



Τμήμα Κοινωνικών Επιστημών

ΠΜΣ Διαχείριση Γήρανσης και Χρόνιων Νοσημάτων

Διπλωματική Εργασία

**«Παράγοντες που επιδρούν στην έκβαση ηλικιωμένων
ασθενών με σοβαρή νόσο Covid-19»**

Ζαφειρίου Τερψιθέα

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Βασιλική Τσολάκη

Πάτρα, Ιούνιος 2023

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της φοιτήτριας Ζαφειρίου Τερψιθέας που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του

συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



«Παράγοντες που επιδρούν στην έκβαση ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο Covid-19»

Τερψιθέα Ζαφειρίου

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Βασιλική Τσολάκη

«Επιμ. Α - Κλινική Εντατικής Θεραπείας
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισα»

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

«Δημοσθένης Μακρής»

«Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας - Κλινική
Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Λάρισα»

Ζαφειρίου Τερψιθέα, Παράγοντες που επιδρούν στην έκβαση ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο Covid-19

Πάτρα, Ιούνιος 2023

Ευχαριστώ όσους με στήριξαν τις ώρες που έλεγα πως θα τα παρατήσω.

Ευχαριστώ την οικογένεια μου, τον άντρα μου, τις φίλες μου.

Η χαρά της επιτυχίας πολλαπλασιάζεται όταν την ζεις με τους δικούς σου ανθρώπους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η γήρανση συνοδεύεται από αυξημένη ευπάθεια-ευαλωτότητα έναντι των παθογόνων παραγόντων του περιβάλλοντος. Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν σημαντική λειτουργική έκπτωση σε όλα τα οργανικά συστήματα λόγω της γήρανσης, με μείωση της ανοσίας και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, ενώ παράλληλα αναπτύσσουν πολλές συννοσηρότητες, που επιβαρύνουν την κατάσταση της υγείας τους και παρατείνουν τη νοσηλεία τους. Η πνευμονία που οφείλεται στη νόσο COVID-19 έχει βαρύτερη κλινική εικόνα και χειρότερη πρόγνωση στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεαρότερους ασθενείς, καθώς σχετίζεται με μεγάλη θνητότητα και μεγαλύτερη πιθανότητα νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Σκοπός: Η παρούσα εργασία διερευνά τους παράγοντες κινδύνου για την έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19 για τους ηλικιωμένους ασθενείς, η ηλικία των οποίων εντοπίζεται άνω των 65 ετών. Στόχος είναι να επισημανθούν οι παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν στη θνησιμότητα των ηλικιωμένων ασθενών, έτσι ώστε να μπορούν να εντοπιστούν έγκαιρα σε μελλοντικές παρόμοιες πανδημίες, οι οποίες μπορεί να οφείλονται σε κορονοϊό.

Μέθοδος: Για την εκπλήρωση του ερευνητικού σκοπού διεξήχθη βιβλιογραφική ανασκόπηση σε άρθρα που είναι δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα μεταξύ 2020 και 2023, μέσω των μηχανών αναζήτησης PubMed και Google Scholar χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά νόσος Covid-19, προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου, συννοσηρότητες, ηλικιωμένοι ασθενείς.

Αποτελέσματα: Η αναζήτηση εντόπισε 214 εγγραφές, οι οποίες ελέγχθηκαν ως προς τη σχετικότητά τους με το θέμα (τίτλος και περίληψη) και τη συμμόρφωσή τους με τα κριτήρια επιλογής. 26 εγγραφές πληρούσαν όλες τις απαιτήσεις και συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Εκτός από τον παράγοντα «ηλικία», εκτιμήθηκε ότι σημαντικό ρόλο στη θνητότητα από σοβαρή νόσο COVID-19 διαδραματίζει η πρότερη λειτουργική κατάσταση των ασθενών, η ύπαρξη αδυναμίας του οργανισμού, ιδιαίτερα για ηλικιωμένους ασθενείς και οι συννοσηρότητες των

ηλικιωμένων. Οι συννοσηρότητες, οι οποίες αναδείχθηκαν από την παρούσα ανασκόπηση για την πιθανή επίδρασή τους στη θνητότητα των ηλικιωμένων από σοβαρή νόσο COVID-19 είναι το Φύλο, η Διατροφή, η Ανοσοκαταστολή, οι Καρδιαγγειακές νόσοι, οι Αγγειακές εγκεφαλικές νόσοι, η Υπέρταση, οι Νόσοι του αναπνευστικού συστήματος, η Χρόνια Αναπνευστική Πνευμονοπάθεια, το Άσθμα, οι Νόσοι των νεφρών, και λιγότερο συχνά οι Νόσοι του πεπτικού συστήματος, οι Ηπατικές νόσοι, ο Διαβήτης, η Παχυσαρκία, οι Νόσοι του νευρικού συστήματος, η Γνωστική έκπτωση, η Άνοια και η Κακοήθεια.

Συμπεράσματα: Η αναγνώριση προγνωστικών παραμέτρων της κλινικής εξέλιξης της νόσου συντελεί στην καλύτερη κατανόηση και διαχείριση των ασθενών, με μείωση του κινδύνου επιπλοκών. Η συστηματική παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης των ηλικιωμένων ασθενών με νόσο COVID-19 κρίνεται αναγκαία για την αποτελεσματική διαχείριση των επιπλοκών και τη βέλτιστη πρόγνωση των ασθενών. Η αποσαφήνιση των παραγόντων έκβασης-πρόγνωσης της νόσου βοηθά στην ανεύρεση των ασθενών με υψηλό κίνδυνο δυσμενούς κλινικής έκβασης και αυξημένης ενδονοσοκομειακής θνητότητας.

Λέξεις-κλειδιά: νόσος COVID-19, προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου, συννοσηρότητες, ηλικιωμένοι ασθενείς

ABSTRACT

Background: Aging is accompanied by increased vulnerability to environmental pathogens. The elderly show a significant functional decline in their organic systems due to aging, with a decrease in immunity and an increased risk of infections, while at the same time they develop many comorbidities, which burden their health status and prolong their hospitalization. Pneumonia due to the disease COVID-19 has a more severe clinical picture and a worse prognosis in the elderly than in younger patients, as it is associated with high mortality and a higher probability of hospitalization in the intensive care unit.

Purpose: This paper investigates the risk factors for the outcome of severe COVID-19 disease for elderly patients, whose age was over 65 years. The aim is to highlight the factors that contribute to the mortality of elderly patients, so that they can be identified early in future similar pandemics, which may be due to coronavirus.

Methods: To fulfill the research purpose, a literature review was conducted on articles published in the English language between 2020 and 2023, through the PubMed and Google Scholar search engines using the key words COVID-19 disease, risk factors, comorbidities, older age.

Results: The search identified 214 records, which were screened for relevance to the topic (title and abstract) and compliance with the selection criteria. 26 records met all requirements and were included in the review. In addition to the "age" factor, it was estimated that an important role in mortality from severe disease COVID-19 is played by the previous functional status of patients, the existence of weakness of the organism, especially for elderly patients, and the comorbidities of the elderly. The comorbidities identified by this review for their potential impact on mortality in the elderly from severe COVID-19 disease are Gender, Nutrition, Immunosuppression, Cardiovascular Diseases, Cerebrovascular Diseases, Hypertension,

Diseases of respiratory system, Chronic Respiratory Lung Disease, Asthma, Kidney Diseases, and less commonly Digestive System Diseases, Liver Diseases, Diabetes, Overweight, Obesity, Nervous System Diseases, Cognitive Impairment, Dementia and Malignancy.

Conclusions: The identification of prognostic parameters of the clinical progression of the disease contributes to a better understanding and management of patients, reducing the risk of complications. Systematic monitoring of the clinical condition of elderly patients with COVID-19 disease is considered necessary for the effective management of complications and the optimal prognosis of patients. Elucidation of disease outcome-prognostic factors helps to identify patients at high risk of adverse clinical outcome and increased in-hospital mortality.

Keywords: COVID-19 disease, risk factors, comorbidities, older age

Πίνακας περιεχομένων

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
Η ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΚΡΙΣΗ.....	12
2.ΙΟΣ SARS-CoV-2.....	15
2.1 Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΚΟΡΟΝΟΪΩΝ.....	15
2.2 Ο ΙΟΣ SARS-CoV-2.....	20
2.3 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ.....	27
2.4 Η ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ.....	30
2.5 ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ.....	32
3. Η ΝΟΣΟΣ COVID 19.....	34
3.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	34
3.2 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	38
3.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	42
4. ΙΟΣ SARS-CoV-2 ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ.....	44
4.1 ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΤΡΙΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ.....	44
4.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	45
4.2.1 Η ΗΛΙΚΙΑ.....	46
4.2.2 ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΧΡΟΝΙΩΝ ΝΟΣΩΝ.....	49
4.2.3 ΕΥΑΛΩΤΟΤΗΤΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	51
4.2.4 ΕΥΑΛΩΤΟΤΗΤΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	52
4.2.5 Η ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	56
5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	58
5.1 ΣΚΟΠΟΣ.....	58
5.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ.....	58
5.3 ΜΕΘΟΔΟΣ.....	59
5.4 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ/ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΡΘΡΩΝ.....	60
5.5 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ.....	61
5.6 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ PRISMA.....	61
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	62
6.1 ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	62

6.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΝ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	67
6.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟ COVID-19.....	76
6.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ «ΗΛΙΚΙΑ» ΣΤΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟ COVID-19.....	78
6.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟ COVID-19.....	82
6.6 ΒΑΘΜΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ (ΠΟΣΟΣΤΟ) ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟ COVID-19.....	83
7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	86
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	88

Λίστα Πινάκων

Πίνακας 1: Ταξινόμηση του ιού SARS-CoV-2.....	16
Πίνακας 2: Σχέση ηλικίας και ανάπτυξη καρδιακής νόσου.....	43
Πίνακας 3: Τα 26 άρθρα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης.....	53
Πίνακας 4: Παράγοντες επίδρασης στη θνητότητα των ατόμων, τα οποία πάσχουν από σοβαρή νόσο COVID-19.....	66
Πίνακας 5: Παράγοντες επίδρασης στην έκβαση ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19.....	67

Λίστα Εικόνων

Εικόνα 1: Μορφολογική απεικόνιση κορονοϊών με ηλεκτρονική μικροσκοπία.....	11
Εικόνα 2: Η προέλευση των ανθρώπινων κορονοϊών και οι ενδιάμεσοι φορείς.....	12
Εικόνα 3: Η δομή ενός κορονοϊού με την απεικόνιση των πρωτεϊνών της επιφανειακής μεμβράνης, M, E, S.....	13
Εικόνα 4: Η μορφολογική-γραφική απεικόνιση της δομής ενός κορονοϊού.....	14
Εικόνα 5: Τρισδιάστατη αναπαράσταση του σωματίου του ιού SARS-CoV- 2.....	16
Εικόνα 6: Αντιστοίχιση του γονιδιώματος του ιού SARS-CoV-2 με τα δομικά στοιχεία του σωματίου του ιού.....	18
Εικόνα 7: Η δομή του ιού, οι πρωτεΐνες του και η αντιστοίχιση στο γενετικό υλικό του	
Εικόνα 8: Ανοσολογική Απόκριση για την αποφυγή του ξενιστή SARS-CoV	
Εικόνα 9: Σύγκριση του προφίλ των παραγόμενων κυτταροκινών των κορονοϊών	
Εικόνα 10: Δοκιμασία διπλού αντιγόνου τύπου «σάντουιτς» με ανίχνευση χημειοφωταύγειας (ECLIA)	
Εικόνα 11: Ερμηνεία διαγνωστικών εξετάσεων για τον SARS-CoV-2	
Εικόνα 12: Η μολυσματικότητα του ιού στον ανθρώπινο οργανισμό	
Εικόνα 13: Ο κύκλος ζωής και η μολυσματικότητα του ιού SARS-CoV-2	
Εικόνα 14: Εμβόλια με την τεχνολογία mRNA-παραγωγή αντισωμάτων από τον ξενιστή	
Εικόνα 15: Χρονοδιάγραμμα εξέλιξης της πανδημίας	
Εικόνα 16: Συχνότητα μολυσμάτων ατόμων από τον ιό SARS-CoV-2 και θανάτων λόγω COVID-19 στην Κίνα	
Εικόνα 17: Επιβεβαιωμένα κρούσματα ασθενών COVID-19 ανά εβδομάδα Iso-Week από την αρχή της πανδημίας μέχρι την εβδομάδα αναφοράς	
Εικόνα 18: Σύνολο νέων διασωληνωμένων ασθενών COVID-19 ανά εβδομάδα, από την αρχή της πανδημίας μέχρι την εβδομάδα αναφοράς	
Εικόνα 19: Ποσοστό ανά ηλικιακή ομάδα των κρουσμάτων, των νοσηλευόμενων στις ΜΕΘ, των ασθενών που πέθαναν πρόσφατα	
Εικόνα 20: Σύνολο δειγμάτων ανά κατηγορία και ποσοστό θετικότητας	
Εικόνα 21: Η εξέλιξη της λοίμωξης COVID-19	
Εικόνα 22: Κλινική εικόνα νόσου COVID-19	
Εικόνα 23: <u>Ποσοστά νοσηλείας λόγω επιβεβαιωμένης νόσησης από Covid-19, ανά ηλικιακή ομάδα, από 1 έως 28 Μαρτίου 2020</u>	
Εικόνα 24: <u>Αυξανόμενα ποσοστά εισαγωγών στο νοσοκομείο σε σχέση με την αυξανόμενη ηλικία, από 1 έως 30 Μαρτίου 2020</u>	
Εικόνα 25: Ποσοστά θνητότητας κρουσμάτων COVID-19 ανά ηλικία	

Εικόνα 26: Επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας κατά ηλικία και φύλο

Εικόνα 27: Παχυσαρκία και έκβαση νόσου COVID-19

Εικόνα 28: Διάγραμμα PRISMA

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

Τον τελευταίο καιρό, οι Ευρωπαίοι πολίτες βίωσαν ακραίες ή και μη ακραίες αντιδράσεις και δράσεις, οι οποίες αφορούσαν τη διαχείριση-αντιμετώπιση της πανδημίας Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Η τελευταία πανδημία παρατηρήθηκε το 1968 (γρίπη του Χονγκ Κονγκ). Το 1998, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) ανακοίνωσε την πιθανότητα εμφάνισης νέας πανδημίας γρίπης, μετά την πρόκληση επιδημίας από υψηλής λοιμογόνου δύναμης στελέχους του ιού H5N1, στη νοτιοανατολική Ασία (Visontary, 2020)

Η πανδημία μιας λοιμώδους νόσου ασκεί έντονες πιέσεις στις υγειονομικές υπηρεσίες και στα συστήματα υγείας, καθώς και στις υπηρεσίες κοινωνικής πρόνοιας. Η πανδημία προκαλεί έντονη ανησυχία στον κόσμο, στους πολίτες, ευρεία κοινωνική και οικονομική αναστάτωση. Άγχος, περιορισμοί των μετακινήσεων, υπέρβαση του αριθμού θανάτων, είναι ορισμένα επακόλουθα μιας πανδημίας (Ge et al, 2020)

Οι κοινωνικές συνέπειες της πανδημίας είναι αναπόφευκτες. Οι ολοκληρωμένες τοπικές και εθνικές στρατηγικές των κρατών, έχουν στόχο τον περιορισμό της έκτασης και των επιπτώσεων των συνεπειών της πανδημίας. Η έγκυρη, έγκαιρη και με ειλικρίνεια ενημέρωση της κοινής γνώμης πρέπει να συνιστά βασικό στοιχείο της κρατικής παρέμβασης στην πανδημία. Σύμφωνα με τις συμβουλές των εμπειρογνομόνων, τη θεωρητική προσομοίωση και τις εμπειρίες από παρελθούσες πανδημίες, δημιουργούνται και εφαρμόζονται εθνικά σχέδια αντιμετώπισης, που λαμβάνουν υπόψη δεδομένα όπως είναι:

- **η θνητότητα:** το ποσοστό των ασθενών που αναμένεται να πεθάνουν εξαιτίας της νόσου COVID-19.
- **οι εισαγωγές σε νοσοκομεία:** για οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις, τα περιστατικά γρίπης.

- **το ποσοστό ατόμων που αναμένεται να νοσηλευτούν σε μονάδα εντατικής θεραπείας.**
- **το ποσοστό προσβολής:** πρόκειται για την αναλογία του πληθυσμού, που εμφανίζει κλινική εικόνα της νόσου COVID-19, στη διάρκεια της πανδημίας. **Τα ποσοστά προσβολής και η βαρύτητα της νόσου** διαφέρουν μεταξύ των διάφορων ηλικιακών ομάδων. Οι ηλικιωμένοι είναι περισσότερο ευάλωτοι, καθώς και τα άτομα με συνυπάρχοντα νοσήματα.
- **η απουσία από την εργασία:** αναμένεται ότι σημαντικό ποσοστό εργαζόμενων θα απουσιάσει από την εργασία του. Επίσης η διασπορά της νόσου διευκολύνεται στα σχολεία και στους κλειστούς χώρους, γεγονός που οδηγεί στην ανάγκη κλεισίματος των σχολείων και των άλλων εκπαιδευτικών ιδρυμάτων.

Ο ιός SARS-CoV-2 προκάλεσε μια παγκόσμια πανδημία, με χαρακτηριστικά την ταχύτητα εξάπλωσης, τη σοβαρότητα και την θνησιμότητα. Η ανθρωπότητα αντιμετωπίζει μια νέα πρόκληση. Η μαζική εισροή ασθενών στα νοσοκομεία με σοβαρή ή και απειλητική για τη ζωή τους ασθένεια, οδήγησε στη μείωση του διαθέσιμου ιατροφαρμακευτικού εξοπλισμού (Visontary, 2020)

Ο νέος κορονοϊός SARS-CoV-2, ανιχνεύτηκε για πρώτη φορά το Δεκέμβριο του έτους 2019, στην περιοχή Γιουχάν της Κίνας και συνιστά νέο στέλεχος κορονοϊού, που προσβάλλει τον ανθρώπινο οργανισμό. Η νόσος COVID-19 προκαλείται από το νέο κορονοϊό, που αποκαλείται κορονοϊός σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου 2. Η έξαρση της νόσου παρατηρήθηκε στο τέλος του έτους 2019. Ο ΠΟΥ κήρυξε την πανδημία στις 11 Μαρτίου 2020.

Η κλινική εικόνα της νόσου COVID-19 ποικίλλει από ήπια γριπώδη συνδρομή με πυρετό, βήχα, καταβολή δυνάμεων, κακουχία, δύσπνοια, μυαλγίες, διάρροια, κεφαλαλγία, μέχρι εκδήλωσης σοβαρής πνευμονίας, συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και πολυοργανική ανεπάρκεια. Άτομα υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση σοβαρής νόσου είναι οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, με σακχαρώδη διαβήτη, με ηπατοπάθειες, με νοσήματα του αναπνευστικού. Τα άτομα υψηλού κινδύνου, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι, οι οποίοι είναι ως επί

το πλείστο ηλικίας άνω των 65 ετών, χρειάζονται συνήθως εξειδικευμένη και εντατική ιατρική φροντίδα (Ge et al, 2020).

Έχει παρατηρηθεί πως οι ηλικιωμένοι ασθενείς συχνά χρειάζονται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Επίσης, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών σχετικών με την αιμόσταση, ιδιαίτερα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, και καρδιαγγειακά συμβάντα. Άτομα με ηλικία μεγαλύτερη από 65 έτη έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα νοσηλείας σε νοσοκομείο. Ο κίνδυνος θανάτου από νόσο COVID-19 είναι μεγαλύτερος στους ηλικιωμένους καθώς και σε ασθενείς με υποκείμενα, συνυπάρχοντα νοσήματα (Ge et al, 2020)

Η κατανόηση των παραγόντων που επηρεάζουν την πρόγνωση και την έκβαση της νόσου στους ηλικιωμένους έχει μεγάλη σημασία για την αποτελεσματικότερη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών και τη διαφύλαξη της δημόσιας υγείας. Η έγκαιρη και ορθή αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών με λοίμωξη COVID-19, αποτελούν επιτακτική ανάγκη σύμφωνα με το σχέδιο πορισμάτων του Συμβουλίου της Ένωσης σχετικά με τη νόσο (Φεβρουάριος 2020). Το σχέδιο προβλέπει και καλεί τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης να αναλάβουν δράσεις, συνεργαζόμενα με την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Συστήνεται η λήψη των κατάλληλων μέτρων διασφάλισης της δημόσιας υγείας, η παρακολούθηση και η εκτίμηση των κινδύνων, η λήψη αντίμετρων κατά της νόσου, η παροχή βοήθειας σε ασθενείς, η ανταλλαγή γνώσεων και πληροφοριών μεταξύ των επαγγελματιών υγείας διασυνοριακά, ιδιαίτερα αναφορικά με τη διάγνωση, τη θεραπευτική και την κατανόηση των παραγόντων κινδύνου, που προσδιορίζουν την έκβαση της νόσου, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς (Ge et al, 2020)

Η παρούσα εργασία διερευνά τους παράγοντες κινδύνου για την έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19 για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Στόχος είναι να επισημανθούν οι παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν στη θνησιμότητα των ηλικιωμένων ασθενών, έτσι ώστε να μπορούν να εντοπιστούν έγκαιρα σε μελλοντικές παρόμοιες πανδημίες, οι οποίες μπορεί να οφείλονται σε κορονοϊό.

Στην εισαγωγή, η οποία αποτελεί το πρώτο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας, προσδιορίζεται το πρόβλημα της πανδημίας COVID-19, οι επιπτώσεις της στην υγεία, την οικονομική και κοινωνική ζωή.

Στο δεύτερο κεφάλαιο ορίζεται η ομάδα των κορονοϊών με εστίαση στον ιό SARS-CoV-2. Αναλύονται τα χαρακτηριστικά του, η δομή του, το γενετικό υλικό και ο τρόπος ανίχνευσής του.

Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά της λοίμωξης COVID-19, η επιδημιολογία, η κλινική εικόνα των ασθενών, η πρόγνωση και η θεραπευτική προσέγγιση.

Το τέταρτο κεφάλαιο πραγματεύεται τους παράγοντες κινδύνου για την έκβαση της νόσου σε ηλικιωμένους ασθενείς. Για το λόγο αυτό επισημαίνεται ο παράγοντας «ηλικία», ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για την εξέλιξη της νόσου, την προγνωστικότητά της και τη θνησιμότητα των σοβαρών περιστατικών. Στη συνέχεια γίνεται αναφορά στις συννοσηρότητες, οι οποίες δύνανται να επηρεάσουν αρνητικά την εξέλιξη και την έκβαση της νόσου και να αυξήσουν το ποσοστό θνητότητας, ιδιαίτερα για ηλικιωμένους ασθενείς. Αναδεικνύεται η ευαλωτότητα των ηλικιωμένων ασθενών αναφορικά με το αναπνευστικό τους σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα, την παχυσαρκία και την ανοσολογική λειτουργία.

Στο πέμπτο κεφάλαιο διατυπώνεται ο σκοπός και τα ερευνητικά ερωτήματα, τα οποία καλείται η παρούσα έρευνα να απαντήσει. Περιγράφεται η μεθοδολογική προσέγγιση, η οποία θα ακολουθηθεί, η οποία είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση, και τίθενται τα κριτήρια για την επιλογή των συναφών με την έρευνα άρθρων.

Στο έκτο κεφάλαιο παρατίθενται τα αποτελέσματα της ανασκόπησης, ο πίνακας με τα 26 άρθρα, τα οποία αναλύονται ως προς την αναφορά των συννοσηροτήτων και δίνονται απαντήσεις στα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν.

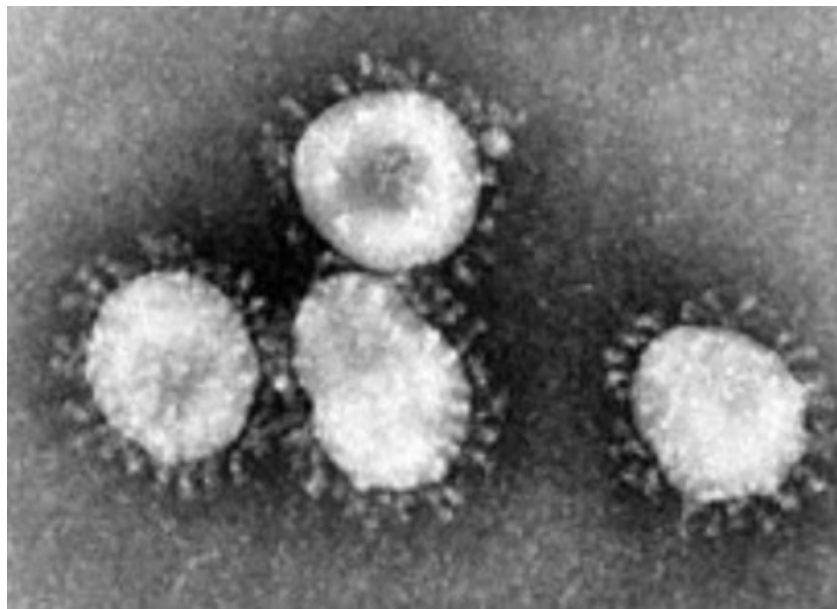
Τέλος, πραγματοποιείται συζήτηση επί των ευρημάτων της παρούσας μελέτης, εξάγονται χρήσιμα συμπεράσματα.

2.ΙΟΣ SARS-CoV-2

2.1 Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΚΟΡΟΝΟΪΩΝ

Οι κορονοϊοί συνιστούν μεγάλη οικογένεια ιών που προκαλούν συχνά λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις και σημαντικό βαθμό σοβαρότητας στους ανθρώπους. Υπολογίζεται ότι σημαντικό ποσοστό αναπνευστικών λοιμώξεων (30%) οφείλεται στην οικογένεια των κορονοϊών.

Οι corona ιοί (CoV)-λατινικός όρος-ονομάζονται με αυτό τον τρόπο εξαιτίας της μικροσκοπικής μορφολογίας τους, που μοιάζει με κορώνες. Συγκεκριμένα, η ονομασία «κορονοϊός» έχει προέλευση ετυμολογικά από τη λατινική λέξη ‘corona’. Ο όρος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το έτος 1968 στο περιοδικό Nature, στην προσπάθεια χαρακτηρισμού μιας νέας κατηγορίας ιών. Η λέξη «κορώνα» σχετίζεται με την χαρακτηριστική μορφολογική απεικόνιση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης (διογκώσεις στην περίμετρο της επιφάνειας, που μοιάζουν με κορώνα - Εικόνα 1) (Ge et al, 2020)



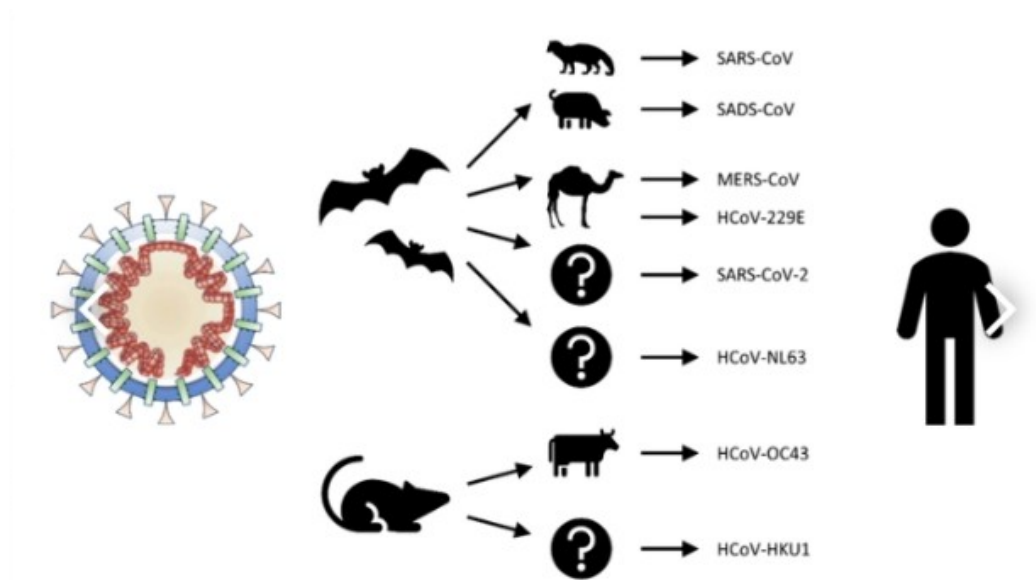
Εικόνα 1: Μορφολογική απεικόνιση κορονοϊών με ηλεκτρονική μικροσκοπία
(Centers for Disease Control and Prevention, 2019)

Ο επιστημονικός όρος «κορονοϊός» επισημοποιήθηκε από τη Διεθνή Επιτροπή για την Ονοματολογία των ιών-Διεθνή Επιτροπή Ταξινόμησης των Ιών- το έτος 1971.

Πρόκειται για RNA ιούς, που προσβάλλουν τα θηλαστικά και τα πτηνά, προκαλώντας λοιμώξεις κυρίως του αναπνευστικού συστήματος. Ανήκουν στην υποοικογένεια orthocoronaviridae της οικογένειας Coronaviridae (τάξη Nidovirales). Η υποοικογένεια υποδιαιρείται σε 4 γένη:

- CoVs: Alphacoronavirus (Α, alphaCoV),
- Betacoronavirus (Β, betaCoV),
- Gammacoronavirus (Γ, gammaCoV) και
- Deltacoronavirus (Δ, deltaCoV)

Οι κορονοϊοί των κατηγοριών-υποοικογενειών Α, Β προέρχονται από τις νυχτερίδες και τα τρωκτικά, ενώ οι ιοί των υποοικογενειών Γ, Δ έχουν προέλευση από τα πτηνά και τους χοίρους (Εικόνα 2). Ο κοινός πρόγονος των κορονοϊών υπολογίζεται ότι υπήρχε το έτος 8000 π.Χ., και φαίνεται να υπήρχε παράλληλη εξελικτική πορεία με τις νυχτερίδες και τα πτηνά, που αποτελούν ιδανικούς φορείς του γενετικού υλικού των κορονοϊών. Η μεγάλη ποικιλομορφία ειδών των νυχτερίδων και των πτηνών σχετίζεται με την εξελικτική πορεία και την ευρεία γεωγραφική διασπορά των κορονοϊών.

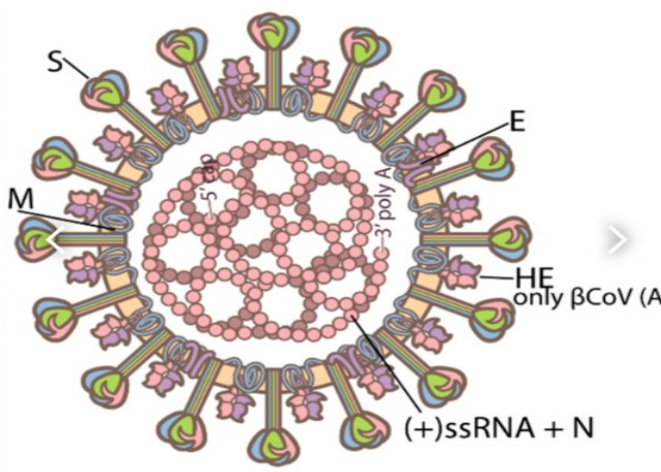


Εικόνα 2: Η προέλευση των ανθρώπινων κορονοϊών και οι ενδιάμεσοι φορείς
(Poudel et al, 2020)

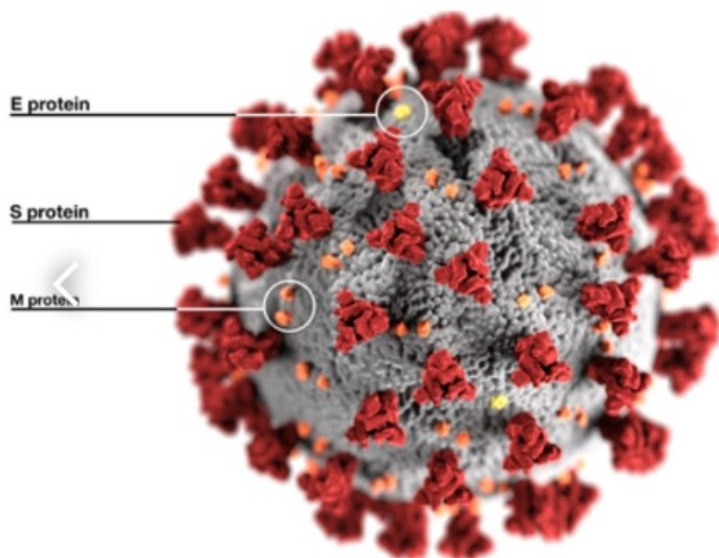
Πολλά είδη ιών μπορούν να μολύνουν διαφορετικά είδη ζώων όπως καμήλες, βοοειδή, γάτες και νυχτερίδες και να προκαλέσουν αναπνευστικές, εντερικές, ηπατικές και νευρολογικές ασθένειες. Αρκετοί άνθρωποι κορονοϊοί προέρχονται από τις νυχτερίδες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ο ιός NL63 που μοιράζεται κοινό πρόγονο με ένα κορονοϊό νυχτερίδας (ARCoV.2). Επίσης, ο ανθρώπινος κορονοϊός 229^E έχει κοινό πρόγονο με τον κορονοϊό της νυχτερίδας (ChanaGrp 1 Bt CoV). Ο ανθρώπινος κορονοϊός HKU1, σχετίζεται με τον κορονοϊό των τρωκτικών.

Έχουν καταγραφεί 7 στελέχη ανθρώπινων κορονοϊών CoV, τα οποία προκαλούν αναπνευστικές λοιμώξεις. Στις οικογένειες των ιών αυτών κάποια στελέχη του CoV όπως: HCoV-OC43 και HCoV-HKU1 (betaCoVs της γενεαλογίας A), HCoV-229E και HCoV-NL63 (alphaCoVs) είναι υπεύθυνα για αυτό-περιοριζόμενες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα και ηλικιωμένους. Ωστόσο υπάρχουν και άλλα στελέχη του ιού CoV δηλαδή: SARS-CoV, SARS-CoV-2 και MERS-CoV (betaCoVs της γενεαλογίας B και Γ, αντίστοιχα) τα οποία είναι ικανά να προκαλούν επιδημίες με σοβαρή μεταβλητή κλινική εικόνα (Ge et al, 2020)

Ο κορονοϊός έχει σφαιρική δομή με διογκώσεις στην περιφέρεια. Έχει μέση διάμετρο 80-120 nm. Το μοριακό του βάρος είναι 40.000 kDa. Περιβάλλεται από λιπιδικό περίβλημα (λιπιδική διπλοστιβάδα), που περιέχει ενσωματωμένες τις δομικές πρωτεΐνες της μεμβράνης (M), του φακέλου (E), και των ακίδων (S). Ιδιαίτερη σημασία έχουν οι πρωτεΐνες S (ακίδες) στην αλληλεπίδραση με τα κύτταρα του ξενιστή (Εικόνα 3) (Ge et al, 2020)



Εικόνα 3: Η δομή ενός κορονοϊού με την απεικόνιση των πρωτεϊνών της επιφανειακής μεμβράνης, M, E, S (Amawi et al, 2020)



Εικόνα 4: Η μορφολογική-γραφική απεικόνιση της δομής ενός κορονοϊού (Centers for Disease Control and Prevention, 2020)

Η λιπιδική διπλοστιβάδα, οι επιφανειακές πρωτεΐνες, το νουκλεοκαψίδιο παρέχουν προστασία στον ιό (Εικόνα 4).

Το νουκλεοκαψίδιο βρίσκεται μέσα στον λιπιδικό φάκελο-περίβλημα του ιού, και αποτελείται από αρκετά αντίγραφα της πρωτεΐνης του νουκλεοκαψιδίου (N) συνδεδεμένα με το γενετικό υλικό του ιού, ένα μονόκλωνο μόριο RNA με θετική πολικότητα. Με βάση την ταξινόμηση κατά Baltimore, σύμφωνα με τη οποία οι ιοί ταξινομούνται ανάλογα με τον τύπο του γονιδιώματος και με τη μέθοδο αντιγραφής τους, οι coronaviridae κατατάσσονται στους ιούς με μονόκλωνο RNA θετικής πολικότητας και διακρίνονται σε alpha, beta, gamma, delta coronavirus. Διαθέτουν μήκος 26-32 kb, διάμετρο 60-140 nm, και μικρές πρωτεϊνικές ακίδες, στην εξωτερική επιφάνεια (εικόνα στέμματος στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο).

Οι κορονοϊοί μπορεί να προκαλέσουν ποικίλης βαρύτητας κλινική εικόνα. Η συμπτωματολογία κυμαίνεται από ήπια συμπτώματα ενός κοινού κρυολογήματος, ρινική συμφόρηση, φαρυγγίτιδα, μέση ωτίτιδα, γαστρεντερίτιδα, μέχρι σοβαρότερες κλινικές εκδηλώσεις με πνευμονία (ιογενή ή δευτερογενή βακτηριακή), μυοκαρδίτιδα και βρογχίτιδα. (Ge et al, 2020)

Στον άνθρωπο οι κορονοϊοί που σχετίζονται με ήπια κλινική εικόνα είναι οι ακόλουθοι:

- Ανθρώπινος κορονοϊός OC43 (HCoV-OC43), βήτα-CoV.
- Ανθρώπινος κορονοϊός HKUI (HCoV-HKUI), Βήτα- CoV
- Ανθρώπινος κορονοϊός 229 E (HCoV-229E), άλφα-κορονοϊός, α-Cov
- Ανθρώπινος κορονοϊός NL 63 (HCoV-NL63), α-CoV

Επιπρόσθετα, οι ανθρωπίνι κορονοϊοί που προκαλούν σοβαρή νόσο είναι οι εξής:

- MERS-CoV, β-CoV (Αναπνευστικό σύνδρομο της μέσης ανατολής)
- SARS-CoV, β-CoV (σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο)

- SARS- CoV-2, β-CoV (Σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο προκαλούμενο από τον ιό SARS-COV-2 τύπου

Οι θανατηφόρες περιπτώσεις οφείλονται στη λοίμωξη του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS), καθώς και στο σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (COVID- 19), που προκάλεσε την πανδημία κορονοϊού τη χρονική περίοδο 2019-2022.

Επιπλέον, οι κορονοϊοί παρουσίασαν ποικίλη ευαισθησία στο διάλυμα 6% υποχλωριώδους νατρίου (η δραστική ουσία της χλωρίνης) αλλά με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα στις συγκεντρώσεις του διαλύματος αυτού (1/40 ή μεγαλύτερες). Οι ιοί αυτοί καθίστανται ανενεργοί με τη χρήση διαλυμάτων αιθανόλης 70%, όπως επίσης και άλλων διαλυμάτων π.χ. εξαχλωροφαίνιο, 2% γλουταραλδεϋδη και 1% ιωδούχο ποβιδόνη. (Ge et al, 2020)

2.2 Ο ΙΟΣ SARS-CoV-2

Ο νέος κορονοϊός SARS-CoV-2 κατατάσσεται στην οικογένεια coronaviridae (7^ο μέλος) και στην υποοικογένεια betacoronavirus. Διαθέτει την ικανότητα προσβολής του ανθρώπινου οργανισμού, όπως διαπιστώθηκε από την ανάλυση βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και τη μελέτη του RNA. (Ge et al, 2020)

Ο κορονοϊός SARS-CoV-2 παρουσιάζει σε μεγάλο βαθμό, γενετικές ομοιότητες με τους κορονοϊούς SARS. Περιέχει μονόκλωνο μόριο RNA με θετική πολικότητα. Ο κορονοϊός SARS-CoV-2 παρουσιάζει μικρή γενετική ποικιλία.

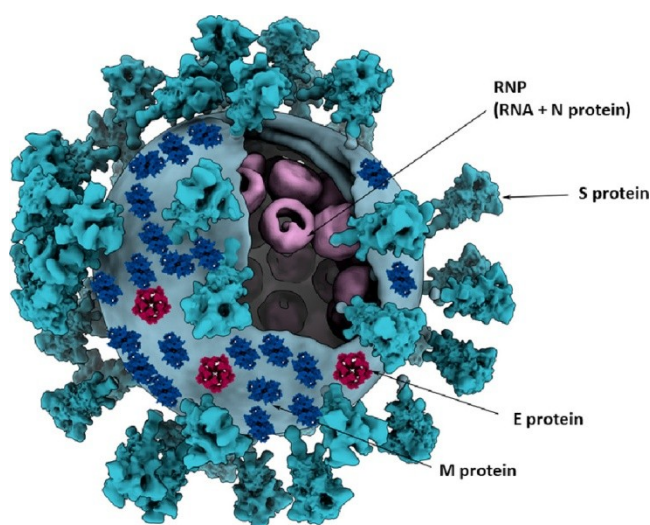
Σε μελέτες γονιδιώματος του ιού, φάνηκε να έχει την ίδια αλληλουχία σε ποσοστό 88% με δύο ιούς Corona που προκαλούν παρόμοιο σύνδρομο σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας σε νυχτερίδες. Σύμφωνα με την εκτίμηση του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ θεωρείται εξελικτική μορφή του SARS-Cov-1. (Ge et al, 2020)

Διατυπώθηκαν θεωρίες σχετικά με την τεχνητή δημιουργία του ιού στο εργαστήριο, ως όπλο βιολογικού πολέμου, ωστόσο δεν υπάρχουν τεκμήρια γενετικού ανα-συνδυασμού. (Paraskevis et al., 2020).

Ο ιός SARS-CoV-2 ανήκει στην κατηγορία betaCoV, έχει στρογγυλή ή ελλειπτική μορφή και φαίνεται να είναι ευαίσθητος στην υπεριώδη ακτινοβολία και τη θερμότητα (όπως και οι άλλοι τύποι του ιού). Ο ιός αυτός φαίνεται να απενεργοποιείται περίπου στους 27° C ενώ μπορεί να αντισταθεί στο κρύο ακόμη και κάτω από τους 0° C. Ο ιός είναι ανθεκτικός στη χλωρεξιδίνη εκτός της περίπτωσης που προστίθεται σε αυτή 70% αιθανόλη. (Ge et al, 2020)

Πίνακας 1. Ταξινόμηση του ιού SARS-CoV-2

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΙΟΥ SARS-CoV-2
ΟΜΑΔΑ: IV(+) ssRNA
ΤΑΞΗ: NIDOVIRALES
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ: CORONAVIRIDAE
ΥΠΟΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ: CORONAVIRINAE
ΓΕΝΟΣ: BETACORONAVIRUS
ΕΙΔΟΣ: ΙΟΣ COVID- 19



Εικόνα 5: Τρισδιάστατη αναπαράσταση του σωματίου του ιού SARS-CoV- 2 (Saville et al, 2022)

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες κάθε μόλυνση από τον κορονοϊό συνεπάγεται 5,7 νέες μολύνσεις, στην περίπτωση που απουσιάζουν τα μέτρα πρόληψης της ιογενούς διασποράς. Ο ιός μεταδίδεται ανάμεσα στους ανθρώπους με τη στενή επαφή, μέσω των αναπνευστικών σταγονιδίων, με το βήχα και το φτάρνισμα. Στα ανθρώπινα κύτταρα διεισδύει με τη συνδρομή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2, angiotensin converting enzyme 2) όπου συνδέεται με τις ακίδες επιφανείας. (Ge et al, 2020)

Η τεκμηρίωση της μεταδοτικότητας του ιού πραγματοποιήθηκε στη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. Σύμφωνα με ερευνητικές εργασίες ο ιός μεταδίδεται με την ομιλία, ιδιαίτερα σε εσωτερικούς χώρους με μικρή ροή αέρα, με τα αερολύματα. Επίσης η επαφή με μολυσμένες επιφάνειες μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη.

Ο ιός έχει μολυσματική ικανότητα στην περίοδο επώασης. Σύμφωνα με ερευνητική μελέτη το 18% των λοιμώξεων είναι ασυμπτωματικές και οι ασυμπτωματικοί ασθενείς εμφανίζουν 40% μικρότερη πιθανότητα μεταδοτικότητας. Αξιοσημείωτο είναι πως η προσυμπτωματική περίοδος είναι συχνή στις εργαστηριακά τεκμηριωμένες λοιμώξεις από τον κορονοϊό. (Sun et al, 2020)

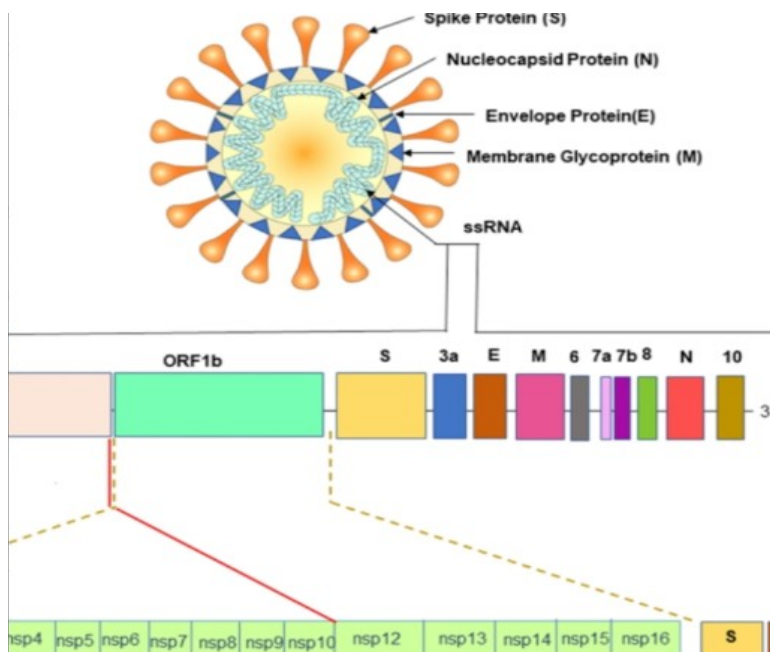
Σχετικά με την επαναμόλυνση από τον ιό δεν υπάρχουν ξεκάθαρα δεδομένα. Δεν είναι γνωστή η πιθανότητα και η συχνότητα επαναμόλυνσης από τον ιό, ούτε και σχετικά με τη διάρκεια της ανοσίας. (Ge et al, 2020)

Στο ρινοφάρυγγα παρατηρείται μέγιστο ιϊκό φορτίο 4 ώρες μετά από τη μόλυνση και τις πρώτες 7 ημέρες με συμπτωματολογία. Ο ιός εντοπίζεται αρχικά στη ρινική κοιλότητα, και προκαλεί μετέπειτα αναπνευστική λοίμωξη στους πνεύμονες. Η ανάλυση του γενετικού υλικού του ιού έδειξε ότι τα 2/3 του RNA κωδικοποιούν δομικές πρωτεΐνες, και το 1/3 συμπληρωματικές πρωτεΐνες. (Ge et al, 2020)

Το γονιδίωμα του ιού κωδικοποιεί τέσσερις βασικές πρωτεΐνες που εμφανίζονται στο περίβλημα του ιού. Μία από αυτές τις πρωτεΐνες είναι η πρωτεΐνη S, η οποία προσδένεται ισχυρά στον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II, συμβάλλοντας έτσι στη σύντηξη του περιβλήματος του ιού με την κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου του ξενιστή. Κατά

συνέπεια, με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η είσοδος του ιού στα κύτταρα του οργανισμού που προσβάλλει (Lu et al, 2020). Η πρωτεΐνη Μ αποτελεί την κύρια δομική πρωτεΐνη του φακέλου, που σχετίζεται με τη διατήρηση του σχήματος και της δομής του κορονοϊού. Η πρωτεΐνη Μ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διεργασία συναρμολόγησης του ιού (Ge et al, 2020). Η πρωτεΐνη Ε του περιβλήματος έχει δομικό ρόλο. Ανευρίσκονται πολλαπλά αντίγραφα της πρωτεΐνης Ε σε κάθε μοριακή δομή του ιού. Ευθύνεται για τη δημιουργία νέων ιϊκών δομών στη διεργασία συναρμολόγησης του ιού. Η πρωτεΐνη S δημιουργεί τις ακίδες επιφανείας, που απεικονίζονται ως εξογκώσεις στην ηλεκτρονική μικροσκοπία. Υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 74 ακίδες σε κάθε σωματίδιο κορονοϊού με μέσο μέγεθος 20nm. Η πρωτεΐνη S σχετίζεται με την προσκόλληση του ιού στο κύτταρο του ξενιστή και με τη μόλυνση που επακολουθεί. Είναι σημαντική για την είσοδο του ιού στο κύτταρο του ξενιστή, με τη σύζευξη με τους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) στη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η υπομονάδα S1 συνδέεται με τους κυτταρικούς υποδοχείς και η υπομονάδα S2 συντελεί στη διάσπαση ιϊκών και κυτταρικών μεμβρανών (Mittal et al, 2020).

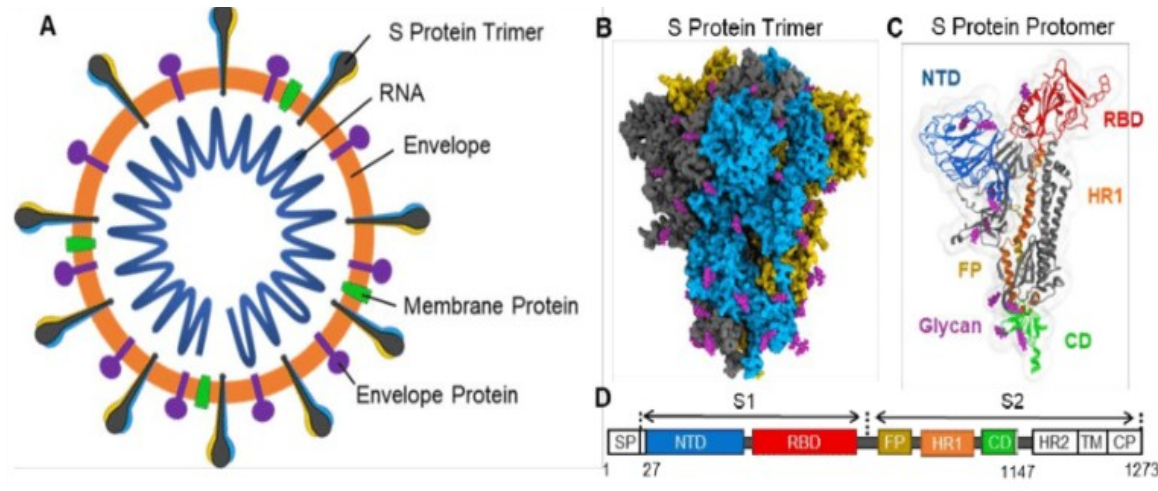
Η πρωτεάση TMPRSS2 συμβάλλει στην κυτταρική διάσπαση, η αναστολή της οποίας παρεμποδίζει τη διείσδυση του ιού. Σημαντικό ρόλο στην είσοδο του ιού στον ξενιστή διαδραματίζει η πρωτεΐνη νευροπιλίνη (NRP1) που εντοπίζεται στην κυτταρική επιφάνεια των ιστών της ρινικής κοιλότητας, διευκολύνοντας τη σύνδεση με τους υποδοχείς ACE2.



Εικόνα 6: Αντιστοίχιση του γονιδιώματος του ιού SARS-CoV-2 με τα δομικά στοιχεία του σωματίου του ιού (Rastogi, Pandey et Shukla, 2020)

Η αλληλουχία RNA του σωματίου του ιού διαθέτει 3000 αζωτούχες βάσεις, γεγονός που δικαιολογεί την αυξημένη παθογένεια και νοσογονικότητα, συγκριτικά με άλλους κορονοϊούς. Έχουν παρατηρηθεί χιλιάδες μεταλλάξεις του ιού SARS-CoV-2 οι οποίες ομαδοποιούνται σε 5 κλάδους:

- 19A
- 19B
- 20A
- 20B
- 20C



Εικόνα 7: Η δομή του ιού, οι πρωτεΐνες του και η αντιστοίχιση στο γενετικό υλικό του (Mert et al, 2020)

Οι **μεταλλάξεις** με τη σημαντικότερη κλινική αξία είναι οι ακόλουθες:

- VOC 202012/01

Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα θεωρείται ότι συνδέεται με αυξημένη μεταδοτικότητα και θνησιμότητα. Η μετάλλαξη αυτή αφορά την πρωτεΐνη ακίδα (αλλαγή της ασπαραγίνης σε τυροσίνη στην θέση 501). Η μετάλλαξη έχει ως απόρροια την ισχυροποίηση του δεσμού του κύτταρου ξενιστή με τον ιό (Ge et al, 2020)

- 501Y.V2

Η μετάλλαξη αυτή ανευρέθηκε στη νότια Αφρική. Διενεργούνται επιδημιολογικές μελέτες για να εκτιμηθεί η μεταδοτικότητα και η νοσηρότητα που προκαλεί (Ge et al, 2020).

- B1207

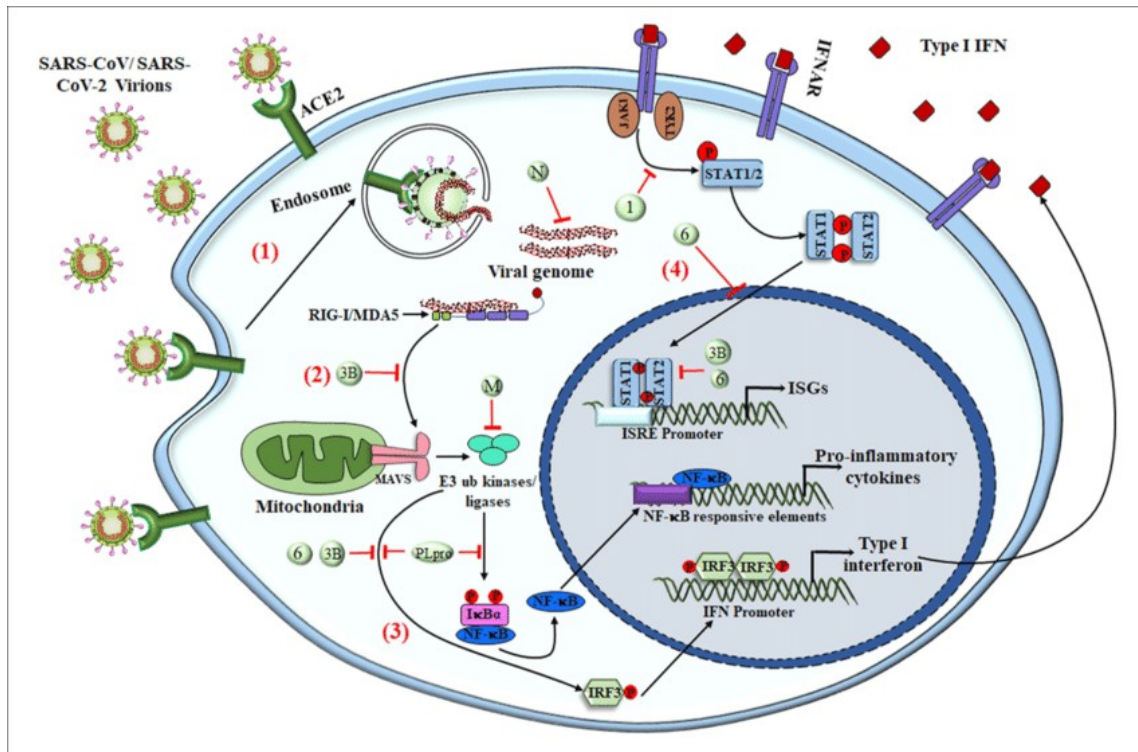
Πρόκειται για μετάλλαξη που σχετίζεται με την πρωτεΐνη ακίδα του ιού. Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα δεδομένα σχετικά με τη μεταδοτικότητά της (Ge et al, 2020).

- CLUSTER5

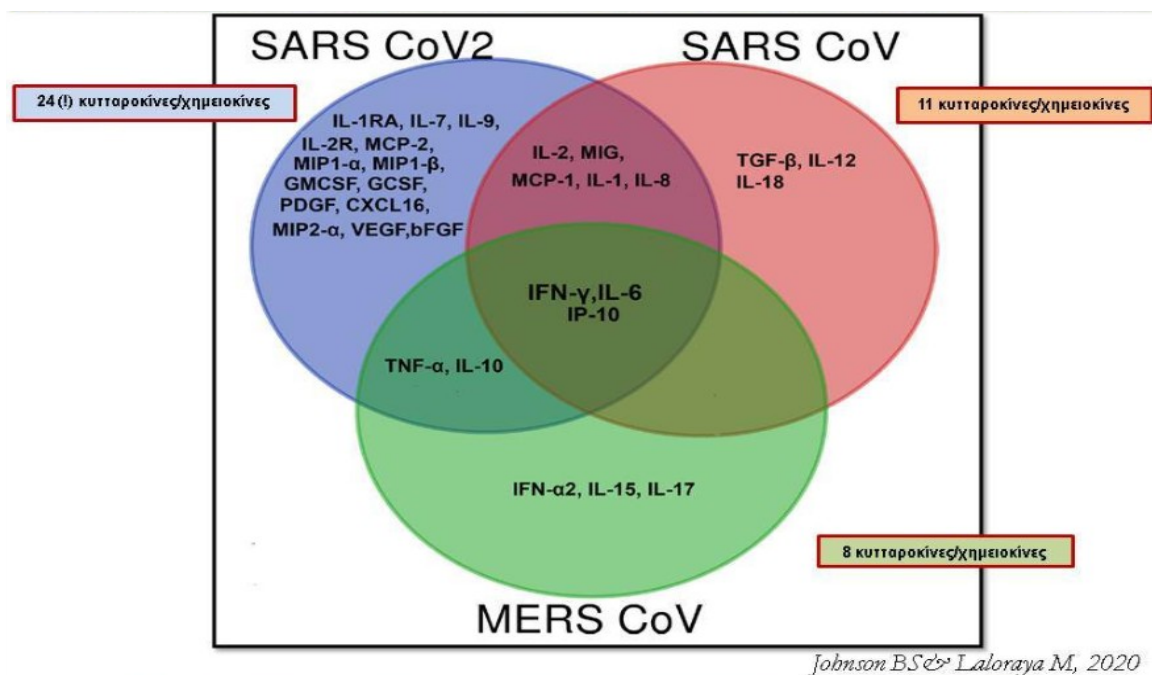
Αναφέρεται σε σύνολο μεταλλάξεων που σχετίζονται με αλλαγές στην αμινοξεϊκή αλληλουχία στην πρωτεϊνική ακίδα του ιού (Ge et al, 2020)

- P1

Σχετίζεται με αλλαγές στην αμινοξεϊκή αλληλουχία στην πρωτεϊνική ακίδα του ιού.



Εικόνα 8: Ανοσολογική απόκριση για την αποφυγή του ξενιστή SARS-CoV (Shah et al, 2020)



Εικόνα 9: Σύγκριση του προφίλ των παραγόμενων κυτταροκινών των κορονοϊών (Johson & Laloraya, 2020)

Με βάση τη χαμηλή ποικιλομορφία που παρουσιάζεται μεταξύ των γνωστών γονιδιωματικών αλληλουχιών του SARS-CoV-2, οι υγειονομικές αρχές εντόπισαν τον ιό πιθανώς εντός εβδομάδων από την εμφάνισή του στον ανθρώπινο πληθυσμό στα τέλη του 2019. Το κρούσμα της λοίμωξης που έχουν εντοπίσει και είναι γνωστό ως πρώτο σήμερα, χρονολογείται στην 1η Δεκεμβρίου 2019, αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει μία λοίμωξη από τις 17 Νοεμβρίου 2019. Ο ιός στη συνέχεια εξαπλώθηκε σε όλες τις επαρχίες της Κίνας και σε περισσότερες από 150 άλλες χώρες σε ολόκληρο τον κόσμο. Η μετάδοση του ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο έχει επιβεβαιωθεί σε όλες τις περιοχές που αναφέρθηκαν. Στις 30 Ιανουαρίου, ο SARS-CoV-2, ο ΠΟΥ κήρυξε την έξαρση των λοιμώξεων ως γεγονός διεθνούς ενδιαφέροντος και στις 11 Μαρτίου ως πανδημία (Sun et al, 2020)

Ο βασικός ρυθμός αναπαραγωγής (R_0) του ιού εκτιμάται ότι είναι περίπου 5.7. Αυτό σημαίνει ότι κάθε λοίμωξη από τον κορονοϊό εκτιμάται ότι θα οδηγήσει σε 5.7 νέες λοιμώξεις όταν κανένα μέλος της κοινότητας δεν έχει ανοσία και δε λαμβάνει προληπτικά μέτρα. Ο αριθμός αναπαραγωγής μπορεί να είναι και υψηλότερος σε πυκνοκατοικημένες περιοχές και συνθήκες όπως ΜΜΜ. Υπάρχουν αρκετές μορφές προληπτικών μέτρων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μείωση της εξάπλωσης του ιού (Sun et al, 2020)

2.3 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ

Στην ανεύρεση-ανίχνευση του ιού συμβάλλουν τα **τεστ ανίχνευσης**:

- PCR, polymerase chain reaction, αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης.

Αποτελεί μοριακό τεστ ανίχνευσης του γενετικού υλικού του ιού. Ταυτοποιεί διάφορες μεταλλάξεις του ιού. Διαθέτει υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια.

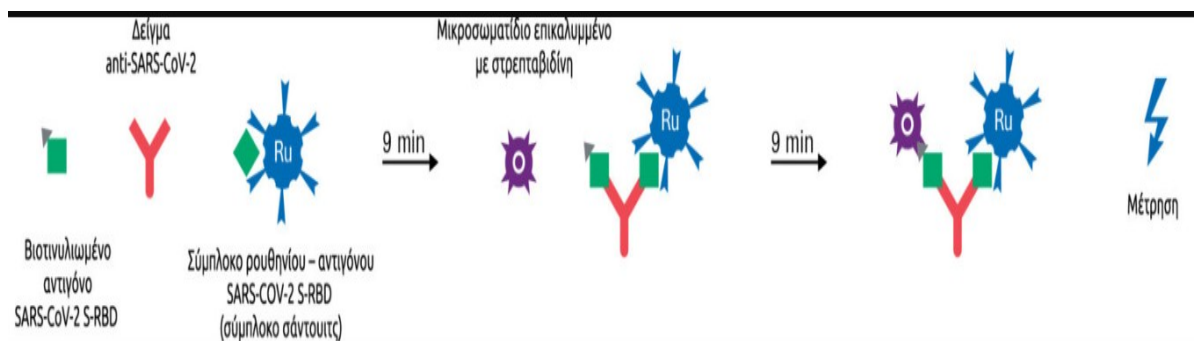
- Τεστ αντιγόνου (rapid test)

Προσδιορίζουν την πρωτεΐνη επιφανείας του ιού. Τα rapid test έχουν χαμηλή ευαισθησία, και δίνουν συχνά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

- Test αντισωμάτων

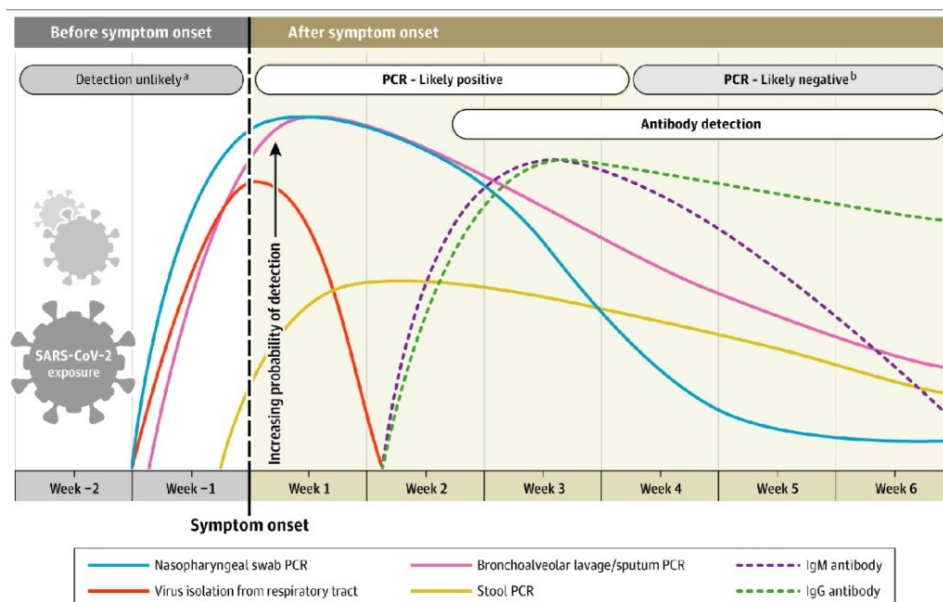
Ανιχνεύουν τα παραγόμενα αντισώματα στα προσβεβλημένα άτομα.

Τα μοριακά τεστ χρησιμοποιούν κλινικό υλικό από το αναπνευστικό σύστημα (ρινοφαρυγγικό έκκριμα, στοματοφαρυγγικό, βρογχικές εκκρίσεις) (Ge et al, 2020)



Εικόνα 10: Δοκιμασία διπλού αντιγόνου τύπου «σάντουιτς» με ανίχνευση χημειοφωταύγειας (ECLIA - Electrochemiluminiscence Immunoassay) (Kolesova et al, 2022)

Η ανάλυση Anti-SARS-CoV-2 S Elecsys χρησιμοποιεί μια ανα-συνδυασμένη πρωτεΐνη που αντιπροσωπεύει την RBD του αντιγόνου S σε μορφή ανάλυσης διπλού αντιγόνου τύπου «σάντουιτς», η οποία ευνοεί τον ποσοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων υψηλής συγγένειας έναντι του SARS-CoV-2. Η ποσοτικοποίηση της αντισωματικής απόκρισης μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό του ειδικού τίτλου αντισωμάτων και να συμβάλλει στη μακροχρόνια παρακολούθηση της δυναμικής της αντισωματικής απόκρισης σε μεμονωμένους ασθενείς). Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΠΟΥ η ανίχνευση-διάγνωση του νέου κορονοϊού SARS-CoV-2 πραγματοποιείται με μοριακές τεχνικές όπως η RT-PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε real time) (WHO, 2020). Η ειδικότητα του μοριακού τεστ είναι υψηλή και η ευαισθησία του προσεγγίζει το 80%. Εξετάζεται ρινοφαρυγγικό ή στοματοφαρυγγικό επίχρισμα και προσδιορίζεται το γενετικό υλικό του ιού. Το τεστ μπορεί να εμφανίσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα εξαιτίας της δειγματοληψίας σε ακατάλληλη χρονική στιγμή της πορείας της λοίμωξης, λήψης μη επαρκούς δείγματος, ύπαρξης αναστολέων PCR, μεταλλαγμένων στελεχών του ιού, χορήγησης αντιϊκής θεραπείας (V'kovski, 2020).



Εικόνα 11: Ερμηνεία διαγνωστικών εξετάσεων για τον SARS-CoV-2 (Uwiringiyeyezu et al, 2020)

Από το διάγραμμα της Εικόνας 11, διαφαίνεται ότι πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων της νόσου δεν είναι πιθανό να ανιχνευτεί ο ιός, ενώ μετά την έναρξη των συμπτωμάτων ο ιός ανιχνεύεται στο ρινικό έκκριμα για περίπου τέσσερις εβδομάδες. Στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ο ιός ανιχνεύεται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, το οποίο μπορεί να φτάσει μέχρι και μετά τις έξι εβδομάδες από την έναρξη της λοίμωξης, ενώ το ίδιο συμβαίνει και με τα κόπρανα (αν και σε μικρότερο βαθμό). Επισημαίνεται ότι ο έλεγχος των αντισωμάτων είναι θετικός μετά την πρώτη εβδομάδα από την έναρξη των συμπτωμάτων, τα IgM παραμένουν θετικά για 4-5 εβδομάδες ενώ τα IgG για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Επίσης χρήσιμο στη διάγνωση είναι το rapid antigen test με τη συλλογή ρινικού ή φαρυγγικού επιχρίσματος, και την ανίχνευση των αντιγόνων του ιού (πρωτεΐνες νουκλεοκαψιδίου) με χρωματογραφική μέθοδο. (WHO, 2020). Το τεστ αυτό εμφανίζει μέτρια ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα (90%). Αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο στην προσυμπτωματική πορεία της

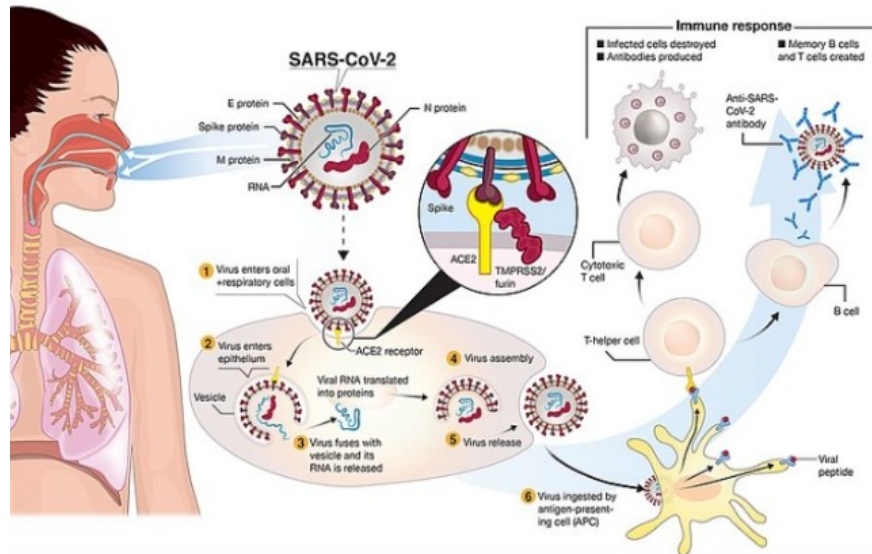
λοίμωξης. Χρησιμοποιείται σε ευρύ διαγνωστικό έλεγχο στον πληθυσμό, στην ανεύρεση κρουσμάτων, στον έλεγχο της διασποράς στην κοινότητα (Ge et al, 2020).

Στην πρωτοβάθμια φροντίδα, σε συμπτωματικούς και μη νοσηλευόμενους ασθενείς χρήσιμοι είναι οι ανοσολογικοί προσδιορισμοί αντισωμάτων στο πλάσμα (IgG, IgM, IgA), με μονοκλωνικά αντισώματα. Ψευδώς θετικό αποτέλεσμα αποδίδεται συχνά στην ύπαρξη άλλων παρόμοιων ιών (Guo et al, 2020)

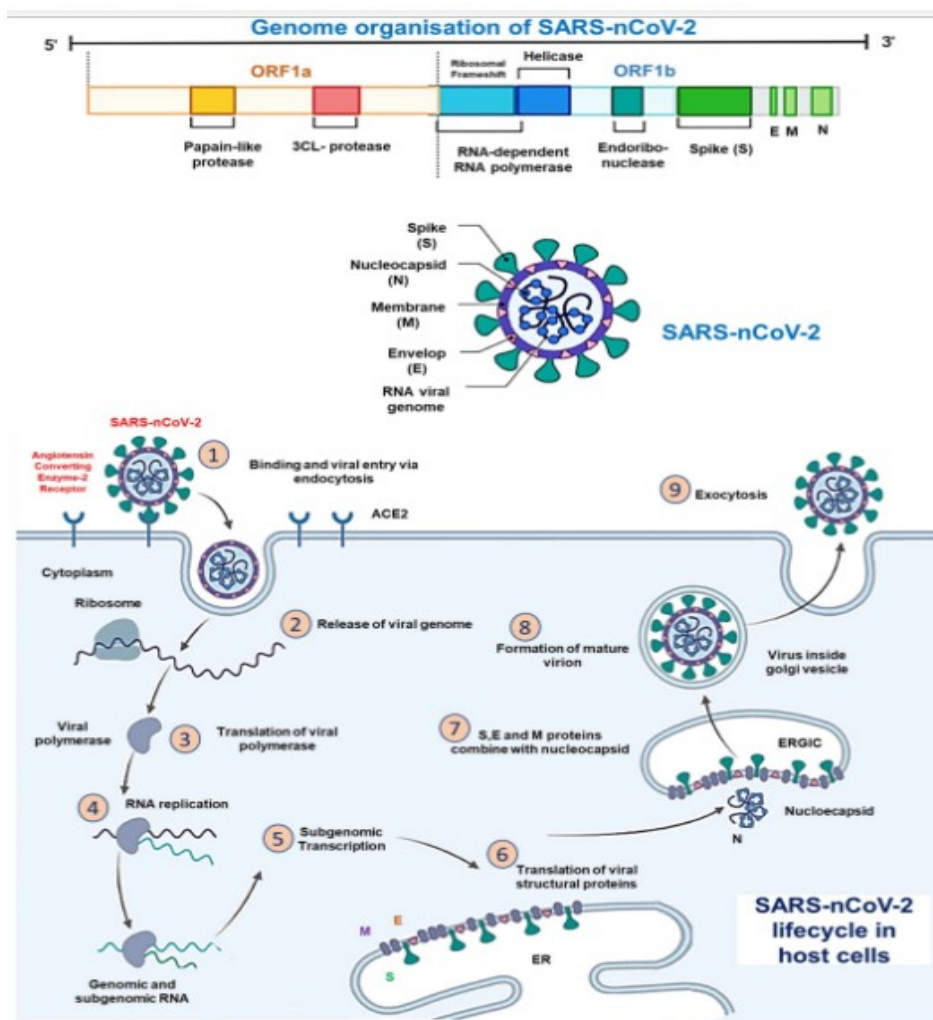
2.4 Η ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ

Η ταυτοποίηση του νέου κορονοϊού και η συσχέτιση του γενετικού υλικού με άλλους κορονοϊούς οδήγησε στην θεωρία της μετάδοσης από τα ζώα (τις νυχτερίδες) στον άνθρωπο, με τη μεσολάβηση ενδιάμεσων ξενιστών (Vellas et al, 2020)

Η παρουσία αρκετών κρουσμάτων στο οικογενειακό περιβάλλον, η μόλυνση του υγειονομικού προσωπικού από τους πάσχοντες, τεκμηρίωσαν τη μετάδοση του ιού μεταξύ των ανθρώπων, με ιδιαίτερα υψηλό ρυθμό μεταδοτικότητας R_0 (Vellas et al, 2020). Η μετάδοση του ιού επιτελείται με την άμεση επαφή, με τα σταγονίδια αέρα, κατά το βήχα, την ομιλία, τον παρμό. Χαρακτηριστική είναι η εναιώρηση του ιού στον αέρα για διάστημα 3-4 ωρών. Δεν αποκλείεται μετάδοση του ιού διαμέσου της εντερικής οδού (Weiss et al, 2011). Ο μέσος χρόνος επώασης του ιού στον ανθρώπινο οργανισμό εκτιμάται σε 5 μέρες, και τα συμπτώματα εμφανίζονται σε 11 μέρες από την μόλυνση (Vellas et al, 2020).



Εικόνα 12: Η μολυσματικότητα του ιού στον ανθρώπινο οργανισμό (Vellas et al, 2020)



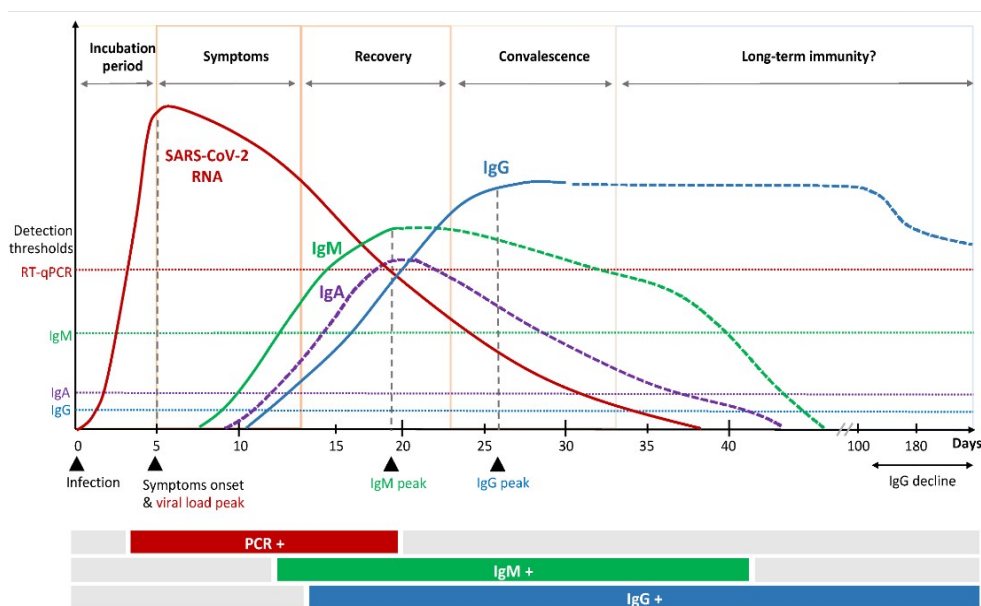
Εικόνα 13: Ο κύκλος ζωής και η μολυσματικότητα του ιού SARS-CoV-2 (Vellas et al, 2020)

2.5 ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ

Η ανοσοποίηση επιτυγχάνεται μέσω του εμβολιασμού, ιδιαίτερα με την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης ακίδας S, που σχετίζεται με την ανάπτυξη της λοίμωξης (Strindhall et al, 2013)

Τα πρώτα εμβόλια που αναπτύχθηκαν χρησιμοποίησαν την τεχνολογία mRNA του κορονοϊού, το οποίο κωδικοποιεί και επάγει τη σύνθεση των πρωτεϊνών του ιού στον ξενιστή και την

επακόλουθη παραγωγή αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων αυτών. Εγκρίθηκε η χορήγησή τους στο γενικό πληθυσμό το Δεκέμβριο του 2020 (FDA, 2020).



Εικόνα14: Εμβόλια με την τεχνολογία mRNA-παραγωγή αντισωμάτων από τον ξενιστή (Koch et al, 2021)

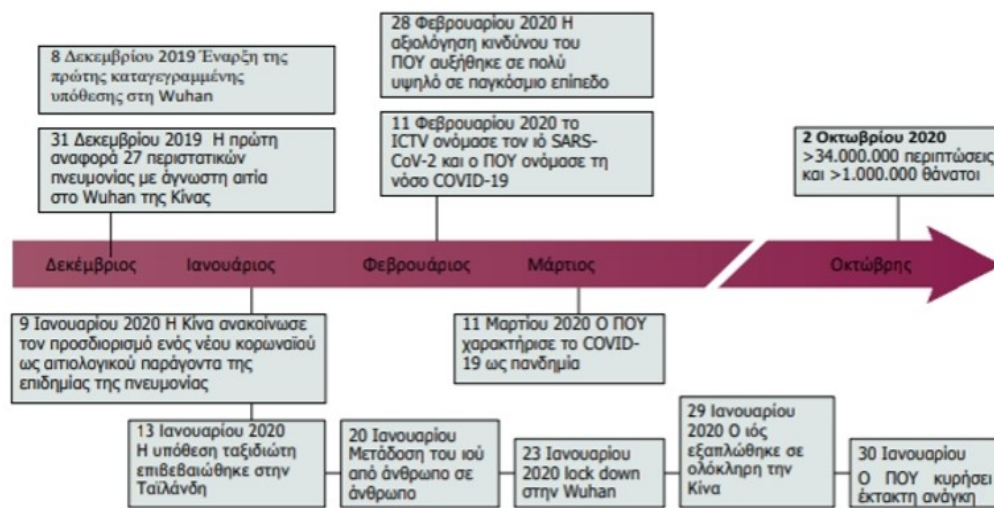
3. Η ΝΟΣΟΣ COVID 19

3.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Στο τέλος του 2019 εμφανίστηκε στην Κίνα ένας νέος κορονοϊός, ο SARS-CoV-2, που είχε τη δυνατότητα προσβολής των ανθρώπων και την πρόκληση σοβαρής πνευμονίας. Ο ιός αυτός διέθετε έντονη μεταδοτικότητα και εξαπλώθηκε ταχύτατα σε όλο τον κόσμο, μολύνοντας μεγάλο αριθμό ατόμων και οδηγώντας στην εμφάνιση πανδημίας (Pinghui, 2020)

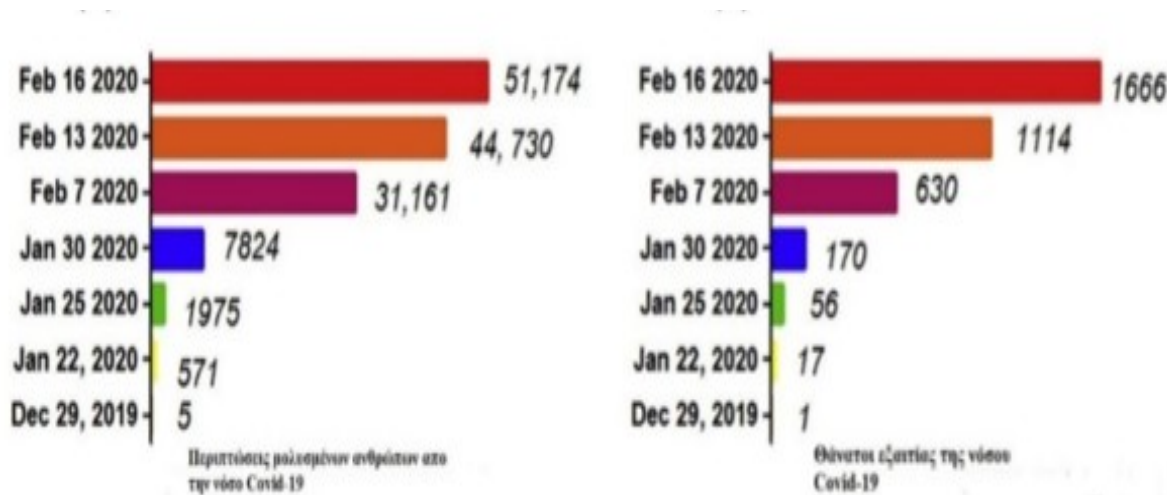
Το Δεκέμβριο του 2019 παρατηρήθηκε συρροή λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος, άγνωστης τότε αιτιολογίας, στην πόλη Ουχάν της Κίνας. Τα πρώτα επιβεβαιωμένα κρούσματα παρουσιάστηκαν στα τέλη του 2019, με πάσχοντες από το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, ARDS. Οι εισαγωγές επιβεβαιωμένων κρουσμάτων αυξήθηκαν ραγδαία και στην Κίνα μετρήθηκαν 7740 κρούσματα τον Ιανουάριο 2020. Η μελέτη της γενετικής αλληλουχίας του ιού σε δείγματα από το κατώτερο αναπνευστικό οδήγησε στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για ένα νέο τύπο κορονοϊού, που ονομάστηκε ο SARS-CoV-2. Η ραγδαία αύξηση του αριθμού των κρουσμάτων, και η ταχεία διασπορά-εξάπλωση του ιού σε όλο τον κόσμο οδήγησε τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στην κήρυξη πανδημίας το Μάρτιο του 2020.

Το χρονοδιάγραμμα της εξέλιξης της πανδημίας παρουσιάζεται συνοπτικά στο ακόλουθο σχήμα:



Εικόνα 15: Χρονοδιάγραμμα εξέλιξης της πανδημίας

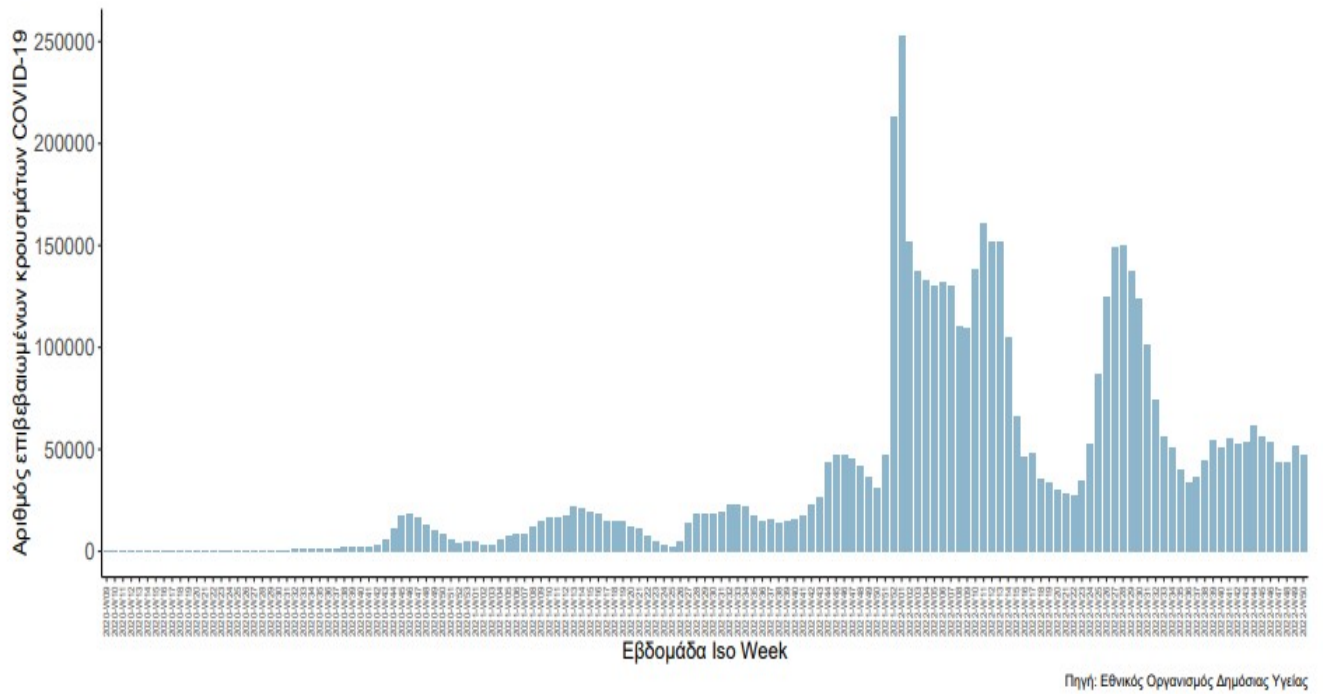
Η χρονολογική εξέλιξη της πανδημίας στην Κίνα παρουσιάζεται στο επόμενο σχήμα:



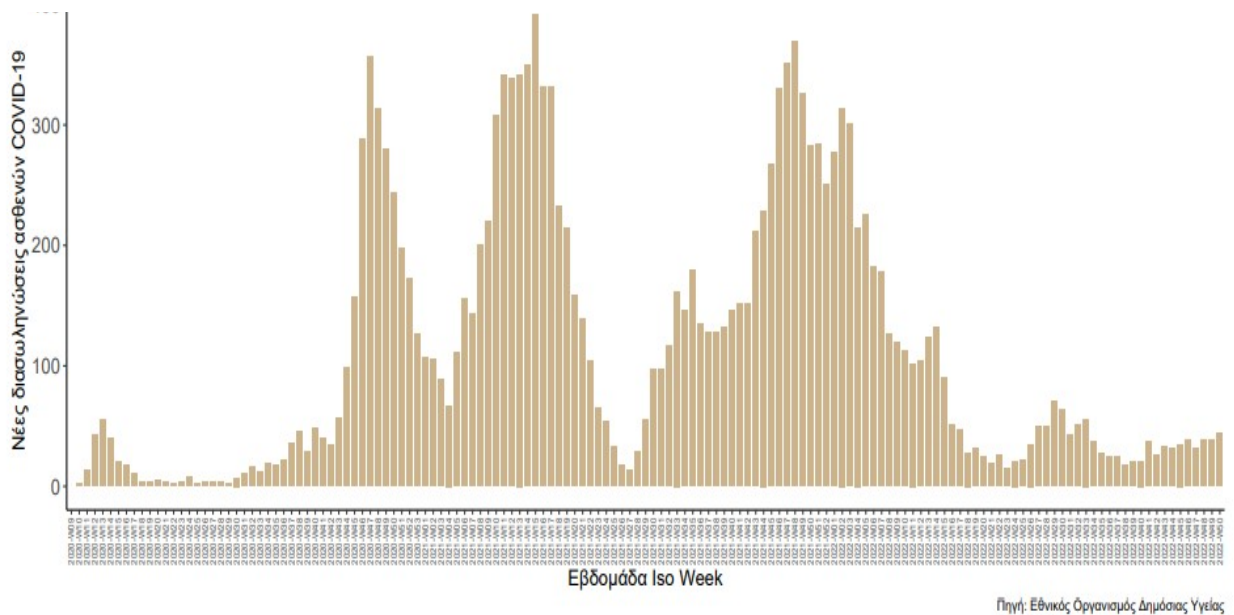
Εικόνα 16: Συχνότητα μολυσμένων ατόμων από τον ιό SARS-CoV-2 και θανάτων λόγω COVID-19 στην Κίνα (Rothan & Byraredddy, 2020)

Οι ομάδες του πληθυσμού που θεωρούνται περισσότερο ευάλωτες στη λοίμωξη COVID-19, είναι ηλικιακές ομάδες 50-80 ετών συχνότερα, ενώ είναι πιθανή η προσβολή και των παιδιών από τη νόσο. Ο ιός έχει τη δυνατότητα επιβίωσης, τόσο σε ζωντανούς οργανισμούς, όσο και επιφάνειες μετάλλων, πλαστικών, υφασμάτων (Ge et al, 2020). Τα βασικότερα επιδημιολογικά δεδομένα για την νόσο COVID-19 στην Ελλάδα απεικονίζονται στη συνέχεια και διαπιστώνεται η πορεία της πανδημίας.

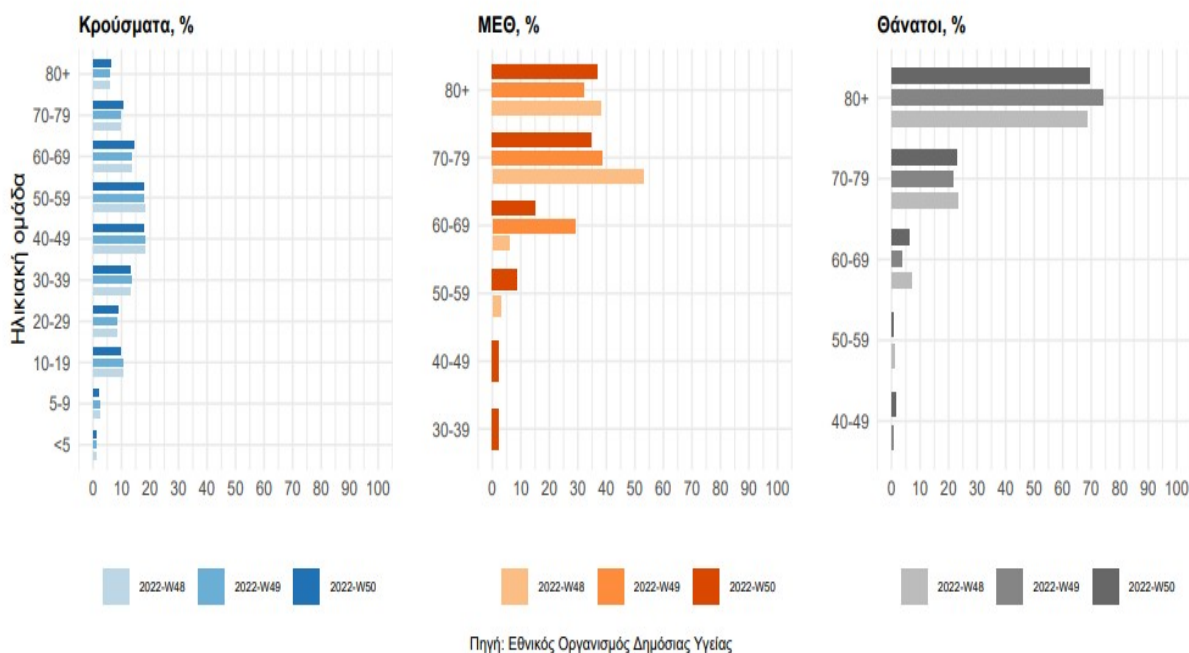
Ζαφειρίου Τερψιθέα, Παράγοντες που επιδρούν στην έκβαση ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο Covid-19



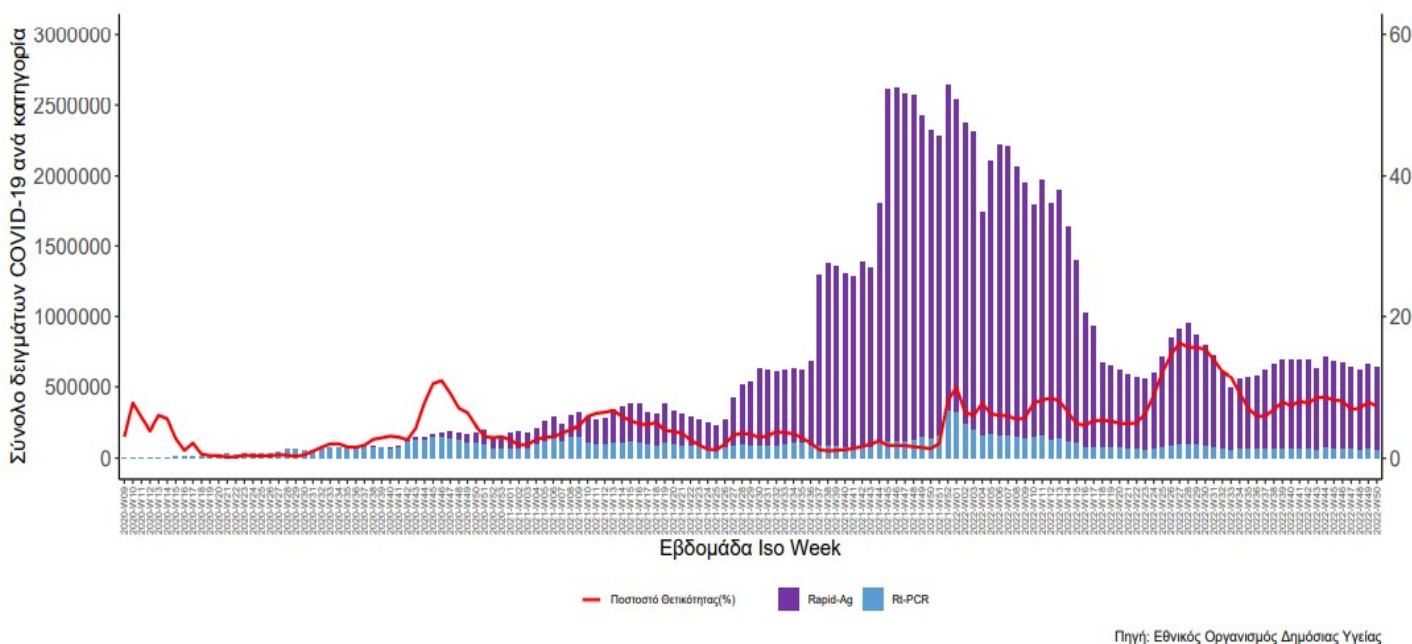
Εικόνα 17: Επιβεβαιωμένα κρούσματα ασθενών COVID-19 ανά εβδομάδα Iso-Week από την αρχή της πανδημίας μέχρι τις 18 Δεκεμβρίου 2022 (ΠΗΓΗ: Εθνικός Οργανισμός Υγείας)



Εικόνα 18: Σύνολο νέων διασωληνωμένων ασθενών COVID-19 ανά εβδομάδα, από την αρχή της πανδημίας μέχρι τις 18 Δεκεμβρίου 2022. (ΠΗΓΗ: Εθνικός Οργανισμός Υγείας)



Εικόνα 19: Ποσοστό ανά ηλικιακή ομάδα των κρουσμάτων, των νοσηλευόμενων στις ΜΕΘ, των ασθενών που πέθαναν πρόσφατα, μέχρι τις 18 Δεκεμβρίου 2022. (ΠΗΓΗ: Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας)



Εικόνα 20: Σύνολο δειγμάτων ανά κατηγορία και ποσοστό θετικότητας (ΠΗΓΗ: Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας)

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου στηρίζεται στην πρόληψη με την ενεργητική ανοσοποίηση του πληθυσμού, με εμβολιασμό ιδιαίτερα των ομάδων υψηλού κινδύνου. Συνηθισμένη στρατηγική είναι η χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων, η ανάπαυση, η παροχή οξυγόνου (Sohrabi, 2020)

Η αντιμετώπιση των σοβαρών περιπτώσεων επιτελείται στις μονάδες εντατικής θεραπείας, με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, και των λοιπών ζωτικών οργάνων (Martinez-Rojas, Vega-Vega & Bobadilla, 2020)

3.2 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Η κλινική εικόνα της λοίμωξης COVID-19 κυμαίνεται από ήπια με γριπώδη συνδρομή, μέχρι σοβαρή νόσο με θανατηφόρο εξέλιξη. Η βαρύτητα της νόσου ποικίλει ανάλογα με το άτομο. Τα συμπτώματα εκδηλώνονται σε διάστημα 2-14 μέρες μετά από τη στιγμή έκθεσης στον ιό, και

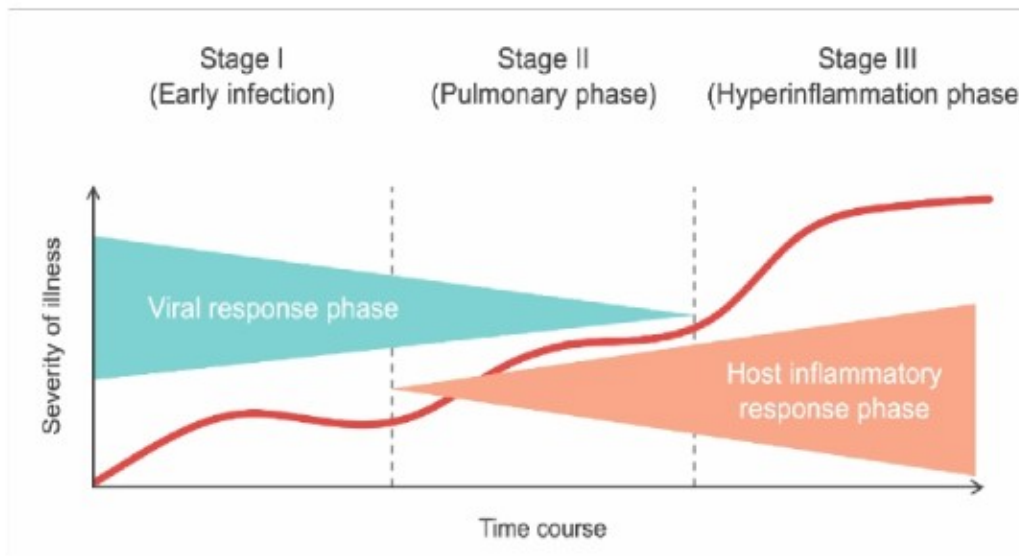
συνήθως αφορούν πυρετό, κεφαλαλγία, κόπωση, μυαλγίες, δύσπνοια, ρινική καταρροή, ναυτία, έμετο, διάρροια. Σε μεγάλο ποσοστό συμπτωματικών ασθενών η τυπική κλινική εικόνα είναι ήπιας ιογενούς λοίμωξης (Wang et al, 2019).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 80% των ασθενών εμφανίζει κλινική εικόνα ιογενούς λοίμωξης και αναρρώνει με ήπια υποστηρικτική αγωγή. Ένα ποσοστό 15% των ασθενών εμφανίζει σοβαρή λοίμωξη του αναπνευστικού, που απαιτεί νοσηλεία σε ΜΕΘ, μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και συχνά αναπτύσσεται πνευμονικό οίδημα, και πολυοργανική ανεπάρκεια (Wasilewski et al, 2020).

Αξιοσημείωτο είναι πως αρκετές περιπτώσεις με νόσο COVID-19 έχουν άτυπη κλινική εικόνα, χωρίς πυρετική κίνηση, ακόμη και στη διάρκεια της νοσηλείας. Η εμφάνιση δύσπνοιας και αναπνευστικής ανεπάρκειας σχετίζεται με τη σοβαρή μορφή της νόσου (Wang et al, 2019)

Η λοίμωξη COVID-19 εξελίσσεται σε 3 φάσεις με προοδευτικά επιδεινούμενη κλινική εικόνα:

- Φάση I: ήπια συμπτωματολογία
- Φάση II: λοίμωξη αναπνευστικού, με δύσπνοια, ταχύπνοια, και ακτινολογικά σημεία πνευμονίας.
- Φάση III: συστηματική φλεγμονή, με υπέρμετρη ενεργοποίηση της ανοσίας, με αυξημένη παραγωγή και έκκριση κυτταροκινών, ARDS, σηπτικό σοκ (Lechien et al, 2020; Wei-Jie et al, 2020)



Εικόνα 21: Η εξέλιξη της λοίμωξης COVID-19 (Cash-Goldwasser et al, 2021)

Χαρακτηριστική επιπλοκή της νόσου COVID-19 είναι η αναπνευστική δυσχέρεια με βαριά κλινική εικόνα, με δύσπνοια, ταχύπνοια, χαμηλό κορεσμό οξυγόνου, πνευμονικές διηθήσεις. Οι κυριότεροι αιτιολογικοί παράγοντες της αναπνευστικής δυσχέρειας είναι:

- Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση στον πνεύμονα.
- Η ανάπτυξη εξιδρώματος.
- Η λύση επιθηλιακών κυττάρων
- Η κυψελιδική δυσλειτουργία. (Lu, Stratton & Tang, 2020)

Η αναπνευστική δυσχέρεια στη νόσο COVID-19 έχει τα ακόλουθα ιδιαίτερα γνωρίσματα που τη διαφοροποιούν από τα διαγνωστικά κριτήρια του Βερολίνου για το ARDS:

- Παρά το πλήθος των πνευμονικών διηθημάτων η κλινική εικόνα μπορεί να είναι ήπια.
- Η εκδήλωση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας παρατηρείται στην περίοδο 8-12 ημερών.
- Διατηρείται συνήθως η πνευμονική ενδοτικότητα.

- Διαπιστώνεται σοβαρή υποξυγοναιμία λόγω αγγειοσύσπασης.
- Παρατηρείται διαταραγμένη πνευμονική αιμάτωση, κυρίως λόγω μικροθρομβώσεων και ενδοθηλιακής βλάβης (Pascarella et al, 2020)

Επίσης, στις επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνονται εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό. Η λοίμωξη COVID-19 συνδέεται με κίνδυνο θρομβώσεων, μυοκαρδιακή βλάβη, μυοκαρδίτιδα. Η συνύπαρξη αρρυθμίας, στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής δυσλειτουργίας και καταπληξίας (Pascarella et al, 2020)

Ο ιός προσβάλλει και το πεπτικό σύστημα, με συνέπεια την εκδήλωση διάρροιας, εμέτου, κοιλιακού άλγους, ανορεξίας και αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Ο ιός χαρακτηρίζεται από νευροτροπισμό, και στο νευρικό σύστημα προκαλεί κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις, εγκεφαλίτιδα, πολυνευροπάθεια και σύνδρομο Guillain- Barre. Μπορεί να παρατηρηθούν σπανιότερα ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλική αιμορραγία, ιδιαίτερα σε άτομα μεγάλης ηλικίας, με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας (Ge et al, 2020).

Η λοίμωξη COVID-19 εμφανίζει θρομβώσεις, που αποδίδονται στη διαταραχή της πηκτικότητας κατά τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Η παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων d-διμερών σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Η εκδήλωση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης συνιστά κακό προγνωστικό σημείο για την έκβαση των ασθενών (Ge et al, 2020).

Η λοίμωξη COVID-19 προκαλεί δερματικές εκδηλώσεις με φυσαλίδες, πετέχιες, ερυθηματώδεις πλάκες, κηλιδοβλατιδώδη επάρματα, κνησμό. Παρατηρείται, επίσης, νεφρική βλάβη με πρωτεϊνουρία, αιματουρία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Ge et al, 2020)

Συμπτώματα	Κορονοϊός συμπτώματα από ήπια έως σοβαρά	Κρυολόγημα σταδιακή έναρξη συμπτωμάτων	Γρίπη απότομη έναρξη συμπτωμάτων
 Πυρετός	Συχνά	Σπάνια	Συχνά
 Κούραση	Μερικές φορές	Μερικές φορές	Συχνά
 Βήχας	Συχνά (ξηρός)	Ήπιος	Συχνά (ξηρός)
 Φτέρνισμα	Οχι	Συχνά	Οχι
 Μυικοί πόνοι	Μερικές φορές	Συχνά	Συχνά
 Καταρροή	Σπάνια	Συχνά	Μερικές φορές
 Πονόλαιμος	Μερικές φορές	Συχνά	Μερικές φορές
 Διάρροια	Σπάνια	Οχι	Μερικές φορές (για παιδιά)
 Πονοκέφαλος	Μερικές φορές	Σπάνια	Συχνά
 Δυσκολία στην αναπνοή	Μερικές φορές	Οχι	Οχι

Πηγές: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων

Εικόνα 22: Κλινική εικόνα νόσου COVID-19 (ΠΗΓΗ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, Αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου & Πρόληψης Νοσημάτων)

3.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Σύμφωνα με ερευνητικές εργασίες ένα ποσοστό 14% των ασθενών παρουσιάζει σοβαρή κλινική εικόνα με δύσπνοια, κορεσμό αιμοσφαιρίνης μικρότερο από 92%, και πνευμονικές διηθήσεις τουλάχιστο στο 50% του πνευμονικού παρεγχύματος. Επίσης, ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών (6%) εμφανίζει βαρύτερη συμπτωματολογία με αναπνευστική ανεπάρκεια, ARDS, πολυοργανική ανεπάρκεια και σηπτικό σοκ (Sun et al, 2020).

Το σύνδρομο ARDS στη νόσο COVID-19 έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

- Απεικονιστικά ευρήματα: διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις αμφοτερόπλευρα.

- Απόρροια φλεγμονώδους αντίδρασης στους πνεύμονες και καταστροφής επιθηλιακών κυττάρων.
- Εκδηλώνεται μεταξύ 8-12 ημερών από την μόλυνση.
- Διατηρείται η πνευμονική ενδοτικότητα.
- Σοβαρή υποξυγοναιμία.
- Διαταραχή της αιμάτωσης των πνευμόνων (Li et al, 2021).

Επίσης, σοβαρή επιπλοκή της νόσου COVID-19 είναι η ανάπτυξη μικροαγγειακών θρομβώσεων και η διαταραχή της πήξης. Συχνά εκδηλώνεται διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, που επιβαρύνει την πρόγνωση (Tang et al, 2020)

4. ΙΟΣ SARS-CoV-2 ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

4.1 ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΤΡΙΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Τα ανθρώπινα κύτταρα διαφοροποιούνται και ωριμάζουν συνέχεια, και σε συνέχεια προκαλούνται λειτουργικές απώλειες. Η μέγιστη απόδοση για την οργανική λειτουργία, συμβαίνει στα 20 έτη. Από τα 30 έτη και μετά, η οργανική λειτουργία αρχίζει σταδιακά να μειώνεται σε ποσοστό 0.5-0.75% κάθε χρόνο. (Lesnoff-Caravaglia, 1980). Οι άνθρωποι γεννιούνται με λειτουργική ικανότητα των οργάνων, κατά πολύ μεγαλύτερη, από αυτή που χρησιμοποιούν, και δεν παρουσιάζεται ουσιαστικό λειτουργικό πρόβλημα, μέχρι το σημείο που η λειτουργικότητα ενός οργάνου φθάσει στο 40% της μέγιστης λειτουργικής του ικανότητας. (Lesnoff-Caravaglia, 1980).

Το γήρας είναι μια διεργασία εξατομικευμένη, ενώ οι ατομικές, φυσιολογικές, ψυχολογικές και κοινωνικές εμπειρίες δημιουργούν μεγάλες διαφορές στους ανθρώπους της ίδιας χρονολογικής ηλικίας. Η πλειονότητα των θανάτων στην Τρίτη ηλικία, σχετίζεται με την αδράνεια, την ατροφία, την οργανική υπολειτουργία. (Lesnoff-Caravaglia, 1980). Η μακροζωία, πέρα από το θετικό στοιχείο της επιμήκυνσης της ζωής, οδηγεί την ανθρωπότητα σε νέες προκλήσεις που αφορούν την αντιμετώπιση χρόνιων παθήσεων που σχετίζονται με την γήρανση (Pachana, 2010).

Ως **γήρανση** εννοείται η φάση του κύκλου ζωής που ξεκινά μετά τα 65 έτη. Το χρονικό αυτό σημείο δεν είναι απόλυτο, αλλά εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι ο τρόπος ζωής, η κληρονομικότητα, η ιδιοσυγκρασία. Η γήρανση, με βιολογικούς όρους, ορίζεται ως το σύνολο των διεργασιών, που εμφανίζονται στο τμήμα της ζωής μετά την ωρίμανση και οι οποίες μειώνουν σταδιακά την ικανότητα του οργανισμού να προσαρμόζεται στις περιβαλλοντικές αλλαγές και αυξάνουν τη βιολογική φθορά και την πιθανότητα θανάτου (Wang et al, 2020)

Λαμβάνοντας υπόψη ορισμένους παράγοντες που παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στις ηλικιακές περιόδους της ζωής, διακρίνουμε την γηριατρική ηλικία σε 3 περιόδους.

Η πρώτη περίοδος ξεκινά από τα 48 έτη και τελειώνει στα 65. Πρόκειται για μια κρίσιμη ηλικία. Προέχει το βιολογικό πρόβλημα, δηλαδή οι μεταβολές του οργανισμού.

Η δεύτερη περίοδος, διαρκεί από τα 65 έτη έως τα 75 έτη. Είναι η ενδιάμεση περίοδος κρίσιμης ηλικίας. Το πρόβλημα είναι κλινικό και προσανατολίζεται προς τη διάγνωση της δυσλειτουργίας.

Η Τρίτη περίοδος αρχίζει από τα 75 έτη. Χαρακτηρίζεται ως πραγματικό γήρας. Στην περίοδο αυτή υφίσταται ένα ιατρο-κοινωνικό πρόβλημα, απόρροια καταστάσεων αναπηρίας ή αναγκών περίθαλψης (Wang et al, 2020).

4.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η έκβαση του πάσχοντα με σοβαρή νόσο COVID-19 επηρεάζεται και καθορίζεται από πολλούς παράγοντες. Η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του πάσχοντα, τις συννοσηρότητες, τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας και συμπτωματολογίας, τα εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα (Wang et al, 2020)

Σύμφωνα με τα τρέχοντα ερευνητικά δεδομένα οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν κακή πρόγνωση με ήπια κλινική εικόνα, ενώ ορισμένοι πάσχοντες-ηλικιωμένοι, με χρόνια υποκείμενα νοσήματα- εκδηλώνουν σοβαρή νόσο με αυξημένη θνητότητα. Η δυσμενής πρόγνωση και έκβαση σχετίζεται με την ηλικία και την ύπαρξη συννοσηροτήτων και παραγόντων κινδύνου (Leung, 2020)

Αναμφίβολα είναι σημαντικός ο ρόλος των μονάδων εντατικής θεραπείας στη νοσηλεία και στην έκβαση ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19 ιδιαίτερα των ηλικιωμένων ασθενών. Το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών με σοβαρή νόσο που νοσηλεύτηκαν στις ΜΕΘ αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Σημαντικός παράγοντας έκβασης θεωρείται η κατάσταση υγείας του πάσχοντα. Η αύξηση της ηλικίας, η συνοδός παχυσαρκία, οι συννοσηρότητες (διαβήτης, υπέρταση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καρδιακή και νεφρική βλάβη, νεοπλασίες, ανοσοανεπάρκεια), προδιαθέτουν σε βαριά κλινική εικόνα και νοσηρότητα και σε κακή πρόγνωση. Η προχωρημένη

ηλικία, οι συννοσηρότητες, οι διαταραχές στους βιοδείκτες φλεγμονής και οργανικής βλάβης, συντελούν στη διάκριση των ασθενών με υψηλό κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνητότητας.

Η αναγνώριση προγνωστικών παραμέτρων σχετικά με την κλινική πορεία και την πρόγνωση των ασθενών με λοίμωξη COVID-19 θα συμβάλλει στην καλύτερη δυνατή κατανόηση της παθολογίας της νόσου, και στην αποτελεσματικότερη διαχείριση των ασθενών με σοβαρή νόσο, μειώνοντας τον κίνδυνο επιπλοκών και βελτιώνοντας την θεραπεία (Ge et al, 2020)

4.2.1 Η ΗΛΙΚΙΑ

Η χρονολογική ηλικία συνιστά σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη δυσμενή έκβαση της νόσου. Με βάση τη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, και τη μετα-ανάλυση (predictors of adverse prognosis in COVID-19, a systematic review and meta- analysis, 2020, European Journal of Clinical Investigation) φαίνεται πως η αυξημένη ηλικία συνιστά το σημαντικότερο παράγοντα δυσμενούς έκβασης σε πάσχοντες. Η ηλικία συνιστά, με βάση μελέτες, ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα.

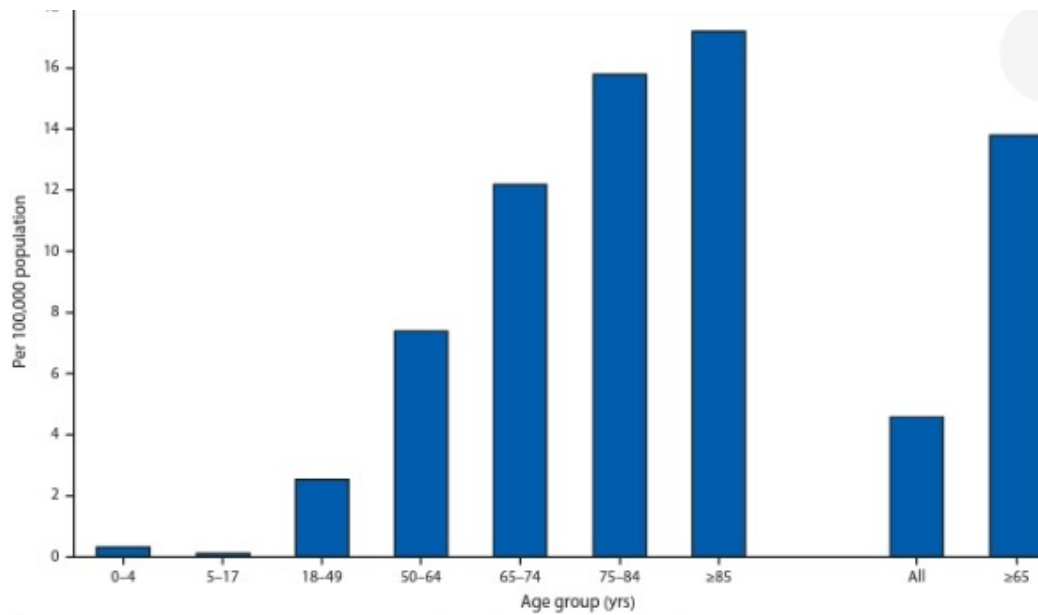
Έχει διαπιστωθεί ότι οι ηλικιωμένοι με ηλικία μεγαλύτερη των 80 ετών, που θα νοσήσουν από COVID-19, εκδηλώνουν σοβαρές επιπλοκές, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν υποκείμενα χρόνια νοσήματα. Έχει παρατηρηθεί συσχέτιση της μεγάλης ηλικίας με τα υψηλά ποσοστά θνητότητας στην Ιταλία (7%) και επίσης φαίνεται πως τα ποσοστά θνητότητας μεταξύ ασθενών με παρόμοιες ηλικίες είναι συγκρίσιμα (Wang et al, 2020)

Από μελέτες φαίνεται ότι η ηλικιακή ομάδα άνω των 80 ετών εμφανίζει θνητότητα 10-27%, η ομάδα 65-80 ετών 3-10%, η ομάδα 55-64 ετών 1-5% και η ομάδα κάτω των 54 ετών 1%. Στην Ελλάδα με βάση τα στοιχεία του ΕΟΔΥ το 84% των ασθενών που απεβίωσαν λόγω COVID-19 ήταν άνω των 65 ετών, το 15% ήταν ασθενείς ηλικίας 40-64 ετών, το 0,7% ήταν ασθενείς 18-39 ετών.

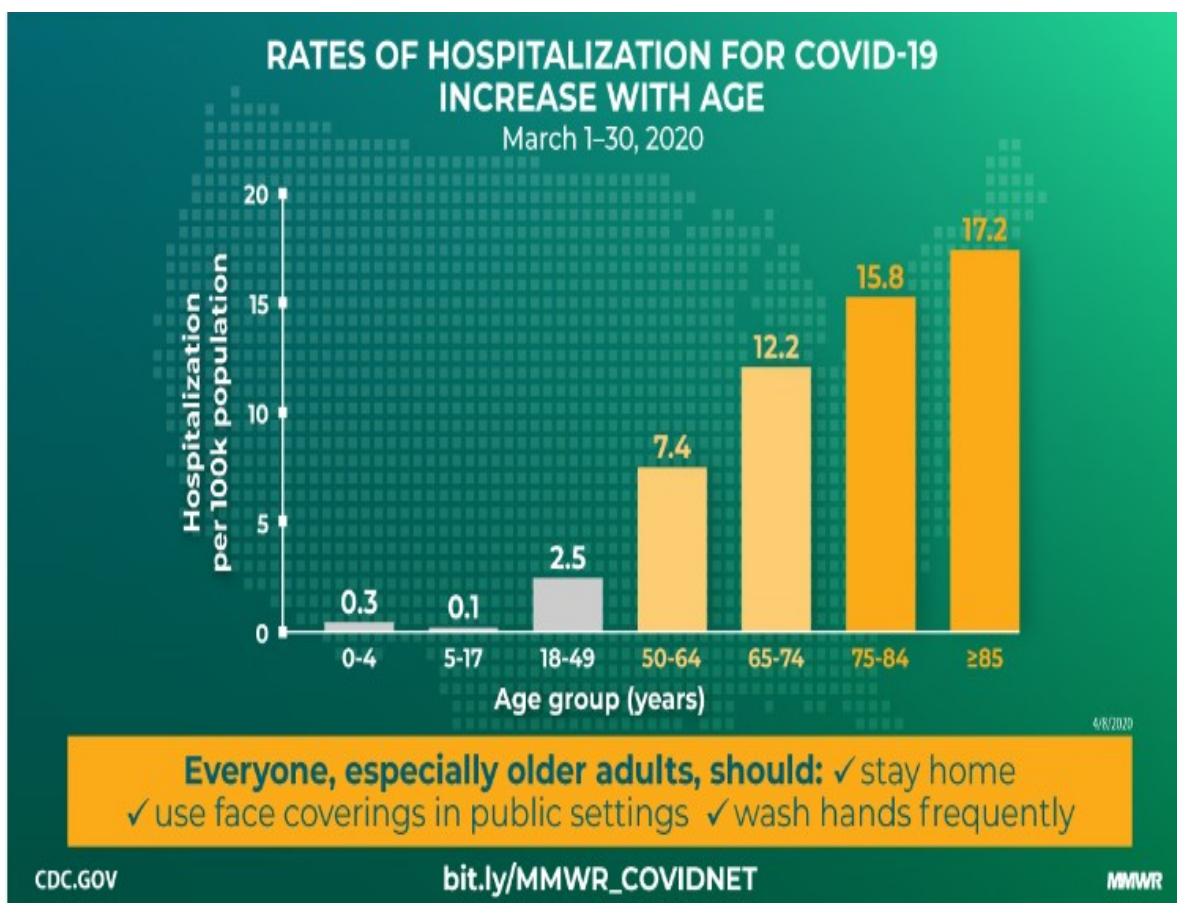
Αναμφισβήτητα η γήρανση συνοδεύεται από αυξημένη ευπάθεια-ευαλωτότητα έναντι των παθογόνων παραγόντων του περιβάλλοντος. Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν μια σημαντική λειτουργική έκπτωση σε όλα τα οργανικά συστήματα λόγω της γήρανσης, με μείωση της

ανοσίας και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν πολλές συννοσηρότητες, που επιβαρύνουν την κατάσταση της υγείας τους και παρατείνουν τη νοσηλεία τους. Η πνευμονία που οφείλεται στη νόσο COVID-19 έχει βαρύτερη κλινική εικόνα και χειρότερη πρόγνωση στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεαρότερους ασθενείς. Η προχωρημένη ηλικία σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση, μεγάλη θνητότητα, μεγαλύτερη πιθανότητα νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας (Meftahi et al, 2020).

Έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με COVID-19 και με ηλικία μεγαλύτερη από 65 ετών παρουσιάζουν σοβαρή κλινική πορεία και συχνά χρειάζονται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Σε ερευνητική μελέτη του Chinese Center for Disease Control and Prevention το 80% των θανάτων διαπιστώθηκαν μεταξύ ενηλίκων ηλικίας τουλάχιστο 60 ετών. Ασθενείς νεαρότερης ηλικίας παρουσιάζουν καλύτερη πρόγνωση και ηπιότερη κλινική εικόνα στις περισσότερες περιπτώσεις. Σε μετα-ανάλυση στη Μεγάλη Βρετανία ο κίνδυνος θανάτου των ηλικιωμένων ασθενών είναι μεγαλύτερος από ότι στους νεότερους. Έχει παρατηρηθεί ότι το 5% των νοσηλειών εξαιτίας της νόσου COVID-19 παρατηρείται στην ηλικιακή ομάδα 18-34 ετών στη Γαλλία (Wang et al, 2020)



Εικόνα 23: Ποσοστά νοσηλείας λόγω επιβεβαιωμένης νόσησης από Covid-19, ανά ηλικιακή ομάδα, από 1 έως 28 Μαρτίου 2020. (Centers for Disease Control and Prevention, 2020)



Εικόνα 24: Αυξανόμενα ποσοστά εισαγωγών στο νοσοκομείο σε σχέση με την αυξανόμενη ηλικία, από 1 έως 30 Μαρτίου 2020. (Centers for Disease Control and Prevention, 2020)

Στους ηλικιωμένους ασθενείς το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας σχετίζεται με αυξημένη ευπάθεια σε πνευμονικές λοιμώξεις. Παρατηρείται μειωμένη παραγωγή T, B λεμφοκυττάρων, μειωμένη ανοσιακή απόκριση λόγω γήρανσης με αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις.

Ένα ακόμη χαρακτηριστικό της νόσου είναι η συμμετοχή μη σχετικών οργάνων με την πνευμονία στους ηλικιωμένους ασθενείς, με την εκδήλωση μυοκαρδίτιδας, καρδιακής ανεπάρκειας και σήψης. Η πολυφαρμακία, οι ιατρογενείς λοιμώξεις, η διαμονή σε μονάδες φροντίδας, σε συνθήκες συνωστισμού, κακής υγιεινής, επιβαρύνουν την πρόγνωση (Phua et al, 2020)

Από την ανάλυση ερευνητικών δεδομένων φαίνεται πως υφίσταται θετική συσχέτιση ανάμεσα στην θνητότητα και στην ηλικία, γεγονός που αποδίδεται στις συννοσηρότητες εξαιτίας ηλικίας και όχι στη μεταβλητή ηλικία καθαυτή.

Αξιοσημείωτο είναι πως δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς την ίδια πιθανότητα εκδήλωσης σοβαρής νόσου. Η διαφορετική αυτή ευαλωτότητα των ηλικιωμένων εκτιμάται με βάση της κλινική πορεία της νόσου, την θνητότητα εντός ή εκτός του νοσοκομείου, και προσδιορίζεται με τουλάχιστο 3 κλινικά κριτήρια:

- Καταβολή
- Κακουχία
- Ανεξήγητη απώλεια βάρους
- Μειωμένη δυνατότητα βάδισης
- Μειωμένη ικανότητα φυσικής άσκησης

4.2.2 ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΧΡΟΝΙΩΝ ΝΟΣΩΝ

Τα υποκείμενα νοσήματα, που συχνά ανευρίσκονται στους ηλικιωμένους ασθενείς, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ευαλωτότητα των ηλικιωμένων στη νόσο. Έχει διαπιστωθεί ότι όσο περισσότερα νοσήματα συνυπάρχουν, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα σοβαρής νόσου και κακής πρόγνωσης.

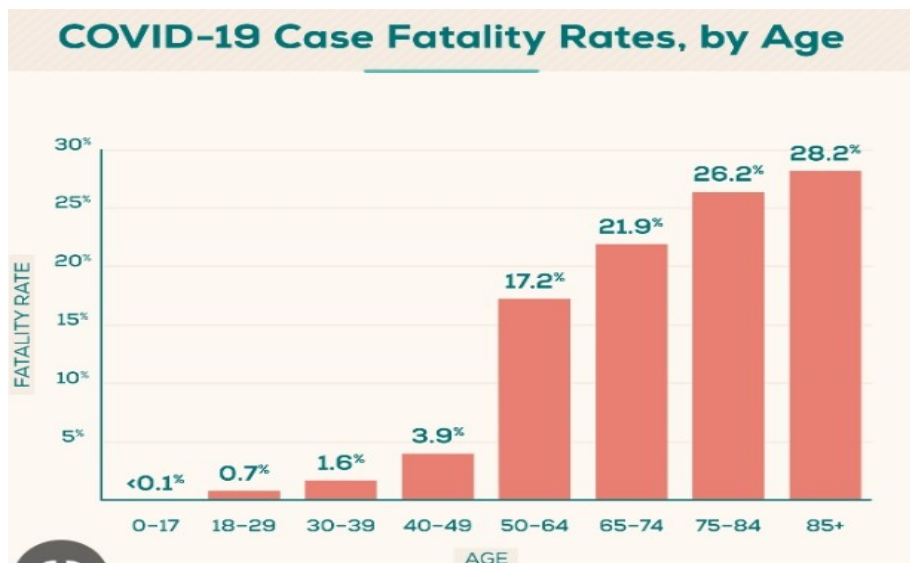
Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) οι ηλικιωμένοι με κακή πρόγνωση έχουν συνήθως ένα ή περισσότερα υποκείμενα νοσήματα, όπως είναι:

- Νοσογόνος παχυσαρκία.
- Υπέρταση.
- Καρδιαγγειακή νόσος (καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος, βαλβιδοπάθειες, πνευμονική υπέρταση)
- Σακχαρώδης διαβήτης.
- Χρόνια νεφροπάθεια.
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.
- Ανοσοκαταστολή.
- Κυστική ίνωση.
- Κίρρωση.
- Νεοπλασίες.
- Ηπατική νόσος.

Σύμφωνα με μετα-αναλύσεις τα συχνότερα υποκείμενα νοσήματα των ηλικιωμένων ασθενών που απεβίωσαν εξαιτίας της νόσου COVID 19 είναι τα ακόλουθα:

- Υπέρταση, 37-68%.
- Σακχαρώδης διαβήτης, 21-47%
- Καρδιαγγειακά νοσήματα, 16-27%
- Χρόνια νεφρική νόσος, 3-19%
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, 4-13%
- Νεοπλασίες, 4-20%
- Ηπατοπάθειες, 2-6%

(Ge et al, 2020)



Εικόνα 25: Ποσοστά θνητότητας κρουσμάτων Covid-19 ανά ηλικία, από την αρχή της πανδημίας έως τον Ιανουάριο 2022 (Centers for Disease Control and Prevention, 2022)

Ερευνητικά δεδομένα από την Ιταλία έδειξαν ομάδες πληθυσμού, ηλικίας μεγαλύτερης από 70 ετών, με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας. Οι πληθυσμιακές αυτές ομάδες εμφανίζουν υποκείμενα νοσήματα, όπως υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακά νοσήματα, χρόνιες πνευμονοπάθειες, καρκίνο, (WHO, 2020)

4.2.3 ΕΥΑΛΩΤΟΤΗΤΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Στο αναπνευστικό σύστημα των ηλικιωμένων παρατηρείται: μεταβολή στην ικανότητα ανταλλαγής αερίων των πνευμόνων, ελάττωση της ζωτικής και της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας καθώς και αύξηση της υπολειπόμενης πνευμονικής χωρητικότητας. Οι μεταβολές αυτές οφείλονται σε ελάττωση της ελαστικότητας του τοιχώματος των κυψελίδων, ελάττωση της ευενδοτότητας των πνευμόνων (λόγω εκφύλισης του πνευμονικού ιστού και των ελαστικών στοιχείων), ατροφία των αναπνευστικών μυών και διαταραχές του σκελετού του θώρακα. Η ατροφία των αναπνευστικών μυών προκαλεί διαταραχές της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης στο κάτω λοβούς και διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων στην

κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη η οποία συνεπάγεται ελάττωση της μερικής πίεσης οξυγόνου PaO₂ (Kadambari, Kleberman & Pollard, 2020)

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αποτελούν αναγνωρισμένους ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες.

Οι ασθενείς με νόσο COVID-19 και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση σοβαρής κλινικής εικόνας, βαριάς μορφής πνευμονίας και σοβαρών επιπλοκών. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση των υποδοχέων ACE-2 σε ασθενείς με ΧΑΠ (Shahid et al, 2020)

4.2.4 ΕΥΑΛΩΤΟΤΗΤΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Από έρευνες που έχουν διεξαχθεί παρατηρήθηκε ότι οι χαρακτηριστικές μορφολογικές αλλοιώσεις που δημιουργούνται στην καρδιά κατά το γήρας, είναι η αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου, ιδιαίτερα στο περικάρδιο και ενδοκάρδιο, λίπους καθώς και σωματιδίων λιποφουσκίνης στο μυοκάρδιο. Σε ικανό ποσοστό εμφανίζεται εκφύλιση μυοϊνιδίων, καθώς και υπερτροφία αντιρροπιστικά των υπολοίπων. Το πάχος του μυοκαρδίου τόσο στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, όσο και στο ελεύθερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας είναι αυξημένο συγκριτικά με τα μικρότερης σε ηλικία άτομα. Επίσης παρατηρείται έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, καθώς και για τις διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας στους ηλικιωμένους ακόμη και επί απουσίας επικείμενης καρδιακής ή συστηματικής πάθησης (Shahid et al, 2020).

**Πίνακας 2. Σχέση ηλικίας και ανάπτυξη καρδιακής νόσου
(τροποποιημένο από Beers & Berkow, 2005)**

Συνοδός της ηλικίας βλάβη	Πιθανές συνεπακόλουθες παθήσεις
Αυξημένο πάχος των αγγείων	Αρτηριακή υπέρταση, εγκεφαλικό επεισόδιο
Αυξημένο πάχος τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας	Επιβράδυνση πρώιμης διαστολικής πλήρωσης καρδιάς, αύξηση πίεσης πλήρωσης καρδιάς, χαμηλός ουδός

	δύσπνοιας
Αυξημένο μέγεθος αριστερού κόλπου	Αύξηση πίεσης πλήρωσης καρδιάς, χαμηλός ουδός δύσπνοιας, κολπική μαρμαρυγή
Ελαττωμένη καρδιαγγειακή εφεδρεία	Χαμηλός ουδός για εμφάνιση ΚΑ
Εναποθέσεις ασβεστίου στις βαλβίδες	Στενώσεις και ανεπάρκειες βαλβίδων
Βραδυαρρυθμίες και Διαταραχές της αγωγιμότητας	Κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί διαφόρων βαθμών

Κατά τη διάρκεια της γήρανσης η δια βίου έκθεση σε δυσμενείς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι η ηλικία, γενετικοί παράγοντες, η διατροφή, το κάπνισμα, η καθιστική ζωή, το άγχος, η δυσλιπιδαιμία, και η έκθεση σε τοξίνες μαζί με την επίδραση συνοδών νοσημάτων αναμένεται στο γερασμένο υπόστρωμα της καρδιάς να επιδράσουν αθροιστικά (Jugdutt,2012).

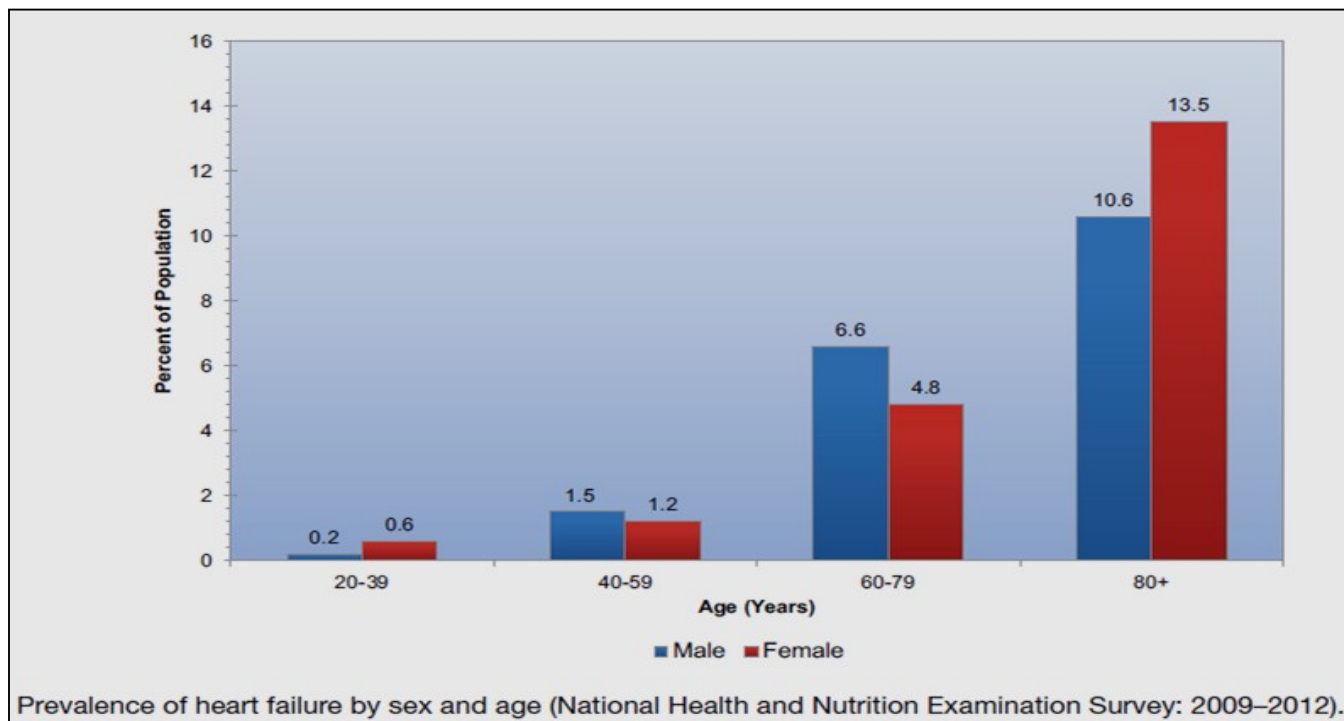
Το πάχος του μυοκαρδίου τόσο στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, όσο και στο ελεύθερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας είναι αυξημένο συγκριτικά με τα μικρότερης σε ηλικία άτομα. Επίσης δεν είναι σπάνια η εναπόθεση αμυλοειδούς ανάμεσα στις μυοκαρδιακές ίνες (καρδιακή αμυλοείδωση) και η πάχυνση των ελαστικών ινών του ενδοκαρδίου (ίνωση). Τέλος, συχνά εμφανίζεται ίνωση και εναπόθεση ασβεστίου στις βαλβίδες, καθώς και στο ερεθισματογόνο σύστημα (Kadambari, Klenerman & Pollard, 2020)

Οι μορφολογικές αλλοιώσεις είναι υπεύθυνες για την έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, καθώς και για τις διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας που παρατηρούνται στους ηλικιωμένους ακόμη και επί απουσίας επικείμενης καρδιακής ή συστηματικής πάθησης. Οι πιο σημαντικές από τις λειτουργικές μεταβολές που εμφανίζει προοδευτικά η καρδιά με την αύξηση της ηλικίας είναι η ελάττωση της καρδιακής συχνότητας στην ηρεμία, στην υπομέγιστη, καθώς και στη μέγιστη κόπωση, η ελάττωση του όγκου παλμού και η ελάττωση της καρδιακής παροχής κατά 1% ετησίως.

Η ελάττωση της καρδιακής συχνότητας οφείλεται σε μείωση των βηματοδοτικών κυττάρων του φλεβοκόμβου, σε ελαττωμένη ευαισθησία του μυοκαρδίου στη δράση των κατεχολαμινών, των οποίων η τοπική έκκριση είναι επίσης μειωμένη, καθώς και στην ελάττωση της ζεύξης των συσταλτών πρωτεϊνών των μυοϊνιδίων λόγω ελαττωμένης ποσότητας ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο. Η ελάττωση του όγκου παλμού αποδίδεται σε ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, σε αύξηση του μεταφορτίου, καθώς και σε ελάττωση της ευενδοτότητας της αριστερής κοιλίας.

Εκτός από τη συστολική λειτουργία μειώνεται σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, με πιο χαρακτηριστική μεταβολή την αύξηση του χρόνου διαστολικής πλήρωσης της. Στα στεφανιαία αγγεία προκαλείται δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, πάχυνση του έσω και μέσου χιτώνα των μεγάλων στεφανιαίων αρτηριών, αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου στο αγγειακό τοίχωμα, αθηροσκληρωτικές διεργασίες και ελάττωση της πυκνότητας των αρτηριολίων και των τριχοειδών αγγείων του μυοκαρδίου. Τέλος, προοδευτικά αυξάνει και η συστολική πίεση του αίματος με την ηλικία (Ge et al, 2020)

Με βάση τα στοιχεία του 2009 - 2012 από το National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), υπολογίστηκε ότι στις ΗΠΑ είχαν καρδιακή ανεπάρκεια, (ΚΑ) 5,7 εκατομμύρια άτομα ηλικίας άνω των 18 ετών. Όσον αφορά την πορεία της νόσου οι προβλέψεις δείχνουν ότι ο επιπολασμός θα αυξηθεί στο 46% έως το 2030, με αποτέλεσμα οι ασθενείς των 18 ετών και άνω με ΚΑ να ξεπεράσουν τα 8.000.000 (Mozaffarian et al., 2016). Η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται με την ηλικία (Kadambari, Klenerman & Pollatd, 2020). (Εικόνα 26).



Εικόνα 26: Επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας κατά ηλικία και φύλο.

(Πηγή: National Health and Nutrition Examination Survey, 2012)

Έχει διαπιστωθεί αυξημένη ευπάθεια σε ομάδες πληθυσμού όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς, άτομα με υπέρταση, καπνιστές. Το γεγονός ερμηνεύεται από την αυξημένη έκφραση του ACE2 στους πνευμονικούς ιστούς με την ηλικία και την χρήση καπνού (Leung et al, 2020). Υποδηλώνεται παράλληλα η σημασία του καπνίσματος ως παράγοντα ευαλωτότητας στη νόσο (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC, 2020; Robert Koch Institute 2020). Η υψηλή έκφραση του γονιδίου ACE2 συνδέεται με υψηλή ευαισθησία στον ιό SARS-CoV-2 (Moccia et al, 2020).

Ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και με στεφανιαία νόσο εμφανίζουν δυσμενή πρόγνωση. Η μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2 και η συνοδός συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση, που προκαλεί, επηρεάζουν την κατάσταση των αγγείων και τη λειτουργία του μυοκαρδίου, και ευθύνονται για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών επιπλοκών (αρρυθμίες, μυοκαρδίτιδες, έμφραγμα μυοκαρδίου). Η υπέρμετρα παραγόμενη ιντερλευκίνη 6 (IL-6) κατά τη νόσο προκαλεί

μυοκαρδίτιδα και επιβαρύνει την πρόγνωση των ασθενών. Επίσης, έχει τεκμηριωθεί η άμεση βλαπτική επίδραση του ιού στο μυοκάρδιο (Valerio et al, 2021).

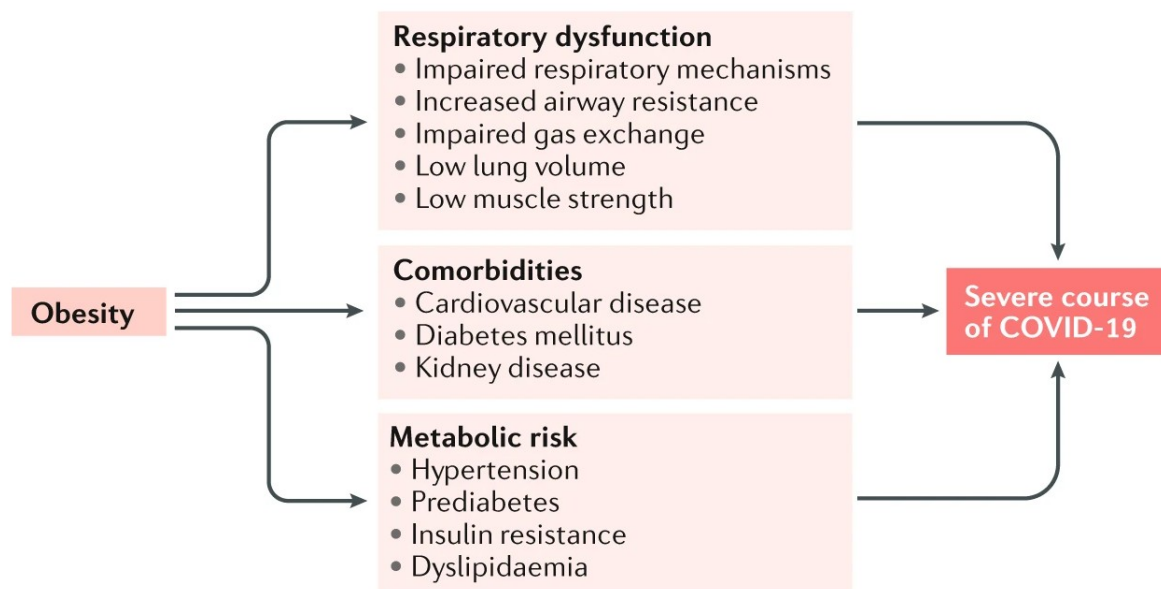
Σύμφωνα με δεδομένα ερευνητικών εργασιών και μεταanalύσεων, προκύπτει ότι η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη δυσχεραίνει την πρόγνωση ασθενών με COVID-19, καθώς οι διαβητικοί ασθενείς εκδηλώνουν βαρύτερη κλινική εικόνα και σοβαρότερες επιπλοκές συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ασθενείς. Οι ασθενείς με σοβαρή κλινική εικόνα COVID-19 έχουν 2,3 φορές συχνότερα σακχαρώδη διαβήτη. Η ερμηνεία της επίδρασης του διαβήτη στην έκβαση της νόσου, σχετίζεται με τις επιπτώσεις του διαβήτη στην φυσιολογική κατάσταση του αγγειακού ενδοθηλίου, στη δομή των βρόγχων και των βρογχιολίων, και στη λειτουργικότητα της αναπνευστικής μεμβράνης (Shi et al, 2020).

Αξίζει να σημειωθεί πως οι ηλικιωμένοι ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου σοβαρής νόσησης και αυξημένης θνητότητας, και συγχρόνως βιώνουν την κοινωνική απόσυρση και την ψυχολογική απομόνωση (Mukhtar, 2020).

4.2.5 Η ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία έχει αναφερθεί ως μια πιθανή εξήγηση για τον μεγαλύτερο από το μέσο κατά κεφαλήν ποσοστό θανάτων της COVID-19 στην πόλη Νέα Ορλεάνη των ΗΠΑ και στο Μεξικό. Τα λιποκύτταρα παράγουν και εκκρίνουν κυτταροκίνες συμβάλλοντας στην ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονής και παρεμποδίζοντας την ανοσολογική απόκριση (Ge et al, 2020)

Έχει παρατηρηθεί πως άτομα με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI) εμφανίζουν αυξημένη θνητότητα εξαιτίας της νόσου COVID-19, σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό. Σε παχύσαρκους ηλικιωμένους ασθενείς απαιτείται συχνότερα μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (Madjid et al, 2020)



Εικόνα 27: Παχυσαρκία και έκβαση νόσου COVID-19 (Stefan et al, 2020)

4.2.6 ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Είναι διαπιστωμένη η λειτουργική έκπτωση του ανοσολογικού συστήματος με την πάροδο της ηλικίας, καθώς και η αυξημένη έκκριση μεσολαβητών φλεγμονής. Η λειτουργική έκπτωση χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη παραγωγή λεμφοκυττάρων στο μυελό των οστών, ελαττωμένη δραστηριότητα των λεμφοκυττάρων B, T, διαταραγμένη συνεργασία επίκτητης και φυσικής ανοσίας (Meo, Klonoff & Akram, 2020)

Η λειτουργική έκπτωση του ανοσολογικού συστήματος δικαιολογεί την ευαλωτότητα των ηλικιωμένων στη νόσο COVID-19 και ευνοεί την ανάπτυξη σοβαρής κλινικής εικόνας με σημαντικές επιπλοκές (Navas-Blanco & Dudaryk, 2020).

Επίσης, χαρακτηριστική είναι η ελαττωμένη παραγωγή ιντερφερόνης, η οποία έχει αντιϊκή δράση και παρεμποδίζει την εξάπλωση του ιού σε παρακείμενα κύτταρα, και ενεργοποιεί τα κύτταρα natural killers, NK. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη αρνητικής σχέσης ανάμεσα στο βαθμό ευαλωτότητας και στο κλάσμα CD4/CD8 των λεμφοκυττάρων (Tavakolpour, Rakhshandehroo & Rashidian, 2020).

Κατά τη γήρανση διαταράσσεται ο μηχανισμός παραγωγής αντιφλεγμονωδών μορίων, με συνέπεια την αύξηση του επιπέδου των κυτταροκινών και άλλων φλεγμονώδων μορίων (IL-6, IL-8, TNF-α), που επάγουν τη συστηματική φλεγμονή (Pinti et al, 2016).

Στους ηλικιωμένους παρατηρείται ελάττωση του αριθμού των ενεργών-δραστικών Τ λεμφοκυττάρων, και αύξηση του αριθμού των κυττάρων μνήμης. Στη νόσο COVID-19 παρατηρείται λεμφοπενία, ιδιαίτερα στις σοβαρές περιπτώσεις. Η λεμφοπενία και η λειτουργική έκπτωση των ανοσοκυττάρων σχετίζονται με κακή πρόγνωση (Tavakolpour, Rakhshandehroo & Rashidian, 2020).

Η εξασθένηση της ανοσολογικής λειτουργίας κατά τη γήρανση, δυσχεραίνει την απομάκρυνση των γηρασμένων και μη λειτουργικών κυττάρων, τα οποία αθροίζονται στους ιστούς και προκαλούν οργανική δυσλειτουργία, και προάγουν την ευπάθεια σε λοιμογόνους παράγοντες, όπως ο ιός SARS-CoV-2 (Qiu, 2020).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα εργασία αποσκοπεί να διερευνηθούν οι παράγοντες, οι οποίοι επιδρούν στην έκβαση ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19. Στόχος είναι να αναδειχθούν τόσο οι παράγοντες όσο και το ποσοστό επίδρασής τους στην θνητότητα των ηλικιωμένων ασθενών. Επιπρόσθετα, στόχο της μελέτης αποτελεί ο προσδιορισμός και η αξιολόγηση των ερευνών, οι

οποίες σχετίζονται με τη θνητότητα ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19 καθώς επίσης και η σύνθεση των αποτελεσμάτων των προηγούμενων ερευνών για το θέμα.

Η επισήμανση των παραγόντων, οι οποίοι αναδεικνύονται μέσα από την αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας, καθώς και ο βαθμός στον οποίο επηρεάζουν τη θνητότητα ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο Covid-19, αναμένεται να συμβάλει στη βέλτιστη αντιμετώπιση αυτών των ασθενών και στην περίθαλψή τους ανάλογα με τον παράγοντα ή τους παράγοντες, οι οποίοι επιβαρύνουν την υγεία τους. Επομένως, η αναγνώριση προγνωστικών παραμέτρων σχετικά με την κλινική πορεία και την πρόγνωση των ασθενών με λοίμωξη COVID-19 θα συμβάλλει στην καλύτερη δυνατή κατανόηση της παθολογίας της νόσου, και στην αποτελεσματικότερη διαχείριση των ασθενών με σοβαρή νόσο, μειώνοντας τον κίνδυνο επιπλοκών και βελτιώνοντας την θεραπεία.

5.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Προκειμένου να επιτευχθεί ο σκοπός της παρούσας μελέτης, διατυπώνονται τα ακόλουθα ερευνητικά ερωτήματα, στα οποία θα εστιάσει η έρευνα, ως ακολούθως:

1. Ποιοι παράγοντες επιδρούν στη θνητότητα των ατόμων, τα οποία πάσχουν από σοβαρή νόσο COVID-19;
2. Πως επιδρά ο παράγοντας «ηλικία» στη θνητότητα των ατόμων, τα οποία πάσχουν από σοβαρή νόσο COVID-19;
3. Ποιοι παράγοντες επιδρούν στην έκβαση ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19;
4. Ποιος είναι ο βαθμός επίδρασης (ποσοστό) των παραγόντων που επιδρούν στην έκβαση ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19;

Τα ανωτέρω ερευνητικά ερωτήματα επιλέχθηκαν, καθώς οι απαντήσεις τους προοδευτικά οδηγούν στην εκμαίευση των παραγόντων, οι οποίοι επιβαρύνουν τη νόσηση των ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19, δεδομένου ότι η δυσμενής πρόγνωση και έκβαση σχετίζεται με την ηλικία και την ύπαρξη συννοσηροτήτων και παραγόντων κινδύνου. Καθώς η προχωρημένη ηλικία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για την εξασθένηση των οργανικών

λειτουργιών ενός ατόμου, οι κάθε είδους συννοσηρότητες, συμβάλουν στη διάκριση των ασθενών με υψηλό κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνητότητας.

5.3 ΜΕΘΟΔΟΣ

Προκειμένου να συνοψιστούν τα συμπεράσματα, τα οποία αφορούν τους παράγοντες που συμβάλλουν στη θνητότητα των ηλικιωμένων ατόμων, τα οποία νοσούν από τον ιό SARS-CoV-2, είναι απαραίτητη η σύνθεση των αποτελεσμάτων, τα οποία προέρχονται από τις έρευνες που έχουν μέχρι τώρα πραγματοποιηθεί. Για την εκπλήρωση του ερευνητικού σκοπού διεξήχθη βιβλιογραφική ανασκόπηση, για την οποία ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία:

- Αρχικά αναζητήθηκαν τα άρθρα με συγκεκριμένες λέξεις κλειδιά και με βάση τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού που τέθηκαν, στις εξής βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar.
- Οι λέξεις κλειδιά, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν, είναι: older people, elderly, risk factors, Covid-19, comorbidity. Δεδομένου του γεγονότος ότι τα αρχικά αποτελέσματα συμπεριλάμβαναν γενικά άρθρα, χρησιμοποιήθηκαν οι δυαδικοί τελεστές (Boolean operators) “OR”, “AND”, “NOT”, προκειμένου να επιτευχθούν όλοι οι συνδυασμοί των παραπάνω λέξεων κλειδιών, καθώς και άλλων λέξεων, ώστε να συμπεριληφθούν στα αποτελέσματα τα πιο συναφή με τα ερευνητικά ερωτήματα άρθρα.
- Για την αναζήτηση των άρθρων εφαρμόστηκαν όλα τα όρια που σχετίζονται με την αναζήτηση των άρθρων όπως χρονιά (2020-2023) και γλώσσα Αγγλικά ή Ελληνικά.
- Επισημαίνεται ότι ένα μεγάλο πλήθος εγγραφών ήταν συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, οι οποίες και αποκλείστηκαν από τα επιλεγέντα άρθρα.
- Από την αναζήτηση προέκυψε ένας τελικός αριθμός άρθρων για κάθε βάση δεδομένων. Αποκλείστηκαν οι διπλές εγγραφές (άρθρα που υπάρχουν και στις δύο βάσεις δεδομένων). Στη συνέχεια στα άρθρα που επιλέχθηκαν πραγματοποιήθηκε έλεγχος με βάση τον τίτλο και την περίληψη, ακολούθησε ανάγνωση των συναφών άρθρων και η τελική επιλογή των 30 άρθρων της παρούσας ανασκόπησης.

5.4 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ/ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΡΘΡΩΝ

Κριτήρια επιλογής άρθρων

Τα κριτήρια επιλογής των άρθρων που μελετήθηκαν για την αναλυτική βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι:

- Τα άρθρα, τα οποία επιλέχθηκαν για το σκοπό της έρευνας έπρεπε να είναι στην Αγγλική ή στην Ελληνική Γλώσσα.
- Επιλέχθηκαν άρθρα τα οποία είχαν δημοσιευτεί μεταξύ 2020-2023.
- Επιλέχθηκαν άρθρα, τα οποία αφορούσαν τους παράγοντες επικινδυνότητας για τη θνητότητα των ηλικιωμένων ατόμων που νοσούν από τον ιό SARS-CoV-2.
- Επιλέχθηκαν άρθρα, τα οποία έχουν δημοσιευθεί σε παγκοσμίως αναγνωρισμένα επιστημονικά περιοδικά.
- Οι μελέτες έπρεπε να αναφέρονται στη θνητότητα των ηλικιωμένων ατόμων και στους παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται με αυτή.

Κριτήρια αποκλεισμού άρθρων

Τα κριτήρια, βάσει των οποίων κάποια άρθρα δε συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση είναι:

- Αποκλείστηκαν οι βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, καθώς και οι συστηματικές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και οι μετα-αναλύσεις.
- Αποκλείστηκαν άρθρα, τα οποία βρέθηκε ότι αποτελούσαν βιβλιογραφική αναφορά σε πιο πρόσφατα άρθρα, με το ίδιο θέμα.
- Αποκλείστηκαν μελέτες, οι οποίες δεν είχαν κάποιο αποτέλεσμα ή κάποιο εύρημα που να δικαιολογεί την επιλογή τους.

5.5 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Προκειμένου να συγκριθούν οι μελέτες και τα αποτελέσματά τους θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρονολογία, κατά την οποία διεξήχθησαν. Κατά την αναζήτηση των άρθρων εντοπίστηκαν

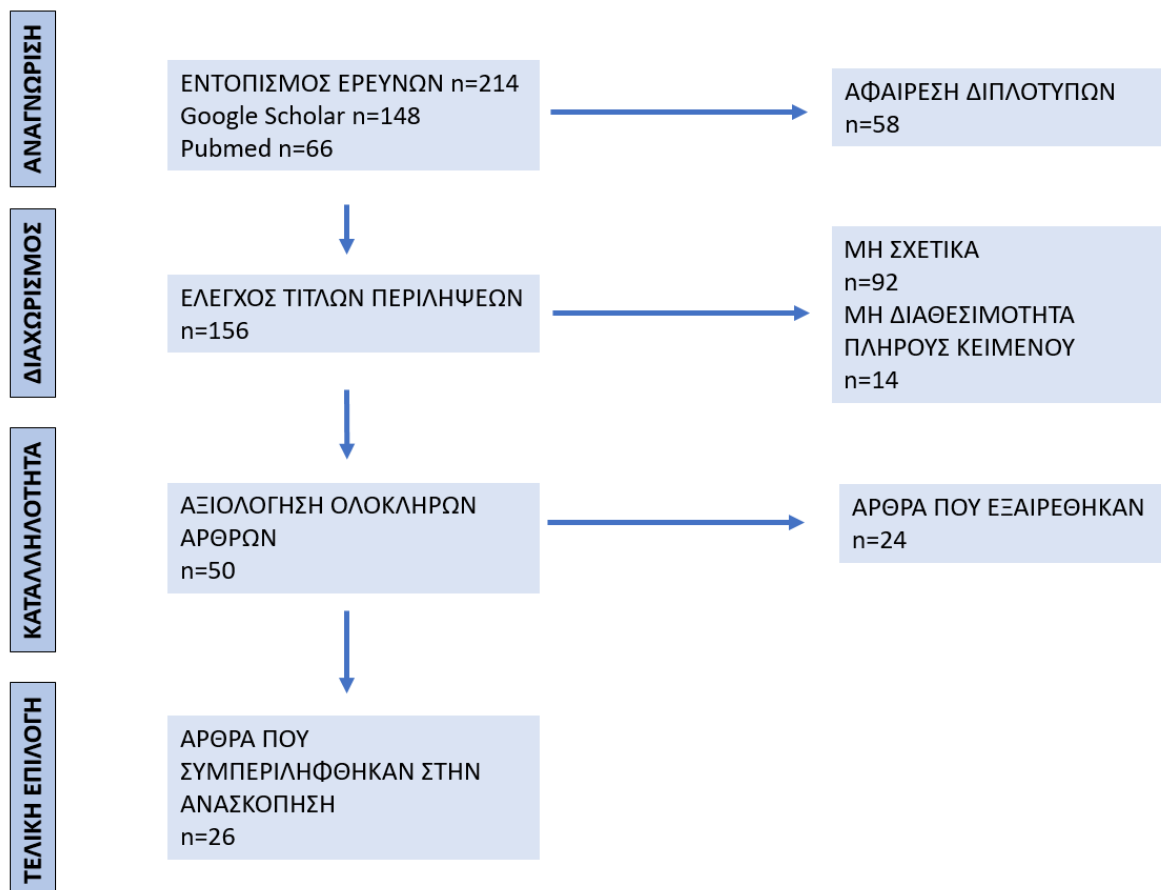
ορισμένες μελέτες, οι οποίες είχαν ανακληθεί, δεδομένου ότι υπήρχαν επικαιροποιημένες πληροφορίες, οι οποίες αναιρούσαν τα ευρήματα των μελετών.

Επιπρόσθετα, εκτός από το γεγονός ότι αρκετές εκ των μελετών δεν ήταν διαθέσιμες για πλήρη ανάγνωση, η αναζήτηση ανέδειξε ένα μεγάλο πλήθος ερευνών, συναφών με τα ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας μελέτης, οι οποίες θα πρέπει να συμπεριληφθούν και να επιλεγθούν με τη μέθοδο της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης, ώστε να γίνει επιλογή των άρθρων.

5.6 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ PRISMA

Τα άρθρα, τα οποία εντοπίστηκαν από την αναζήτηση στις δύο βάσεις δεδομένων, ήταν συνολικά $n=214$. Από αυτά αποκλείστηκαν οι διπλές εγγραφές (58) και εξαιρέθηκαν, οπότε παρέμειναν οι μη διπλότυπες εγγραφές, οι οποίες ήταν $n=156$. Οι 156 εγγραφές επιλέχθηκαν για αρχικό έλεγχο με βάση τον τίτλο και την περίληψη και από αυτή τη διαδικασία εξαιρέθηκαν 92 άρθρα, ως μη σχετικά και άλλα 14 για τα οποία το πλήρες κείμενο δεν ήταν διαθέσιμο. Τα άρθρα που απέμειναν για πλήρη ανάγνωση ήταν $n=50$. Λαμβάνοντας υπόψιν τα κριτήρια αποκλεισμού της έρευνας, αποκλείστηκαν 24 άρθρα, οπότε η βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε 26 άρθρα, τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και είχαν συνάφεια με τα ερευνητικά ερωτήματα.

Μετά την ολοκλήρωση της αναζήτησης και επιλογής των άρθρων δημιουργήθηκε το διάγραμμα PRISMA:



Εικόνα 28: Διάγραμμα PRISMA

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

6.1 ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε 26 συναφείς με τα ερευνητικά ερωτήματα έρευνες εκ των οποίων οι περισσότερες είναι αναδρομικές μελέτες κοόρτης. Στον Πίνακα 1 παρατίθενται τα 26 άρθρα τα οποία ελέγχθηκαν για τη συνάφειά τους με το θέμα της μελέτης και επιλέχθηκαν να συμπεριληφθούν στη βιβλιογραφική ανασκόπηση. Τα άρθρα έχουν καταχωρηθεί ανά γραμμή του πίνακα και κατά αλφαβητική σειρά με κριτήριο το επώνυμο του συγγραφέα/ων. Η δεύτερη στήλη περιλαμβάνει τη χώρα στην οποία διεξήχθη η έρευνα, η τρίτη στήλη τους συμμετέχοντες σε αυτή (πλήθος, ηλικία), η τέταρτη στήλη τη μέθοδο που ακολούθησαν οι συγγραφείς, η πέμπτη στήλη την επί τοις εκατό θνητότητα και η τελευταία στήλη περιλαμβάνει επιγραμματικά τα συμπεράσματα κάθε έρευνας.

Πίνακας 3. Τα 26 άρθρα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Συγγραφέας /Έτος	Χώρα	Συμμετέχοντες	Μέθοδος	Θνητότητα (%)	Συμπεράσματα, τα οποία αφορούν τις συννοσηρότητες
Araújo et al, 2021	Βραζιλία	267 ηλικιωμένοι	Συγχρονική μελέτη	- (ζωντανοί συμμετέχοντες)	Ηλικιωμένοι ασθενείς, φιλοξενούμενοι σε ίδρυμα, με σοβαρή νόσο COVID-19 • διατροφική κατάσταση (κυρίως ο υποσιτισμός) • χρόνιες συννοσηρότητες (γνωστική έκπτωση, η υπέρταση, ο διαβήτης, η στεφανιαία νόσος, το άσθμα και η ΧΑΠ)
Chen et al, 2020	Κίνα	99 ασθενείς μέση ηλικία 55.5 έτη (21-82 ετών)	Αναδρομική, μελέτη	11% (64% για >60 έτη)	• παρουσία συννοσηροτήτων μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές, ακόμη και θανατηφόρες αναπνευστικές ασθένειες, όπως το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
Covino et al, 2021	Ιταλία	2666 ηλικιωμένοι (>65 έτη)	Προοπτική μελέτη	33% (81-87 ετών)	• Η χρόνια θεραπεία με αντιπηκτικά δε συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο θανάτου στο νοσοκομείο ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19. • Οι ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19 φαίνεται να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης, λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ της πήξης και της φλεγμονής που σχετίζεται με τον ιό
Cueto-Manzano et al., 2021	Μεξικό	1010 ασθενείς 43-74 ετών	Προοπτική μελέτη	38% (μέση ηλικία 65 έτη)	• Η θνησιμότητα σε ασθενείς που νοσηλεύονται με σοβαρή νόσο COVID-19 στο Μεξικό φαίνεται να είναι μεγαλύτερη από ό,τι στις ανεπτυγμένες χώρες. • Οι συννοσηρότητες, οι οποίες επηρεάζουν την έκβαση της νόσου είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση (σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς) και τα αναπνευστικά, καρδιαγγειακά και νεφρολογικά προβλήματα.

Ζαφειρίου Τερψιθέα, Παράγοντες που επιδρούν στην έκβαση ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο Covid-19

Dai et al, 2021	Κίνα	68 ηλικιωμένοι	Αναδρομική μελέτη	4% (13% για >70 έτη)	Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με COVID-19 εμφάνισαν σχετικά υψηλότερο ποσοστό συννοσηροτήτων με πιο συχνές την αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (56,5%), την υπέρταση (43,5%) και τη χρόνια πνευμονική νόσο (21,7%), οι οποίες φαίνεται να επηρέασαν την έκβαση της νόσου.
Fagard et al, 2022	Βέλγιο	105 ηλικιωμένοι (>70 ετών)	Αναδρομική μελέτη	12% (>65 ετών)	Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα • Η μεγάλη ηλικία • η γνωστική έκπτωση Παράγοντες που δε σχετίζονται με θνητότητα • το φύλο, • η παχυσαρκία, • τα καρδιαγγειακά νοσήματα, • οι χρόνιες πνευμονικές παθήσεις, • ο διαβήτης, • η σοβαρή νεφρική νόσος, • ο καρκίνος και • η υπέρταση
Gao et al, 2020	Κίνα	210 ηλικιωμένοι (>65 ετών)	Αναδρομική μελέτη	17% (>65 ετών)	Οι συννοσηρότητες των ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19, όπως • καρδιαγγειακά νοσήματα • αναπνευστικές παθήσεις, • χρόνια νεφρική νόσος και • αγγειακή/εγκεφαλική νόσος, • αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, • αζώτου ουρίας αίματος και • λεμφοπενίας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, επηρέασαν την έκβαση της νόσου, αυξάνοντας το ποσοστό θνητότητας.
Guan et al, 2020	Κίνα	1590 ασθενείς	Αναδρομική μελέτη	3% (>60 ετών)	Οι συννοσηρότητες, όπως • η υπέρταση, • τα καρδιαγγειακά νοσήματα, • οι αγγειακή εγκεφαλική νόσος ασθενείς, • ο διαβήτης, • η ΧΑΠ, • η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και • η κακοήθεια επηρέασαν την έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19, αυξάνοντας το ποσοστό θνητότητας.
Huang et al, 2020	Κίνα	41 ασθενείς μέση ηλικία 49 έτη	Αναδρομική μελέτη	15% (>61 ετών)	Οι συννοσηρότητες, όπως • Ο διαβήτης, • η υπέρταση και • οι καρδιαγγειακές παθήσεις συνέβαλαν στην αύξηση του αριθμού των επιπλοκών για ηλικιωμένους ασθενείς (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, οξεία καρδιακή βλάβη και δευτερογενής λοίμωξη), με αποτέλεσμα να επηρεαστεί η έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19.
Jin et al, 2020	Κίνα	1089 ασθενείς	Αναδρομική μελέτη	83% (>65 ετών)	• Η μεγαλύτερη ηλικία • ο υψηλός αριθμός συννοσηροτήτων συσχετίστηκαν με περισσότερες επιπλοκές της νόσου και με την αυξημένη θνησιμότητα.

Ζαφειρίου Τερψιθέα, Παράγοντες που επιδρούν στην έκβαση ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο Covid-19

					Οι άνδρες με COVID-19 διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για κακή εξέλιξη της νόσου και θάνατο, ανεξάρτητα από την ηλικία.
Lee et al, 2020	Κορέα	98 ηλικιωμένοι (>65 ετών)	Αναδρομική μελέτη	20,4% (>65 ετών)	Οι ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 80 ετών, οι οποίοι είχαν συνοσηρότητες διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου. - Ο διαβήτης, - οι χρόνιες πνευμονικές παθήσεις και - οι χρόνιες νευρολογικές παθήσεις ήταν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου τόσο για τον θάνατο όσο και για την αναπνευστική υποστήριξη των ασθενών. - Η υπόταση, - η υποξία και - η κακή ψυχολογική κατάσταση κατά την εισαγωγή συσχετίστηκαν επίσης με κακή έκβαση.
Leung, 2020	Κίνα	154 ηλικιωμένοι (>65 ετών)	Αναδρομική μελέτη	58% (>60 ετών)	- Η μεγάλη ηλικία - ο υψηλός πυρετός κατά τη διάρκεια της σοβαρής νόσου COVID-19 αποτελούν συνήθεις παράγοντες κινδύνου για την κακή έκβαση της νόσου. Η μελέτη προτείνει τη διερεύνηση των συνοσηροτήτων ως πιθανών παραγόντων επίδρασης στην κακή έκβαση.
Li et al, 2020a	Κίνα	1267 ασθενείς	Μη τυχαιοποιημένη μελέτη	47% (>63 ετών)	Σε σύγκριση με τους επιζώντες, οι μη επιζώντες είχαν περισσότερες περιπτώσεις συνοσηρότητας όπως - η αγγειακή εγκεφαλική νόσος - η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Οι αναλύσεις επιβίωσης αποκάλυψαν - την ηλικία, - το αρσενικό φύλο, - τη δύσπνοια, - την αγγειακή εγκεφαλική νόσο και - τη ΧΑΠ ως παράγοντες που σχετίζονται με τη θνησιμότητα
Li et al, 2020b	Κίνα	1178 ασθενείς	Αναδρομική μελέτη	46% (>65 ετών)	Οι ασθενείς, με υπέρταση ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν μεγαλύτερο επιπολασμό χρόνιων ασθενειών και πιο σοβαρές επιπλοκές της νόσου, συμπεριλαμβανομένων υψηλότερων ποσοστών συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας και μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα.
Liu et al, 2020	Κίνα	78 ασθενείς	Αναδρομική μελέτη	4%	Τα ευρήματα της μελέτης ανέδειξαν - την ηλικία, - το κάπνισμα, - τη μέγιστη θερμοκρασία σώματος κατά την εισαγωγή, - τα αναπνευστικά προβλήματα και - τις κακές αιματολογικές εξετάσεις κατά την εισαγωγή ως τους παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν περισσότερο στην κακή έκβαση της νόσου και την αύξηση της θνητότητας.
Mei et al, 2021	Κίνα	223 ασθενείς (>65 ετών)	Αναδρομική μελέτη	59,2% (>65 ετών)	Στους ηλικιωμένους ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19, - η υπέρταση σχετίστηκε σημαντικά με την επιβίωση, - ενώ ο διαβήτης, ο καρκίνος και η στεφανιαία

Ζαφειρίου Τερψιθέα, Παράγοντες που επιδρούν στην έκβαση ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο Covid-19

					νόσο δεν επηρέασαν την επιβίωση.
Molani et al, 2022	Αμερική	6906 ασθενείς	Αναδρομική μελέτη	12,4% (>65 ετών)	• Το φύλο και • οι χρόνιες συννοσηρότητες είχαν χαμηλότερη προγνωστική αξία από τα ζωτικά σημεία και τα εργαστηριακά αποτελέσματα για τους ασθενείς που νοσηλεύονταν με σοβαρή νόσο COVID-19.
Munayco et al, 2020	Περου	129.148 κρούσματα, 7.660 απεβίωσαν	Αναδρομική μελέτη	6% (25% για >60 ετών)	Η μελέτη εστιάζει στους προσαρμοσμένους με καθυστέρηση κινδύνους θανατηφόρου περιστατικού (aCFR), αναδεικνύοντας ότι • οι ηλικιωμένοι ασθενείς και • ιδιαίτερα οι άντρες είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για θνησιμότητα
Ramos-Rincon et al, 2020	Ισπανία	2772 ασθενείς, μέση ηλικία περίπου 86 έτη	Αναδρομική μελέτη	46,9% (>65 ετών)	Η μελέτη ανέδειξε το γεγονός ότι • η μεγάλη ηλικία, • το αρσενικό φύλο και • η κακή λειτουργική κατάσταση κατά την εισαγωγή, συνδέονται περισσότερο με τη θνησιμότητα των ασθενών που νοσηλεύονται από ότι οι συννοσηρότητες
Richardson et al, 2020	Αμερική	5700 ασθενείς	Αναδρομική μελέτη	21% (33% για >60 ετών)	Οι πιο συχνές συννοσηρότητες είναι • η υπέρταση (56,6%), • η παχυσαρκία (41,7%) και • ο διαβήτης (33,8%), οι οποίες επηρεάζουν την έκβαση της νόσου για ασθενείς που νοσηλεύονται με σοβαρή νόσο COVID-19.
Tehrani et al, 2020	Σουηδία	255 ασθενείς (>65 ετών)	Αναδρομική μελέτη	27% (90% για >65 ετών)	Από τους 70 ασθενείς που απεβίωσαν, μόνο τρεις δεν είχαν σχετική συννοσηρότητα. Για τους ασθενείς με ηλικία πάνω από τα 65 έτη, το αυξημένο επίπεδο στην κλίμακα ευθραυστότητας (CFS) ήταν ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για το θάνατο. Για αυτούς τους ασθενείς η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και το προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο βρέθηκε ότι συμβάλλουν σημαντικά στη θανατηφόρα έκβαση από τη σοβαρή νόσο COVID-19
Wang et al, 2019	Κίνα	339 ασθενείς	Αναδρομική μελέτη	4,3%	Από τις συννοσηρότητες, • η καρδιαγγειακή νόσος, • η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και • το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες θανάτου.
Wang et al, 2020	Κίνα	138 ασθενείς Μέση ηλικία 56 έτη	Αναδρομική μελέτη	19,2% (>65 ετών)	Από τους 138 ασθενείς οι 64 επισημάνθηκαν με μία ή περισσότερες συννοσηρότητες με πιο κοινές • την υπέρταση • το διαβήτη, • την καρδιαγγειακή νόσο και • την κακοήθεια.
Williamson et al, 2020	Ηνωμένο Βασίλειο	17,278,392 ενήλικες 10,926 θάνατοι	Αναδρομική μελέτη	0,06% (1,9% για >60 ετών)	Οι περισσότερες συννοσηρότητες συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων • των καρδιαγγειακών παθήσεων, • του διαβήτη, • των αναπνευστικών παθήσεων και • των σοβαρών περιστατικών άσθματος,

Ζαφειρίου Τερψιθέα, Παράγοντες που επιδρούν στην έκβαση ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο Covid-19

					• την παχυσαρκία, • το ιστορικό αιματολογικής κακοήθειας ή κάποια πρόσφατη πάθηση καρκίνου, • παθήσεις των νεφρών • παθήσεις του ήπατος και • νευρολογικές ή αυτοάνοσες παθήσεις.
Zhang et al, 2020	Κίνα	3430 ασθενείς, (1128 υπερτασικοί)	Αναδρομική μελέτη	9% (>60 και υπερτασικοί ετών)	Η υπέρταση θεωρήθηκε ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τη θνησιμότητα ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19.
Zhou et al, 2020	Κίνα	191 ασθενείς	Αναδρομική μελέτη	54% (>63 ετών)	Η μεγάλη ηλικία και οι συννοσηρότητες αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για κακή έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19. Η πιο συχνά εμφανιζόμενη συννοσηρότητα είναι η υπέρταση και έπεται ο διαβήτης και η στεφανιαία νόσος.

6.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΝ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Οι Araujo et al., (2021), διερευνούν τις συνθήκες της υγείας των ηλικιωμένων που διαβιούν σε ιδρύματα, προκειμένου να διαπιστωθεί αν οι συνθήκες αυτές αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της σοβαρής νόσου Covid-19. Η μελέτη τους αποσκοπεί στη διερεύνηση των παραγόντων, οι οποίοι επιδρούν στην έκβαση ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19, αλλά και στην ανάδειξη του ποσοστού επίδρασής τους στην θνητότητα των ηλικιωμένων ασθενών. Η έρευνα διεξήχθη λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η διατροφική κατάσταση των ηλικιωμένων σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου σε αυτό τον πληθυσμό, όπως επίσης και οι χρόνιες νοσηρότητες σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο για ανεπιθύμητες εκβάσεις λόγω μόλυνσης από SARS-CoV-2. Οι πιο συχνές καταστάσεις κινδύνου για σοβαρή νόσο COVID-19 ήταν η γνωστική έκπτωση, με ποσοστό σχεδόν 60%, η υπέρταση με ποσοστό περίπου 55%, ο διαβήτης, με ποσοστό λίγο λιγότερο από 30%, η στεφανιαία νόσος, με ποσοστό περίπου 6%, ενώ το άσθμα και η ΧΑΠ συμμετείχαν με ποσοστά κάτω του 3%. Τα ευρήματα της μελέτης των Araujo et al., (2021), ανέδειξαν το γεγονός, ότι οι περισσότερες εκ των προαναφερθέντων ασθενειών, οι οποίες αξιολογήθηκαν για την επίδρασή τους στην εξέλιξη της σοβαρής μόλυνσης από SARS-CoV-2, επηρέασαν περισσότερο τις γυναίκες από ότι τους ηλικιωμένους άντρες. Τέλος, η μελέτη των Araujo et al., αναδεικνύει τη σχέση της ηλικίας με τη διατροφική κατάσταση και ιδιαίτερα με το χαμηλό βάρος, για τα ηλικιωμένα άτομα από 80 ετών και πάνω, καθώς τα άτομα αυτά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για υποσιτισμό. Το γεγονός αυτό φέρνει στο προσκήνιο έναν ακόμα παράγοντα κινδύνου για τα ηλικιωμένα άτομα που νοσηλεύονται με σοβαρή νόσο COVID-19.

Οι Chen et al., (2020), διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη, προκειμένου να επισημανθούν τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά της πνευμονίας, την οποία προκάλεσε ο ιός SARS-CoV-2. Από τους 99 ασθενείς, οι οποίοι είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 55,5 έτη, οι μισοί περίπου είχαν ιστορικό έκθεσης στην αγορά θαλασσινών της Huanan, ενώ οι ασθενείς οι οποίοι είχαν χρόνια νοσήματα αποτελούσαν επίσης το 50% του δείγματος. Τα ευρήματα της μελέτης ανέδειξαν το γεγονός ότι ή σοβαρή νόσος COVID-19, είναι πιο πιθανό να επηρεάσει τους

ηλικιωμένους άνδρες με συννοσηρότητες και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές, ακόμη και θανατηφόρες αναπνευστικές ασθένειες, όπως το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Οι Covino et al., (2021), διεξήγαγαν μια μονοκεντρική προοπτική μελέτη με σκοπό να αξιολογηθεί το αποτέλεσμα της χρόνιας από του στόματος αντιπηκτικής θεραπείας, μαζί με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή με τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά, στην πρόγνωση ηλικιωμένων ασθενών με COVID-19. Το κύριο εύρημα των ερευνητών είναι ότι μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών, ηλικίας από 65 έτη και άνω, οι οποίοι νοσηλεύονταν για COVID-19, η χρόνια θεραπεία με αντιπηκτικά δε συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θανάτου στο νοσοκομείο, αλλά οι ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν αντιπηκτικά βρέθηκε ότι είχαν παρόμοια ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν αντιπηκτικά. Επιπρόσθετα, η μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19 φαίνεται να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης, λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ της πήξης και της φλεγμονής που σχετίζεται με τον ιό.

Στην προοπτική μελέτη κοόρτης, την οποία διεξήγαγαν οι Cueto-Manzano et al., (2021), είχαν θέσει ως στόχο τη διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για τη θνησιμότητα των ενηλίκων ασθενών με COVID-19 που νοσηλεύονται στα νοσοκομεία του Μεξικού. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 58 έτη, αλλά οι μη επιζώντες ήταν 10 χρόνια μεγαλύτεροι από τους επιζώντες. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άντρες, με υψηλή συχνότητα συννοσηροτήτων, όπως το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση (σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς) και τα αναπνευστικά, καρδιαγγειακά και νεφρολογικά προβλήματα. Όλες αυτές οι συννοσηρότητες ήταν πιο συχνές στους μη επιζώντες, εκτός από το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία, γεγονός που αναδεικνύει την επίδραση αυτών των παραγόντων στην έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19.

Οι Dai, Zhao και Wu (2021), διερεύνησαν την επίδραση των συννοσηροτήτων στην έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19, για ηλικιωμένους ασθενείς με ηλικία πάνω από 70 έτη. Τα ευρήματα της μελέτης ανέδειξαν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 και κακή έκβαση της νόσου, εμφάνισαν σχετικά υψηλότερο ποσοστό συννοσηροτήτων, με πιο

συχνές την αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (56,5%), την υπέρταση (43,5%) και τη χρόνια πνευμονική νόσο (21,7%).

Οι Fagard et al., (2022), κατά τη διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι είναι πιθανό να επηρεάσουν την έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19 για ηλικιωμένους ασθενείς άνω των εβδομήντα ετών, συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους την Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας (CFS) για τη νόσο COVID-19. Πραγματοποίησαν αναδρομική ανάλυση για τη διερεύνηση της Κλίμακας Κλινικής Ευπάθειας ως παράγοντα κινδύνου για σοβαρή νόσο COVID-19 και ενδονοσοκομειακό θάνατο σε ηλικιωμένους ασθενείς με COVID 19 και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι υψηλές τιμές της κλίμακας CFS και η γνωστική έκπτωση συμβάλλουν στην ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο COVID-19.

Οι Gao et al., (2020), διερεύνησαν τους παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την πρόγνωση ηλικιωμένων ασθενών, οι οποίοι έχουν προσβληθεί από σοβαρή νόσο COVID-19 στην πόλη της Wuhan. Κατά τη μελέτη τους επισήμαναν ότι το ποσοστό θνητότητας των ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19, ήταν σημαντικά υψηλότερο από το συνολικό ποσοστό θνητότητας, καθώς όλοι οι νεκροί ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία συννοσηρότητα. Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα των θανόντων είχε καρδιαγγειακά νοσήματα αναπνευστικές παθήσεις, χρόνια νεφρική νόσο και εγκεφαλοαγγειακή νόσο, αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, αζώτου ουρίας αίματος και λεμφοπενία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Οι Guan et al., (2020), μελέτησαν τη συννοσηρότητα και τον αντίκτυπό της σε 1590 ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 στην Κίνα. Τα ευρήματα της μελέτης τους ανέδειξαν το γεγονός ότι οι συννοσηρότητες, όπως η υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, οι εγκεφαλοαγγειακές ασθένειες, ο διαβήτης, η ΧΑΠ, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η κακοήθεια επηρεάζουν την έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19, αυξάνοντας το ποσοστό θνητότητας. Από τις 1590 περιπτώσεις, οι 399 (25,1%) ανέφεραν ότι είχαν τουλάχιστον μία συννοσηρότητα. Συγκεκριμένα, οι συννοσηρότητες, τις οποίες ανέδειξε η μελέτη, ότι επηρεάζουν περισσότερο την έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19 και τα αντίστοιχα ποσοστά τους είναι η υπέρταση (16,9%), άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα (3,7%), εγκεφαλοαγγειακά νοσήματα (1,9%), διαβήτης

(8,2%), λοιμώξεις από ηπατίτιδα Β (1,8%), ΧΑΠ (1,5%), χρόνιες νεφρικές παθήσεις (1,3%), κακοήθεια (n=18, 1,1%) και ανοσοανεπάρκεια (0,2%). Τουλάχιστον μία συννοσηρότητα παρατηρήθηκε στις σοβαρές περιπτώσεις (32,8%) παρά σε περιπτώσεις που δεν ήταν σοβαρές (10,3%).

Οι Huang et al., (2020), διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη, με την οποία επισήμαναν ότι οι συννοσηρότητες για ηλικιωμένους ασθενείς, όπως ο διαβήτης, η υπέρταση και οι καρδιαγγειακές παθήσεις συνέβαλαν στην αύξηση του αριθμού των επιπλοκών (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, οξεία καρδιακή βλάβη και δευτερογενής λοίμωξη), με αποτέλεσμα να επηρεαστεί η έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19.

Οι Jin et al., (2020), διερεύνησαν την επίδραση του φύλου στην εξέλιξη της σοβαρής νόσου COVID-19 και τη θνησιμότητα των ηλικιωμένων ασθενών. Τα ευρήματα της μελέτης ανέδειξαν ότι η μεγαλύτερη ηλικία και ο υψηλός αριθμός συννοσηροτήτων συσχετίστηκαν με περισσότερες επιπλοκές της νόσου και με την αυξημένη θνησιμότητα. Επιπρόσθετα, ενώ οι άνδρες και οι γυναίκες έχουν τον ίδιο επιπολασμό, οι άνδρες με COVID-19 βρέθηκε ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για κακή εξέλιξη της νόσου και θάνατο, ανεξάρτητα από την ηλικία.

Οι Lee et al., (2020), διερεύνησαν τους παράγοντες κινδύνου για τη θνησιμότητα και την αναπνευστική υποστήριξη σε ηλικιωμένους ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19 στην Κορέα. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 80 ετών, οι οποίοι είχαν συννοσηρότητες, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου. Ο διαβήτης, οι χρόνιες πνευμονικές παθήσεις και οι χρόνιες νευρολογικές παθήσεις ήταν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου τόσο για το θάνατο όσο και για την αναπνευστική υποστήριξη των ασθενών. Η υπόταση, η υποξία και η κακή ψυχολογική κατάσταση κατά την εισαγωγή συσχετίστηκαν επίσης με κακή έκβαση.

Ο Leung (2020), στην έρευνά του για τους παράγοντες κινδύνου για την πρόβλεψη της θνητότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς με σοβαρή COVID-19 στην Κίνα, επικεντρώθηκε στην ανάδειξη του παράγοντα ηλικία σε συνδυασμό με τον υψηλό πυρετό. Η μεγάλη ηλικία και ο υψηλός πυρετός κατά τη διάρκεια της σοβαρής νόσου COVID-19 αποτελούν συνήθεις παράγοντες κινδύνου για την κακή έκβαση της νόσου. Η μελέτη δεν εξετάζει την επίδραση των

συννοσηροτήτων, αν και θεωρεί την επίδρασή τους προφανή. Όμως προτείνει την περαιτέρω διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για την πρόβλεψη της θνητότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς με σοβαρή COVID-19, λαμβάνοντας υπόψη τις συννοσηρότητες.

Οι Li et al., (2020a), διεξήγαγαν μια πολυεθνική μελέτη με στόχο να διερευνήσουν τους παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στη θνησιμότητα τους ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19, οι οποίοι δεν έχουν λάβει θεραπεία με δεξαμεθαζόνη ή ρεμτεσιβίρη. Οι 1267 ασθενείς προέρχονταν από την Κίνα, τις ευρωπαϊκές περιοχές και τη Βόρεια Αμερική. Οι ηλικιωμένοι άντρες άνω των 70 ετών αντιπροσώπευαν μόνο το 25% των επιζώντων, αλλά αυτό το ποσοστό ήταν σημαντικά υψηλότερο στους μη επιζώντες από την Κίνα (55%), τις ευρωπαϊκές περιοχές (63%) και τη Βόρεια Αμερική (47%). Σε σύγκριση με τους επιζώντες, οι μη επιζώντες είχαν περισσότερες περιπτώσεις συννοσηρότητας όπως η αγγειακή εγκεφαλική νόσο και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Οι αναλύσεις επιβίωσης αποκάλυψαν την ηλικία, το αρσενικό φύλο, τη δύσπνοια, την αγγειακή εγκεφαλική νόσο και τη ΧΑΠ ως παράγοντες που σχετίζονται με τη θνησιμότητα. Ο κίνδυνος θνητότητας ήταν υψηλότερος στους ηλικιωμένους άνδρες με συννοσηρότητες, ενώ οι επιζώντες ηλικιωμένοι άντρες με συννοσηρότητες είχαν επίσης μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο από άλλους επιζώντες (25 έναντι 18,5 ημερών). Συνολικά, ο υψηλός κίνδυνος θνητότητας σε ηλικιωμένους άνδρες με συννοσηρότητες που σχετίζονται με τον COVID-19 υποστηρίζει την έγκαιρη πρόληψη και την εντατική φροντίδα για τους ηλικιωμένους πληθυσμούς. Επιπλέον, η μελέτη ανέδειξε ότι οι ασθενείς με κακή έκβαση της νόσου είχαν περισσότερες συννοσηρότητες, όπως υπέρταση (56%), καρδιακές παθήσεις (21%), διαβήτη (18%), αγγειακή εγκεφαλική νόσο (12%) και καρκίνο (7%).

Οι Li et al., (2020b), διερεύνησαν τη συσχέτιση αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης για ασθενείς με υπέρταση που νοσηλεύονται για τη μόλυνση από τη νόσο COVID-19 στη Wuhan, με τη σοβαρότητα της νόσου και τον κίνδυνο θανάτου. Από το δείγμα των 1178 ασθενών, οι οποίοι νοσηλεύονταν σε νοσοκομεία της Wuhan με σοβαρή νόσο COVID-19, σημειώθηκαν 130 ενδονοσοκομειακοί θάνατοι (ποσοστό θνητότητας 11,0%), εκ των οποίων οι 84 ήταν άνδρες. Σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν υπέρταση το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 30%. Η διαφορά στη θνητότητα οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς με υπέρταση ήταν

μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν μεγαλύτερο επιπολασμό χρόνιων ασθενειών και πιο σοβαρές επιπλοκές της νόσου, συμπεριλαμβανομένων υψηλότερων ποσοστών συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας και τελικά μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα.

Οι Liu et al., (2020), στη μελέτη τους για ασθενείς που νοσηλεύονται με σοβαρή νόσο COVID-19, επιδίωξαν να αναλύσουν τους παράγοντες που σχετίζονται με την έκβαση της νόσου. Τα ευρήματα της μελέτης ανέδειξαν την ηλικία, το κάπνισμα, τη μέγιστη θερμοκρασία σώματος κατά την εισαγωγή, τα αναπνευστικά προβλήματα και τις κακές αιματολογικές εξετάσεις κατά την εισαγωγή ως τους παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν περισσότερο στην κακή έκβαση της νόσου και την αύξηση της θνητότητας.

Οι Mei et al., (2021), διερεύνησαν τους παράγοντες επιβίωσης και παθογένεσης του μεταβολικού συνδρόμου σε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών, οι οποίοι νοσηλεύονται με σοβαρή νόσο COVID-19. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι πιθανότητες για επιβίωση των ηλικιωμένων ασθενών με COVID-19 ήταν μεγαλύτερες για ασθενείς, οι οποίες είχαν αύξηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων, της λευκωματίνης, της κρεατινίνης και των αιμοπεταλίων. Μεταξύ των συννοσηροτήτων, οι οποίες καταγράφηκαν, μόνο η υπέρταση σχετίστηκε σημαντικά με την επιβίωση, ενώ ο διαβήτης, ο καρκίνος και η στεφανιαία νόσος δεν επηρέασαν την επιβίωση. Επιπρόσθετα, οι φαρμακευτικές θεραπείες συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών και των κορτικοστεροειδών επηρέασαν αρνητικά την επιβίωση των ασθενών, ενώ η ατμοθεραπεία με ιντερφερόνη έδειξε θετική συσχέτιση με την επιβίωση.

Οι Molani et al., (2022), ανέπτυξαν δύο μοντέλα κινδύνου για κρίσιμες ασθένειες σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19. Τα μοντέλα αυτά, εκ των οποίων το πρώτο περιλάμβανε δύο ηλικιακές ομάδες (ηλικία ≥ 18 ετών και ηλικία < 50 ετών) και το δεύτερο περιλάμβανε τα άτομα ηλικίας ≥ 50 ετών, ήταν και τα δύο πιο αποτελεσματικά από τα μοντέλα όλων των ηλικιών. Αυτά τα μοντέλα, με διαστρωματώσεις ηλικίας, αποκάλυψαν επίσης διαφορές στη στατιστική σημασία και τη σχετική προγνωστική αξία των παραγόντων κινδύνου μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του δείκτη μάζας σώματος, των ζωτικών σημείων και των εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Επιπλέον, το φύλο και οι χρόνιες συννοσηρότητες είχαν χαμηλότερη προγνωστική αξία από τα ζωτικά σημεία

και τα εργαστηριακά αποτελέσματα. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι τα αποτελέσματα, τα οποία επιτεύχθηκαν με την προσέγγιση μοντελοποίησης στρωματοποιημένης ηλικίας παρέχουν προηγμένη κατανόηση των τρεχόντων παραγόντων κινδύνου για τη σοβαρή νόσο COVID-19 και μπορούν να συμβάλλουν στη λήψη αποφάσεων για την περίθαλψη των ασθενών. Τέλος, οι ερευνητές επισημαίνουν ότι οι χρόνιες παθήσεις εξακολουθούν να είναι σημαντικές για την πρόβλεψη της σοβαρότητας των αποτελεσμάτων της σοβαρής νόσου COVID-19, αλλά οι ιατρικοί και ο κλινικοί βιοδείκτες έχουν υψηλότερη προγνωστική αξία. Η σημασία των συννοσηροτήτων και του δείκτη συννοσηρότητας του Charlson (CCI), είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την κακή έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19, ιδιαίτερα για ηλικιωμένους ασθενείς. Στη μελέτη οι ερευνητές έλαβαν υπόψη τις συννοσηρότητες που είναι συνήθως χρόνιες, όπως η υπέρταση, αλλά και άλλες συννοσηρότητες, οι οποίες μπορεί να μην ήταν ενεργές κατά την εισαγωγή του ασθενούς αλλά μπορεί να ήταν ενεργές οποιαδήποτε στιγμή εντός δύο ετών πριν από την εισαγωγή, εκτός από την κακοήθεια, η οποία συμπεριλήφθηκε αν ήταν ενεργή οποιαδήποτε στιγμή τα τελευταία 5 χρόνια.

Οι Munayco et al., (2020), διερεύνησαν στην μελέτη τους το ρόλο που διαδραματίζει η ηλικία και το φύλο των ασθενών, ως παράγοντας κινδύνου για θάνατο από σοβαρή νόσο COVID-19 στο Περού. Στην έρευνά τους συμπεριέλαβαν συνολικά 129.148 κρούσματα, από τα οποία τα 7.660 απεβίωσαν. Η μελέτη εστιάζει στους προσαρμοσμένους με καθυστέρηση κινδύνους θανατηφόρου περιστατικού (aCFR), αναδεικνύοντας ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς και ιδιαίτερα οι άντρες, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για θνησιμότητα. Το γεγονός αυτό, καθώς έχει προκύψει και από σχετικές μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στην Κίνα, τη Χιλή και την Ιταλία, υποδηλώνει ότι η γήρανση του πληθυσμού θα μπορούσε να επιδεινώσει τον θανατηφόρο αντίκτυπο της νόσου COVID-19, της γρίπης και κάθε μελλοντικής πανδημίας.

Οι Ramos-Rincon et al., (2020), διερεύνησαν τα κλινικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες κινδύνου για τη θνησιμότητα πολύ ηλικιωμένων ασθενών, οι οποίοι νοσηλεύονται με σοβαρή νόσο COVID-19 στα νοσοκομεία της Ισπανίας. Στόχος των ερευνητών είναι να αναγνωριστούν οι παράγοντες κινδύνου για ενδοноσοκομειακή θνησιμότητα κατά την εισαγωγή. Για τους 2772 ασθενείς, με μέση ηλικία περίπου τα 86 έτη, οι πιο συχνές συννοσηρότητες ήταν οι

καρδιαγγειακές νόσοι (30,8%), ο σακχαρώδης διαβήτης (25,6%) και η άνοια (30,5%). Η μελέτη ανέδειξε το γεγονός ότι η μεγάλη ηλικία, το αρσενικό φύλο και η κακή λειτουργική κατάσταση κατά την εισαγωγή, συνδέονται περισσότερο με τη θνησιμότητα των ασθενών που νοσηλεύονται από ότι οι συννοσηρότητες.

Οι Richardson et al., (2020), ανέλυσαν τα χαρακτηριστικά, τις συννοσηρότητες και τα αποτελέσματα για 5700 ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν με σοβαρή νόσο COVID-19 στα νοσοκομεία της Νέας Υόρκης. Στόχος της μελέτης τους είναι να επισημανθούν τα κλινικά χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα της νόσου για τους ασθενείς, προκειμένου να εντοπιστούν εκείνα τα χαρακτηριστικά, τα οποία συνεπικουρούν στην αναγκαιότητα της νοσηλείας του ασθενή. Οι πιο συχνές συννοσηρότητες ήταν η υπέρταση (56,6%), η παχυσαρκία (41,7%) και ο διαβήτης (33,8%).

Οι Tehrani et al., (2020), διερεύνησαν τους παράγοντες κινδύνου για τη θνησιμότητα ενηλίκων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19 και συμπέραναν ότι οι αδύναμοι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες για κακή έκβαση της νόσου. Οι ερευνητές ανέλυσαν τα δημογραφικά στοιχεία, τις συννοσηρότητες και το ποσοστό θνητότητας σε 255 ασθενείς άνω των 65 ετών, επισημαίνοντας ότι η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία ήταν οι τρεις συχνές συννοσηρότητες. Τα περισσότερα θανατηφόρα περιστατικά (90%) εμφανίστηκαν σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Για αυτούς τους ασθενείς η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και το προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο βρέθηκε ότι συμβάλλουν σημαντικά στη θανατηφόρα έκβαση από τη σοβαρή νόσο COVID-19. Παρ όλα αυτά, για τους ασθενείς με ηλικία πάνω από τα 65 έτη, το αυξημένο επίπεδο στην κλίμακα ευθραυστότητας (CFS) ήταν ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για το θάνατο. Επισημαίνεται ότι από τους 70 ασθενείς που απεβίωσαν, μόνο τρεις δεν είχαν σχετική συννοσηρότητα.

Οι Wang et al., (2019), διερεύνησαν τα χαρακτηριστικά και τους προγνωστικούς παράγοντες για την έκβαση της νόσου COVID-19 σε ηλικιωμένους ασθενείς. Για τους 339 ασθενείς συλλέχθηκαν δεδομένα δημογραφικών στοιχείων, κλινικών χαρακτηριστικών, συννοσηροτήτων, εργαστηριακών εξετάσεων, καθώς και των επιπλοκών που είχαν κατά τη νοσηλεία τους. Συχνές συννοσηρότητες ήταν η υπέρταση (40,8%), ο διαβήτης (16,0%) και τα καρδιαγγειακά νοσήματα

(15,7%). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι από τις συννοσηρότητες, η καρδιαγγειακή νόσος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες θανάτου.

Οι Wang et al., (2019), στη μελέτη τους ανέλυσαν τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά 138 νοσηλευόμενων ασθενών σε νοσοκομεία της Wuhan με σοβαρή νόσο COVID-19. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 56 έτη, ενώ επισημαίνεται ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στη ΜΕΘ, ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία και είχαν υποκείμενες συννοσηρότητες. Συγκεκριμένα, από τους 138 ασθενείς οι 64 επισημάνθηκαν με μία ή περισσότερες συννοσηρότητες με πιο κοινές την υπέρταση (31,2%), το διαβήτη (10,1%), την καρδιαγγειακή νόσο (14,5%) και την κακοήθεια (7,2%).

Οι Williamson et al., (2020), δημιούργησαν μια πλατφόρμα ανάλυσης υγείας (OpenSAFELY), προκειμένου να προσδιορίσουν τους παράγοντες που σχετίζονται με τη θνησιμότητα ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19. Η πλατφόρμα αυτή λαμβάνει δεδομένα από τα αρχεία ασθενών του εθνικού συστήματος υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου, οπότε πάνω από 17 εκατομμύρια ενήλικες και 6 εκατομμύρια παιδιά χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό, τον ποσοτικό προσδιορισμό και την ανάλυση παραγόντων που σχετίζονται με τον θάνατο από σοβαρή νόσο COVID-19. Οι περισσότερες συννοσηρότητες συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη, των αναπνευστικών παθήσεων και των σοβαρών περιστατικών άσθματος, την παχυσαρκία, το ιστορικό αιματολογικής κακοήθειας ή κάποια πρόσφατη πάθηση καρκίνου, παθήσεις των νεφρών του ήπατος και νευρολογικές ή αυτοάνοσες παθήσεις. Οι ασθενείς, οι οποίοι προέρχονταν από τη νότια Ασία, καθώς και αυτοί που ήταν έγχρωμοι, επισημάνθηκε ότι είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό κινδύνου θανάτου από σοβαρή νόσο COVID-19, σε σχέση με τους λευκούς. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει ότι μερικοί ασθενείς, εκτός από τις συννοσηρότητες αντιμετώπιζαν και άλλα προβλήματα, τα οποία συνδέονται με στέρησεις όπως η κακή διατροφή και άλλα.

Οι Zhang et al., (2020), στην έρευνά τους αποσκοπούν να προσδιορίσουν τη συσχέτιση μεταξύ της ενδονοσοκομειακής χρήσης αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και της θνητότητας/θνητότητας των ασθενών με υπέρταση που νοσηλεύονται με σοβαρή νόσο COVID-

19. Στην έρευνα συμμετείχαν 3430 ασθενείς, από τους οποίους 1128 ήταν υπερτασικοί, ενώ οι υπόλοιποι 2302 ασθενείς αποτελούσαν φυσιολογικά περιστατικά. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι, σε σύγκριση με τη χρήση άλλων αντι-υπερτασικών φαρμάκων, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης συσχετίστηκαν με μειωμένη θνησιμότητα σε ασθενείς με COVID-19 και συνυπάρχουσα υπέρταση. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν υπέρταση, οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν υψηλότερα ποσοστά δύσπνοιας, συννοσηρότητας και μη φυσιολογικών εργαστηριακών δεικτών κατά την εισαγωγή. Η υπέρταση θεωρήθηκε ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τη θνησιμότητα ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19.

Οι Zhou et al., (2020), διερεύνησαν την κλινική πορεία και τους παράγοντες κινδύνου για τη θνησιμότητα των ενηλίκων ασθενών, οι οποίοι νοσηλεύονταν με σοβαρή νόσο COVID-19 στα νοσοκομεία της Wuhan. Από τους 191 ασθενείς οι 54 απεβίωσαν στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς, στο σύνολο τους είχαν συννοσηρότητα σε ποσοστό περίπου 50% με την υπέρταση να είναι η πιο συχνή νόσος (30%), ο διαβήτης να εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 20% και η στεφανιαία νόσος σε ποσοστό 8%. Παρατηρήθηκε ότι οι υψηλότερες πιθανότητες ενδονοσοκομειακού θανάτου σχετίζονται με ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και ειδικά για τους ηλικιωμένους ασθενείς, των οποίων οι αιματολογικές εξετάσεις δεν ήταν φυσιολογικές. Οι ερευνητές, με τη μελέτη τους επιβεβαίωσαν τα ευρήματα προηγούμενων μελετών, τα οποία επισημαίνουν ότι η μεγαλύτερη ηλικία αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα θνητότητας για ασθενείς που νοσούν από σοβαρή νόσο COVID-19.

6.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟ COVID-19

Στη συνέχεια επισημαίνονται οι παράγοντες που επιδρούν στη θνητότητα των ατόμων, τα οποία πάσχουν από σοβαρή νόσο COVID-19, όπως αυτοί εντοπίστηκαν και αναδείχθηκαν από τις 26 μελέτες της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες είναι η ηλικία των ασθενών, με τη μεγάλη ηλικία να αποτελεί παράγοντα κινδύνου θνητότητας. Επιπλέον, η πρότερη λειτουργική κατάσταση των ασθενών και η ύπαρξη αδυναμίας του

οργανισμού, ιδιαίτερα για ηλικιωμένους ασθενείς, αποτελεί σημαντικό παράγοντα επίδρασης στη θνητότητα των ατόμων που πάσχουν από σοβαρή νόσο COVID-19. Οι συννοσηρότητες, οι οποίες αναδείχθηκαν από το σύνολο των μελετών είναι η Ηλικία, το Φύλο, η Διατροφή η Ανοσοκαταστολή, οι Καρδιαγγειακές νόσοι, οι Αγγειακές εγκεφαλικές νόσοι, η Υπέρταση, οι Νόσοι του αναπνευστικού συστήματος, η Χρόνια Αναπνευστική Πνευμονοπάθεια, το Άσθμα, οι Νόσοι των νεφρών, οι Νόσοι του πεπτικού συστήματος, οι Ηπατικές νόσοι, ο Διαβήτης, το Υπερβολικό βάρος, η Παχυσαρκία, οι Νόσοι του νευρικού συστήματος, η Γνωστική έκπτωση, η Άνοια κι η Κακοήθεια.

Πίνακας 4. Παράγοντες επίδρασης στη θνητότητα των ατόμων, τα οποία πάσχουν από σοβαρή νόσο COVID-19

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ		
	ΝΑΙ	όχι	ΔΕΝ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ
Ηλικία	26	-	-
Φύλο	26	-	-
Καρδιαγγειακές νόσοι	26	-	-
Υπέρταση	26	-	-
Νόσοι αναπνευστικού συστ.	26	-	-
Νόσοι νεφρών	26	-	-
Παχυσαρκία	24	-	2
ΧΑΠ	23	-	3
Κακοήθεια	23	-	3
Νόσοι νευρικού συστ.	22	-	5
Διαβήτης	21	-	6
Αγγειακές εγκεφαλικές νόσοι	20	-	7
Διατροφή	19	-	8
Υπερβολικό βάρος	19	-	8
Ανοσοκαταστολή	16	-	10
Γνωστική έκπτωση	16	-	10
Ηπατικές νόσοι	13	-	13

Άνοια	12	-	14
Νόσοι πεπτικού συστ.	11	-	15
Άσθμα	9	-	17

6.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ «ΗΛΙΚΙΑ» ΣΤΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟ COVID-19

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε τον παράγοντα «ηλικία», ως τον πιο σημαντικό παράγοντα επίδρασης στη θνητότητα ασθενών που πάσχουν από σοβαρή νόσο COVID-19. Πράγματι, όλες οι μελέτες της ανασκόπησης συμπεριέλαβαν μεταξύ των παραγόντων που ανέδειξαν, την ηλικία.

Οι Araujo et al., (2021), διερευνούν τις συνθήκες της υγείας των ηλικιωμένων που διαβιούν σε ιδρύματα, οπότε θεωρείται δεδομένη η επίδραση του παράγοντα ηλικία, καθώς αυτός είναι και ο σκοπός της μελέτης, να αναδειχθεί η έκβαση της νόσου για τους ηλικιωμένους. Οι Chen et al., (2020), συμπέραναν ότι ή σοβαρή νόσος COVID-19, είναι πιο πιθανό να επηρεάσει τους ηλικιωμένους άνδρες με συννοσηρότητες και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές, ακόμη και θανατηφόρες αναπνευστικές ασθένειες. Η μελέτη των Covino et al., (2021), ανέδειξε το γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν αντιπηκτικά βρέθηκε ότι είχαν παρόμοια ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν αντιπηκτικά. Οι Cueto-Manzano et al., (2021), επισημαίνουν ότι οι μη επιζώντες ήταν 10 χρόνια μεγαλύτεροι από τους επιζώντες, ενώ οι Dai, Zhao και Wu (2021), οι οποίοι διερεύνησαν την επίδραση των συννοσηρότητων στην έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19, για ηλικιωμένους ασθενείς με ηλικία πάνω από 70 έτη, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 και κακή έκβαση της νόσου, εμφάνισαν σχετικά υψηλότερο ποσοστό συννοσηρότητων.

Οι Fagard et al., (2022), θεώρησαν ως προϋπόθεση στη μελέτη τους ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη θνησιμότητα και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι υψηλές τιμές της

κλίμακας CFS και η γνωστική έκπτωση συμβάλλουν στην ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο COVID-19.

Οι Gao et al., (2020), επισήμαναν ότι το ποσοστό θνητότητας των ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19, ήταν σημαντικά υψηλότερο από το συνολικό ποσοστό θνητότητας, καθώς όλοι οι νεκροί ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία συννοσηρότητα. Οι Huang et al., (2020), επισήμαναν ότι οι συννοσηρότητες σε συνδυασμό με τη μεγάλη ηλικία αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αύξηση του αριθμού των επιπλοκών (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, οξεία καρδιακή βλάβη και δευτερογενής λοίμωξη), με αποτέλεσμα να επηρεαστεί η έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19. Οι Jin et al., (2020), διερεύνησαν την επίδραση του φύλου στην εξέλιξη της σοβαρής νόσου COVID-19 και τη θνησιμότητα των ηλικιωμένων ασθενών. Τα ευρήματα της μελέτης ανέδειξαν ότι η μεγαλύτερη ηλικία και ο υψηλός αριθμός συννοσηροτήτων συσχετίστηκαν με περισσότερες επιπλοκές της νόσου και με την αυξημένη θνησιμότητα.

Οι Lee et al., (2020), επισήμαναν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 80 ετών, οι οποίοι είχαν συννοσηρότητες, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου. Ο Leung (2020), επικεντρώθηκε στην ανάδειξη του παράγοντα ηλικία σε συνδυασμό με τον υψηλό πυρετό. Η μεγάλη ηλικία και ο υψηλός πυρετός κατά τη διάρκεια της σοβαρής νόσου COVID-19 αποτελούν συνήθεις παράγοντες κινδύνου για την κακή έκβαση της νόσου. Οι Li et al., (2020a), ανέδειξαν το γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι άντρες άνω των 70 ετών αντιπροσώπευαν μόνο το 25% των επιζώντων.

Οι Li et al., (2020), επισήμαναν το γεγονός ότι οι ασθενείς με υπέρταση ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν μεγαλύτερο επιπολασμό χρόνιων ασθενειών και πιο σοβαρές επιπλοκές της νόσου, συμπεριλαμβανομένων υψηλότερων ποσοστών συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας και μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα. Οι Liu et al., (2020), ανέδειξαν την ηλικία, το κάπνισμα, τη μέγιστη θερμοκρασία σώματος κατά την εισαγωγή, τα αναπνευστικά προβλήματα και τις κακές αιματολογικές εξετάσεις κατά την εισαγωγή ως τους παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν περισσότερο στην κακή έκβαση της νόσου και την αύξηση της θνητότητας.

Οι Molani et al., (2022), ανέπτυξαν δύο μοντέλα κινδύνου, τα οποία αποκάλυψαν επίσης διαφορές στη στατιστική σημασία και τη σχετική προγνωστική αξία των παραγόντων κινδύνου μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του δείκτη μάζας σώματος, των ζωτικών σημείων και των εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Οι Munayco et al., (2020), διερεύνησαν στην μελέτη τους το ρόλο που διαδραματίζει η ηλικία και το φύλο των ασθενών, ως παράγοντας κινδύνου για θάνατο από σοβαρή νόσο COVID-19 στο Περού. Η μελέτη των Ramos-Rincon et al., (2020), ανέδειξε το γεγονός ότι η μεγάλη ηλικία, το αρσενικό φύλο και η κακή λειτουργική κατάσταση κατά την εισαγωγή, συνδέονται περισσότερο με τη θνησιμότητα των ασθενών που νοσηλεύονται από ότι οι συννοσηρότητες.

Οι Tehrani et al., (2020), συμπέραναν ότι οι αδύναμοι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες για κακή έκβαση της νόσου. Οι ερευνητές ανέλυσαν τα δημογραφικά στοιχεία, τις συννοσηρότητες και το ποσοστό θνητότητας σε 255 ασθενείς άνω των 65 ετών, επισημαίνοντας ότι η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία ήταν οι τρεις συχνές συννοσηρότητες.

Αν και οι μελέτες της παρούσας ανασκόπησης δεν παρουσιάζουν ομοιογενή χαρακτηριστικά (όπως για παράδειγμα μέγεθος δείγματος, ηλικία συμμετεχόντων), ώστε να συγκριθούν μεταξύ τους τα ποσοστά θνητότητας και ο βαθμός επίδρασης των παραγόντων που εντοπίστηκαν σε αυτή, είναι δυνατόν να εντοπιστούν οι περιπτώσεις κατά τις οποίες το ποσοστό θνητότητας είναι ενδεικτικό μιας συγκεκριμένης ευρύτερης περιοχής. Πράγματι, η πλειοψηφία των μελετών, οι οποίες διεξήχθησαν στην Κίνα (15 μελέτες), αναδεικνύουν υψηλά ποσοστά θνητότητας και ιδιαίτερα για την ηλικιακή ομάδα άνω των 60 ετών και οι περισσότερες για ηλικιωμένους άνω των 65 ετών.

Σύμφωνα με τους Chen et al., (2020), το ποσοστό της θνητότητας, το οποίο ανέρχεται σε 11% για το γενικό πληθυσμό, λαμβάνει την τιμή 64% για τα άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών. Οι Dai, Zhao και Wu (2021), επισήμαναν ότι το ποσοστό θνητότητας για τα άτομα άνω των 60 ετών (13%) υπερβαίνει κατά πολύ το αντίστοιχο ποσοστό του συνόλου του δείγματος (4%). Οι Gao et al., (2020), βρήκαν ότι το ποσοστό θνητότητας για τα άτομα άνω των 65 ετών είναι 17%, ενώ οι Guan et al., (2020), προσδιόρισαν το ποσοστό θνητότητας για τα άτομα άνω των 60 ετών στο

3%. Οι Huang et al., (2020), βρήκαν το αντίστοιχο ποσοστό για τα άτομα ηλικίας άνω των 61 ετών σε 15%, ενώ οι Jin et al., (2020), οι οποίοι εξέτασαν ηλικιωμένα άτομα, προσδιόρισαν το ποσοστό θνητότητας στο 83,8%. Υψηλά ποσοστά θνητότητας στην Κίνα καταγράφουν και οι μελέτες των Leung (2020), Li et al., (2020), Mei et al., (2021) και Zhou et al., (2020), με ποσοστά 58% για τα άτομα άνω των 60 ετών, 47% για τα άτομα άνω των 63 ετών, 59,2% για τα άτομα άνω των 65 ετών και 54% για τα άτομα άνω των 63 ετών αντίστοιχα. Τις μελέτες, οι οποίες έχουν χώρα προέλευσης και διεξαγωγής την Ασία, συμπληρώνει η μελέτη από την Κορέα των Lee et al., (2020), οι οποίοι ανέδειξαν το ποσοστό θνητότητας 20,4% για τους ηλικιωμένους άνω των 80 ετών.

Οι μελέτες, οι οποίες αφορούσαν ευρωπαϊκές χώρες ήταν συνολικά πέντε και οι τέσσερις εξ αυτών επισήμαναν το γεγονός ότι για τα άτομα μεγάλης ηλικίας (άνω των 65 ετών), το ποσοστό θνητότητας αυξάνεται σημαντικά. Πράγματι, οι Covino et al., (2021), βρήκαν ότι το ποσοστό θνητότητας για ηλικιωμένους άνω των 80 ετών ανέρχεται σε 33% και οι Fagard et al., (2022), ανέδειξαν την ηλικία των 65 ετών ως σημαντικό παράγοντα θνητότητας, με ποσοστό που φτάνει σε 12%. Τα ποσοστά, όμως που προσδιόρισαν οι Ramos-Rincon et al., (2020) και Tehrani et al., (2020), είναι υψηλά και φτάνουν αντίστοιχα το 46,9% και 90% για τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών.

Από τις τρεις έρευνες, οι οποίες διεξήχθησαν σε χώρες της Λατινικής Αμερικής, οι δύο ανέφεραν ποσοστά θνητότητας, τα οποία είναι σαφώς μεγαλύτερα για τα ηλικιωμένα άτομα. Οι Cueto-Manzano et al., (2021), επισημαίνουν ότι οι μη επιζώντες ήταν 10 χρόνια μεγαλύτεροι από τους επιζώντες και το ποσοστό θνητότητας φτάνει στο 38% για άτομα με μέση ηλικία τα 65 έτη. Οι Munayco et al., (2020), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ηλικία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη θνητότητα, καθώς το ποσοστό θνητότητας για το γενικό πληθυσμό εκτιμήθηκε στο 6%, τη στιγμή που το αντίστοιχο ποσοστό για τα άτομα άνω των 60 ετών ήταν 25%.

Τέλος, οι μελέτες με δείγματα ασθενών από χώρες της Αμερικής εντοπίζουν σχετικά μικρότερες διαφορές στα ποσοστά θνητότητας, με τους Molani et al., (2022), να προσδιορίζουν το ποσοστό θνητότητας στο 11%, ενώ για τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών ήταν 12,4%. Τέλος, οι

Richardson et al., (2020), επισήμαναν ότι το ποσοστό θνητότητας για τα άτομα άνω των 60 ετών υπερβαίνει περίπου κατά δέκα μονάδες το αντίστοιχο ποσοστό του γενικού πληθυσμού, φτάνοντας το 33%.

6.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟ COVID-19

Στη συνέχεια επισημαίνονται οι παράγοντες που επιδρούν στην έκβαση των ηλικιωμένων ατόμων, τα οποία πάσχουν από σοβαρή νόσο COVID-19. Η λειτουργική κατάσταση των ηλικιωμένων ασθενών και η ύπαρξη αδυναμίας του οργανισμού, κατά την εισαγωγή αποτελεί σημαντικό παράγοντα επίδρασης στη θνητότητα των ηλικιωμένων ατόμων που πάσχουν από σοβαρή νόσο COVID-19. Οι συννοσηρότητες των ηλικιωμένων, οι οποίες αναδείχθηκαν από το σύνολο των μελετών είναι οι ίδιες με τις αντίστοιχες του Πίνακα 4:

Πίνακας 5. Παράγοντες που αναγνωρίστηκαν να επιδρούν στη θνητότητα ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19, στις μελέτες που καταγράφηκαν

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ		
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΔΕΝ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ
Φύλο	26	-	-
Διατροφή	26	-	-
Ανοσοκαταστολή	18	-	8
Καρδιαγγειακές νόσοι	16	-	10
Αγγειακές εγκεφαλικές νόσοι	26	-	-
Υπέρταση	19	-	7
Νόσοι αναπνευστικού συστ.	26	-	-

ΧΑΠ	26	-	-
Άσθμα	23	-	3
Νόσοι νεφρών	9	-	17
Νόσοι πεπτικού συστ.	26	-	-
Ηπατικές νόσοι	11	-	15
Διαβήτης	13	-	13
Υπερβολικό βάρος	20	-	6
Παχυσαρκία	18	-	8
Νόσοι νευρικού συστ.	24	-	2
Γνωστική έκπτωση	21	-	5
Άνοια	16	-	10
Κακοήθεια	12	-	14

6.6 ΒΑΘΜΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ (ΠΟΣΟΣΤΟ) ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟ COVID-19

Οι Araujo et al., (2021), επισημαίνουν ότι οι πιο συχνές καταστάσεις κινδύνου για σοβαρή νόσο COVID-19 είναι η γνωστική έκπτωση, με ποσοστό σχεδόν 60%, η υπέρταση με ποσοστό περίπου 55%, ο διαβήτης, με ποσοστό λίγο λιγότερο από 30%, η στεφανιαία νόσος, με ποσοστό περίπου 6%, ενώ το άσθμα και η ΧΑΠ συμμετείχαν με ποσοστά κάτω του 3%. Οι Cueto-Manzano et al., (2021), τονίζουν ότι η πλειοψηφία των ασθενών που απεβίωσαν ήταν άντρες, με υψηλή συχνότητα συννοσηροτήτων, όπως το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση (σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς) και τα αναπνευστικά, καρδιαγγειακά και νεφρολογικά προβλήματα. Οι Dai, Zhao και Wu (2021), ανέδειξαν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 και κακή έκβαση της νόσου, εμφάνισαν σχετικά υψηλότερο ποσοστό συννοσηροτήτων, με πιο συχνές την αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (56,5%), την υπέρταση (43,5%) και τη χρόνια πνευμονική νόσο (21,7%). Οι Gao et al., (2020), επισήμαναν ότι το ποσοστό θνητότητας των ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19, ήταν σημαντικά υψηλότερο από το συνολικό ποσοστό θνητότητας, καθώς όλοι οι θανόντες ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία συννοσηρότητα. Ένα σημαντικά

Διπλωματική Εργασία

υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα των θανόντων είχε καρδιαγγειακά νοσήματα αναπνευστικές παθήσεις, χρόνια νεφρική νόσο και αγγειακή εγκεφαλική νόσο, αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ουρίας και λεμφοπενία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Οι συννοσηρότητες, τις οποίες ανέδειξε η μελέτη των Guan et al., (2020), ότι επηρεάζουν περισσότερο την έκβαση της σοβαρής νόσου COVID-19 και τα αντίστοιχα ποσοστά τους είναι η υπέρταση (16,9%), άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα (3,7%), αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (1,9%), διαβήτης (8,2%), λοιμώξεις από ηπατίτιδα Β (1,8%), ΧΑΠ (1,5%), χρόνιες νεφρικές παθήσεις (1,3%), κακοήθεια (n=18, 1,1%) και ανοσοανεπάρκεια (0,2%). Τουλάχιστον μία συννοσηρότητα παρατηρήθηκε στις σοβαρές περιπτώσεις (32,8%) παρά σε περιπτώσεις που δεν ήταν σοβαρές (10,3%).

Οι Lee et al., (2020), εντόπισαν ότι ο διαβήτης, οι χρόνιες πνευμονικές παθήσεις και οι χρόνιες νευρολογικές παθήσεις ήταν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου τόσο για το θάνατο όσο και για την αναπνευστική υποστήριξη των ασθενών. Η υπόταση, η υποξία και η κακή ψυχολογική κατάσταση κατά την εισαγωγή συσχετίστηκαν επίσης με κακή έκβαση.

Οι Li et al., (2020a), επισημαίνουν ότι σε σύγκριση με τους επιζώντες, οι μη επιζώντες είχαν περισσότερες περιπτώσεις συννοσηρότητας όπως τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Οι αναλύσεις επιβίωσης αποκάλυψαν την ηλικία, το αρσενικό φύλο, τη δύσπνοια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και τη ΧΑΠ ως παράγοντες που σχετίζονται με τη θνησιμότητα. Επιπλέον, η μελέτη ανέδειξε ότι οι ασθενείς με κακή έκβαση της νόσου είχαν περισσότερες συννοσηρότητες, όπως υπέρταση (56%), καρδιακές παθήσεις (21%), διαβήτη (18%), αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (12%) και καρκίνο (7%). Οι Liu et al., (2020), στη μελέτη τους για ασθενείς που νοσηλεύονται με σοβαρή νόσο COVID-19, επιδίωξαν να αναλύσουν τους παράγοντες που σχετίζονται με την έκβαση της νόσου. Τα ευρήματα της μελέτης ανέδειξαν την ηλικία, το κάπνισμα, τη μέγιστη θερμοκρασία σώματος κατά την εισαγωγή, τα αναπνευστικά προβλήματα και τις κακές αιματολογικές εξετάσεις κατά την εισαγωγή ως τους παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν περισσότερο στην κακή έκβαση της νόσου και την αύξηση της θνητότητας.

Οι Molani et al., (2022), στη μελέτη τους έλαβαν υπόψη τις συννοσηρότητες που είναι συνήθως χρόνιες, όπως η υπέρταση, αλλά και άλλες συννοσηρότητες, οι οποίες μπορεί να μην ήταν ενεργές κατά την εισαγωγή του ασθενούς αλλά μπορεί να ήταν ενεργές οποιαδήποτε στιγμή εντός δύο ετών πριν από την εισαγωγή, εκτός από την κακοήθεια, η οποία συμπεριλήφθηκε αν ήταν ενεργή οποιαδήποτε στιγμή τα τελευταία 5 χρόνια.

Οι Ramos-Rincon et al., (2020), βρήκαν ότι για τους 2772 ασθενείς, με μέση ηλικία περίπου τα 86 έτη, οι πιο συχνές συννοσηρότητες ήταν οι καρδιαγγειακές νόσοι (30,8%), ο σακχαρώδης διαβήτης (25,6%) και η άνοια (30,5%). Η μελέτη ανέδειξε το γεγονός ότι η μεγάλη ηλικία, το αρσενικό φύλο και η κακή λειτουργική κατάσταση κατά την εισαγωγή, συνδέονται περισσότερο με τη θνησιμότητα των ασθενών που νοσηλεύονται από ότι οι συννοσηρότητες.

Οι Richardson et al., (2020), εντόπισαν ότι οι πιο συχνές συννοσηρότητες ήταν η υπέρταση (56,6%), η παχυσαρκία (41,7%) και ο διαβήτης (33,8%). Οι Tehrani et al., (2020), ανέλυσαν τα δημογραφικά στοιχεία, τις συννοσηρότητες και το ποσοστό θνητότητας σε 255 ασθενείς άνω των 65 ετών, επισημαίνοντας ότι η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία ήταν οι τρεις συχνές συννοσηρότητες. Τα περισσότερα θανατηφόρα περιστατικά (90%) εμφανίστηκαν σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Για αυτούς τους ασθενείς η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και το προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο βρέθηκε ότι συμβάλλουν σημαντικά στη θανατηφόρα έκβαση από τη σοβαρή νόσο COVID-19.

Οι Wang et al., (2019), βρήκαν ότι συχνές συννοσηρότητες ήταν η υπέρταση (40,8%), ο διαβήτης (16,0%) και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (15,7%). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι από τις συννοσηρότητες, η καρδιαγγειακή νόσος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες θανάτου. Οι Wang et al., (2020), επισημαίνουν ότι από τους 138 ασθενείς οι 64 επισημάνθηκαν με μία ή περισσότερες συννοσηρότητες με πιο κοινές την υπέρταση (31,2%), το διαβήτη (10,1%), την καρδιαγγειακή νόσο (14,5%) και την κακοήθεια (7,2%).

Οι Williamson et al., (2020), εντοπίζουν τις πιο συνήθεις συννοσηρότητες και τις συσχετίζουν με αυξημένο κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη, των

αναπνευστικών παθήσεων και των σοβαρών περιστατικών άσθματος, την παχυσαρκία, το ιστορικό αιματολογικής κακοήθειας ή κάποια πρόσφατη πάθηση καρκίνου, παθήσεις των νεφρών του ήπατος και νευρολογικές ή αυτοάνοσες παθήσεις. Οι Zhou et al., (2020), επισημαίνουν ότι από τους 191 ασθενείς οι 54 απεβίωσαν στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς, στο σύνολο τους είχαν συννοσηρότητα σε ποσοστό περίπου 50% με την υπέρταση να είναι η πιο συχνή νόσος (30%), ο διαβήτης να εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 20% και η στεφανιαία νόσος σε ποσοστό 8%.

Οι περισσότερες εκ των μελετών, ανεξάρτητα από την ευρύτερη περιοχή ή την ήπειρο προέλευσής τους, ανέδειξαν εκτός από την ηλικία τρεις συννοσηρότητες, οι οποίες αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου και οι οποίες είναι η υπέρταση μαζί με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τον σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία. Επισημαίνεται δε, ότι ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς της Ευρώπης και της Αμερικής και λιγότερο της Ασίας.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ιός SARS-CoV-2 προκάλεσε μια παγκόσμια πανδημία, με χαρακτηριστικά την ταχύτητα εξάπλωσης, τη σοβαρότητα και την θνησιμότητα. Η ανθρωπότητα αντιμετωπίζει μια νέα πρόκληση. Η μαζική εισροή ασθενών στα νοσοκομεία με σοβαρή ή και απειλητική για τη ζωή τους ασθένεια, οδήγησε στη μείωση του διαθέσιμου ιατροφαρμακευτικού εξοπλισμού. Έχει παρατηρηθεί πως οι ηλικιωμένοι ασθενείς συχνά χρειάζονται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Επίσης, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών σχετικών με την αιμόσταση, ιδιαίτερα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, και καρδιαγγειακά συμβάντα. Άτομα με ηλικία μεγαλύτερη από 65 έτη έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα νοσηλείας σε νοσοκομείο. Ο κίνδυνος θανάτου από νόσο COVID-19 είναι μεγαλύτερος στους ηλικιωμένους καθώς και σε ασθενείς με υποκείμενα, συνυπάρχοντα νοσήματα.

Η κατανόηση των παραγόντων που επηρεάζουν την πρόγνωση και την έκβαση της νόσου στους ηλικιωμένους έχει μεγάλη σημασία για την αποτελεσματικότερη θεραπευτική προσέγγιση των

ασθενών και τη διαφύλαξη της δημόσιας υγείας. Η χρονολογική ηλικία συνιστά σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη δυσμενή έκβαση της νόσου. Με βάση την παρούσα ανασκόπηση, η οποία επιβεβαιώνει τα ευρήματα προηγούμενων συστηματικών βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων, και τη μετα-ανάλυση η αυξημένη ηλικία συνιστά το σημαντικότερο παράγοντα δυσμενούς έκβασης σε πάσχοντες. Οι ηλικιωμένοι με ηλικία μεγαλύτερη των 80 ετών, που θα νοσήσουν από COVID-19, εκδηλώνουν σοβαρές επιπλοκές, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν υποκείμενα χρόνια νοσήματα.

Τα υποκείμενα νοσήματα, που συχνά ανευρίσκονται στους ηλικιωμένους ασθενείς, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ευαλωτότητα των ηλικιωμένων στη νόσο. Έχει διαπιστωθεί ότι όσο περισσότερα νοσήματα συνυπάρχουν, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα σοβαρής νόσου και κακής πρόγνωσης. Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αποτελούν αναγνωρισμένους ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες. Οι ασθενείς με νόσο COVID-19 και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση σοβαρής κλινικής εικόνας, βαριάς μορφής πνευμονίας και σοβαρών επιπλοκών. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση των υποδοχέων ACE-2 σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε τους παράγοντες που επιδρούν στη θνητότητα των ατόμων, τα οποία πάσχουν από σοβαρή νόσο COVID-19, όπως αυτοί εντοπίστηκαν και αναδείχθηκαν από τις 26 μελέτες της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες είναι η ηλικία των ασθενών, με τη μεγάλη ηλικία να αποτελεί παράγοντα κινδύνου θνητότητας. Επιπλέον, η πρότερη λειτουργική κατάσταση των ασθενών και η ύπαρξη αδυναμίας του οργανισμού, ιδιαίτερα για ηλικιωμένους ασθενείς, αποτελεί σημαντικό παράγοντα επίδρασης στη θνητότητα των ατόμων που πάσχουν από σοβαρή νόσο COVID-19. Οι συννοσηρότητες, οι οποίες αναδείχθηκαν από το σύνολο των μελετών είναι η Ηλικία, το Φύλο, η Διατροφή η Ανοσοκαταστολή, οι Καρδιαγγειακές νόσοι, οι Αγγειακές εγκεφαλικές νόσοι, η Υπέρταση, οι Νόσοι του αναπνευστικού συστήματος, η Χρόνια Αναπνευστική Πνευμονοπάθεια, το Άσθμα, οι Νόσοι των νεφρών, οι Νόσοι του πεπτικού συστήματος, οι Ηπατικές νόσοι, ο Διαβήτης, το Υπερβολικό βάρος, η Παχυσαρκία, οι Νόσοι του νευρικού συστήματος, η Γνωστική έκπτωση, η Άνοια κι η Κακοήθεια.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε τον παράγοντα «ηλικία», ως τον πιο σημαντικό παράγοντα επίδρασης στη θνητότητα ασθενών που πάσχουν από σοβαρή νόσο COVID-19. Πράγματι, όλες οι μελέτες της ανασκόπησης συμπεριέλαβαν μεταξύ των παραγόντων που ανέδειξαν, την ηλικία.

Εκτιμάται, ότι για την εκτενέστερη και με μεγαλύτερη ακρίβεια θεώρηση του θέματος της παρούσας εργασίας, θα μπορούσε να διεξαχθεί με τα ίδια ερευνητικά ερωτήματα και με μεγαλύτερο πλήθος ερευνών, από όλες τις χώρες, μια μετα-ανάλυση, η οποία θα επιχειρήσει να συνδυάσει όλα τα ποσοστά των συννοσηροτήτων, τα οποία εντοπίζουν οι μελέτες και να βρεθεί ένα ενδεικτικό ποσοστό για κάθε είδος συννοσηρότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Amawi, H., Abu Deiab, G. I., Aljabali, A. A., Dua, K., & Tambuwala, M. M. (2020). COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Therapeutic delivery*, 11(4), 245–268. <https://doi.org/10.4155/tde-2020-0035>
- Araújo, M. P. D., Nunes, V. M. D. A., Costa, L. D. A., Souza, T. A. D., Torres, G. D. V., & Nobre, T. T. X. (2021). Health conditions of potential risk for severe Covid-19 in institutionalized elderly people. *PloS one*, 16(1), e0245432. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245432>
- Cash-Goldwasser, S., Jones, S.A., Cobb, L., Bochner, A., Subramaniam, H., Bradford, E., Frieden, T.R. (2021) Weekly COVID-19 Science Review February 22 – March 2, 2021. Resolve to Save Lives. <https://preventepidemics.org/coronavirus/weekly-science-review>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Covino, M., De Matteis, G., Della Polla, D., Burzo, M. L., Pascale, M. M., Santoro, M., ... & Franceschi, F. (2021). Does chronic oral anticoagulation reduce in-hospital mortality among COVID-19 older patients?. *Aging clinical and experimental research*, 33(8), 2335-2343. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01924-w>
- Cueto-Manzano, A. M., Espinel-Bermúdez, M. C., Hernández-González, S. O., Rojas-Campos, E., Nava-Zavala, A. H., Fuentes-Orozco, C., ... & Hernández-García, H. R. (2021). Risk factors for mortality of adult patients with COVID-19 hospitalised in an emerging country: a cohort study. *BMJ open*, 11(7), e050321. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050321>

- Dai, S. P., Zhao, X., & Wu, J. H. (2021). Effects of comorbidities on the elderly patients with COVID-19: clinical characteristics of elderly patients infected with COVID-19 from sichuan, China. *The journal of nutrition, health & aging*, 25, 18-24. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1486-1>
- Fagard, K., Gielen, E., Deschodt, M., Devriendt, E., & Flamaing, J. (2022). Risk factors for severe COVID-19 disease and death in patients aged 70 and over: a retrospective observational cohort study. *Acta Clinica Belgica*, 77(3), 487-494. <https://doi.org/10.1080/17843286.2021.1890452>
- Gao, S., Jiang, F., Jin, W., Shi, Y., Yang, L., Xia, Y., ... & Peng, J. (2020). Risk factors influencing the prognosis of elderly patients infected with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China. *Aging* (Albany NY), 12(13), 12504. <https://doi.org/10.18632/aging.103631>
- Garg, S., Kim, L., Whitaker, M., O'Halloran, A., Cummings, C., Holstein, R., Prill, M., Chai, S. J., Kirley, P. D., Alden, N. B., Kawasaki, B., Yousey-Hindes, K., Niccolai, L., Anderson, E. J., Openo, K. P., Weigel, A., Monroe, M. L., Ryan, P., Henderson, J., Kim, S., ... Fry, A. (2020). Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(15), 458-464. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
- Ge, H., Wang, X., Yuan, X., Xiao, G., Wang, C., Deng, T., Yuan, Q., & Xiao, X. (2020). The epidemiology and clinical information about COVID-19. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*: official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 39(6), 1011-1019. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>
- Gerst-Emerson, K. & Jayawardhana, J. (2015). Loneliness as a public health issue: the impact of loneliness on health care utilization among older adults. *American journal of public health*, 105(5), 1013-1019. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302427>
- Guan, W. J., Liang, W. H., Zhao, Y., Liang, H. R., Chen, Z. S., Li, Y. M., ... & He, J. X. (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*, 55(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Guaraldi, G., Meschiari, M., Cozzi-Lepri, A., Milic, J., Tonelli, R., Menozzi, M., Franceschini, E., Cuomo, G., Orlando, G., Borghi, V., Santoro, A., Di Gaetano, M., Puzzolante, C., Carli, F., Bedini, A., Corradi, L., Fantini, R., Castaniere, I., Tabbì, L., Girardis, M., ... Mussini, C. (2020). Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 2(8), e474-e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
- Guaraldi, G., Zona, S., Silva, A. R., Menozzi, M., Dolci, G., Milic, J., Carli, F., & Mussini, C. (2019). The dynamic association between Frailty, CD4 and CD4/CD8 ratio in people aging with HIV. *PloS one*, 14(2), e0212283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212283>
- Gubbels Bupp M. R. (2015). Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cellular immunology*, 294(2), 102-110. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.02.002>
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. S., Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

- Higham, A., Mathioudakis, A., Vestbo, J., & Singh, D. (2020). COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, 29(158), 200199. <https://doi.org/10.1183/16000617.0199-2020>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Hui, D. S., I Azhar, E., Madani, T. A., Ntoumi, F., Kock, R., Dar, O., Ippolito, G., Mchugh, T. D., Memish, Z. A., Drosten, C., Zumla, A., & Petersen, E. (2020). The continuing 2019- nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 91, 264–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
- Hussain, A., Mahawar, K., Xia, Z., Yang, W., & El-Hasani, S. (2020). Obesity and mortality of COVID-19. *Meta-analysis. Obesity research & clinical practice*, 14(4), 295–300. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.002>
- Ilie, P. C., Stefanescu, S., & Smith, L. (2020). The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging clinical and experimental research*, 32(7), 1195–1198. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
- Inciardi, R. M., Lupi, L., Zacccone, G., Italia, L., Raffo, M., Tomasoni, D., Cani, D. S., Cerini, M., Farina, D., Gavazzi, E., Maroldi, R., Adamo, M., Ammirati, E., Sinagra, G., Lombardi, C. M., & Metra, M. (2020). Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 5(7), 819–824. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- Inui, S., Fujikawa, A., Jitsu, M., Kunishima, N., Watanabe, S., Suzuki, Y., Umeda, S., & Uwabe, Y. (2020). Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology. Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200110. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200110>
- Jackson, K., Butler, R., & Aujayeb, A. (2021). Lung ultrasound in the COVID-19 pandemic. *Postgraduate medical journal*, 97(1143), 34–39. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj2020-138137>
- Jalaber, C., Lapotre, T., Morcet-Delattre, T., Ribet, F., Jouneau, S., & Lederlin, M. (2020). Chest CT in COVID-19 pneumonia: A review of current knowledge. *Diagnostic and interventional imaging*, 101(7-8), 431–437. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.06.001>
- Jin, J. M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X. F., Han, D. M., Liu, S., & Yang, J. K. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in public health*, 8, 152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>

- Johnson, B. S., & Laloraya, M. (2020). A cytokine super cyclone in COVID-19 patients with risk factors: the therapeutic potential of BCG immunization. *Cytokine & growth factor reviews*, 54, 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.014>
- Kadambari, S., Klenerman, P., & Pollard, A. J. (2020). Why the elderly appear to be more severely affected by COVID-19: The potential role of immunosenescence and CMV. *Reviews in medical virology*, 30(5), e2144. <https://doi.org/10.1002/rmv.2144>
- Koch, T., Mellinghoff, S. C., Shamsrizi, P., Addo, M. M., & Dahlke, C. (2021). Correlates of Vaccine-Induced Protection against SARS-CoV-2. *Vaccines*, 9(3), 238. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030238>
- Kolesova, O., Tomassetti, F., Cerini, P. et al. (2022). Evaluation of ECLIA antigen detection tests as screening methods for COVID-19 in comparison with molecular analysis. 191, 2213–2217. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02863-1>
- Koma W, True S, Fuglesten Biniek J., Cubanski J., Orgera K. and Rachel Garfield, (2020). One in Four Older Adults Report Anxiety or Depression Amid the COVID-19 Pandemic, Medicare, Published: Oct 09, 2020, ανακτήθηκε 19/02/2021 από <https://www.kff.org/medicare/issue-brief/one-in-four-older-adults-report-anxiety-ordepression-amid-the-covid-19-pandemic/#> Ladhani, S. N., Chow, J. Y., Janarthanan, R., Fok, J., Crawley-Boevey, E., Vusirikala, A., Fernandez, E., Perez, M. S., Tang, S., Dun-Campbell, K., Wynne-Evans, E., Bell, A., Patel, B., Amin-Chowdhury, Z., Aiano, F., Paranthaman, K., Ma, T., Saavedra-Campos, M., Myers, R., Ellis, J., ... London Care Home Investigation Team (2020). Increased risk of SARS-CoV-2 infection in staff working across different care homes: enhanced CoVID-19 outbreak investigations in London care Homes. *The Journal of infection*, 81(4), 621–624. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.027>
- Larici, A. R., Cicchetti, G., Marano, R., Merlino, B., Elia, L., Calandriello, L., Del Ciello, A., Farchione, A., Savino, G., Infante, A., Larosa, L., Colosimo, C., Manfredi, R., & Natale, L. (2020). Multimodality imaging of COVID-19 pneumonia: from diagnosis to follow-up. A comprehensive review. *European journal of radiology*, 131, 109217. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109217>
- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of internal medicine*, 172(9), 577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Place, S., Van Laethem, Y., Cabaraux, P., Mat, Q., Huet, K., Plzak, J., Horoi, M., Hans, S., Rosaria Barillari, M., Cammaroto, G., Fakhry, N., Martiny, D., Ayad, T., Jouffe, L., Hopkins, C., Saussez, S., & COVID-19 Task Force of YO-IFOS (2020). Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *Journal of internal medicine*, 288(3), 335–344. <https://doi.org/10.1111/joim.13089>
- Lee, I. C., Huo, T. I., & Huang, Y. H. (2020). Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, 83(6), 521–523. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000319>
- Lee, J. Y., Kim, H. A., Huh, K., Hyun, M., Rhee, J. Y., Jang, S., ... & Chang, H. H. (2020). Risk factors for mortality and respiratory support in elderly patients hospitalized with COVID-19 in Korea. *Journal of Korean medical science*, 35(23). <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e223>

- Lee, K., Jeong, G. C., & Yim, J. (2020). Consideration of the Psychological and Mental Health of the Elderly during COVID-19: A Theoretical Review. *International journal of environmental research and public health*, 17(21), 8098. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218098>
- Lee, S., Meyler, P., Mozel, M., Tauh, T., & Merchant, R. (2020). Asymptomatic carriage and transmission of SARS-CoV-2: What do we know? Patients asymptomatiques du SARSCoV-2 et transmission du virus : Où en sont nos connaissances? *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 67(10), 1424–1430. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01729-x>
- Leung C. (2020). Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China. *Mechanisms of ageing and development*, 188, 111255. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111255>
- Leung, J. M., Niikura, M., Yang, C., & Sin, D. D. (2020). COVID-19 and COPD. *The European respiratory journal*, 56(2), 2002108. <https://doi.org/10.1183/13993003.02108-2020>
- Leung, J. M., Yang, C. X., Tam, A., Shaipanich, T., Hackett, T. L., Singhera, G. K., Dorscheid, D. R., & Sin, D. D. (2020). ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *The European respiratory journal*, 55(5), 2000688. <https://doi.org/10.1183/13993003.00688-2020>
- Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet. Haematology*, 7(6), e438–e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
- Li Y, Li M, Wang M, et al Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke and Vascular Neurology* 2020;5: doi: 10.1136/svn-2020-000431
- Li, G., Liu, Y., Jing, X., Wang, Y., Miao, M., Tao, L., ... & Zhang, M. (2021). Mortality risk of COVID-19 in elderly males with comorbidities: a multi-country study. *Aging (Albany NY)*, 13(1), 27. <https://doi.org/10.18632/aging.202456>
- Li, J., Chen, Z., Nie, Y., Ma, Y., Guo, Q., & Dai, X. (2020). Identification of Symptoms Prognostic of COVID-19 Severity: Multivariate Data Analysis of a Case Series in Henan Province. *Journal of medical Internet research*, 22(6), e19636. <https://doi.org/10.2196/19636>
- Li, J., He, X., Yuan Yuan, Zhang, W., Li, X., Zhang, Y., Li, S., Guan, C., Gao, Z., & Dong, G. (2021). Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *American journal of infection control*, 49(1), 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.008>
- Li, J., Wang, X., Chen, J., Zhang, H., & Deng, A. (2020). Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 5(7), 825-830. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624>
- Li, X., & Ma, X. (2020). Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Critical care (London, England)*, 24(1), 198. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9>
- Liu, W., Tao, Z. W., Wang, L., Yuan, M. L., Liu, K., Zhou, L., ... & Hu, Y. (2020). Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chinese medical journal*, 133(09), 1032-1038. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000775>

- Liu, Z., Long, W., Tu, M., Chen, S., Huang, Y., Wang, S., Zhou, W., Chen, D., Zhou, L., Wang, M., Wu, M., Huang, Q., Xu, H., Zeng, W., & Guo, L. (2020). Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *The Journal of infection*, 81(2), 318–356. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.054>
- Lorenz, E. N. (1963). Deterministic Nonperiodic Flow, *Journal of Atmospheric Sciences*, 20(2), 130-141. Retrieved Feb 14, 2021, from https://journals.ametsoc.org/view/journals/atsc/20/2/1520-0469_1963_020_0130_dnf_2_0_co_2.xml
- Lotfi, M., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 508, 254–266. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>
- Lu, H., Stratton, C. W., & Tang, Y. W. (2020). Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *Journal of medical virology*, 92(4), 401– 402. <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*, 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Lumeng C. N. (2013). Innate immune activation in obesity. *Molecular aspects of medicine*, 34(1), 12–29. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.002>
- Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R., & Halton, J. (2020). Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *The New England journal of medicine*, 382(21), 1969–1973. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2005630>
- Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D., & Vardeny, O. (2020). Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA cardiology*, 5(7), 831–840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
- Magro, C., Mulvey, J. J., Berlin, D., Nuovo, G., Salvatore, S., Harp, J., Baxter-Stoltzfus, A., & Laurence, J. (2020). Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*, 220, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
- Martin, S. E., Mathur, R., Marshall, I., & Douglas, N. J. (1997). The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *The European respiratory journal*, 10(9), 2087– 2090. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10092087>
- Martinez-Rojas, M. A., Vega-Vega, O., & Bobadilla, N. A. (2020). Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *American journal of physiology. Renal physiology*, 318(6), F1454–F1462. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00160.2020>
- Meftahi, G. H., Jangravi, Z., Sahraei, H., & Bahari, Z. (2020). The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of "inflamm-aging". *Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society*, 69(9), 825–839. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01372-8>

- Mehra, M. R., Desai, S. S., Kuy, S., Henry, T. D., & Patel, A. N. (2020). Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621. The New England journal of medicine, 382(26), 2582. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2021225>
- Mei, Q., Wang, A. Y., Bryant, A., Yang, Y., Li, M., Wang, F., ... & Li, J. (2021). Survival factors and metabolic pathogenesis in elderly patients (≥ 65) with COVID-19: a multi-center study. *Frontiers in Medicine*, 7, 595503. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.595503>
- Meo, S. A., Klonoff, D. C., & Akram, J. (2020). Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(8), 4539–4547. https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_21038
- Mert, G., Elhan, T., Sema, Z., Ceren, K., Umut A., Mert G. (2020) Conformational transition of SARS-CoV-2 spike glycoprotein between its closed and open states, 153 (7): 075101. <https://doi.org/10.1063/5.0011141>
- Mittal, A., Manjunath, K., Ranjan, R. K., Kaushik, S., Kumar, S., & Verma, V. (2020). COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS pathogens*, 16(8), e1008762. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008762>
- Moccia, F., Gerbino, A., Lionetti, V., Miragoli, M., Munaron, L. M., Pagliaro, P., Pasqua, T., Penna, C., Rocca, C., Samaja, M., & Angelone, T. (2020). COVID-19-associated cardiovascular morbidity in older adults: a position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches. *GeroScience*, 42(4), 1021–1049. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00198-w>
- Molani, S., Hernandez, P. V., Roper, R. T., Duvvuri, V. R., Baumgartner, A. M., Goldman, J. D., ... & Hadlock, J. J. (2022). Risk factors for severe COVID-19 differ by age for hospitalized adults. *Scientific reports*, 12(1), 6568. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10344-3>
- Montecino-Rodriguez, E., Berent-Maoz, B., & Dorshkind, K. (2013). Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *The Journal of clinical investigation*, 123(3), 958–965. <https://doi.org/10.1172/JCI64096>
- Mukhtar S. (2020). Psychological impact of COVID-19 on older adults. *Current medicine research and practice*, 10(4), 201–202. <https://doi.org/10.1016/j.cmrp.2020.07.016>
- Munayco, C., Chowell, G., Tariq, A., Undurraga, E. A., & Mizumoto, K. (2020). Risk of death by age and gender from CoVID-19 in Peru, March-May, 2020. *Aging (Albany NY)*, 12(14), 13869. <https://doi.org/10.18632/aging.103687>
- Navas-Blanco, J.R., Dudaryk, R. Management of Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiol* 20, 177 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01095-7>
- Nehring SM, Goyal A, Bansal P, et al. (2020). C Reactive Protein. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
- Nickel, C. H., Rueegg, M., Pargger, H., & Bingisser, R. (2020). Age, comorbidity, frailty status: effects on disposition and resource allocation during the COVID-19 pandemic. *Swiss medical weekly*, 150, w20269. <https://doi.org/10.4414/smww.2020.20269>
- Pani, A., Lauriola, M., Romandini, A., & Scaglione, F. (2020). Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *International journal of antimicrobial agents*, 56(2), 106053. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106053>

- Pascarella, G., Strumia, A., Piliago, C., Bruno, F., Del Buono, R., Costa, F., Scarlata, S., & Agrò, F. E. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of internal medicine*, 288(2), 192–206. <https://doi.org/10.1111/joim.13091>
- Petersen E, Hui D, Hamer D, Ippolito G, Zumla A, Koopmans M et al (2020). Li Wenliang, a face to the frontline healthcare worker. The first doctor to notify the emergence of the SARS-CoV-2, (COVID-19), outbreak. *The Lancet*, VOLUME 93, P205-207, APRIL 01, 2020 Open Access Published: March 03, 2020 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.052>
- Phua, J., Weng, L., Ling, L., Egi, M., Lim, C. M., Divatia, J. V., Shrestha, B. R., Arabi, Y. M., Ng, J., Gomersall, C. D., Nishimura, M., Koh, Y., Du, B., & Asian Critical Care Clinical Trials Group (2020). Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 506–517. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
- Pietrobon, A. J., Teixeira, F. M. E., & Sato, M. N. (2020). Immunosenescence and inflammaging: risk factors of severe COVID-19 in older people. *Frontiers in immunology*, 11, 579220. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579220>
- Pinghui Z. (2020, February 7). Dr Li Wenliang: who was he and how did he become a coronavirus ‘hero’? *South China Morning Post*, retrieved 14 February from <https://www.scmp.com>
- Pinti, M., Appay, V., Campisi, J., Frasca, D., Fülöp, T., Sauce, D., Larbi, A., Weinberger, B., & Cossarizza, A. (2016). Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *European journal of immunology*, 46(10), 2286–2301. <https://doi.org/10.1002/eji.201546178>.
- Poudel, U., Subedi, D., Pantha, S., & Dhakal, S. (2020). Animal coronaviruses and coronavirus disease 2019: Lesson for One Health approach. *Open veterinary journal*, 10(3), 239–251. <https://doi.org/10.4314/ovj.v10i3.1>
- ProMED, Undiagnosed pneumonia, (2019, 30 December), retrieved from <https://promedmail.org/promed-post/?id=20191230.6864153>
- Psaltopoulou, T., Sergentanis, T. N., Pappa, V., Politou, M., Terpos, E., Tsiodras, S., Pavlakis, G. N., & Dimopoulos, M. A. (2020). The Emerging Role of Convalescent Plasma in the Treatment of COVID-19. *HemaSphere*, 4(3), e409. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000409>
- Qiu J. (2020). Covert coronavirus infections could be seeding new outbreaks. *Nature*, 10.1038/d41586-020-00822-x. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00822-x> RECOVERY (2020). Randomised evaluation of COVID-19 therapy. Retrieved 19/02/2021, from <https://www.recoverytrial.net/>
- Ramos-Rincon, J. M., Buonaiuto, V., Ricci, M., Martín-Carmona, J., Paredes-Ruiz, D., Calderón-Moreno, M., ... & SEMI-COVID-19 Network. (2021). Clinical characteristics and risk factors for mortality in very old patients hospitalized with COVID-19 in Spain. *The Journals of Gerontology: Series A*, 76(3), e28–e37. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa243>
- Rastogi, M., Pandey, N., Shukla, A., & Singh, S. K. (2020). SARS coronavirus 2: from genome to infectome. *Respiratory research*, 21(1), 318. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01581-z>
- Rees, E. M., Nightingale, E. S., Jafari, Y., Waterlow, N. R., Clifford, S., B Pearson, C. A., Group, C. W., Jombart, T., Procter, S. R., & Knight, G. M. (2020). COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC medicine*, 18(1), 270. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01726-3>

- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cockingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer Hefe, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Salehi, S., Abedi, A., Balakrishnan, S., & Gholamrezanezhad, A. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR. American journal of roentgenology*, 215(1), 87–93. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>
- Saville, J. W., Berezuk, A. M., Srivastava, S. S., & Subramaniam, S. (2022). Three-Dimensional Visualization of Viral Structure, Entry, and Replication Underlying the Spread of SARS-CoV-2. *Chemical reviews*, 122(17), 14066–14084. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c01062>
- Schmaltz, H. N., Fried, L. P., Xue, Q. L., Walston, J., Leng, S. X., & Semba, R. D. (2005). Chronic cytomegalovirus infection and inflammation are associated with prevalent frailty in community-dwelling older women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(5), 747–754. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53250.x>
- Shah, V. K., Fimal, P., Alam, A., Ganguly, D., & Chattopadhyay, S. (2020). Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Frontiers in immunology*, 11, 1949. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01949>
- Shahid, Z., Kalayanamitra, R., McClafferty, B., Kepko, D., Ramgobin, D., Patel, R., Aggarwal, C. S., Vunnam, R., Sahu, N., Bhatt, D., Jones, K., Golamari, R., & Jain, R. (2020). COVID-19 and Older Adults: What We Know. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(5), 926–929. <https://doi.org/10.1111/jgs.16472>
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 5(7), 802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., & Agha, R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International journal of surgery (London, England)*, 76, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>
- Stefan, N., Birkenfeld, A. L., Schulze, M. B., & Ludwig, D. S. (2020). Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(7), 341–342. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>
- Strindhall, J., Skog, M., Ernerudh, J., Bengner, M., Löfgren, S., Matussek, A., Nilsson, B. O., & Wikby, A. (2013). The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-yearold individuals: the Swedish HEXA immune study. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 35(3), 985–991. <https://doi.org/10.1007/s11357-012-9400-3>
- Sun, J., He, W. T., Wang, L., Lai, A., Ji, X., Zhai, X., Li, G., Suchard, M. A., Tian, J., Zhou, J., Veit, M., & Su, S. (2020). COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends in molecular medicine*, 26(5), 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>
- Sun, Q., Qiu, H., Huang, M., & Yang, Y. (2020). Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Annals of intensive care*, 10(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00650-2>

- Sun, Z., Zhang, N., Li, Y., & Xu, X. (2020). A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 10(5), 1058–1079. <https://doi.org/10.21037/qims-20-564>
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(5), 1094–1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(4), 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Tang, Q., Song, Y., Shi, M. et al. Inferring the hosts of coronavirus using dual statistical models based on nucleotide composition. *Sci Rep* 5, 17155 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep17155>.
- Tavakolpour, S., Rakhshandehroo, T., Wei, E. X., & Rashidian, M. (2020). Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology letters*, 225, 31–32. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.013>
- Trabucchi, M., & De Leo, D. (2020). Nursing homes or besieged castles: COVID-19 in northern Italy. *The lancet. Psychiatry*, 7(5), 387–388. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30149-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30149-8)
- US Food and Drug Administration, Individual EUAs for Antigen Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 Available from <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitro-diagnostics/euas#individual-antigen> ανακτήθηκε 19/2/2021
- US Food and Drug Administration, Emergency Use Authorization — Vaccines. Retrieved 19/02/2021 from <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirusdisease-2019-covid-19/covid-19-vaccines#eua-vaccines>
- Uwiringiyeyezu, T., Khalfi, B. E., Saile, R., Belhachmi, J., & Soukri, A. (2020). CoVid-19 Pandemic: An Update Clinical Features, Diagnostic Methods, Drugs and Vaccine Race. *Annual Research & Review in Biology*, 35(9), 96–109. <https://doi.org/10.9734/arrb/2020/v35i930282>
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
- Vabret, N., Britton, G. J., Gruber, C., Hegde, S., Kim, J., Kuksin, M., Levantovsky, R., Malle, L., Moreira, A., Park, M. D., Pia, L., Risson, E., Saffern, M., Salomé, B., Esai Selvan, M., Spindler, M. P., Tan, J., van der Heide, V., Gregory, J. K., Alexandropoulos, K., ... Sinai Immunology Review Project (2020). Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*, 52(6), 910–941. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
- Vahia, I. V., Jeste, D. V., & Reynolds, C. F., 3rd (2020). Older Adults and the Mental Health Effects of COVID-19. *JAMA*, 324(22), 2253–2254. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21753>
- Valerio Pascua, F., Diaz, O., Medina, R., Contreras, B., Mistroff, J., Espinosa, D., Sekhon, A., Paz Handal, D., Pineda, E., Vargas Pineda, M., Pineda, H., Diaz, M., Lewis, A. S., Hesse, H., Castro Lainez, M. T., Stevens, M. L., Sierra-Hoffman, M., Ontai, S. C., & VanBuren, V. (2021). A multi-mechanism approach reduces length of stay in the ICU for severe COVID-19 patients. *PloS one*, 16(1), e0245025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245025>.
- Vellas, C., Delobel, P., de Souto Barreto, P., & Izopet, J. (2020). COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *The journal of nutrition, health & aging*, 24(7), 685–691. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1416-2>

- Visontay E. (2020). Coronavirus health emergency declaration delayed by a week, Australian WHO expert panel member says. The Guardian. Retrieved 14 February 2021, from <https://www.theguardian.com>
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061– 1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *jama*, 323(11), 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wang, L., He, W., Yu, X., Hu, D., Bao, M., Liu, H., ... & Jiang, H. (2020). Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *Journal of infection*, 80(6), 639-645. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>
- Wasilewski, P. G., Mruk, B., Mazur, S., Póltorak-Szymczak, G., Sklinda, K., & Walecki, J. (2020). COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging - a review. *Polish journal of radiology*, 85, e361–e368. <https://doi.org/10.5114/pjr.2020.98009>
- Wei-jie Guan., Zheng-yi Ni., Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, Lei Liu, Hong Shan, Chun-liang Lei, David S.C. Hui, Bin Du, Lan-juan Li, et al., for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 (2020). Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. April 30, 2020. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Weiss, S. R., & Leibowitz, J. L. (2011). Coronavirus pathogenesis. *Advances in virus research*, 81, 85–164. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2>
- Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., ... & Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430-436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
- Zhang, P., Zhu, L., Cai, J., Lei, F., Qin, J. J., Xie, J., ... & Li, H. (2020). Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circulation research*, 126(12), 1671-1681. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)