθέντων παραγόντων και την εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Ερώτημα αποτελεί επίσης και η συσχέτιση του θανάτου με την ηλικία, την τιμή φερριτίνης στην εισαγωγή και τη διάρκεια νοσηλείας. Επίσης, θα παρατηρήσουμε την επίδραση της ηλικίας στη διάρκεια νοσηλείας, αλλά και στην εισαγωγή σε ΜΕΘ. Πιο αναλυτικά θα εξεταστούν οι παρακάτω συσχετίσεις: ηλικία-διάρκεια νοσηλείας, BMI-διάρκεια νοσηλείας, λήψη ρεμδεσιβίρης-διάρκεια νοσηλείας, χρήση NIV-διάρκεια νοσηλείας, BMI-εισαγωγή σε ΜΕΘ, ύπαρξη παραγόντων κινδύνου (ΑΥ, ΧΑΠ, ΣΔ, ΚΑ, ΒΑ)-διάρκεια νοσηλείας, λήψη ρεμδεσιβίρης-εισαγωγή σε ΜΕΘ, τιμή φερριτίνης-διάρκεια νοσηλείας, τιμή φερριτίνης-εισαγωγή σε ΜΕΘ. Τέλος, θα παρατηρήσουμε την πιθανή εξαγωγή συμπερασμάτων από την πολυπαραγοντική ανάλυση των ανωτέρω σε σχέση με τη διάρκεια νοσηλείας και την εισαγωγή ή όχι στη ΜΕΘ.

4.2 Μεθοδολογία έρευνας

Αρχικά, επιλέξαμε το δείγμα ασθενών με COVID-19 σε ένα διάστημα 6 εβδομάδων (1/11/20-13/12/20) σε δύο κλινικές (Α+Β' Παθολογική) του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, οι οποίες λειτουργούσαν ως κλινικές Covid. Από τον εκάστοτε ασθενή έγινε εξαγωγή των εξής δεδομένων: ηλικία, φύλο, βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος (BMI), διάρκεια νοσηλείας, ατομικό ιστορικό, λήψη ρεμδεσιβίρης, μεταφορά σε ΜΕΘ. Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη: 1) ηλικία >18 ετών, 2) επιβεβαιωμένη λοίμωξη COVID με μέθοδο PCR για την ανίχνευση SARS COV-2, 3) διάρκεια νοσηλείας τουλάχιστον για 24 ώρες. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη: 1) ο ασθενής να εξέλθει οικειοθελώς από το νοσοκομείο, 2) άτομα με συγγενή νοσήματα μεταβολισμού της φερριτίνης π.χ. αιμοχρωμάτωση, 3) ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, 4) ασθενείς που επιμήκυναν τη διάρκεια νοσηλείας για λόγους μη σχετιζόμενους με COVID-19. Στη συνέχεια τα δεδομένα συλλέχθηκαν σε ένα συγκεντρωτικό αρχείο EXCEL, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση που

ακολούθησε. Η μέτρηση βάρους των ασθενών αυτών έγινε με ψηφιακή ζυγαριά ακριβείας οικιακής χρήσης και υπολογίστηκε ο BMI με βάση τον τύπο σωματικό βάρος(kg)/ ύψος²(cm). Για τον ορισμό της παχυσαρκίας θα χρησιμοποιήθηκε η κατάταξη του WHO από το 2004. Η μέτρηση της φερριτίνης αίματος έγινε από το μικροβιολογικό εργαστήριο Γ.Ν.Λάρισας με φυσιολογικό εύρος τιμών 24-480 ng/ml. Για την εισαγωγή του ασθενούς σε NIV χρησιμοποιήθηκαν αναπνευστήρες Löwenstein Medical - VENTIlagic LS με μοντέλο θετικών πιέσεων BiPAP ή CPAP αναλόγως της ταχύπνοιας και της ανοχής του ασθενούς, με ολοπροσωπικές μάσκες και συνεχή παροχή επιτοίχιου οξυγόνου.

Για τη στατιστική ανάλυση της μελέτης, οι συνεχείς μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, περιγράφονται μέσω των μέτρων κεντρικής θέσης (μέση τιμή) καθώς και των μέτρων διασποράς (τυπική απόκλιση, ελάχιστη και μέγιστη τιμή), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράζονται ως πλήθος (N) και ποσοστό (%) των συμμετεχόντων.

Στις περιπτώσεις συγκρίσεων που αφορούσαν και ποσοτικές μεταβλητές, δηλαδή μεταβλητές που η παρατηρούμενη μετρήσιμη αλλαγή τους είναι προοδευτική, ελέγχθηκε αρχικά η υπόθεση της κανονικότητας, καθώς η επιλογή των κατάλληλων στατιστικών ελέγχων καθορίζεται με βάση την ισχύ ή όχι της συγκεκριμένης υπόθεσης. Ο έλεγχος της υπόθεσης κανονικότητας των μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ελέγχου Kolmogorov-Smirnov, ένας έλεγχος κατάλληλος για δείγματα άνω των 30 πειραματικών μονάδων.

Για τον έλεγχο της ισότητας των μέσων τιμών δύο δειγμάτων που ακολουθούν την κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος t-test. Στις περιπτώσεις που δεν ακολουθείται η κανονική κατανομή εφαρμόστηκε το Mann-Whitney test. Πρόκειται για τον αντίστοιχο μη παραμετρικό έλεγχο της ισότητας δύο μέσων μεταξύ ανεξάρτητων δειγμάτων, τα οποία όμως δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Ως αποτέλεσμα της συγκεκριμένης δοκιμασίας μας δίνεται το μέσο της ιεράρχησης ή το μέσο της κατάταξης (Mean Rank) και όχι περιγραφικά μέτρα για τις δύο μεταβλητές ή για τις μετρήσεις της ίδιας μεταβλητής.

Για να ελέγξουμε αν διαφέρουν οι μέσες τιμές μιας ποσοτικής μεταβλητής, ανάμεσα στις κατηγορίες μιας ποιοτικής, όταν αυτή έχει περισσότερες από δύο κατηγορίες χρησιμοποιούμε την ανάλυση διασποράς μιας κατεύθυνσης (One Way ANOVA). Απαραίτητες προϋποθέσεις για την εφαρμογή του παραπάνω ελέγχου είναι οι εξής : a) Η ποσοτική μεταβλητή να κατανέμεται κανονικά σε κάθε κατηγορία της ποιοτικής b) Οι διασπορές της ποσοτικής μεταβλητής σε κάθε κατηγορία της ποιοτικής να είναι ίσες (Levene's test) c) οι ομάδες να είναι ανεξάρτητες. Ο μη παραμετρικός έλεγχος Kruskal Wallis, εφαρμόζεται όταν δεν πληρούνται οι παραπάνω προϋποθέσεις για την ανάλυση διασποράς μιας κατεύθυνσης.

Στις περιπτώσεις που θέλαμε να αξιολογήσουμε διαφορές μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών, δηλαδή μεταβλητές που μεταβάλλονται σε είδος, χαρακτηρισμούς ή κατηγορίες και διαφοροποιούνται μεταξύ τους ως προς διαφορετικά χαρακτηριστικά, εφαρμόστηκε ο έλεγχος Pearson Chi-square. Ο έλεγχος χ^2 (Pearson chi-square) αποτελεί επαγωγικό έλεγχο μέσω του οποίου ελέγχουμε την υπόθεση ότι οι δύο μεταβλητές του πίνακα συνάφειας είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους (δηλαδή ότι μεταβολές στις τιμές της μιας δεν προκαλούν μεταβολές στις τιμές της άλλης). Προϋποθέσεις που λάβαμε υπόψη μας προκειμένου να είναι το χ^2 test αξιόπιστο είναι οι εξής: α) καμία αναμενόμενη συχνότητα δε θα πρέπει να είναι μικρότερη του 1 και β) το ποσοστό των αναμενόμενων συχνοτήτων που είναι μικρότερες από το 5, δε θα πρέπει να υπερβαίνει το 20%. Η ανάλυση χ^2 μας παρουσιάζει την σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών, χωρίς ωστόσο να μας δείχνει την ένταση ή την κατεύθυνση της σχέσης αυτής.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS Statistics (Version 25). Επιπλέον, ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε το $p < 0.05$ και διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

Η ανάλυση επιβίωσης (survival analysis) αναφέρεται στην ανάλυση δεδομένων που αφορούν στο χρόνο που μεσολαβεί μέχρι κάποιο συγκεκριμένο συμβάν. Το συμβάν ενδιαφέροντος μπορεί να είναι οποιαδήποτε μεταβλητή αρκεί να είναι διχοτομική. Τα λογοκριμένα δεδομένα (censored) είναι αυτά για τα οποία δεν είναι γνωστός ο χρόνος που συμβαίνει το γεγονός. Το μονό που μπορεί να λεχθεί είναι ότι ο χρόνος επιβίωσης τους είναι μεγαλύτερος από την τιμή που έχει καταγραφεί. Τέλος, το διάγραμμα Kaplan Meier στην ανάλυση επιβίωσης, προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό διαδοχικών πιθανοτήτων της έκβασης (πχ επιβίωση). Η Kaplan Meier είναι μια χρήσιμη γραφική αναπαράσταση που επιτρέπει την σύγκριση δύο ομάδων, δεν προϋποθέτει κανονική κατανομή των δεδομένων και αξιοποιεί την περικομμένη πληροφορία.

4.3 Ανάλυση- Αποτελέσματα

1) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΗΛΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Προκειμένου να διερευνήσουμε την συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας (ποσοτική μεταβλητή) και της διάρκειας νοσηλείας (ποσοτική μεταβλητή) βρήκαμε τον συντελεστή συσχέτισης r . Στα αποτελέσματα του output βρίσκουμε ότι $r=0.376$ ($0,3 < |r| < 0,5$, που είναι σημαντικό σε

$P < 0.001$ [Sig. (2-tailed)], δηλ. $P < 0.05$. Οπότε, υπάρχει ασθενής έως μέτρια σχέση, στατιστικά σημαντική, μεταξύ ηλικίας και διάρκειας νοσηλείας.

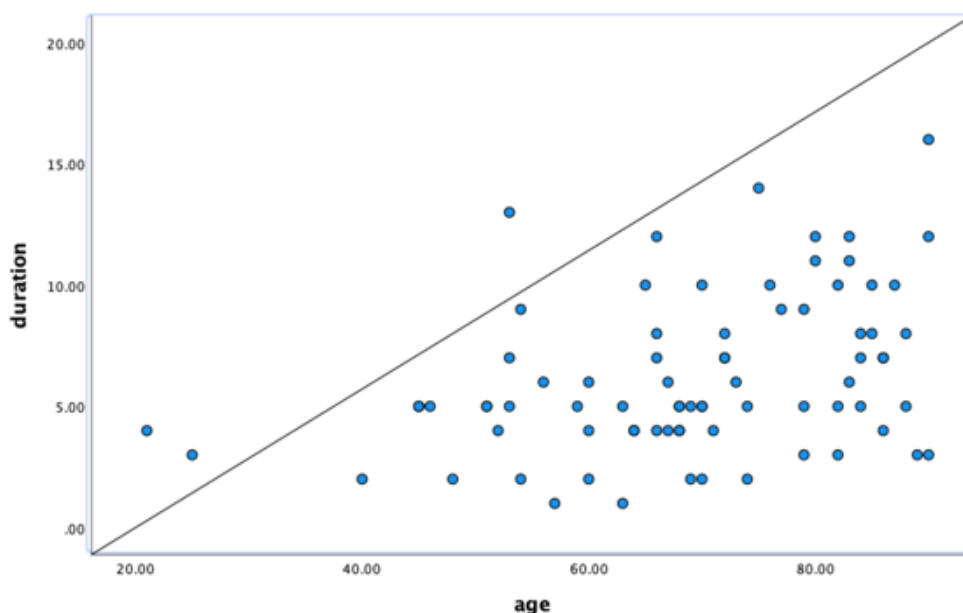
Correlations

Correlations

		duration	age
duration	Pearson Correlation	1	.376**
	Sig. (2-tailed)		<.001
	N	78	78
age	Pearson Correlation	.376**	1
	Sig. (2-tailed)	<.001	
	N	78	78

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

Στην συνέχεια, μέσω της απλής γραμμικής παλινδρόμησης, διερευνήσαμε αν τα ζεύγη των τιμών των δυο μεταβλητών (x, y) προσαρμόζονται σε μία ευθεία, δηλαδή αν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών (ηλικία, διάρκεια νοσηλείας). Στο παρακάτω διάγραμμα μπορούμε να δούμε την ευθεία που συνδέει τις 2 μεταβλητές.



Στα αποτελέσματα του output μας δίνεται το R square καθώς και η εξίσωση της γραμμικής σχέσης των δύο μεταβλητών: $y = 0.2857 * x + -5.7143$.

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	age ^b	.	Enter

a. Dependent Variable: duration

b. All requested variables entered.

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.376 ^a	.141	.130	3.04911

a. Predictors: (Constant), age

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	116.142	1	116.142	12.492	<.001 ^b
	Residual	706.576	76	9.297		
	Total	822.718	77			

a. Dependent Variable: duration

b. Predictors: (Constant), age

Το R Square είναι το τετράγωνο του συντελεστή γραμμικής συσχέτισης και ονομάζεται συντελεστής προσδιορισμού. Ο συντελεστής αυτός φανερώνει το ποσοστό της μεταβλητότητας των δεδομένων που εξηγείται από το γραμμικό μοντέλο. Το συγκεκριμένο μοντέλο εξηγεί το 14.1% της μεταβλητότητας των δεδομένων. Ο αριθμός 116.142 δείχνει την διακύμανση που εξηγείται από το μοντέλο, ενώ ο 822.718 την συνολική διακύμανση. Το μοντέλο είναι της μορφής $y = a + b * x$, όπου y είναι η εξαρτημένη μεταβλητή (duration), x η ανεξάρτητη (age) και a , b οι παράμετροι του μοντέλου τις οποίες εκτιμάμε. Η τιμή 0.2857 είναι η κλίση της ευθείας. Επίσης, φανερώνει την επίδραση της ανεξάρτητης στην εξαρτημένη μεταβλητή. Για κάθε αύξηση της ανεξάρτητης μεταβλητής (age) κατά μία μονάδα η εκτιμώμενη μέση τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής αυξάνεται κατά 0.2857 μονάδες. Δηλαδή για μία αύξηση της ηλικίας κατά 10 έτη, η αύξηση της εκτιμώμενης μέσης διάρκειας νοσηλείας είναι σχεδόν 3 ημέρες.

2) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ BMI ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Όσον αφορά την διερεύνηση της συσχέτισης του BMI με την διάρκεια νοσηλείας, η στατιστική μας μελέτη πραγματοποιήθηκε με δύο τρόπους.

A) Διερευνώντας τον συντελεστή συσχέτισης των δύο ποσοτικών μεταβλητών, BMI και διάρκειας νοσηλείας, ανευρίσκουμε ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση των δύο αυτών μεταβλητών, καθώς ο συντελεστής συσχέτισης $r < 0.3$ όπως παρατηρούμε στην παρακάτω εικόνα, αλλά και η στατιστική σημαντικότητα ισχύει για $p < 0.296$ ($p > 0.05$). Συνεπώς, στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών δεν βρήκαμε στατιστικά σημαντική και ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του δείκτη BMI και της διάρκειας νοσηλείας.

Correlations

		duration	b_mi
duration	Pearson Correlation	1	-.120
	Sig. (2-tailed)		.296
	N	78	78
b_mi	Pearson Correlation	-.120	1
	Sig. (2-tailed)	.296	
	N	78	78

B) Διερευνήσαμε την συσχέτιση της διάρκειας νοσηλείας (ποσοτική μεταβλητή) με το BMI (ποιοτική μεταβλητή), αφού πρώτα κατατάξαμε τους ασθενείς με βάση το BMI τους σε τρεις κατηγορίες, 1 = normal weight (BMI - 18.8 – 24.9), 2 = overweight (BMI 25 – 29.9), 3 = obese (BMI - >30). Στην συγκεκριμένη περίπτωση, θα διαπιστώσουμε αρχικά αν τα δεδομένα μας ακολουθούν κανονική κατανομή, απαραίτητα προϋπόθεση προκειμένου να εφαρμόσουμε one-way ανova. Στον παρακάτω πίνακα, απεικονίζεται ο έλεγχος κανονικότητας που εφαρμόσαμε στα δεδομένα. Παρατηρούμε ότι στην ομάδα των ασθενών που είναι υπέρβαροι και παχύσαρκοι τα δεδομένα μας δεν ακολουθούν κανονική κατανομή ($p < 0.001$, $p = 0.012$, αντίστοιχα).

Tests of Normality

BMI		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
duration	normal weight	.175	17	.176	.925	17	.180
	overweight	.195	40	<.001	.951	40	.081
	obesity	.215	21	.012	.901	21	.036

a. Lilliefors Significance Correction

Συνεπώς θα εφαρμόσουμε τον μη παραμετρικό έλεγχο, το Kruskal Wallis test, προκειμένου να ελέγξουμε τις διαφορές μεταξύ των 3 υπό-ομάδων και της διάρκειας νοσηλείας. Στον

πίνακα που ακολουθεί, απεικονίζονται τα αποτελέσματα μετά την εφαρμογή της προαναφερθείσας μη παραμετρικής μεθόδου στο δείγμα μας. Παρατηρούμε, ότι από τους 78 συνολικά ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας, οι 17 είχαν φυσιολογικό βάρος, οι 40 ήταν υπέρβαροι και οι 21 παχύσαρκοι. Από αυτούς, ο διάμεσος της διάρκειας νοσηλείας είναι 43.24, 39.80 και 35.90 αντίστοιχα. Από τον πίνακα test Statistics βλέπουμε πως το $p\text{-value}=0.602 > 0.05$, οπότε δεν υπάρχει διαφορά, στατιστικώς σημαντική μεταξύ των 3 ομάδων και της διάρκειας νοσηλείας.

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
duration	78	6.2051	3.26874	1.00	16.00
BMI	78	2.0513	.70060	1.00	3.00

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	BMI	N	Mean Rank
duration	normal weight	17	43.24
	overweight	40	39.80
	obesity	21	35.90
	Total	78	

Test Statistics^{a,b}

	duration
Kruskal-Wallis H	1.016
df	2
Asymp. Sig.	.602

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
BMI

3) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ BMI ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΜΕΘ

Στην αναζήτηση μας για ανεύρεση συσχέτισης μεταξύ BMI (ποσοτική μεταβλητή) και εισαγωγής στην ΜΕΘ (ποιοτική μεταβλητή) έγινε αρχικά έλεγχος της υπόθεσης κανονικότητας των μεταβλητών, η οποία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ελέγχου Kolmogorov-Smirnov. Στην παρακάτω εικόνα, που αποτελεί το output του ελέγχου κανονικότητας παρατηρούμε ότι το δείγμα των ασθενών και στις 2 περιπτώσεις (ναι ή όχι εισαγωγή στη ΜΕΘ) δεν ακολουθούν κανονική κατανομή ($p < 0.05$).

Tests of Normality							
ICU admission		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BMI	yes	.273	16	.002	.788	16	.002
	no	.267	62	<.001	.803	62	<.001

a. Lilliefors Significance Correction

Συνεπώς θα εφαρμόσουμε τον μη παραμετρικό έλεγχο, το Mann-Whitney test, προκειμένου να ελέγξουμε την ισότητα δύο μέσων μεταξύ ανεξάρτητων δειγμάτων. Στον πίνακα που ακολουθεί, απεικονίζονται τα αποτελέσματα μετά την εφαρμογή της προαναφερθείσας μη παραμετρικής μεθόδου στο δείγμα μας. Παρατηρούμε, ότι από τους 78 συνολικά ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας, 16 εισήχθησαν στην ΜΕΘ και 62 δεν μεταφέρθηκαν στην ΜΕΘ κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους. Από αυτούς, ο διάμεσος της BMI είναι 48.69 και 37.13 αντίστοιχα. Συνεπώς, από τον πίνακα Ranks παρατηρούμε πως οι ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ έχουν υψηλότερο BMI σε σχέση με αυτούς που δεν μεταφέρθηκαν στην ΜΕΘ. Ωστόσο, από τον πίνακα test Statistics βλέπουμε πως το $p\text{-value}=0.069 > 0.05$, οπότε δεν υπάρχει διαφορά, στατιστικώς σημαντική μεταξύ των 2 ομάδων.

Mann-Whitney Test

Ranks				
ICU admission		N	Mean Rank	Sum of Ranks
b_mi	yes	16	48.69	779.00
	no	62	37.13	2302.00
Total		78		

Test Statistics^a

b_mi	
Mann-Whitney U	349.000
Wilcoxon W	2302.000
Z	-1.819
Asymp. Sig. (2-tailed)	.069

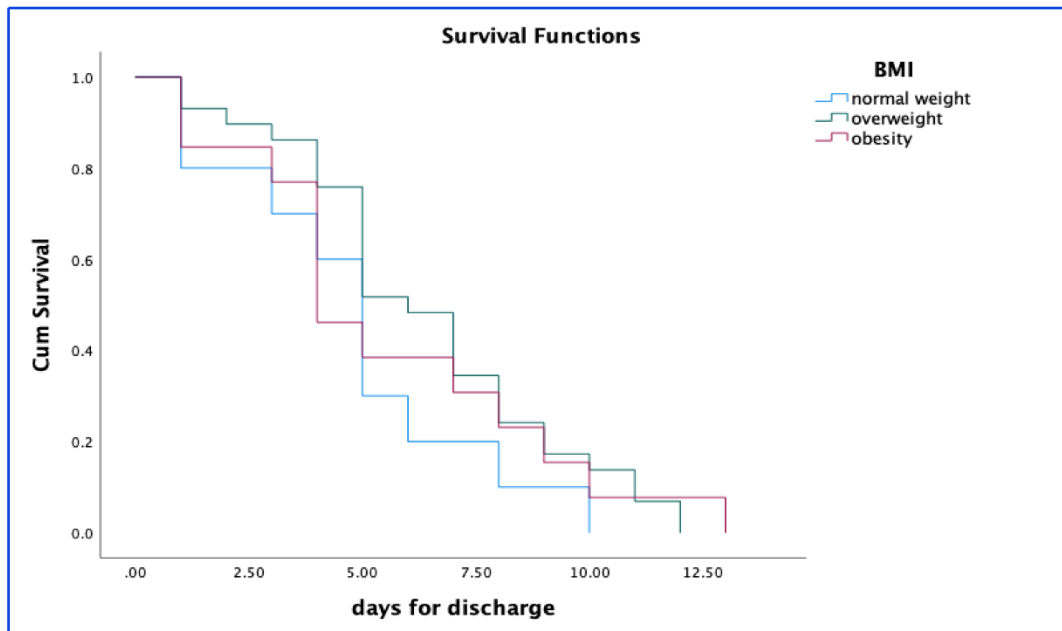
a. Grouping Variable: ICU admission

ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ – BMI / ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Πραγματοποιήσαμε ανάλυση επιβίωσης για τους χρόνους διάρκειας νοσηλείας (μέχρι ο ασθενής να λάβει ιατρικό εξιτήριο), για 3 ομάδες (κανονικό βάρος, υπέρβαροι, παχύσαρκοι), σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19. Στα δεδομένα μας κατά την στατιστική μας ανάλυση, δηλώσαμε ως censored τους ασθενείς που μεταφέρθηκαν στην ΜΕΘ/ ή που χρειάστηκαν να διακομιστούν σε άλλο νοσοκομείο, και για τους οποίους δεν είναι γνωστός ο χρόνος που συνέβη το γεγονός, δηλαδή το εξιτήριο. Ο ακόλουθος πίνακας μας δίνει πληροφορίες για την μέση τιμή της 1ης ομάδας (mean1=4.8), για την μέση τιμή της 2ης ομάδας (mean2=6.2) και τέλος για την τρίτη ομάδα (mean3= 5.6). Αυτά τα στοιχεία αποτελούν ενδείξεις ότι υπάρχει διαφοροποίηση στις κατανομές των δύο ομάδων και πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με φυσιολογικό βάρος έχουν μικρότερη διάρκεια νοσηλείας από τους ασθενείς που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Πράγματι, από το διάγραμμα των καμπυλών επιβίωσης που ακολουθεί παρακάτω (μπλε γραμμή 1η ομάδα-φυσιολογικό βάρος, πράσινη γραμμή 2η ομάδα-υπέρβαροι, κόκκινη γραμμή 3η ομάδα-παχύσαρκοι) παρατηρούμε ότι το εμβαδόν κάτω από τη συνάρτηση επιβίωσης της 1ης ομάδας είναι μικρότερο από το εμβαδόν της συνάρτησης επιβίωσης της 2ης και 3ης ομάδας. Ωστόσο, με Log Rank test p-value = 0.403 > 0.05 καταλήγουμε ότι οι χρόνοι επιβίωσης των 3 ομάδων δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους.

Means and Medians for Survival Time								
BMI	Estimate	Std. Error	Mean ^a		Estimate	Std. Error	Median	
			95% Confidence Interval				95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
normal weight	4.800	.892	3.052	6.548	5.000	.483	4.053	5.947
overweight	6.414	.567	5.303	7.525	6.000	.673	4.681	7.319
obesity	5.615	.991	3.674	7.557	4.000	.719	2.591	5.409
Overall	5.904	.437	5.047	6.760	5.000	.326	4.362	5.638

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.



4) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΛΗΨΗΣ ΡΕΜΔΕΣΙΒΙΡΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Στην αναζήτηση μας για ανεύρεση συσχέτισης μεταξύ λήψης ρεμδεσιβίρης (Remdesevir) και διάρκειας νοσηλείας έγινε αρχικά έλεγχος της υπόθεσης κανονικότητας των μεταβλητών, η οποία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ελέγχου Kolmogorov-Smirnov, προκειμένου να βεβαιωθούμε ότι μπορούμε να ελέγξουμε την ισότητα των μέσων τιμών των δύο δειγμάτων μας με τον παραμετρικό έλεγχο t-test. Στην παρακάτω εικόνα, που αποτελεί το output του ελέγχου κανονικότητας παρατηρούμε ότι το δείγμα των ασθενών που δεν έλαβαν remdesevir δεν ακολουθεί κανονική κατανομή ($p < 0.001$).

Tests of Normality

remdesevir administration	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
duration no	.203	67	<.001	.933	67	.001
duration yes	.165	11	.200*	.922	11	.333

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Συνεπώς θα εφαρμόσουμε τον μη παραμετρικό έλεγχο, το Mann-Whitney test, προκειμένου να ελέγξουμε την ισότητα δύο μέσων μεταξύ ανεξάρτητων δειγμάτων. Στον πίνακα που ακολουθεί, απεικονίζονται τα αποτελέσματα μετά την εφαρμογή της προαναφερθείσας μη παραμετρικής μεθόδου στο δείγμα μας. Παρατηρούμε, ότι από τους 78 συνολικά ασθενείς

που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας, 11 έλαβαν remdesevir και 67 δεν έλαβαν, και από αυτούς ο διάμεσος της διάρκειας νοσηλείας τους είναι 38.9 και 43.18 αντίστοιχα. Συνεπώς, από τον πίνακα Ranks βλέπουμε πως οι ασθενείς που δεν έλαβαν remdesevir έχουν μικρότερη διάρκεια νοσηλείας από τους ασθενείς που έλαβαν. Ωστόσο, από τον πίνακα test Statistics βλέπουμε πως το $p\text{-value}=0.557>0.05$, οπότε δεν υπάρχει διαφορά, στατιστικώς σημαντική, στην διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των 2 ομάδων.

		Ranks		
remdesevir administration		N	Mean Rank	Sum of Ranks
duration	no	67	38.90	2606.00
	yes	11	43.18	475.00
	Total	78		

Test Statistics^a

		duration
Mann-Whitney U		328.000
Wilcoxon W		2606.000
Z		-.587
Asymp. Sig. (2-tailed)		.557

a. Grouping Variable:
remdesevir administration

5) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΛΗΨΗΣ ΡΕΜΔΕΣΙΒΙΡΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΜΕΘ

Όταν προσπαθήσαμε να βρούμε την συσχέτιση της λήψης ρεμδεσιβίρης (Remdesevir) με την εισαγωγή στην ΜΕΘ, δηλαδή την συσχέτιση δύο ποιοτικών μεταβλητών, εφαρμόσαμε την χ^2 (Pearson chi-square) μέθοδο. Στον πίνακα που ακολουθεί απεικονίζεται το αποτέλεσμα της εφαρμογής του της προαναφερθείσας εφαρμογής στο δείγμα μας, όπου παρατηρούμε ότι το χ^2 είναι 0.043 που είναι σημαντικό σε $P=0.836$ [Asymp. Sig. (2-sided)], δηλ. $P>0.05$, οπότε δεν υπάρχει σχέση, στατιστικά σημαντική, μεταξύ λήψης remdesevir και εισαγωγής στην ΜΕΘ.

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.043 ^a	1	.836		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.044	1	.834		
Fisher's Exact Test				1.000	.599
Linear-by-Linear Association	.042	1	.837		
N of Valid Cases	78				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.26.
b. Computed only for a 2x2 table

6) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΤΙΜΗΣ ΦΕΡΡΙΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Στην αναζήτηση μας για ανεύρεση συσχέτισης μεταξύ λήψης της τιμής φερριτίνης (ποιοτική μεταβλητή, με ορισμό από το πρωτόκολλο μας ως υψηλή τιμή >480 mg/dl) και διάρκειας νοσηλείας έγινε αρχικά έλεγχος της υπόθεσης κανονικότητας των μεταβλητών, η οποία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ελέγχου Kolmogorov-Smirnov, προκειμένου να βεβαιωθούμε ότι μπορούμε να ελέγξουμε την ισότητα των μέσων τιμών των δύο δειγμάτων μας με τον παραμετρικό έλεγχο t-test. Στην παρακάτω εικόνα, που αποτελεί το output του ελέγχου κανονικότητας παρατηρούμε ότι το δείγμα των ασθενών με χαμηλή τιμή φερριτίνης δεν ακολουθεί κανονική κατανομή ($p < 0.001$).

Tests of Normality							
Ferritin on admission		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
duration	high fer	.124	52	.045	.969	52	.197
	no high fer	.294	26	<.001	.841	26	<.001

a. Lilliefors Significance Correction

duration

Συνεπώς θα εφαρμόσουμε και σε αυτήν την περίπτωση τον μη παραμετρικό έλεγχο, Mann-Whitney test, προκειμένου να ελέγξουμε την ισότητα δύο μέσων μεταξύ ανεξάρτητων δειγμάτων. Στον πίνακα που ακολουθεί, απεικονίζονται τα αποτελέσματα μετά την εφαρμογή της προαναφερθείσας μη παραμετρικής μεθόδου στο δείγμα μας. Παρατηρούμε, ότι από τους 78 συνολικά ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας, οι 52 είχαν υψηλή τιμή

φερριτίνης κατά την εισαγωγή τους και 26 χαμηλή τιμή, και από αυτούς ο διάμεσος της διάρκειας νοσηλείας τους είναι 43.96 και 30.58 αντίστοιχα. Συνεπώς, από τον πίνακα Ranks βλέπουμε πως οι ασθενείς που είχαν μεγαλύτερη τιμή φερριτίνης κατά την εισαγωγή τους είχαν και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας. Από τον πίνακα Test Statistics βλέπουμε πως το $p\text{-value}=0.013<0.05$, οπότε υπάρχει διαφορά, στατιστικώς σημαντική, στην τιμή της φερριτίνης κατά την εισαγωγή και την διάρκεια νοσηλείας και συγκεκριμένα, οι ασθενείς με υψηλή τιμή φερριτίνης κατά την εισαγωγή τους επάγεται ότι θα έχουν και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας.

7) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΦΕΡΡΙΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΜΕΘ

Όσον αφορά την διερεύνηση της συσχέτισης της τιμής φερριτίνης κατά την εισαγωγή με την εισαγωγή στην ΜΕΘ, η στατιστική μας μελέτη πραγματοποιήθηκε με δύο τρόπους.

A) Στην αναζήτηση μας για ανεύρεση συσχέτισης μεταξύ εισαγωγής ή όχι στην ΜΕΘ (ποιοτική μεταβλητή) και την αριθμητική τιμή της φερριτίνης κατά την εισαγωγή (ποσοτική μεταβλητή) έγινε αρχικά έλεγχος της υπόθεσης κανονικότητας των μεταβλητών, η οποία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ελέγχου Kolmogorov-Smirnov. Στην παρακάτω εικόνα, που αποτελεί το output του ελέγχου κανονικότητας παρατηρούμε ότι το δείγμα των ασθενών δεν ακολουθεί κανονική κατανομή ($p<0.001$).

Tests of Normality							
ICU admission		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ferritin	yes	.311	16	<.001	.681	16	<.001
	no	.302	62	<.001	.381	62	<.001

a. Lilliefors Significance Correction

Συνεπώς θα εφαρμόσουμε και σε αυτήν την περίπτωση τον μη παραμετρικό έλεγχο, Mann-Whitney test, προκειμένου να ελέγξουμε την ισότητα δύο μέσων μεταξύ ανεξάρτητων δειγμάτων. Στον πίνακα που ακολουθεί, απεικονίζονται τα αποτελέσματα μετά την εφαρμογή της προαναφερθείσας μη παραμετρικής μεθόδου στο δείγμα μας. Παρατηρούμε, ότι από τους 78 συνολικά ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας, οι 16 εισήχθησαν τελικά

στην ΜΕΘ και 62 όχι, και από αυτούς ο διάμεσος της της τιμής της φερριτίνης τους κατά την εισαγωγή τους είναι 51.88 και 36.31 αντίστοιχα. Από τον πίνακα Ranks βλέπουμε πως οι ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ είχαν μεγαλύτερη τιμή φερριτίνης κατά την εισαγωγή τους, ενώ από τον πίνακα test Statistics βλέπουμε πως το $p\text{-value}=0.014<0.05$, οπότε, υπάρχει διαφορά, στατιστικώς σημαντική, όσον αφορά την εισαγωγή στην ΜΕΘ και στην τιμή της φερριτίνης κατά την εισαγωγή.

		Ranks		
ICU admission		N	Mean Rank	Sum of Ranks
ferritin	yes	16	51.88	830.00
	no	62	36.31	2251.00
Total		78		

Test Statistics^a

		ferritin
Mann-Whitney U		298.000
Wilcoxon W		2251.000
Z		-2.450
Asymp. Sig. (2-tailed)		.014

a. Grouping Variable: ICU admission

B) Στην αναζήτηση μας για ανεύρεση συσχέτισης μεταξύ εισαγωγής ή όχι στην ΜΕΘ (ποιοτική μεταβλητή) και την τιμή της φερριτίνης κατά την εισαγωγή (ποιοτική μεταβλητή, με ορισμό από το πρωτόκολλο μας ως υψηλή τιμή $>480\text{ mg/dl}$), εφαρμόσαμε την χ^2 (Pearson chi-square) μέθοδο. Στον πίνακα που ακολουθεί απεικονίζεται το αποτέλεσμα της εφαρμογής του της προαναφερθείσας εφαρμογής στο δείγμα μας. Παρατηρούμε ότι, από τους ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ οι 11 είχαν αυξημένη τιμή φερριτίνης κατά την εισαγωγή τους και μόνο 5 χαμηλή τιμή, ενώ αντίστοιχα, από τους ασθενείς που δεν μεταφέρθηκαν στην ΜΕΘ οι 25 είχαν αυξημένη τιμή και οι 37 χαμηλή τιμή φερριτίνης. Το χ^2 είναι 4.136 που είναι σημαντικό σε $P=0.042$ [Asymp. Sig. (2-sided)], δηλ. $P<0.05$, οπότε υπάρχει σχέση, στατιστικά σημαντική, μεταξύ της τιμής της φερριτίνης κατά την εισαγωγή και εισαγωγής στην ΜΕΘ. Στο output δίνεται και το Odds Ratio (A/B), δηλ. $OR = (\text{prob. of ICU admission when high ferr}) / (\text{prob. of ICU admission when low ferr on admission}) = 0.142$. Το 95% CI για το OR είναι (1.008, 10.518) που δεν περιλαμβάνει μέσα το 1 (μονάδα), δηλ. το OR είναι σημαντικό - υπάρχει σχέση μεταξύ χρήσης φερριτίνης και εισαγωγής στην ΜΕΘ. Πιο

συγκεκριμένα οι ασθενείς με αυξημένη φερριτίνη στην εισαγωγή έχουν 3.3 φορές μεγαλύτερη σχετική πιθανότητα εισαγωγής στην ΜΕΘ.

Ferr * ICU admission Crosstabulation

Count		ICU admission		Total
		yes	no	
Ferr	high	11	25	36
	low	5	37	42
Total		16	62	78

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.136 ^a	1	.042		
Continuity Correction ^b	3.071	1	.080		
Likelihood Ratio	4.181	1	.041		
Fisher's Exact Test				.052	.040
Linear-by-Linear Association	4.082	1	.043		
N of Valid Cases	78				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.38.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Ferr (high / low)	3.256	1.008	10.518
For cohort ICU admission = yes	2.567	.984	6.695
For cohort ICU admission = no	.788	.618	1.006
N of Valid Cases	78		

Multivariate linear regression- BMI, Φερριτίνη, Ηλικία και διάρκεια νοσηλείας

Προκειμένου να μελετήσουμε την απόκριση της διάρκειας νοσηλείας (εξαρτημένη μεταβλητή) ως γραμμικό αποτέλεσμα της δράσης του BMI, της φερριτίνης και της ηλικίας, δηλαδή πολλών ανεξάρτητων μεταβλητών προσπαθήσαμε να ελέγξουμε την ειδική σχέση αυτών των μεταβλητών μέσω της εξίσωση πολλαπλής παλινδρόμησης.

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.378 ^a	.143	.108	3.08679	1.517

a. Predictors: (Constant), ferritin, b_mi, age

b. Dependent Variable: duration

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	117.625	3	39.208	4.115	.009 ^b
	Residual	705.093	74	9.528		
	Total	822.718	77			

a. Dependent Variable: duration

b. Predictors: (Constant), ferritin, b_mi, age

Στα αποτελέσματα βρίσκουμε ότι $r=0.378$ ($0,3 < |r| < 0,5$, που είναι σημαντικό σε $P < 0.009$ [Sig. (2-tailed)], δηλ. $P < 0.05$). Συνεπώς, υπάρχει ειδική σχέση, ασθενής έως μέτρια, μεταξύ διάρκειας νοσηλείας και ηλικίας, BMI και φερριτίνης. Το R Square είναι το τετράγωνο του συντελεστή γραμμικής συσχέτισης και ονομάζεται συντελεστής προσδιορισμού. Ο συντελεστής αυτός φανερώνει το ποσοστό της μεταβλητότητας των δεδομένων που εξηγείται από το γραμμικό μοντέλο. Το συγκεκριμένο μοντέλο εξηγεί το 14.3% της μεταβλητότητας των δεδομένων.

MANOVA BMI, AGE, FERRITIN AND STATUS

Προκειμένου να προσδιορίσουμε αν το BMI, η ηλικία και η τιμή της φερριτίνης κατά την εισαγωγή (μεταβλητές απόκρισης ή εξαρτημένες) μπορούν να επηρεαστούν από το χειρισμό της έκβασης της νοσηλείας (εξιτήριο, εισαγωγή στην ΜΕΘ, θάνατος), δηλαδή ανεξάρτητων μεταβλητών πραγματοποιήσαμε πολυμεταβλητή ανάλυση διακύμανσης (MANOVA). Η ενέργεια αυτή στοχεύει στην ανεύρεση και στατιστική τεκμηρίωση της δράσης των κυρίων παραγόντων και των αλληλεπιδράσεων τους και του μεγέθους της σημαντικότητας και της έντασης της σχέσης μεταξύ των εξαρτημένων μεταβλητών. Κατά την διενέργεια της παραπάνω στατιστικής μεθόδου έχουμε τους παρακάτω πίνακες αποτελεσμάτων.

Descriptive Statistics

	status	Mean	Std. Deviation	N
b_mi	discharge	28.2253	4.93011	53
	ICU	31.4587	8.10817	15
	death	28.7622	10.20332	9
	Total	28.9179	6.42737	77
age	discharge	70.4717	13.74577	53
	ICU	58.9333	10.32657	15
	death	81.7778	8.30328	9
	Total	69.5455	14.02586	77
ferritin	discharge	454.1660	386.75606	53
	ICU	1318.9667	1564.08733	15
	death	812.2333	908.65889	9
	Total	664.4857	870.56164	77

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^d
Intercept	Pillai's Trace	.977	1038.287 ^b	3.000	72.000	<.001	.977	3114.862	1.000
	Wilks' Lambda	.023	1038.287 ^b	3.000	72.000	<.001	.977	3114.862	1.000
	Hotelling's Trace	43.262	1038.287 ^b	3.000	72.000	<.001	.977	3114.862	1.000
	Roy's Largest Root	43.262	1038.287 ^b	3.000	72.000	<.001	.977	3114.862	1.000
status	Pillai's Trace	.367	5.475	6.000	146.000	<.001	.184	32.850	.996
	Wilks' Lambda	.659	5.572 ^b	6.000	144.000	<.001	.188	33.431	.996
	Hotelling's Trace	.479	5.665	6.000	142.000	<.001	.193	33.990	.997
	Roy's Largest Root	.373	9.071 ^c	3.000	73.000	<.001	.272	27.212	.995

a. Design: Intercept + status

b. Exact statistic

c. The statistic is an upper bound on F that yields a lower bound on the significance level.

d. Computed using alpha = .05

Χρησιμοποιώντας τον έλεγχο του Wilks έχουμε ότι ο έλεγχος F της MANOVA είναι στατιστικά σημαντικός. Συνεπώς, συμπεραίνουμε ότι κάποιες από τις εξαρτημένες μεταβλητές ασκούν πραγματικά επίδραση σε κάποιες από τις ανεξάρτητες. Σε δεύτερο στάδιο, μπορούμε να προβούμε σε μονομεταβλητούς (univariate) ελέγχους F ατομικής σημαντικότητας (ANOVA) καθεμιάς εξαρτημένης προς ερμηνεία του αποτελέσματος. Στον παρακάτω πίνακα έχουμε τα αποτελέσματα από τις επιμέρους συγκρίσεις της καθεμιάς εξαρτημένης μεταβλητής. Συμπεραίνουμε ότι η ηλικία επιδρά με στατιστικά σημαντικό τρόπο στην έκβαση της νοσηλείας κάθε ασθενούς. Με τον μέσο όρο ηλικίας των ασθενών που πεθαίνουν να είναι 82 έτη, ενώ αυτών που παίρνουν εξιτήριο 70 έτη. Στις λοιπές συγκρίσεις όσον αφορά την τιμή της φερριτίνης και του BMI και την συσχέτιση τους με την έκβαση της νόσου έχουμε στατιστική σημαντικότητα σε επιμέρους μόνο συγκρίσεις.

Multiple Comparisons

LSD

Dependent Variable	(I) status	(J) status	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
b_mi	discharge	ICU	-3.2334	1.86748	.088	-6.9544	.4876
		death	-.5369	2.30208	.816	-5.1239	4.0501
	ICU	discharge	3.2334	1.86748	.088	-.4876	6.9544
		death	2.6964	2.69230	.320	-2.6681	8.0610
	death	discharge	.5369	2.30208	.816	-4.0501	5.1239
		ICU	-2.6964	2.69230	.320	-8.0610	2.6681
age	discharge	ICU	11.5384*	3.70403	.003	4.1579	18.9188
		death	-11.3061*	4.56605	.016	-20.4041	-2.2080
	ICU	discharge	-11.5384*	3.70403	.003	-18.9188	-4.1579
		death	-22.8444*	5.34002	<.001	-33.4847	-12.2042
	death	discharge	11.3061*	4.56605	.016	2.2080	20.4041
		ICU	22.8444*	5.34002	<.001	12.2042	33.4847
ferritin	discharge	ICU	-864.8006*	237.09310	<.001	-1337.2189	-392.3823
		death	-358.0673	292.27029	.224	-940.4286	224.2940
	ICU	discharge	864.8006*	237.09310	<.001	392.3823	1337.2189
		death	506.7333	341.81156	.142	-174.3411	1187.8077
	death	discharge	358.0673	292.27029	.224	-224.2940	940.4286
		ICU	-506.7333	341.81156	.142	-1187.8077	174.3411

Based on observed means.

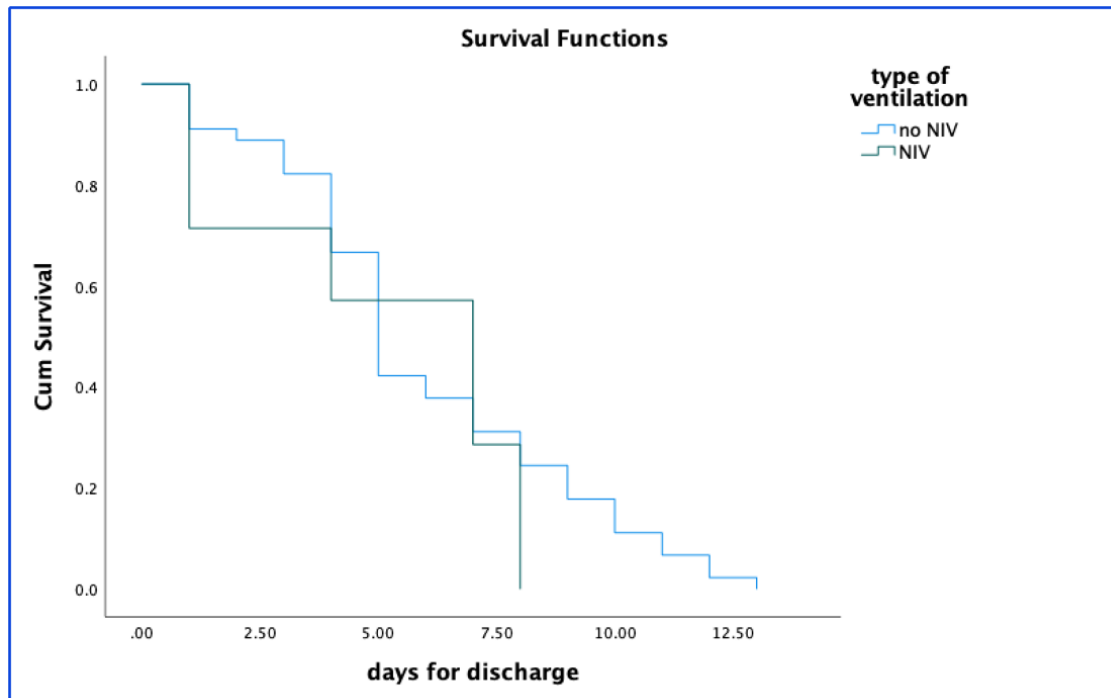
The error term is Mean Square(Error) = 657197.694.

*. The mean difference is significant at the .05 level.

8) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ NIV-ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ (ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ)

Πραγματοποιήσαμε ανάλυση επιβίωσης για τους χρόνους διάρκειας νοσηλείας (μέχρι ο ασθενής να λάβει ιατρικό εξιτήριο), για 2 ομάδες (ασθενείς στους οποίους δεν εφαρμόστηκε NIV και ασθενείς που έλαβαν NIV), σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19. Στα δεδομένα μας κατά την στατιστική μας ανάλυση, δηλώσαμε ως censored τους ασθενείς που μεταφέρθηκαν στην ΜΕΘ/ ή που χρειάστηκαν να διακομιστούν σε άλλο νοσοκομείο, και για τους οποίους δεν είναι γνωστός ο χρόνος που συνέβη το γεγονός, δηλαδή το εξιτήριο. Ο ακόλουθος πίνακας μας δίνει πληροφορίες για την μέση τιμή της 1^{ης} ομάδας ($mean_1=6.022$) και για την τρίτη ομάδα ($mean_3= 5.143$). Αυτά τα στοιχεία αποτελούν ενδείξεις ότι υπάρχει διαφοροποίηση στις κατανομές των δύο ομάδων και πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με εφαρμογή NIV έχουν μικρότερη διάρκεια νοσηλείας από τους ασθενείς που δεν έλαβαν. Πράγματι, από το διάγραμμα των καμπυλών επιβίωσης που ακολουθεί παρακάτω (μπλε γραμμή 1^η ομάδα και πράσινη γραμμή η 2^η ομάδα) παρατηρούμε ότι το εμβαδόν κάτω από τη συνάρτηση επιβίωσης της 1^{ης} ομάδας είναι μεγαλύτερο από

το εμβαδόν της συνάρτησης επιβίωσης της 2^{ης} ομάδας. Ωστόσο, με Log Rank test p-value = 0.657 > 0.05 καταλήγουμε ότι οι χρόνοι επιβίωσης των 2 ομάδων δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους.



9) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Στην συνέχεια θελήσαμε να εξετάσουμε ξεχωριστά την συσχέτιση πέντε διαφορετικών παραγόντων κινδύνου με την διάρκεια νοσηλείας των ασθενών. Οι πέντε παρακάτω παράγοντες κινδύνου απεικονίζονται στην μελέτη μας ως ποιοτικές μεταβλητές. Συνεπώς, θα ακολουθηθεί με τον ίδιο τρόπο, ο έλεγχος αρχικά κανονικότητας πριν την επιλογή του κατάλληλου στατιστικού τρόπου σύγκρισης του εκάστοτε παράγοντα κινδύνου με την ποσοτική μεταβλητή της διάρκειας νοσηλείας.

A) ΑΣΘΜΑ

Από τον έλεγχο της υπόθεσης κανονικότητας των μεταβλητών, η οποία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ελέγχου Kolmogorov-Smirnov παρατηρούμε ότι το δείγμα των ασθενών μας δεν ακολουθεί κανονική κατανομή ($p < 0.001$).

	asthma	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
duration	1.00	.187	75	<.001	.941	75	.002
	2.00	.349	3	.	.832	3	.194

a. Lilliefors Significance Correction

Συνεπώς θα εφαρμόσουμε τον μη παραμετρικό έλεγχο, Mann-Whitney test. Στον πίνακα που ακολουθεί, απεικονίζονται τα αποτελέσματα μετά την εφαρμογή της προαναφερθείσας μη παραμετρικής μεθόδου στο δείγμα μας. Παρατηρούμε ότι στους 78 συνολικά ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας, μόνο 3 ασθενείς έπασχαν από άσθμα και οι υπόλοιποι 75 όχι, ενώ ο διάμεσος της τιμής διάρκειας νοσηλείας τους 43.50 και 39.34 αντίστοιχα. Από τον πίνακα Ranks βλέπουμε πως οι ασθενείς που πάσχουν από άσθμα έχουν και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, ενώ από τον πίνακα test Statistics βλέπουμε πως το $p\text{-value} = 0.769 > 0.05$, οπότε, η διαφορά ανάμεσα στις δύο παραπάνω υπό-ομάδες δεν είναι στατιστικώς σημαντική.

Mann-Whitney Test

	asthma	N	Mean Rank	Sum of Ranks
duration	1.00	75	39.34	2950.50
	2.00	3	43.50	130.50
	Total	78		

Test Statistics^a

	duration
Mann-Whitney U	100.500
Wilcoxon W	2950.500
Z	-.315
Asymp. Sig. (2-tailed)	.753
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.769 ^b

a. Grouping Variable: asthma

b. Not corrected for ties.

Β) ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ)

Αντίστοιχα, στην σύγκριση της διάρκειας νοσηλείας των ασθενών με ΧΑΠ εφαρμόσαμε αρχικά έλεγχο κανονικότητας, η οποία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ελέγχου Kolmogorov-Smirnov παρατηρούμε ότι το δείγμα των ασθενών μας δεν ακολουθεί κανονική κατανομή ($p < 0.001$). Οπότε και σε αυτήν την περίπτωση εφαρμόσαμε τον μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney test. Παρατηρούμε στον παρακάτω πίνακα ότι στους 78 συνολικά ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας, μόνο 9 ασθενείς έπασχαν από ΧΑΠ και οι υπόλοιποι 69 όχι, ενώ ο διάμεσος της τιμής διάρκειας νοσηλείας τους 39.28 και 39.53 αντίστοιχα. Από τον πίνακα Ranks βλέπουμε πως οι ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ δεν έχουν διαφορά στην διάρκεια νοσηλείας από τους ασθενείς που δεν έχουν ΧΑΠ, ενώ από τον πίνακα test Statistics βλέπουμε πως το $p\text{-value} = 0.975 > 0.05$, οπότε, δεν υπάρχει συσχέτιση στην διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των δύο παραπάνω υπό-ομάδων.

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	COPD	N	Mean Rank	Sum of Ranks
duration	no COPD	69	39.53	2727.50
	COPD	9	39.28	353.50
	Total	78		

Test Statistics^a

	duration
Mann-Whitney U	308.500
Wilcoxon W	353.500
Z	-.032
Asymp. Sig. (2-tailed)	.975

a. Grouping Variable: COPD

Γ) ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Με τον ίδιο τρόπο, μετά την εφαρμογή του ελέγχου κανονικότητας στην προσπάθεια μας ανεύρεσης συσχέτισης μεταξύ των ασθενών που πάσχουν ή όχι από σακχαρώδη διαβήτη και της διάρκειας νοσηλείας, έχουμε ότι το δείγμα των ασθενών που δεν έχουν διαγνωστεί με

διαβήτη δεν ακολουθεί κανονική κατανομή, όπως βλέπουμε και στην παρακάτω εικόνα ($p < 0.001$).

	Diabetes Mellitus	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
duration	no DM	.214	60	<.001	.925	60	.001
	DM	.139	18	.200*	.965	18	.702

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Οπότε και σε αυτήν την περίπτωση εφαρμόσαμε τον μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney test. Παρατηρούμε στον παρακάτω πίνακα ότι στους 78 συνολικά ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας, οι 18 ασθενείς έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη και οι υπόλοιποι 60 όχι, ενώ ο διάμεσος της τιμής διάρκειας νοσηλείας τους 42.31 και 38.66 αντίστοιχα. Από τον πίνακα Ranks βλέπουμε πως οι ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη έχουν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας από αυτούς που δεν έχουν, ωστόσο από τον πίνακα test Statistics βλέπουμε πως το $p\text{-value} = 0.546 > 0.05$, οπότε, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των δύο παραπάνω υπό-ομάδων.

Mann-Whitney Test

	Diabetes Mellitus	N	Mean Rank	Sum of Ranks
duration	no DM	60	38.66	2319.50
	DM	18	42.31	761.50
	Total	78		

Test Statistics^a

	duration
Mann-Whitney U	489.500
Wilcoxon W	2319.500
Z	-.604
Asymp. Sig. (2-tailed)	.546

a. Grouping Variable:
Diabetes Mellitus

Δ) ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Με τον ίδιο τρόπο, μετά την εφαρμογή του ελέγχου κανονικότητας στην προσπάθεια μας ανεύρεσης συσχέτισης μεταξύ των ασθενών που πάσχουν ή όχι καρδιακή ανεπάρκεια και της διάρκειας νοσηλείας, έχουμε ότι το δείγμα των ασθενών που δεν έχουν διαγνωστεί με καρδιακή ανεπάρκεια δεν ακολουθεί κανονική κατανομή, όπως βλέπουμε και στην παρακάτω

	Heart Failure	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
duration	no HF	.202	64	<.001	.922	64	<.001
	HF	.175	14	.200*	.951	14	.576

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

εικόνα ($p < 0.001$).

Για τον λόγο αυτόν, εφαρμόσαμε τον μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney test.

Παρατηρούμε στον παρακάτω πίνακα ότι στους 78 συνολικά ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας, οι 14 ασθενείς έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια και οι υπόλοιποι 64 όχι, ενώ ο διάμεσος της τιμής διάρκειας νοσηλείας τους 45.43 και 38.20 αντίστοιχα. Από τον πίνακα Ranks βλέπουμε πως οι ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια έχουν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας από αυτούς που δεν έχουν, ωστόσο από τον πίνακα test Statistics βλέπουμε πως το $p\text{-value} = 0.276 > 0.05$, οπότε, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των δύο παραπάνω υπό-ομάδων.

Mann-Whitney Test

	Heart Failure	N	Mean Rank	Sum of Ranks
duration	no HF	64	38.20	2445.00
	HF	14	45.43	636.00
	Total	78		

Test Statistics^a

duration	
Mann-Whitney U	365.000
Wilcoxon W	2445.000
Z	-1.090
Asymp. Sig. (2-tailed)	.276

a. Grouping Variable: Heart Failure

E) ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Τέλος, όταν θελήσαμε να διερευνήσουμε την συσχέτιση της αρτηριακής υπέρτασης και της διάρκειας νοσηλείας, αφού εφαρμόσαμε τον έλεγχο κανονικότητας και βρήκαμε ότι το δείγμα των ασθενών που δεν έχει αρτηριακή υπέρταση δεν ακολουθεί κανονική κατανομή ($p < 0.001$, βλέπε παρακάτω πίνακα), εφαρμόσαμε τον μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney test. Παρατηρούμε στον δεύτερο πίνακα ότι στους 78 συνολικά ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας, οι 51 ασθενείς έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση και οι υπόλοιποι 27 όχι, ενώ ο διάμεσος της τιμής διάρκειας νοσηλείας τους 42.76 και 33.33 αντίστοιχα. Από τον πίνακα Ranks βλέπουμε πως οι ασθενείς που πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση έχουν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας από αυτούς που δεν έχουν, ωστόσο από τον πίνακα test Statistics βλέπουμε πως το $p\text{-value}=0.078 > 0.05$, οπότε, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των δύο παραπάνω υπό-ομάδων.

Tests of Normality

blood pressure		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
duration	yes	.142	51	.012	.957	51	.062
	n0	.295	27	<.001	.861	27	.002

a. Lilliefors Significance Correction

Mann-Whitney Test

Ranks

blood pressure		N	Mean Rank	Sum of Ranks
duration	yes	51	42.76	2181.00
	n0	27	33.33	900.00
	Total	78		

Test Statistics^a

duration	
Mann-Whitney U	522.000
Wilcoxon W	900.000
Z	-1.765
Asymp. Sig. (2-tailed)	.078

a. Grouping Variable: blood pressure

Στη συνέχεια ακολούθησε πολυπαραγοντική ανάλυση συσχέτισης της ταυτόχρονης παρουσίας πολλαπλών παραγόντων από τους ανωτέρω (ΑΥ, ΣΔ, ΧΑΠ, Άσθμα, ΚΑ)

και διάρκειας νοσηλείας ή εισαγωγής στη ΜΕΘ, ο οποίος αναδεικνύει τις προαναφερθείσες τάσεις για μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και εισαγωγή στη ΜΕΘ, χωρίς ωστόσο τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά.

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ – ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Διερευνήσαμε την συσχέτιση της διάρκειας νοσηλείας (ποσοτική μεταβλητή) με τους εξής παράγοντες κινδύνου; Άσθμα, ΧΑΠ, ΣΔ, ΚΑ, ΑΥ (ποιοτική μεταβλητή), αφού πρώτα κατατάξαμε τους ασθενείς με βάση την συνύπαρξη ή όχι τουλάχιστον 3 παραγόντων κινδύνου. Στην συγκεκριμένη περίπτωση, θα διαπιστώσουμε αρχικά αν τα δεδομένα μας ακολουθούν κανονική κατανομή, απαραίτητα προϋπόθεση προκειμένου να εφαρμόσουμε one-way anova. Στον παρακάτω πίνακα, απεικονίζεται ο έλεγχος κανονικότητας που εφαρμόσαμε στα δεδομένα. Παρατηρούμε ότι τα δεδομένα μας δεν ακολουθούν κανονική κατανομή για όλες τις κατηγορίες ($p < 0.001$, $p = 0.2$, αντίστοιχα).

disease		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
duration	less than 3 comorbidities	.190	72	<.001	.939	72	.002
	3 or more comorbidities	.238	6	.200*	.950	6	.737

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Συνεπώς θα εφαρμόσουμε τον μη παραμετρικό έλεγχο, το Kruskal Wallis test, προκειμένου να ελέγξουμε τις διαφορές μεταξύ των 2 κατηγοριών και της διάρκειας νοσηλείας. Στον πίνακα που ακολουθεί, απεικονίζονται τα αποτελέσματα μετά την εφαρμογή της προαναφερθείσας μη παραμετρικής μεθόδου στο δείγμα μας. Παρατηρούμε, ότι από τους 78 συνολικά ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας, οι 72 είχαν λιγότερους από 3 παράγοντες κινδύνου και οι 6 3 ή περισσότερους. Από αυτούς, Από τον πίνακα test Statistics βλέπουμε πως το $p\text{-value}=0.623 > 0.05$, οπότε δεν υπάρχει διαφορά, στατιστικώς σημαντική μεταξύ των 2 κατηγοριών ως προς την διάρκεια νοσηλείας.

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
duration	78	6.2051	3.26874	1.00	16.00
disease	78	1.0769	.26819	1.00	2.00

Mann-Whitney Test

Ranks

disease		N	Mean Rank	Sum of Ranks
duration	less than 3 comorbidities	72	39.86	2870.00
	3 or more comorbidities	6	35.17	211.00
Total		78		

Test Statistics^a

duration	
Mann-Whitney U	190.000
Wilcoxon W	211.000
Z	-.492
Asymp. Sig. (2-tailed)	.623

a. Grouping Variable: disease

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ – ΕΚΒΑΣΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Όταν προσπαθήσαμε να βρούμε την συσχέτιση των παραγόντων κινδύνου; Άσθμα, ΧΑΠ, ΣΔ, ΚΑ, ΑΥ, αφού πρώτα κατατάξαμε τους ασθενείς μας με βάση την συνύπαρξη ή όχι τουλάχιστον 3 παραγόντων κινδύνου(ποιοτική μεταβλητή) και της έκβασης νοσηλείας (εξιτήριο/θάνατος ή μεταφορά στην ΜΕΘ), δηλαδή την συσχέτιση δύο ποιοτικών μεταβλητών, εφαρμόσαμε την χ^2 (Pearson chi-square) μέθοδο. Στον πίνακα που ακολουθεί απεικονίζεται το αποτέλεσμα της εφαρμογής του της προαναφερθείσας εφαρμογής στο δείγμα μας, όπου παρατηρούμε ότι το χ^2 είναι 0.638 που είναι σημαντικό σε $P=0.4254$ [Asymp. Sig. (2-sided)], δηλ. $P>0.05$. Συνεπώς δεν ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της συνύπαρξης 3 ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου (ΧΑΠ, άσθμα, ΑΥ, ΚΑ, ΣΔ) και έκβασης νοσηλείας.

status * disease Crosstabulation

Count

		disease		Total
		less than 3 comorbidities	3 or more comorbidities	
status	discharge	48	5	53
	ICU or Death	23	1	24
Total		71	6	77

Chi-Square Tests

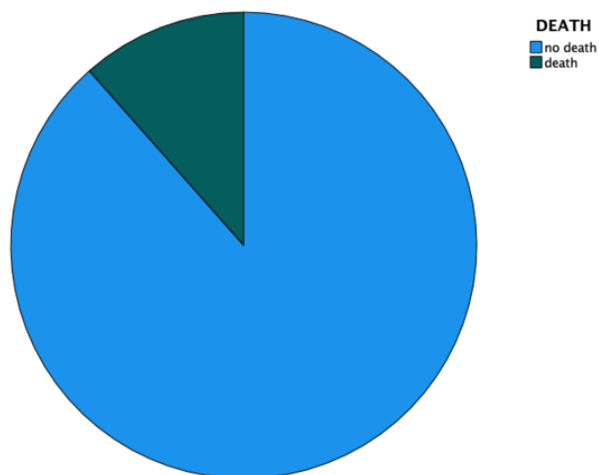
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.638 ^a	1	.424		
Continuity Correction ^b	.115	1	.734		
Likelihood Ratio	.709	1	.400		
Fisher's Exact Test				.659	.387
Linear-by-Linear Association	.630	1	.428		
N of Valid Cases	77				

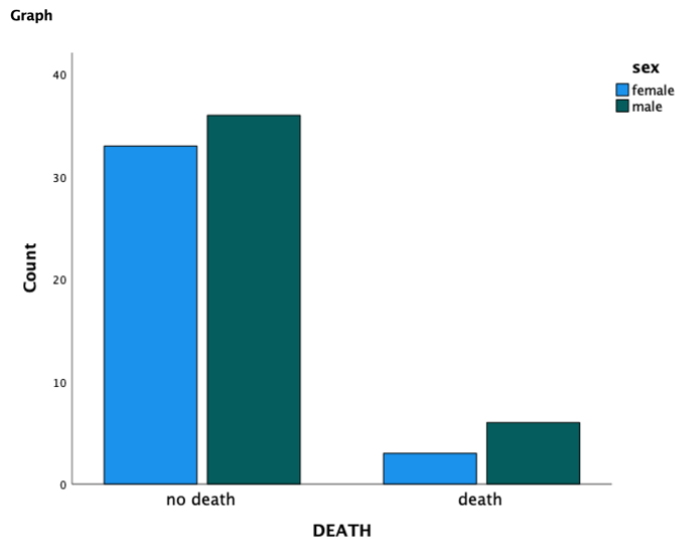
a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.87.

b. Computed only for a 2x2 table

10) ΘΑΝΑΤΟΣ

Από τους 78 ασθενείς της μελέτης μας συνολικά καταγράφηκαν 9 θάνατοι. Από αυτούς οι 3 ήταν γυναίκες και οι υπόλοιποι 6 ήταν άντρες.





ΗΛΙΚΙΑ

Διερευνήσαμε την συσχέτιση της ηλικίας (ποσοτική μεταβλητή) με την έκβαση του θανάτου (ποιοτική μεταβλητή). Αρχικά εξετάσαμε αν τα δεδομένα μας ακολουθούν κανονική κατανομή, απαραίτητη προϋπόθεση προκειμένου να εφαρμόσουμε το t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Στον παρακάτω πίνακα, απεικονίζεται ο έλεγχος κανονικότητας που εφαρμόσαμε στα δεδομένα. Παρατηρούμε ότι τα δεδομένα μας ακολουθούν κανονική κατανομή ($p = 0.200 > 0.05$).

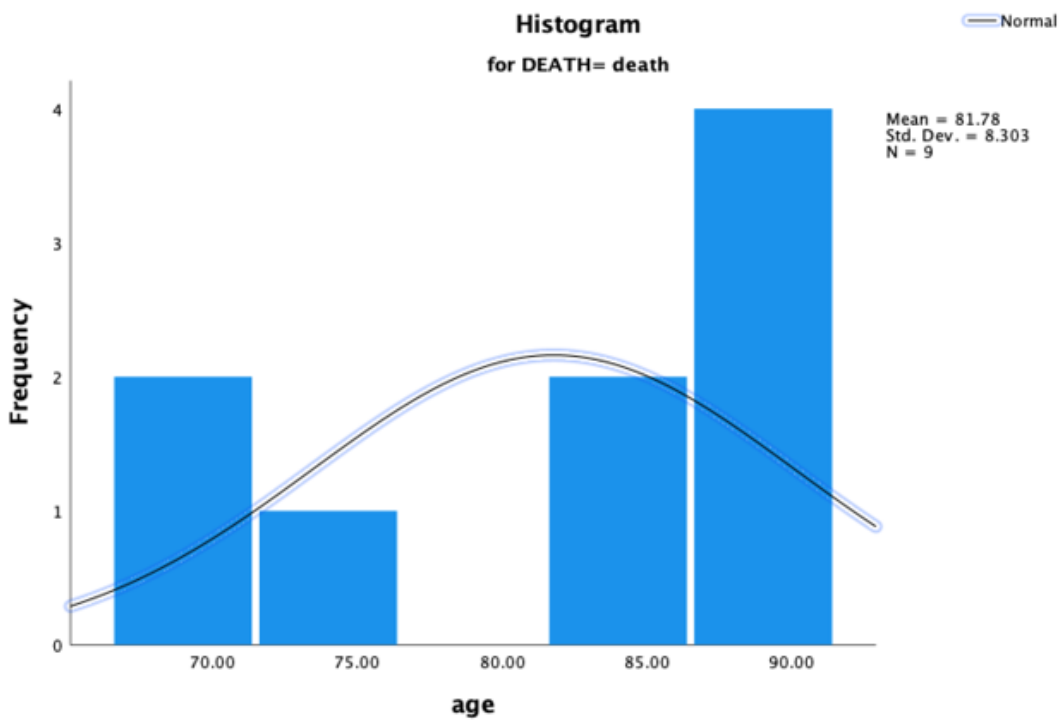
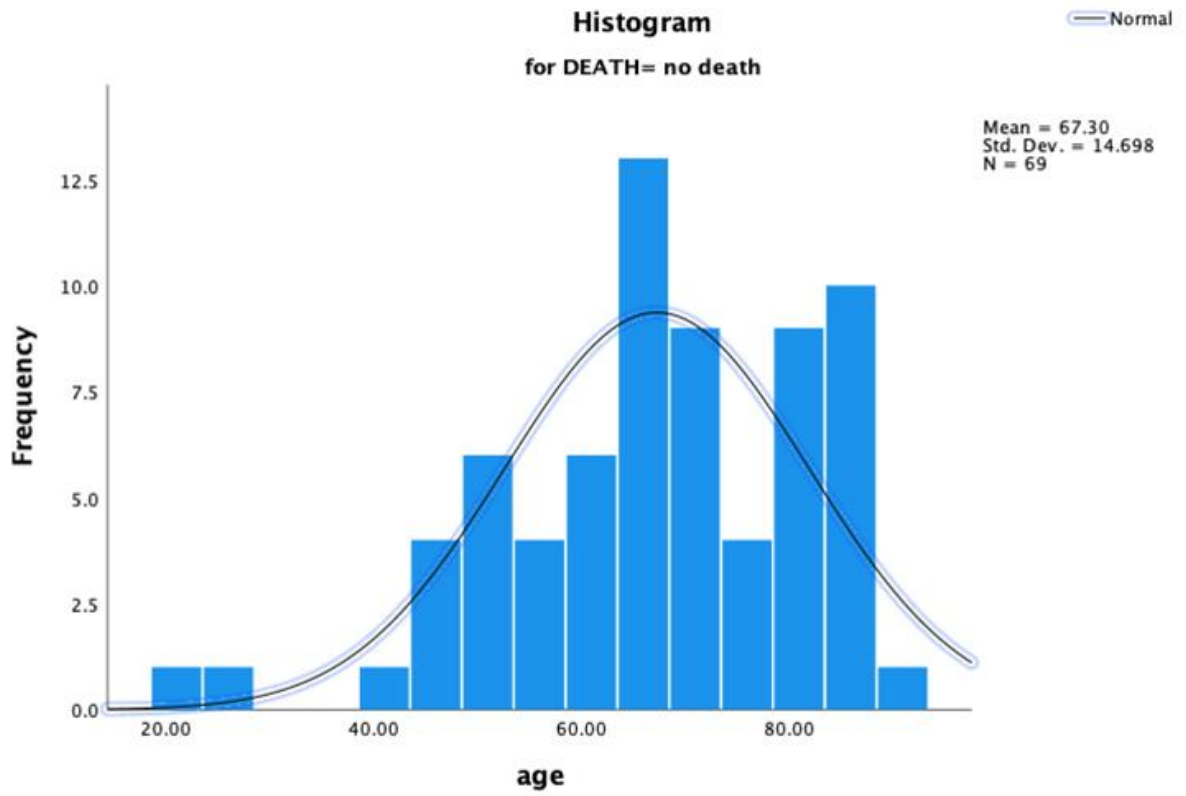
Tests of Normality

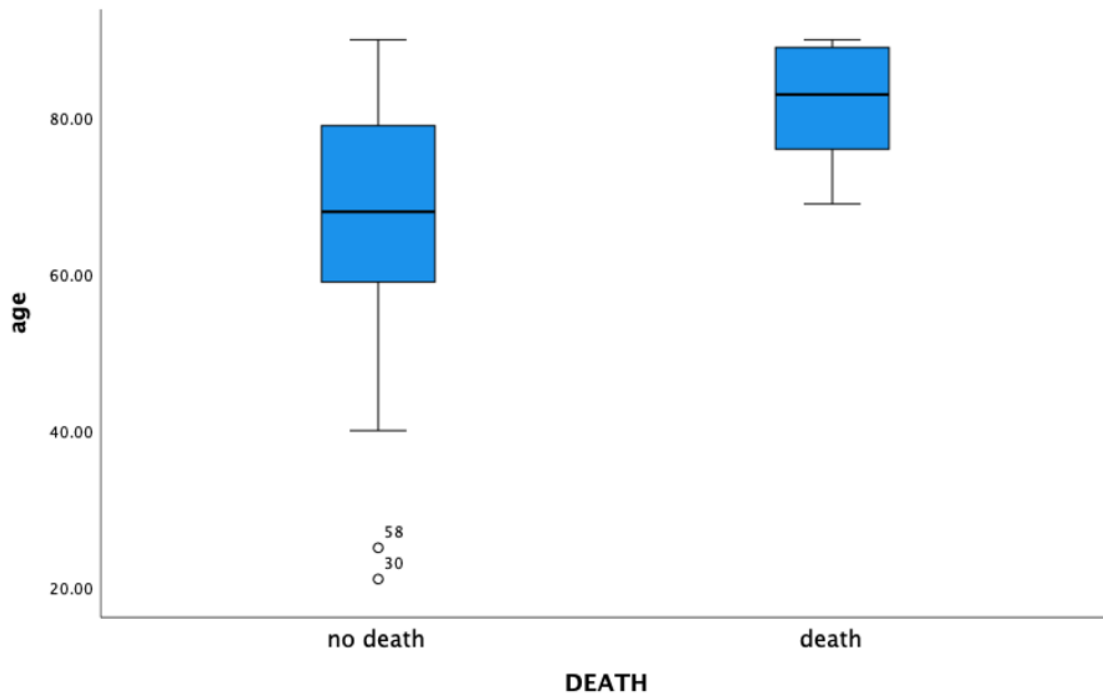
	DEATH	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
age	no death	.088	69	.200*	.949	69	.007
	death	.180	9	.200*	.870	9	.121

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Στις παρακάτω εικόνες εμφανίζονται τα ιστογράμματα με τις καμπύλες κανονικότητας των τιμών της ηλικίας για τις δύο πιθανές εκβάσεις, από όπου φαίνεται επίσης πως οι τιμές της ηλικίας ακολουθούν σε καλή προσέγγιση κανονική κατανομή. Η ύπαρξη ακραίων τιμών διαπιστώνεται από το σχετικό θηκόγραμμα που ακολουθεί.





Εφαρμόζοντας το t-test ανεξάρτητων δειγμάτων έχουμε ότι οι δύο εκβάσεις έχουν κατά προσέγγιση την ίδια διακύμανση, καθώς το p value (Sig.) > 0.05 στο Levene's Test. Ωστόσο, για $p < 0.001$ ($p < 0.05$) η διαφορά στις μέσες τιμές της ηλικίας των ασθενών είναι στατιστικά σημαντική. Συγκεκριμένα, υπάρχει διαφορά στην μέση τιμή (-14.47) της ηλικίας μεταξύ της έκβασης ή όχι του θανάτου. Η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική, με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0.001$. Η μέση ηλικία για τους ασθενείς που πέθαναν είναι 82 έτη, ενώ για τους ασθενείς που επιβίωσαν είναι 67 έτη. Η μέση τιμή της διαφοράς αυτής εκτιμήθηκε δειγματοληπτικά σε -14.47 (Mean = -14.47). Με εμπιστοσύνη 95%, η πραγματική μέση διαφορά βρίσκεται μεταξύ των ορίων -21.45 και -7.49.

		Levene's Test for Equality of Variances		Independent Samples Test							
		F	Sig.	t	df	Significance		Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						One-Sided p	Two-Sided p			Lower	Upper
age	Equal variances assumed	2.259	.137	-2.884	76	.003	.005	-14.47343	5.01901	-24.46965	-4.47721
	Equal variances not assumed			-4.406	15.570	<.001	<.001	-14.47343	3.28504	-21.45307	-7.49379

ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ

Διερευνήσαμε την συσχέτιση της φερριτίνης (ποσοτική μεταβλητή) με την έκβαση του θανάτου (ποιοτική μεταβλητή). Αρχικά εξετάσαμε αν τα δεδομένα μας ακολουθούν κανονική κατανομή, απαραίτητη προϋπόθεση προκειμένου να εφαρμόσουμε το t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Στον παρακάτω πίνακα, απεικονίζεται ο έλεγχος κανονικότητας που εφαρμόσαμε στα δεδομένα. Παρατηρούμε ότι τα δεδομένα μας δεν ακολουθούν κανονική κατανομή ($p < 0.05$).

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
DEATH		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ferritin	no death	.289	69	<.001	.450	69	<.001
	death	.342	9	.003	.714	9	.002

a. Lilliefors Significance Correction

Συνεπώς θα εφαρμόσουμε τον μη παραμετρικό έλεγχο, το Kruskal Wallis test, προκειμένου να ελέγξουμε τις διαφορές μεταξύ των εκβάσεων. Στον πίνακα που ακολουθεί, απεικονίζονται τα αποτελέσματα μετά την εφαρμογή της προαναφερθείσας μη παραμετρικής μεθόδου στο δείγμα μας. Παρατηρούμε, ότι από τους 78 συνολικά ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας, οι 9 απεβίωσαν και για τους υπόλοιπους 69 δεν καταγράφηκε θάνατος. Από αυτούς, ο διάμεσος της τιμής της φερριτίνης κατά την εισαγωγή τους είναι 44.33 και 38.87 αντίστοιχα. Από τον πίνακα test Statistics βλέπουμε πως το $p\text{-value} = 0.496 > 0.05$, οπότε δεν υπάρχει διαφορά, στατιστικώς σημαντική μεταξύ των δύο εκβάσεων (θάνατος ή όχι) και της τιμής της φερριτίνης.

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	DEATH	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ferritin	no death	69	38.87	2682.00
	death	9	44.33	399.00
	Total	78		

Test Statistics^a

	ferritin
Mann-Whitney U	267.000
Wilcoxon W	2682.000
Z	-.680
Asymp. Sig. (2-tailed)	.496

a. Grouping Variable: DEATH

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Στην αναζήτηση μας για ανεύρεση συσχέτισης μεταξύ της έκβασης θανάτου ή όχι (ποιοτική μεταβλητή) και την διάρκεια νοσηλείας (ποιοτική μεταβλητή) ορισμένη ως διάρκεια νοσηλείας <10 ημέρες και ≥ 10 ημέρες, εφαρμόσαμε την χ^2 (Pearson chi-square) μέθοδο. Στον πίνακα που ακολουθεί απεικονίζεται το αποτέλεσμα της εφαρμογής του της προαναφερθείσας εφαρμογής στο δείγμα μας. Παρατηρούμε ότι, από τους 59 συνολικά ασθενείς που είχαν διάρκεια νοσηλείας μικρότερη των 10 ημερών, μόνο οι 4 απεβίωσαν, ενώ από τους υπόλοιπους 10 ασθενείς οι 5 τελικά απεβίωσαν. Το χ^2 είναι 8.643 που είναι σημαντικό σε $P=0.003$ [Asymp. Sig. (2-sided)], δηλ. $P<0.05$, οπότε υπάρχει σχέση μεταξύ διάρκειας νοσηλείας και της έκβασης του θανάτου. Στο output δίνεται και το Odds Ratio (A/B), δηλ. $OR = (\text{prob. of no death when admission duration } <10 \text{ days}) / (\text{prob. of death when admission duration } \geq 10 \text{ days}) = 7.375$. Το 95% CI για το OR είναι (1.686, 32.261) που δεν περιλαμβάνει μέσα το 1 (μονάδα), δηλ. το OR είναι σημαντικό και υπάρχει σχέση, στατιστικά σημαντική μεταξύ διάρκειας νοσηλείας και της έκβασης του θανάτου. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με διάρκεια νοσηλείας μικρότερη των 10 ημερών έχουν 7.5 μεγαλύτερη σχετική πιθανότητα για την μη έκβαση του θανάτου.

4.4 Συμπεράσματα

Ξεκινώντας με τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης θα αναφερθούμε στη συσχέτιση μεταξύ ηλικίας ασθενούς και διάρκειας νοσηλείας του. Σύμφωνα με την ανάλυση υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των μεταβλητών, και μάλιστα για κάθε αύξηση στην ηλικία του ασθενούς κατά 10 έτη, αυξάνεται και η διάρκεια νοσηλείας κατά περίπου 3 ημέρες ($p < 0,001$) σε νοσηλευόμενους ασθενείς στη Λάρισα. Κάτι τέτοιο επιβεβαιώνεται και από τη διεθνή βιβλιογραφία, η οποία τοποθετεί την ηλικία στους μείζονες παράγοντες κινδύνου για βαρύτερη νόσηση^{25,27,31}.

Στη συνέχεια μελετήσαμε τις πιθανές συσχετίσεις της παχυσαρκίας και του BMI με τη διάρκεια νοσηλείας και την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Αρχικά, από τον έλεγχο σχέσης BMI και διάρκειας νοσηλείας δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ($p = 0,602$), κάτι το οποίο δε συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία, η οποία έχει αποδείξει τη συσχέτιση βαρύτερης νόσησης- διάρκειας νοσηλείας και BMI²⁵, πιθανότατα στα πλαίσια ανεπαρκούς δείγματος ώστε να επιβεβαιωθεί η παραπάνω θεωρία. Από την ανάλυση επιβίωσης 3 ομάδων ασθενών με βάση το BMI (φυσιολογικοί, υπέρβαροι, παχύσαρκοι) με τη διάρκεια νοσηλείας παρατηρούμε πως οι ασθενείς με φυσιολογικό BMI έχουν τάση μικρότερης διάρκειας νοσηλείας ($p = 0,403$). Όταν συσχετίστηκε ο BMI με την πιθανότητα εισαγωγής στη ΜΕΘ φάνηκε πως οι ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ είχαν μεγαλύτερο BMI σε σχέση με αυτούς που δεν εισήχθησαν, αλλά όχι με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,069 > 0,05$). Το αποτέλεσμα αυτό και πάλι έρχεται σε αντιπαράθεση με τα διεθνή δεδομένα²⁵, κάτι το οποίο μπορεί να οφείλεται στο μέγεθος του δείγματος και δεν μπορεί με απόλυτη αξιοπιστία να αξιολογηθεί καθώς δεν διαθέτουμε με στοιχεία βαρύτητας όπως pO_2/FiO_2 κ.ά.

Η λήψη ρεμδεσιβίρης στον υπό μελέτη πληθυσμό ήταν άλλο ένα στοιχείο που μελετήθηκε ως προς τις πιθανές συσχετίσεις με τη διάρκεια νοσηλείας και την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Από τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ λήψης ρεμδεσιβίρης και διάρκειας νοσηλείας ή εισαγωγής στη ΜΕΘ ($p = 0,557$ και $0,836$ αντίστοιχα). Σύμφωνα με τις διεθνείς μελέτες, η ρεμδεσιβίρη έχει συσχετιστεί με μείωση στη διάρκεια νοσηλείας⁴³, ενώ ταυτόχρονα υπάρχουν μεγάλες μελέτες που αντικρούουν αυτό το συμπέρασμα λέγοντας πως η λήψη του φαρμάκου δεν επιδρά στη διάρκεια νοσηλείας⁴⁶. Ειδικότερα, υπάρχουν πολλές μελέτες υπό κατασκευή για να αποσαφηνίσουν αυτό το δίλημμα, ενώ το κύριο ενδιαφέρον γύρω από τη λήψη του φαρμάκου φαίνεται να υπάρχει στην κατάλληλη χρονική στιγμή έναρξης του φαρμάκου, καθώς αυτό φαίνεται να τροποποιεί τα αποτελέσματα^{45,47,48}. Σε ότι αφορά τον πληθυσμό της μελέτης, για τα αποτελέσματα μπορεί να οφείλεται και το γεγονός ότι τη χρονική περίοδο που μελετάμε μπορεί το θεραπευτικό πρωτόκολλο να διέφερε από το σημερινό και στο γεγονός ότι δε

γνωρίζουμε τη βαρύτητα της κατάστασης των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο (αδυναμία γνώσης ομοιογένειας του δείγματος).

Συνεχίζοντας, η μελέτη της συσχέτισης φερριτίνης με τη διάρκεια νοσηλείας και την εισαγωγή στη ΜΕΘ ανέδειξε ενδιαφέροντα αποτελέσματα στους ασθενείς αυτούς. Τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης στον ορό ασθενών κατά την εισαγωγή συσχετίστηκαν με αυξημένη διάρκεια νοσηλείας με στατιστικά σημαντικό τρόπο ($p=0.013$), κάτι το οποίο υποδηλώνει βαρύτερη νόσηση όπως επιβεβαιώνεται και από τη διεθνή βιβλιογραφία²⁰. Επιπρόσθετα, η αυξημένη τιμή φερριτίνης εισαγωγής συσχετίστηκε με αυξημένες εισαγωγές στη ΜΕΘ, δείχνοντας μάλιστα ότι η αύξηση της φερριτίνης επιφέρει σχετικό κίνδυνο εισαγωγής στη ΜΕΘ κατά 3.3 φορές με στατιστικά σημαντικό τρόπο ($p=0.042<0.05$, $OR=0,142$). Όπως προαναφέρθηκε, οι αυξημένες τιμές φερριτίνης έχουν συσχετιστεί και από άλλες μελέτες με δυσμενέστερη πρόγνωση²⁰.

Για τα παραπάνω δεδομένα, όταν εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση μελετώντας την ταυτόχρονη ύπαρξη αυξημένου BMI, τιμές φερριτίνης και αυξημένης ηλικίας και τη συσχέτιση με τη διάρκεια νοσηλείας, φάνηκε πως με στατιστικά σημαντικό τρόπο η ύπαρξη και των 3 παραγόντων αποτελεί δείκτη βαρύτητας για βαρύτερη νόσηση στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Επίσης από την πολλαπλή ANOVA μελέτη φάνηκε πως η ηλικία επηρεάζει με στατιστικά σημαντικό τρόπο την έκβαση της νοσηλείας μεταξύ των ομάδων εξιτήριο- θάνατος- εισαγωγή σε ΜΕΘ, με το μέσο όρο ηλικίας των θανόντων να είναι 82 έτη και το μέσο όρο ηλικίας ασθενών που πήραν εξιτήριο να είναι 70 έτη.

Η χρήση NIV ήταν μια ακόμα παράμετρος που μελετήθηκε για πιθανές συσχετίσεις. Η χρήση NIV στο συγκεκριμένο πληθυσμό φάνηκε να μειώνει το χρόνο νοσηλείας στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν μόνο σε κλινική COVID και δεν εισήχθησαν στη ΜΕΘ, αλλά με μη στατιστικά σημαντικό τρόπο ($p=0.657$). Επιπρόσθετα, από το δείγμα χρειάστηκε να αφαιρεθούν οι ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ, καθώς δεν είναι γνωστό το χρονικό όριο που έλαβαν εξιτήριο. Ωστόσο, το δείγμα είναι μικρό και αν σκεφτεί κανείς το γεγονός ότι υπήρχε έντονη υπεροχή του κλινικού κριτηρίου για εισαγωγή ή όχι σε NIV, μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα. Η διεθνής βιβλιογραφία υποστηρίζει πως η χρήση του NIV μειώνει την πιθανότητα διασωλήνωσης κατά 50%^{49,50} με αποτέλεσμα να βελτιώνει την πρόγνωση. Ωστόσο, θα πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα επιφυλακτικοί, καθώς δεν γνωρίζουμε τις συνθήκες, οι οποίες εφαρμόστηκαν, ούτε το βαθμό συνεργασίας του ασθενούς στη χρήση του NIV. Επιπλέον, δε γνωρίζουμε εάν υπήρχαν παράγοντες που δυσχεραίνουν την επιτυχία του NIV όπως η βακτηριακή επιμόλυνση⁵¹, ενώ δε θα πρέπει να ξεχνούμε πως ακόμα δεν υπάρχουν σαφείς και συλλογικές οδηγίες για τη χρήση του NIV στο COVID-19.

Ακόμη, μελετήθηκε η πιθανή ύπαρξη σχέσεων μεταξύ παραγόντων κινδύνου (Υπέρταση, Διαβήτης, Καρδιακή ανεπάρκεια, Άσθμα, ΧΑΠ) με τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών αυτών. Από τις στατιστικές τεχνικές που ακολουθήθηκαν προέκυψε ότι το ιστορικό Άσθματος ή Υπέρτασης ή Διαβήτη ή Καρδιακής ανεπάρκειας ήταν ικανό να παρατείνει το χρόνο νοσηλείας σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν το ανάλογο ιστορικό, αλλά με μη στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.769, 0.078, 0.546$ και 0.276 αντίστοιχα για τον κάθε παράγοντα κινδύνου), ενώ το ίδιο αποτέλεσμα προέκυψε όταν εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική συσχέτιση με τη διάρκεια νοσηλείας αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Η ΧΑΠ όταν συσχετίστηκε με τη διάρκεια νοσηλείας φάνηκε πως οι ασθενείς με ΧΑΠ δεν εμφανίζουν διαφορά στις ημέρες νοσηλείας από τους ασθενείς χωρίς ΧΑΠ χωρίς στατιστική σημαντικότητα ($p=0.975$). Οι ανωτέρω μη στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις δε συμφωνούν απόλυτα με τα διεθνή δεδομένα που θέτουν την υπέρταση, το διαβήτη, την καρδιακή ανεπάρκεια ως παράγοντες κινδύνου για βαριά νόσηση^{27,32,36}. Σε ότι αφορά τη ΧΑΠ όπως αναφέρθηκε τα παγκόσμια δεδομένα εμφανίζουν ετερογένεια, ενώ για το άσθμα δε φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου^{38,39,40,41}.

Τέλος, έγινε συσχέτιση του θανάτου με την ηλικία, από όπου προκύπτει με στατιστικά σημαντική διαφορά η ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θάνατο με μέση ηλικία θανόντων τα 82 έτη, ενώ η μέση ηλικία των ασθενών που επιβίωσαν ήταν 67 έτη ($p<0.001$). Ο θάνατος ως έκβαση νοσηλείας συσχετίστηκε επίσης με τη διάρκεια νοσηλείας με στατιστικά σημαντικό τρόπο, δείχνοντας πως οι ασθενείς με διάρκεια νοσηλείας <10 ημέρες είχαν 7,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για επιβίωση ($p<0.05$). Η συσχέτιση του θανάτου με την τιμή φερριτίνης στην εισαγωγή ανέδειξε πως οι ασθενείς με μεγαλύτερη τιμή φερριτίνης είχαν μεγαλύτερη τάση θανάτου, αλλά με μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Περιορισμοί της μελέτης

Η συγκεκριμένη μελέτη φέρει ορισμένους περιορισμούς, τους οποίους θα πρέπει να λάβουμε σοβαρά υπόψη για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Αρχικά, στους περιορισμούς της μελέτης ανήκει το μικρό δείγμα, το οποίο δε μας επιτρέπει να εξάγουμε απόλυτα ασφαλή συμπεράσματα. Συνεχίζοντας, τα δεδομένα της μελέτης συλλέχθηκαν από ένα μόνο κέντρο πληροφοριών και σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο και όχι σε βάθος χρόνου με αποτέλεσμα να μη δίνεται η δυνατότητα γενίκευσης των συμπερασμάτων στον πληθυσμό της Λάρισας. Ακόμη, δεν γνωρίζουμε την εξέλιξη των ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ, ενώ ταυτόχρονα δεν ήταν δυνατή η συλλογή ζωτικής σημασίας δεδομένων όπως η αερομετρία (pO_2/FiO_2) και η έκταση διηθημάτων στην απεικόνιση των πνευμόνων. Επιπρόσθετα, η

νόσος COVID-19 αποτελεί κομμάτι εντατικής έρευνας τα τελευταία 2 χρόνια με αποτέλεσμα να υπάρχουν συνέχεια νέες μελέτες και δεδομένα, τα οποία μπορεί να αναιρούν ή να ενισχύουν προϋπάρχουσες μελέτες. Λόγω αυτού, κατά τη συγγραφή της εργασίας υπήρχαν ερευνητικά πρωτόκολλα αντιμετώπισης και διαχείρισης διαφορετικά από αυτά που εφαρμόζονταν το χρονικό διάστημα του υπό μελέτη πληθυσμού. Τέλος, η πανδημία αυτή παρουσιάζει μια δυναμική μεταβλητότητα λόγω μεταλλάξεων του ιού, οι οποίες τροποποιούν διαρκώς το φαινότυπο της νόσου.

Προτάσεις Έρευνας στο μέλλον

Όπως παρατηρούμε, η νόσος COVID-19 εμφανίζει μια τεράστια ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων και μεγάλη ετερογένεια μεταξύ της απάντησης των ασθενών στην αντιμετώπιση. Θα πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες με σκοπό την αποσαφήνιση των πολύπλοκων μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της προκειμένου να εξηγηθούν ερωτήματα σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν τη βαρύτητα των ασθενών αυτών. Επιπρόσθετα, ενδιαφέρον θα έχει και η μελέτη της επίδρασης των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του ιού σε νοσηλευόμενους ασθενείς και κατά πόσο επηρεάζουν την έκβαση και τη διάρκεια νοσηλείας. Τέλος, υπάρχει ανάγκη μελέτης της χρήσης NIV σε ασθενείς με κορονοϊό προκειμένου να δημιουργηθούν σαφή και συλλογικά πρωτόκολλα χρήσης του, τόσο ανάλογα με τη βαρύτητα νόσησης όσο και σε σχέση με την παρουσία παραγόντων κινδύνου όπως η παχυσαρκία.

Βιβλιογραφία

1. Ng WH, Tipih T, Makoah NA, Vermeulen JG, Goedhals D, Sempa JB, Burt FJ, Taylor A, Mahalingam S. Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio*. 2021 Feb 9;12(1):e03647-20. doi: 10.1128/mBio.03647-20. PMID: 33563817; PMCID: PMC7885108
2. Lino K, Guimarães GMC, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, Fernandes CS, Tupinambá G, Medeiros T, Silva AAD, Almeida JR. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *Braz J Infect Dis*. 2021 Mar-Apr;25(2):101569. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101569. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33736948; PMCID: PMC7959266
3. Zhou A, Song Q, Peng Y, Deng D, Liao X, Huang P, Liu W, Xiang Z, Liu Q, Jiang M, Huang X, Xiang X, Peng H, Chen P. The Effect of Noninvasive Ventilation Support on COVID-19 Patients and Risk Factors for Invasive Ventilation - A Retrospective and Multicenter Study. *Int J Gen Med*. 2021 Sep 28;14:6085-6092. doi: 10.2147/IJGM.S327429. PMID: 34616174; PMCID: PMC8490101
4. Akoumianaki E, Ischaki E, Karagiannis K, Sigala I, Zakyn-Thinos S. The Role of Noninvasive Respiratory Management in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *J Pers Med*. 2021 Sep 3;11(9):884. doi: 10.3390/jpm11090884. PMID: 34575661; PMCID: PMC8469068
5. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588
6. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020 Oct 23;371:m3862. doi: 10.1136/bmj.m3862. PMID: 33097561
7. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. CDC COVID-19 Science Briefs [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2020-. Science Brief: SARS-CoV-2 and Surface (Fomite) Transmission for Indoor Community Environments. 2021 Apr 5. PMID: 34009771
8. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020;181:905-913.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004 pmid: 32333836
9. Dhoub W, Maatoug J, Ayouni I, Zammit N, Ghammem R, Fredj SB, Ghannem H. The incubation period during the pandemic of COVID-19: a systematic review and

- meta-analysis. *Syst Rev*. 2021 Apr 8;10(1):101. doi: 10.1186/s13643-021-01648-y. PMID: 33832511; PMCID: PMC8031340
10. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, Haroon S, Price G, Davies EH, Nirantharakumar K, Sapey E, Calvert MJ; TLC Study Group. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med*. 2021 Sep;114(9):428-442. doi: 10.1177/01410768211032850. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34265229; PMCID: PMC8450986
 11. Lutchmansingh DD, Knauert MP, Antin-Ozerkis DE, Chupp G, Cohn L, Dela Cruz CS, Ferrante LE, Herzog EL, Koff J, Rochester CL, Ryu C, Singh I, Tickoo M, Winks V, Gulati M, Possick JD. A Clinic Blueprint for Post-Coronavirus Disease 2019 RECOVERY: Learning From the Past, Looking to the Future. *Chest*. 2021 Mar;159(3):949-958. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.067. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33159907; PMCID: PMC7641526
 12. Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, Jain V, Al-Taani O, Rashid F, Munasinghe A, Jambulingam P. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J*. 2021 Feb;97(1144):110-116. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138386. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32788312
 13. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021 May;97(1147):312-320. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32978337
 14. Sims AC, Baric RS, Yount B, Burkett SE, Collins PL, Pickles RJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J Virol*. 2005 Dec;79(24):15511-24. doi: 10.1128/JVI.79.24.15511-15524.2005. PMID: 16306622; PMCID: PMC1316022
 15. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020 Jul 14;53(1):19-25. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.017. Epub 2020 Jun 28. PMID: 32610079; PMCID: PMC7321048
 16. Wong RSY. COVID-19 testing and diagnosis: A comparison of current approaches. *Malays J Pathol*. 2021 Apr;43(1):3-8. PMID: 33903299
 17. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Chen D, Lei Z, Huang Z, Li X, Deng K, Lin B, Gao Z. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens. *J Med Virol*. 2020 Sep;92(9):1676-1680. doi: 10.1002/jmv.25936. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32330305; PMCID: PMC7264521
 18. Jegerlehner S, Suter-Riniker F, Jent P, Bittel P, Nagler M. Diagnostic accuracy of a SARS-CoV-2 rapid antigen test in real-life clinical settings. *Int J Infect Dis*. 2021

- Aug;109:118-122. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.010. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34242764; PMCID: PMC8260496
19. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian C, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Favaloro EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Francese DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV, Weitz JI, Lip GYH; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16;75(23):2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32311448; PMCID: PMC7164881
 20. Ji D., Zhang D., Chen Z., Xu Z., Zhao P., Zhang M., Zhang L., Cheng G., Wang Y., Yang G., Liu H., Li B., Ji J., Lau G., Qin E. Clinical characteristics predicting progression of COVID-19. *Lancet*. 2020 doi: 10.2139/ssrn.3539674
 21. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Nov;92(11):2409-2411. doi: 10.1002/jmv.26097. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32516845; PMCID: PMC7301027
 22. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, Kara T, Somers VK. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jun;95(6):1138-1147. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32376101; PMCID: PMC7151468
 23. Vancheri SG, Savietto G, Ballati F, Maggi A, Canino C, Bortolotto C, Valentini A, Dore R, Stella GM, Corsico AG, Iotti GA, Mojoli F, Perlini S, Bruno R, Preda L. Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time-dependence after the onset of symptoms. *Eur Radiol*. 2020 Nov;30(11):6161-6169. doi: 10.1007/s00330-020-06967-7. Epub 2020 May 30. PMID: 32474630; PMCID: PMC7260475
 24. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol*. 2020 Nov;30(11):6129-6138. doi: 10.1007/s00330-020-06975-7. Epub 2020 May 30. PMID: 32474632; PMCID: PMC7261039

25. Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O'Rahilly S, Aveyard P, Jebb SA. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jun;9(6):350-359. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00089-9. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33932335; PMCID: PMC8081400
26. Aghili SMM, Ebrahimpur M, Arjmand B, Shadman Z, Pejman Sani M, Qorbani M, Larijani B, Payab M. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2021 May;45(5):998-1016. doi: 10.1038/s41366-021-00776-8. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33637951; PMCID: PMC7909378
27. Du Y, Zhou N, Zha W, Lv Y. Hypertension is a clinically important risk factor for critical illness and mortality in COVID-19: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Mar 10;31(3):745-755. doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.009. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33549450; PMCID: PMC7831720
28. Clark CE, McDonagh STJ, McManus RJ, Martin U. COVID-19 and hypertension: risks and management. A scientific statement on behalf of the British and Irish Hypertension Society. *J Hum Hypertens.* 2021 Apr;35(4):304-307. doi: 10.1038/s41371-020-00451-x. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33483621; PMCID: PMC7821986
29. Muhamad SA, Ugusman A, Kumar J, Skiba D, Hamid AA, Aminuddin A. COVID-19 and Hypertension: The What, the Why, and the How. *Front Physiol.* 2021 May 3;12:665064. doi: 10.3389/fphys.2021.665064. PMID: 34012410; PMCID: PMC8126692
30. McDonald HI, Nitsch D, Millett ER, Sinclair A, Thomas SL. New estimates of the burden of acute community-acquired infections among older people with diabetes mellitus: a retrospective cohort study using linked electronic health records. *Diabet Med.* 2014 May;31(5):606-14. doi: 10.1111/dme.12384. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24341529; PMCID: PMC4264938
31. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong AYS, Grieve R, Harrison D, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32640463; PMCID: PMC7611074
32. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, Lei F, Wang H, Xie J, Wang W, Li H, Zhang P, Song X, Chen X, Xiang M, Zhang C, Bai L, Xiang D, Chen MM, Liu

- Y, Yan Y, Liu M, Mao W, Zou J, Liu L, Chen G, Luo P, Xiao B, Zhang C, Zhang Z, Lu Z, Wang J, Lu H, Xia X, Wang D, Liao X, Peng G, Ye P, Yang J, Yuan Y, Huang X, Guo J, Zhang BH, Li H. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021. Epub 2020 May 1. PMID: 32369736; PMCID: PMC7252168
33. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Jan;17(1):11-30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33188364; PMCID: PMC7664589
 34. Figueroa-Pizano MD, Campa-Mada AC, Carvajal-Millan E, Martinez-Robinson KG, Chu AR. The underlying mechanisms for severe COVID-19 progression in people with diabetes mellitus: a critical review. *AIMS Public Health.* 2021 Oct 26;8(4):720-742. doi: 10.3934/publichealth.2021057. PMID: 34786431; PMCID: PMC8568590
 35. Italia L, Tomasoni D, Bisegna S, Pancaldi E, Stretti L, Adamo M, Metra M. COVID-19 and Heart Failure: From Epidemiology During the Pandemic to Myocardial Injury, Myocarditis, and Heart Failure Sequelae. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Aug 10;8:713560. doi: 10.3389/fcvm.2021.713560. PMID: 34447795; PMCID: PMC8382715
 36. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, Contreras J, Mitter SS, LaRocca G, Tlachi P, Brunjes D, Glicksberg BS, Levin MA, Nadkarni G, Fayad Z, Fuster V, Mancini D, Lala A. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 17;76(20):2334-2348. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.549. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33129663; PMCID: PMC7598769
 37. Sisti N, Valente S, Mandoli GE, Santoro C, Sciacaluga C, Franchi F, Cameli P, Mondillo S, Cameli M. COVID-19 in patients with heart failure: the new and the old epidemic. *Postgrad Med J.* 2021 Mar;97(1145):175-179. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138080. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32732260
 38. Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, Li X, Yang CWT, Tam A, Choi LH, Bae A, Sin DD. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine.* 2021 Mar;33:100789. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100789. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33758801; PMCID: PMC7971471
 39. Jeong JS, Kim JS, You YS, Yeom SW, Lee YC. COPD is a risk factor for COVID-19, but does not confer increased severity of the disease. *Respir Med.* 2021 Nov-

- Dec;189:106640. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106640. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34627008; PMCID: PMC8492002
40. Rabbani G, Shariful Islam SM, Rahman MA, Amin N, Marzan B, Robin RC, Alif SM. Pre-existing COPD is associated with an increased risk of mortality and severity in COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2021 May;15(5):705-716. doi: 10.1080/17476348.2021.1866547. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33334189
41. Choi YJ, Park JY, Lee HS, Suh J, Song JY, Byun MK, Cho JH, Kim HJ, Lee JH, Park JW, Park HJ. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur Respir J.* 2021 Mar 4;57(3):2002226. doi: 10.1183/13993003.02226-2020. PMID: 32978309; PMCID: PMC7518077
42. <https://eody.gov.gr/neos-koronaios-covid-19/>
43. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tanson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788
44. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, Ogbuagu O, Malhotra P, Mullane KM, Castagna A, Chai LYA, Roestenberg M, Tsang OTY, Bernasconi E, Le Turnier P, Chang SC, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wang H, Gaggar A, Brainard DM, McPhail MJ, Bhagani S, Ahn MY, Sanyal AJ, Huhn G, Marty FM; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Sep 15;324(11):1048-1057. doi: 10.1001/jama.2020.16349. PMID: 32821939; PMCID: PMC7442954
45. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020 May

- 16;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Epub 2020 Apr 29. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694. PMID: 32423584; PMCID: PMC7190303
46. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernández García C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Røttingen JA, Swaminathan S. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264556; PMCID: PMC7727327
47. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, Diallo A, Lê MP, Peytavin G, Staub T, Greil R, Guedj J, Paiva JA, Costagliola D, Yazdanpanah Y, Burdet C, Mentré F; DisCoVeRy Study Group. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Sep 14:S1473-3099(21)00485-0. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0. Epub ahead of print. PMID: 34534511; PMCID: PMC8439621
48. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M, Hidalgo A, Sachdeva Y, Mittal S, Osiyemi O, Skarbinski J, Juneja K, Hyland RH, Osinusi A, Chen S, Camus G, Abdelghany M, Davies S, Behenna-Renton N, Duff F, Marty FM, Katz MJ, Ginde AA, Brown SM, Schiffer JT, Hill JA; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2021 Dec 22;NEJMoa2116846. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub ahead of print. PMID: 34937145; PMCID: PMC8757570
49. Menzella F, Barbieri C, Fontana M, Scelfo C, Castagnetti C, Ghidoni G, Ruggiero P, Livrieri F, Piro R, Ghidorsi L, Montanari G, Gibellini G, Casalini E, Falco F, Catellani C, Facciolongo N. Effectiveness of noninvasive ventilation in COVID-19 related-acute respiratory distress syndrome. *Clin Respir J*. 2021 Jul;15(7):779-787.

doi: 10.1111/crj.13361. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33728822; PMCID: PMC8251172

50. Bertaina M, Nuñez-Gil IJ, Franchin L, Fernández Rozas I, Arroyo-Espliguero R, Viana-Llamas MC, Romero R, Maroun Eid C, Uribarri A, Becerra-Muñoz VM, Huang J, Alfonso E, Marmol-Mosquera F, Ugo F, Cerrato E, Fernandez-Presa L, Raposeiras Roubin S, Feltes Guzman G, Gonzalez A, Abumayyaleh M, Fernandez-Ortiz A, Macaya C, Estrada V; HOPE COVID-19 investigators. Non-invasive ventilation for SARS-CoV-2 acute respiratory failure: a subanalysis from the HOPE COVID-19 registry. *Emerg Med J.* 2021 May;38(5):359-365. doi: 10.1136/emered-2020-210411. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33727235; PMCID: PMC7970657
51. Zhou A, Song Q, Peng Y, Deng D, Liao X, Huang P, Liu W, Xiang Z, Liu Q, Jiang M, Huang X, Xiang X, Peng H, Chen P. The Effect of Noninvasive Ventilation Support on COVID-19 Patients and Risk Factors for Invasive Ventilation - A Retrospective and Multicenter Study. *Int J Gen Med.* 2021 Sep 28;14:6085-6092. doi: 10.2147/IJGM.S327429. PMID: 34616174; PMCID: PMC8490101
52. Boscolo A, Pasin L, Sella N, Pretto C, Tocco M, Tamburini E, Rosi P, Polati E, Donadello K, Gottin L, Vianello A, Landoni G, Navalesi P; FERS, for the COVID-19 VENETO ICU Network. Outcomes of COVID-19 patients intubated after failure of non-invasive ventilation: a multicenter observational study. *Sci Rep.* 2021 Sep 6;11(1):17730. doi: 10.1038/s41598-021-96762-1. PMID: 34489504; PMCID: PMC8421335