

**Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**COVID-19 ΚΑΙ ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ: ΕΝΑΣ ΑΚΟΜΗ ΠΙΘΑΝΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

**ΑΘΑΝΑΣΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ, 2023**

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ**  
**ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ**  
**ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**  
**Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Αθανασάκη Γεώργιου**

Εξεταστική Επιτροπή

- Ξάνθος Θεόδωρος, Καθηγητής Σχολής Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο  
Δυτικής Αττικής,  
Επιβλέπων
- Ιακωβίδου Νικολέττα, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- Εκμετζόγλου Κωνσταντίνος, Επικ. Καθηγητής Ευρωπαϊκό  
Πανεπιστήμιο Κύπρου

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της ...../...../.....για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. Αθανασάκη Γεώργιου, συνεδρίασε σήμερα ...../...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Αθανασάκη Γεώργιου με τίτλο «COVID-19 ΚΑΙ ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ: ΕΝΑΣ ΑΚΟΜΗ ΠΙΘΑΝΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψη το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους ..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους ....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους ....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους ..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Ξάνθος Θεόδωρος, Επιβλέπων (Υπογραφή) \_\_\_\_\_
- Ιακωβίδου Νικολέττα, (Υπογραφή) \_\_\_\_\_
- Εκμετζόγλου Κωνσταντίνος, (Υπογραφή) \_\_\_\_\_

## Αφιέρωση

Στην οικογένεια μου και στους συναδέλφους μου στην εργασία μου ως ειδικευόμενος ιατρός που με παρότρυναν στην αίτηση μου για το συγκεκριμένο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών και με στήριξαν όποτε ήταν απαραίτητο παρά τους δύσκολους καιρούς της πανδημίας του κορωνοϊού.

## Πίνακας περιεχομένων

<b>Πρόλογος</b> .....	<b>5</b>
<b>Εισαγωγή – Γενικό Μέρος</b> .....	<b>6</b>
1. ΙΟΣ SARS-COV 2 ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ COVID-19.....	6
a) Ένας νέος ιός.....	6
b) Παθοφυσιολογία και Κλινική Εικόνα.....	6
c) Εργαστηριακή Εικόνα.....	7
d) Ακτινολογική Εικόνα.....	8
e) Διάγνωση της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV 2.....	9
f) Θεραπεία της νόσου COVID-19.....	10
g) Εμβολιασμός έναντι του ιού SARS-CoV 2.....	11
h) Μεταλλάξεις του ιού.....	17
i) Πρόληψη της νόσου COVID-19.....	19
2. ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ.....	19
a) Ο μύκητας Candida και τα στελέχη του.....	19
b) Κλινικά χαρακτηριστικά λοιμώξεων από Candida.....	22
c) Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καντιντίασης.....	27
d) Παθογένεση καντιντιασικών λοιμώξεων.....	28
e) Διάγνωση διηθητικής καντιντίασης.....	31
f) Η δημιουργία scores για την πιθανότητα ύπαρξης διηθητικής καντιντίασης και αποικισμού.....	33
g) Θεραπεία καντιντιασικών λοιμώξεων.....	34
<b>Μέρος 2<sup>ο</sup> – Ειδικό μέρος</b> .....	<b>38</b>
<b>Εισαγωγή</b> .....	<b>38</b>
<b>Σκοπός</b> .....	<b>38</b>
<b>Αποτελέσματα</b> .....	<b>40</b>
<b>Συζήτηση</b> .....	<b>46</b>
<b>Συμπεράσματα</b> .....	<b>48</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	<b>50</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>51</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	<b>52</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b> .....	<b>56</b>

## Πρόλογος

Η πανδημία του νέου κορονοϊού SARS-CoV 2 που παρουσιάστηκε στα τέλη του 2019 οδήγησε λόγω της κλινικής εικόνας της λοίμωξης που προκαλεί, σε κατακόρυφη αύξηση των νοσηλειών των ασθενών και κυρίως σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Η νόσος COVID-19 που προκαλείται από τον ιό παρουσιάζει ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων από ασυμπτωματική νόσο μέχρι σοβαρή, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σήψη, πολυοργανική ανεπάρκεια ή οδηγεί ακόμη και στο θάνατο του ασθενούς.

Επιπλέον, ανάμεσα στις επιπλοκές μιας μακράς νοσηλείας, όπως συμβαίνει και στην περίπτωση της νόσου COVID-19, ανήκει και η διηθητική καντιντίαση, μια κατάσταση με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Μελέτες έχουν δείξει αυξημένα ποσοστά διηθητικής καντιντίασης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με νόσο COVID-19, χωρίς ωστόσο να έχει παρουσιαστεί ποτέ κάποια αντίστοιχη συσχέτιση ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου.

Στη μελέτη αυτή περιλαμβάνεται μια μετα-ανάλυση 8 μελετών με στόχο την απόδειξη ή όχι της συσχέτισης της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV 2, ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διηθητικής καντιντίασης.

Ένα θετικό αποτέλεσμα θα μπορούσε να συνεισφέρει σημαντικά στην έγκαιρη αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο COVID-19 που παρουσιάζουν ραγδαία επιδείνωση της κλινικής τους εικόνας χωρίς εμφανές αίτιο με τη χορήγηση αντιμυκητιασικής αγωγής, άμεσα, λόγω της ισχυρής κλινικής υποψίας και δεδομένου ότι οι καλλιέργειες καθυστερούν να απομονώσουν στελέχη Candida.

## ΜΕΡΟΣ 1<sup>ο</sup> – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΙΟΣ SARS-COV 2 ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ COVID-19

#### a. Ένας νέος ιός

Τον Δεκέμβριο του 2019 ένας νέος ιός παρουσιάστηκε στην πόλη Wuhan της Κίνας και γρήγορα εξαπλώθηκε σε όλο τον κόσμο προκαλώντας μια έκτακτη κατάσταση που αφορούσε την Παγκόσμια Υγεία, ο ιός SARS-CoV 2 που είναι υπεύθυνος για τη νόσο CoVID-19. Τον Μάρτιο του 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανακοίνωσε την ύπαρξη πανδημίας οφειλόμενη στον ιό αυτό. Μέχρι εκείνη τη χρονική στιγμή περισσότεροι από 250 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως είχαν μολυνθεί από τον ιό και περισσότεροι από 5 εκατομμύρια θάνατοι είχαν προκληθεί [1]. Η γρήγορη εξάπλωση του ιού αποδόθηκε στη αυξημένη κινητικότητα των πολιτών εντός της ίδιας χώρας, από τη μια χώρα στην άλλη ή ακόμη και από τη μια ήπειρο στην άλλη [2]. Για αρκετές εβδομάδες, ξεκινώντας από τις 20 Φεβρουαρίου 2020, το επίκεντρο της πανδημίας στο δυτικό κόσμο αποτελούσε η Ιταλία [3].

Πρόκειται για έναν RNA ιό που αποτελεί στέλεχος της οικογένειας των κορονοϊών που προκαλούν σύνδρομο σοβαρής οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (**Severe Acute Respiratory Distress Syndrome – SARS**). Ο πρώτος ιός, ο SARS-CoV, καταγράφηκε στην Κίνα το 2002 και ο επόμενος στη Μέση Ανατολή και κυρίως στη Σαουδική Αραβία, ο MERS-CoV, το 2012 [2]. Η μετάδοση του ιού μπορεί να συμβεί μέσω σταγονιδίων και αερολυμάτων του αναπνευστικού που περιέχουν τον ιό, καθώς και από στενή επαφή με μολυσμένο ξενιστή. Αυτές οι μορφές μετάδοσης περιλαμβάνουν στενή επαφή με ασθενή που πάσχει από δύσπνοια, βήχα, τη στενή επαφή με τους βλεννογόνους του ξενιστή που περιλαμβάνουν τα μάτια, τη μύτη και τη στοματική κοιλότητα, καθώς και ιατρικές πράξεις που προκαλούν τη δημιουργία αερολυμάτων, όπως η βρογχοσκόπηση [4]. Έμμεσος τρόπος μετάδοσης του ιού αποτελεί η επαφή με μολυσμένα αντικείμενα και επιφάνειες από τον ιό και στη συνέχεια επαφή με τους βλεννογόνους των οφθαλμών, της ρινός και της στοματικής κοιλότητας. Σημειώνεται ότι παρόλο που έχει ανιχνευθεί ζών ιός στο σίελο και στα κόπρανα και γενετικό υλικό του ιού στο αίμα και στο σπέρμα, δεν έχει καταγραφεί αιματογενής μετάδοση ή μετάδοση του ιού μέσω της κοπρανοστοματικής οδού ή μέσω σεξουαλικής επαφής. Η περίοδος μετάδοσης του ιού ξεκινά περίπου 2 μέρες (1-3 κατά μέσο όρο) πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων και τα άτομα αυτά θεωρούνται προσυμπτωματικά. Η μετάδοση του ιού θεωρείται συχνότερη από ασυμπτωματικά άτομα σε σύγκριση με τους συμπτωματικούς ασθενείς [5].

#### b. Παθοφυσιολογία και Κλινική Εικόνα

Μετά την είσοδο του στον οργανισμό, ο ιός προσβάλλει τα επιθηλιακά κύτταρα και τα πνευμονοκύτταρα τύπου II μέσω της σύνδεσης της πρωτεΐνης spike του ιού με τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης II. Με τη σύνδεση αυτή, η διαμεμβρανική πρωτεάση TMPRSS2 τύπου 2 απελευθερώνει το τμήμα S1/S2 από την πρωτεΐνη spike του ιού προωθώντας την είσοδο του ιού εντός των κυττάρων-στόχος. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης τύπου 2 είναι απαραίτητο για την προστασία του πνευμονικού παρεγχύματος από σοβαρή βλάβη κατά το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και η επιρροή του ιού στον υποδοχέα φαίνεται ότι αποτελεί έναν από τους κύριους μηχανισμούς σοβαρής πνευμονικής βλάβης σε μερικούς ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο CoVID-19. Η ποικιλία όσον αφορά τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας των ασθενών που πάσχουν από λοίμωξη από τον ιό φαίνεται ότι επηρεάζεται επίσης από τις διάφορες γονιδιακές παραλλαγές που

αφορούν το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης και την απορρύθμιση των συστημάτων ρενίνης-αγγειοτενσίνης και κινίνης/καλλικρεΐνης [6].

Επιπλέον, η είσοδος του ιού στα κύτταρα προκαλεί την ενεργοποίηση των μακροφάγων, των ουδετεροφίλων και των Τ-λεμφοκυττάρων. Αυτό σε συνδυασμό με την απελευθέρωση των πρωτεϊνών DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) από τα προσβαλλόμενα και τα κατεστραμμένα κύτταρα από τον ιό οδηγεί σε έναν καταρράκτη κυτταροκινών και πιο συγκεκριμένα στην απελευθέρωση της ιντερλευκίνης-1 (IL-1), της ιντερλευκίνης-2 (IL-2), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) με επακόλουθα το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, τις βακτηριακές και τις μυκητιασικές επιλοιμώξεις, τη σήψη, την πολυοργανική ανεπάρκεια και την ιστική καταστροφή [1]. Επιπλέον, παρατηρείται μείωση του απόλυτου αριθμού των CD4 και CD8 Τ-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, καθώς ο ιός προσβάλλει και σκοτώνει τα κύτταρα αυτά [7,8].

Όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV 2, αυτές κυμαίνονται από ασυμπτωματική φορεία μέχρι ήπια λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, ήπια πνευμονία, σοβαρή ή ακόμη και υποξία, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο [9]. Μερικές από αυτές περιλαμβάνουν: πυρετός, βήχας, μυαλγίες, δύσπνοια, κεφαλαλγία, σύγχυση, φαρυγγοδυνία, ρινική καταρροή, πόνος στο στήθος, διάρροιες, ναυτία και έμετοι και απώλεια όσφρησης και γεύσης [5].

Επιπλέον, η λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV 2 μπορεί να προκαλέσει βλάβες σε διάφορα συστήματα, όπως το αναπνευστικό, η καρδιά, ο εγκέφαλος, οι νεφροί και το γαστρεντερικό. Κατά σειρά των ανωτέρω συστημάτων οι βλάβες αυτές περιλαμβάνουν: πνευμονική ίνωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, χρόνια διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη αναστρέψιμο ιστικό θάνατο του καρδιακού μυός, μυϊκή αδυναμία, αιμωδίες παλαμών – πελμάτων, σύνδρομο Guillain-Barre, συγκοπτικά επεισόδια, σύγχυση, delirium, σπασμούς, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αυξημένο κίνδυνο για νόσο Parkinson και Alzheimer, οξεία και περαιτέρω επιδείνωση χρόνιας νεφρικής νόσου που μπορεί να οδηγήσει στην αιμοκάθαρση μετά την ύφεση της νόσου, διαταραχές ηπατικής βιοχημείας και διάρροια, ναυτία, εμέτους και κοιλιακό άλγος [9]. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν συμμετοχή του δέρματος με ερυθρηματώδες εξάνθημα και ουρτικάρια, καθώς και θρομβοεμβολικά επεισόδια με κυρίαρχα την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και την πνευμονική εμβολή [10].

Η κλινική πορεία της νόσου CoVID-19 ξεκινάει με ήπια συμπτώματα που προοδευτικά επιδεινώνονται και οδηγούν σε πνευμονία, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σηπτική καταπληξία, μεταβολική οξέωση, διαταραχές της πήξης και πολυοργανική ανεπάρκεια, ενώ περισσότερο ευπαθείς είναι οι ηλικιωμένοι. Όσον αφορά τη βαρύτητα της νόσου, το 80% των ασθενών νοσούν με ήπια συμπτώματα, ενώ στο 15% η νόσος εξελίσσεται σε σοβαρή με δύσπνοια, υποξία και πνευμονική βλάβη. Στο 5% των ασθενών πρόκειται για κρίσιμη νόσηση με αναπνευστική ανεπάρκεια στα πλαίσια του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σηπτικής καταπληξίας ή πολυοργανικής ανεπάρκειας [11].

### **c. Εργαστηριακή εικόνα**

Μερικοί βιοδείκτες, χρήσιμοι για την βαρύτητα και την κλινική πορεία της νόσου, αποτελούν:

- Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στη γενική εξέταση αίματος που μπορεί να είναι φυσιολογικά ή μειωμένα και κυρίως ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων.
- Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων που είναι αυξημένα και μπορούν να επανελεγχθούν για την πορεία της νόσου κατά την 3<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> ημέρα μετά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο.
- Η κινάση της κρεατινίνης, η μυοσφαιρίνη, οι τρανσαμινάσες, τα d-διμερή και η γαλακτική αφυδρογονάση αποτελούν μη ειδικούς δείκτες και αυξάνονται κυρίως στις σοβαρές μορφές της νόσου.
- Η προκαλσιτονίνη αυξάνεται στις καταστάσεις που συνυπάρχει και βακτηριακή λοίμωξη [12].

Άλλους χρήσιμους βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη αποτελούν:

- Η φερριτίνη ορού που είναι χρήσιμη για τον καθορισμό της πιθανότητας ανάπτυξης συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων, αλλά και της πιθανότητας επιβίωσης μετά την αποσωλήνωση του διασωληνωμένου ασθενή.
- Ο αριθμός των αιμοπεταλίων στη γενική εξέταση αίματος για τον καθορισμό της πιθανότητας επιβίωσης μετά την αποσωλήνωση του διασωληνωμένου ασθενή.
- Οι τροπονίνες ορού και τα νατριουρητικά πεπτίδια για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και τον καθορισμό της βαρύτητας της φλεγμονής και της θνησιμότητας από τη νόσο.
- Η τιμή της HDL χοληστερόλης για τον καθορισμό του κινδύνου νοσηλείας του ασθενούς και η τιμή της LDL χοληστερόλης για τον καθορισμό της βαρύτητας της φλεγμονής.
- Οι θυρεοειδικές ορμόνες για τον καθορισμό της βαρύτητας και της θνησιμότητας από τη νόσο.
- Η ουρία και η κρεατινίνη ορού για τον έλεγχο για πιθανή οξεία νεφρική βλάβη. Η κρεατινίνη ορού είναι χρήσιμη και για τον καθορισμό της θνησιμότητας από τη νόσο.
- Η παρουσία αίματος στα ούρα και το ειδικό βάρος των ούρων για τον καθορισμό της θνησιμότητας από τη νόσο.
- Η αλβουμίνη ορού για τον καθορισμό της βαρύτητας της νόσου [13].

#### **d. Ακτινολογική εικόνα**

Η απεικονιστική εικόνα της νόσου COVID-19 στην απλή ακτινογραφία θώρακος διαφέρει ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, την ηλικία του ασθενούς, το στάδιο της νόσου, της ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς και τη θεραπεία που λαμβάνει [12].

Στην απλή ακτινογραφία θώρακος μπορούν να απεικονιστούν τα ακόλουθα ευρήματα:

- Διηθήματα σε αμφοτέρους κυρίως τους κάτω λοβούς και των δυο πνευμόνων.
- Διηθήματα δίκην θαμβής υάλου σε αμφοτέρα τα πνευμονικά πεδία.
- Ανομοιόμορφα διηθήματα κυρίως στην περιφέρεια των πνευμόνων που τείνουν να λάβουν τη μορφή πνευμονίας.
- Διηθήματα που καταλαμβάνουν σχεδόν όλο το πνευμονικό παρέγχυμα συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.
- Πλευριτικές συλλογές, κοιλότητες και πνευμοθώρακας σε μικρότερο βαθμό [14].



Ωστόσο, περισσότερη χρήσιμη για τον καθορισμό της βαρύτητας και της εξέλιξης της νόσου είναι η διενέργεια αξονικής τομογραφίας θώρακος. Τα σημαντικότερα ευρήματα που μπορούν να παρατηρηθούν σε αυτήν είναι:

- Διηθήματα δίκην θαμβής υάλου
- Πυκνωτικά στοιχεία
- Δικτυωτό πρότυπο
- Πάχυνση των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων και της μεσολοβιδίου γραμμής, καθώς και κυψελιδικό οίδημα
- Αεροβρογχόγραμμα
- Πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, απόφραξη από εκκρίσεις και βρογχεκτασίες.
- Πάχυνση του υπεζωκότα και πλευριτικές συλλογές
- Πνευμονική ίνωση
- Διάταση των πνευμονικών αγγείων
- Φυσαλίδες αέρα
- Οζίδια σε αμφότερα τα πνευμονικά πεδία
- Το σημείο Halo που αποτελεί τη μορφή οζιδίου που περιβάλλεται από θαμβή ύαλο
- Το ανάστροφο σημείο Halo
- Λεμφαδενοπάθεια
- Περικαρδιακή συλλογή [15].

#### **e. Διάγνωση της λοίμωξης από SARS-CoV 2**

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η κλινική εικόνα της νόσου COVID-19 ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή και κυμαίνεται από ασυμπτωματική μέχρι ήπια ή ακόμη και σοβαρή νόσηση που καταλήγει σε νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ή ακόμη και στο θάνατο του ασθενούς. Επομένως, κρίνεται σημαντικό να τεθεί η διάγνωση της νόσου με σκοπό τόσο τη θεραπεία, όσο και την πρόληψη της μετάδοσης αυτής.

Η διάγνωση της νόσου μπορεί να τεθεί με διάφορες εργαστηριακές μεθόδους που βασίζονται τόσο στο γενετικό υλικό του ιού, όσο και στην ανοσογόνο δύναμη του. Μερικές από αυτές περιλαμβάνουν:

- Τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας θώρακος με τα ευρήματα που αναφέρθηκαν προηγουμένως [16].
- Την ανίχνευση του γενετικού υλικού του ιού με τη μέθοδο Real-Time Polymerase Chain Reaction ή αλλιώς RT-PCR: Η μέθοδος αυτή θεωρείται η gold-standard για τη διάγνωση της λοίμωξης από SARS-CoV 2 και περιλαμβάνει τη αντίστροφη μεταγραφή τμήματος του RNA του ιού σε συμπληρωματικό DNA (cDNA) και στη συνέχεια περαιτέρω ενίσχυση του cDNA δείγματος με τη μέθοδο PCR χρησιμοποιώντας συγκεκριμένα πριμερή και φθορίζοντες ανιχνευτές με τη μέθοδο της υδρόλυσης. Η μέθοδος αυτή μπορεί να θέσει τη διάγνωση του ιού εντός ωρών και θεωρείται η gold-standard, καθώς μετρά συγκεκριμένα γονίδια του ίδιου του ιού, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες μεθόδους που θα αναφερθούν παρακάτω [16].
- Η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του ιού με ανοσοφθορισμό με τη μέθοδο ELISA. Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την ανίχνευση τόσο των αντισωμάτων IgM που εμφανίζονται στο περιφερικό αίμα του ασθενούς κατά τις πρώτες ημέρες νόσησης του ασθενούς, όσο και των αντισωμάτων IgG που αναπτύσσονται κατά τα επόμενα

στάδια της νόσου και κατά μέσο ορό κατά τη 14<sup>η</sup> ημέρα της νόσου. Μελέτες στην Κίνα έδειξαν ότι οι τίτλοι αντισωμάτων ήταν χαμηλότεροι στους ασυμπτωματικούς σε σύγκριση με τους συμπτωματικούς ασθενείς, ενώ η ανίχνευση IgG αντισωμάτων στο περιφερικό αίμα θέτει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης σχετικά με πρόσφατη ή παλαιότερες λοιμώξεις από τον ιό [17].

- Η ανίχνευση του αντιγόνου του ιού. Αυτή περιλαμβάνει την ανίχνευση τμημάτων του ιού που επάγουν την ανοσιακή αντίδραση του οργανισμού και την παραγωγή αντισωμάτων και μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε σε ειδικές λωρίδες για ταχεία ανίχνευση αυτού είτε με τη μέθοδο ELISA για μεγαλύτερη ευαισθησία. Επειδή η μέθοδος αυτή ανιχνεύει τμήμα του ιού και επειδή το αντιγόνο οδηγεί στην παραγωγή αντισωμάτων που είναι ειδικά έναντι αυτού είναι περισσότερη αξιόπιστη σε σύγκριση με το τεστ αντισωμάτων [16].

Η λήψη δειγμάτων περιλαμβάνει τη λήψη ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος, στομαφαρυγγικού επιχρίσματος, βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, πτυέλων, βρογχικών εκκρίσεων και αίματος [17].

Μια μεταανάλυση από την Beatriz Boger και την ομάδα της [18], σχετικά με την ακρίβεια των διαγνωστικών μεθόδων για τη νόσο COVID-19 έδειξε τα εξής αποτελέσματα:

- Η διενέργεια αξονικής τομογραφίας θώρακος χαρακτηρίζεται ως ευαίσθητη μέθοδος με χαμηλή ωστόσο ειδικότητα.
- Οι ορολογικές δοκιμασίες παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα όταν αξιολογούνται τα επίπεδα και των IgM και των IgG αντισωμάτων.
- Η ανίχνευση του ιού με τη μέθοδο PCR παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία όταν πρόκειται για δείγμα κοπράνων, ούρων και πλάσματος, ενώ η ευαισθησία είναι αρκετά υψηλή, όταν πρόκειται για δείγμα πτυέλων, σάλιου, ρινοφαρυγγικού και φαρυγγικού επιχρίσματος. Τέλος, η ειδικότητα της μεθόδου είναι πολύ υψηλή ανεξαρτήτως του δείγματος που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του ιού.

#### **f. Θεραπεία της νόσου COVID-19**

Για τη θεραπεία της νόσου COVID-19 δεν υπάρχει κάποιο φάρμακο που να έχει υψηλή αποτελεσματικότητα και χαμηλή τοξικότητα και κρίνεται ως απίθανο [19]. Ωστόσο, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα αντιϊκά φάρμακα έναντι του ιού SARS-CoV 2 με κυριότερα την ρεμντεσιβίρη, την υδροξυχλωροκίνη και τον συνδυασμό λοπιναβίρη-ριτοναβίρη [20].

Η ρεμντεσιβίρη ανήκει στην κατηγορία των νουκλεοσιδικών αναλόγων και έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία λοιμώξεων από διάφορους RNA ιούς, όπως ο ιός Ebola, Marburg και κορωνοϊούς, όπως ο SARS-CoV και ο MERS-CoV. Το φάρμακο αυτό δρα αναστέλλοντας την ιϊκή πρωτεάση και παρεμβαίνει στη δραστηριότητα της RNA εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης με αποτέλεσμα της μείωση της σύνθεσης του RNA του ιού και τον επακόλουθο πολλαπλασιασμό του. Μελέτες έδειξαν βελτίωση της κλινικής εικόνας του ιού σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ρεμντεσιβίρη για 5 ή 10 ημέρες, ξεκινώντας με δόση εφόδου 200mg κατά την πρώτη ημέρα και ακολουθούμενη από 100mg ημερησίως για τις επόμενες ημέρες. Ο FDA έχει εγκρίνει του ενδοφλέβιου σκευάσματος Veklury που περιέχει ρεμντεσιβίρη για τη θεραπεία νοσηλευόμενων ασθενών με νόσο COVID-19 [21]. Ο FDA έχει

δώσει την έγκριση για τη χορήγηση του φαρμάκου σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς άνω των 12 ετών που ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά [19,20].

Η χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη έχει χορηγηθεί σε λοιμώδη νοσήματα, όπως η ελονοσία και ο HIV, αλλά και σε ανοσολογικής αιτιολογίας, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Το φάρμακο είναι γνωστό ότι δρα μέσω της αναστολής των υποδοχέων των T- και των B- λεμφοκυττάρων, καθώς και των υποδοχέων των Toll-like receptors με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-1, η ιντερλευκίνη-6 και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων TNF-α. Επιπλέον, φαίνεται ότι δρα στην αναστολή της γλυκοζυλίωσης των υποδοχέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης-2, στη μετατροπή του πρώιμου ενδοσώματος σε όψιμο ενδόσωμα και στο σχηματισμό αυτοφαγοσώματος έναντι του ιού SARS-CoV 2 [19]. Ο US FDA στις 24 Απριλίου 2020 ενέκρινε τη χορήγηση του φαρμάκου για νοσηλευόμενους ασθενείς, ωστόσο ανακλήθηκε στις 15 Ιουνίου του ίδιου έτους λόγω αυξημένων καρδιαγγειακών επιπλοκών [21]. Επιπλέον, η θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη έχει ενοχοποιηθεί για επιταχυνόμενη θνησιμότητα ασθενών με νόσο COVID-19 [19].

Η λοπιναβίρη και η ριτοναβίρη αποτελούν 2 φάρμακα που έχουν χορηγηθεί για την αναστολή των ιικών πρωτεασών σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV [21]. Η ριτοναβίρη σε συνδυασμό με την νιρματρελβίρη αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος P450 3A και ενισχύει τη δραστηριότητα των αναστολέων των HIV πρωτεασών. Ο συνδυασμός αυτός κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία PAXLOVID. Η φαρμακευτική εταιρεία Pfizer, τον Νοέμβριο του 2021, παρουσίασε δεδομένα από μια μελέτη φάσης II/III που ανέδειξαν τη μείωση της θνησιμότητας και της νοσηλείας λόγω νόσου COVID-19 κατά 89% έπειτα από χορήγηση του εν λόγω συνδυασμού σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς σε σύγκριση με τη χορήγηση φαρμάκου placebo. Το συγκεκριμένο σκεύασμα, σχετικά με τον ιό SARS-CoV 2, δρα αναστέλλοντας την ιική 3CL πρωτεάση και κατ' επέκταση διακόπτει τον πολλαπλασιασμό του ιού. Τέλος, δεν οδηγεί στη δημιουργία νέων μεταλλάξεων [19]. Η αποτελεσματικότητα του ανωτέρω συνδυασμού επιβεβαιώθηκε και με μια μελέτη παρατήρησης ασθενών που διαγνώστηκαν με λοίμωξη από SARS-CoV 2 και υπήρχε ένδειξη χορήγησης του εν λόγω συνδυασμού, τη μελέτη EPIC-HR, που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ μεταξύ Ιανουαρίου και Ιουλίου 2022. Η μελέτη αυτή έδειξε κατά 44% λιγότερες νοσηλείες και θανάτους λόγω της νόσου COVID-19 στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό αυτό σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν τον έλαβαν [22].

Άλλοι αντιϊικοί παράγοντες που έχουν μελετηθεί για τη θεραπεία της νόσου COVID-19 περιλαμβάνουν:

- **Αρβιδόλη-Ουμιφenoβίρη:** Ο συνδυασμός αυτός δρα αναστέλλοντας τη σύνδεση της S πρωτεΐνης του ιού με τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II με αποτέλεσμα την αποτροπή την είσοδο του ιού στο κύτταρο στόχο. Ο συνδυασμός αυτός δρα έναντι της γρίπης τύπου A και B, της ηπατίτιδας B και C, του ιού Ebola, του πυρετού Lassa, του ιού Zika, του πολιοϊού και του ερπητοϊού 8. Τα αποτελέσματα των μελετών για την αποτελεσματικότητα, ωστόσο, του συνδυασμού αυτού είναι αμφιλεγόμενα.
- **Ιβερμεκτίνη:** Το φάρμακο αυτό δρα εμποδίζοντας τη συγκόλληση του ιού στο κύτταρο στόχο και αναστέλλοντας τη λειτουργία των πυρηνικών πρωτεϊνών-μεταφορέων α και β στον ιό. Η ουσία αυτή έχει δραστηριότητα έναντι των ιών της γρίπης τύπου A και B, του ιού HIV, του δάγγειου πυρετού, του κίτρινου πυρετού και

του ιού Zika. Παρ' όλα αυτά, οι μελέτες δεν έδειξαν καμιά αποτελεσματικότητα έναντι του SARS-CoV 2, όσον αφορά τη μείωση των νοσηλειών, της θνησιμότητας ή την ανάγκη για μηχανικό αερισμό του ασθενούς και δεν έλαβε έγκριση από τον FDA για τη χορήγηση του φαρμάκου.

- **Δαρουναβίρη:** Πρόκειται για έναν αναστολέα μιας κύριας πρωτεάσης του HIV και χορηγείται σε συνδυασμό με κομπισιστάτη για να αυξηθεί η θεραπευτική του αποτελεσματικότητα. Μελέτες, ωστόσο, δεν έδειξαν καμιά αποτελεσματικότητα καλύτερη από άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις, ενώ ακόμη έδειξαν και αύξηση της θνησιμότητας από τον ιό SARS-CoV 2.
- **Νελφίναβιρη:** Ο αναστολέας της πρωτεάσης του HIV δρα και στον ιό SARS-CoV 2 αναστέλλοντας την είσοδο του ιού στο κύτταρο-στόχος μέσω του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 και της διαμεμβρανικής πρωτεάσης της σερίνης 2. Μελέτες in vitro έδειξαν αυξημένη αποτελεσματικότητα έναντι του ιού, περιορίζοντας την εξάπλωση του στον οργανισμό και δίνοντας περαιτέρω χρόνο στο ανοσιακό σύστημα, ώστε να αναλάβει δράση.
- **Αταναζαβίρη:** Το φάρμακο αυτό δρα έναντι της πρωτεάσης 3CL του ιού. Μελέτες που έκαναν σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ του συνδυασμού υδροξυχλωροκίνης και αταναζαβίρης/ριτοναβίρης έναντι της υδροξυχλωροκίνης και λοπιναβίρης/ριτοναβίρης δεν έδειξε διαφορές όσον αφορά την έκβαση ή τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών και ο συνδυασμός με την αταναζαβίρη ήταν καλύτερα ανεκτός από τους ασθενείς με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- **Ριμπαβιρίνη:** Το φάρμακο αυτό δρα αναστέλλοντας την RNA πολυμεράση του ιού και έχει χρησιμοποιηθεί με χαμηλό κόστος και υψηλή αποτελεσματικότητα έναντι των ιών SARS-CoV και MERS-CoV. Σε μια πολυκεντρική μελέτη στο Χονγκ Κονγκ έγινε σύγκριση μεταξύ της χορήγησης λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (400/100)mg δις ημερησίως και ριμπαβιρίνης 400mg δις ημερησίως σε συνδυασμό με 3 δόσεις 8 εκατομμυρίων μονάδων ιντερφερόνης-1β για 14 ημέρες έναντι της χορήγησης μόνο λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (400/100)mg δις ημερησίως για 14 ημέρες. Ο συνδυασμός έδειξε μείωση της διάρκειας των συμπτωμάτων, των νοσηλειών και βελτίωση της συμπτωματολογίας σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νόσο COVID-19.
- **Φαβιπιραβίρη:** Η ουσία αυτή δρα αναστέλλοντας την RNA πολυμεράση και την ρεπλικάση του ιού με αποτέλεσμα να αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του. Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, όσον αφορά τη νοσηλεία και την ανάγκη για μηχανικό αερισμό παραμένουν αμφιλεγόμενα.
- **Μολνουπιραβίρη:** Το φάρμακο αυτό δρα αναστέλλοντας την RNA πολυμεράση και τον πολλαπλασιασμό του ιού μέσω ενός ενεργού μεταβολίτη του, του ριβανουσλ-5'-τριφωσφορικού. Μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση του κατά τα πρώτα στάδια της νόσου, πριν την είσοδο στο φλεγμονώδες στάδιο, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19. Ακόμη, μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα και το Ηνωμένο Βασίλειο ήταν η πρώτη χώρα που δόθηκε έγκριση για τη χορήγηση του σε ασθενείς με μέτρια νόσο COVID-19 και τουλάχιστον 1 παράγοντα κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο.
- **Απλιδίνη:** Πρόκειται για φάρμακο που είχε μελετηθεί αρχικά για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος και απορρίφθηκε 2 φορές από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, ενώ το 2017 εγκρίθηκε η χορήγηση του σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη στην Αυστραλία για τη θεραπεία του ανθεκτικού/υποτροπιάζοντος πολλαπλού

μυελώματος. Το φάρμακο αυτό δρα στον ευκαρυωτικό παράγοντα επιμήκυνσης 1A2 που υπερεκφράζεται στα νεοπλασματικά κύτταρα και είναι υπεύθυνος για την ενζυματική μεταφορά των αμινο-ακυλο-tRNAs στο ριβόσωμα με αποτέλεσμα την αναστολή του κυτταρικού κύκλου, της ανάπτυξης των κυττάρων και την πρόκληση της απόπτωσης μέσω διαφόρων μηχανισμών. Ο παράγοντας αυτός είναι σημαντικός επιπλέον για τον πολλαπλασιασμό και την εξάπλωση του ιού στα κύτταρα του οργανισμού. Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η τοξικότητα του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της νόσου COVID-19 έχουν ήδη περάσει από τη φάση I/II και των κλινικών μελετών και βρίσκεται στη φάση II/III αυτών [19].

- **Ζοτατιφίνη:** Παρουσιάζει παρόμοιο μηχανισμό δράσης με την απλιδίνη με τη διαφορά ότι δρα στον ευκαρυωτικό παράγοντα επιμήκυνσης 1A4. Το φάρμακο αυτό βρίσκεται υπό μελέτη για τη χορήγηση του σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 και πιο συγκεκριμένα στη φάση I/II [23].

Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί και μερικά μονοκλωνικά αντισώματα που βρίσκονται υπό ανάπτυξη και στοχεύουν στην πρωτεΐνη S του ιού ή στο μικροπεριβάλλον που ρυθμίζουν την τοπική φλεγμονώδη αντίδραση ως απάντηση στη λοίμωξη από τον ιό. Αυτά που έχουν εγκριθεί από τον FDA και δύναται να χρησιμοποιηθούν είναι 3: bamlanivimab, etesevimab και REGN-COV2. Τα πρώτα 2 δρουν έναντι της πρωτεΐνης S του ιού και το πρώτο, ενώ αρχικά είχε εγκριθεί ως μονοθεραπεία από τον FDA για τη θεραπεία από ήπιας μέχρι και σοβαρής νόσου COVID-19, στη συνέχεια, ωστόσο έγινε ανάκληση λόγω της υψηλής ανάπτυξης αντοχής έναντι του αντισώματος. Στις 9 Φεβρουαρίου 2021, ωστόσο, δόθηκε έγκριση από τον FDA για τη συνδυαστική θεραπεία με bamlanivimab και etesevimab για τη θεραπεία ασθενών με μέτρια νόσο COVID-19. Το τελευταίο φάρμακο περιλαμβάνει ένα συνδυασμό 2 μονοκλωνικών αντισωμάτων και πιο συγκεκριμένα των casirivimab και imdevimab. Και αυτό στοχεύει την πρωτεΐνη S του ιού και έχει λάβει έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία ήπιας έως μέτριας νόσου COVID-19 σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς τον Νοέμβριο του 2020 [20].

Μια άλλη κατηγορία που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου COVID-19 και στοχεύει στον καταρράκτη φλεγμονωδών κυτταροκινών και στην επακόλουθη πολυοργανική ανεπάρκεια είναι οι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες. Σε αυτούς περιλαμβάνονται τα κορτικοστεροειδή και πιο συγκεκριμένα η δεξαμεθαζόνη, η κολχικίνη, το Tocilizumab που αποτελεί ένα ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντισώμα που αναστέλλει τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 και το Baricitinib που αποτελεί έναν ανασυνδυασμένο ανοσορυθμιστικό παράγοντα και ανήκει στους αναστολείς των JAK κινασών [19].

Η δεξαμεθαζόνη είναι ένα κορτικοστεροειδές με αντιφλεγμονώδη δράση που χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 που βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό ή λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία σε υψηλή παροχή. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα κορτικοστεροειδή έχουν συνδεθεί με μικρότερη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας. Στη σοβαρή νόσο COVID-19, η δεξαμεθαζόνη μειώνει τον κίνδυνο για περαιτέρω εξέλιξη της νόσου, ωστόσο, δεν μειώνεται η πιθανότητα σοβαρών επιπλοκών. Σύμφωνα με τις οδηγίες του CDC, χορηγείται σε δόση 6mg ημερησίως είτε ενδοφλέβια είτε per os για 10 ημέρες, ενώ σε περίπτωση έλλειψης της μπορεί να αντικατασταθεί από άλλο κορτικοστεροειδές σε ισοδύναμη δοσολογία [24].

Η κολχικίνη έχει χορηγηθεί στη θεραπεία διαφόρων καρδιαγγειακών νοσημάτων και ιδιαίτερα αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων. Έχει δείχθει ότι ο ιός SARS-CoV 2 ενεργοποιεί το φλεγμονόσωμα με επακόλουθο τον καταρράκτη κυτταροκινών που παρατηρείται με την αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών και ιδιαίτερα της ιντερλευκίνης 1-β και της

ιντερλευκίνης 6. Στόχος της κολχικίνης είναι η διακοπή της ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος [19].

Το Tocilizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που δρα στον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 και έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας [19]. Ανάμεσα στις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα κατά την ενεργοποίησή τους είναι και η ιντερλευκίνη-6. Η υπερενεργοποίηση αυτής μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη διαφόρων οργάνων. Ο FDA έδωσε την έγκριση για τη χορήγηση του φαρμάκου αυτού σε ασθενείς με νόσο COVID-19 με σκοπό την αντιμετώπιση του καταρράκτη κυτταροκινών. Το CDC προτείνει τη χορήγηση Tocilizumab σε μια μεμονωμένη δόση 8 mg/kg ( μέγιστη δόση 800 mg) σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη για 10 ημέρες σε ασθενείς με ταχεία επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης λόγω της νόσου [24]. Επιπλέον, το φάρμακο ανάμεσα στα οφέλη του παρουσιάζει υποχώρηση των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια οφειλόμενη στη νόσο COVID-19 και οφέλη στις αναμενόμενες πνευμονικές βλάβες και τη βελτίωση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο. Αντιθέτως, έχει συνδεθεί με υπερλοιμώξεις, παροδική επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας και παρατεταμένη νοσηλεία των ασθενών και γ' αυτό ο NIH προτείνει να μη χορηγείται το φάρμακο παρά μόνο σε ασθενείς που χρήζουν νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας [19].

Το Baricitinib είναι ένας ανασυνδυασμένος ανοσορυθμιστής που δρα ως αναστολέας των JAK κινασών. Πιο συγκεκριμένα, το φάρμακο αυτό δρα με υψηλή συγγένεια στην σχετιζόμενη με την πρωτεΐνη AP2 (Adaptor Protein 2) πρωτεϊνική κινάση 1, η οποία συνδέεται με την κλαθρίνη που φωσφορυλιώνει τη μέση υπομονάδα της AP2 παίζοντας σημαντικό ρόλο στην ενδοκύττωση. Η καταστολή της μειώνει την αναπαραγωγική ικανότητα μεγάλου αριθμού ιών. Επομένως, το baricitinib έχει τόσο αντιικές, όσο και αντιφλεγμονώδεις δράσεις στους ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV 2. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ταχεία επιδείνωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας είτε χρειάζονται οξυγονοθεραπεία με high-flow oxygen ή μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό με συνοδούς αυξημένους δείκτες φλεγμονής προτείνεται η χορήγηση Baricitinib ή Tocilizumab σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή/και ρεμτεσιβίρη. Μια μετα-ανάλυση από κλινικές μελέτες έδειξε ότι το Baricitinib μείωσε την ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό, νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ή την εξέλιξη σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων, αλλά δε μείωσε το χρόνο νοσηλείας των ασθενών με νόσο COVID-19 [24]. Επιπλέον, το Baricitinib έχει συνδεθεί με την αναζωπύρωση λανθανουσών λοιμώξεων κυρίως από ερπητοϊούς, καθώς και με μυελοκαταστολή, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε λευκοπενία, αναιμία και θρομβοπενία. Επειδή η νόσος COVID-19 μπορεί να προκαλέσει λεμφοπενία, το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ουδετεροπενία, λεμφοπενία, αναιμία και θρομβοπενία, ενώ θα πρέπει να παρακολοθούνται με τακτικό εργαστηριακό έλεγχο. Η προτεινόμενη δοσολογία είναι 2mg Baricitinib ημερησίως από του στόματος σε συνδυασμό με αντιική θεραπεία για 10-14 ημέρες [19].

Άλλα υπό μελέτη μονοκλωνικά αντισώματα έναντι φλεγμονωδών κυτταροκινών αποτελούν το Anakinra που είναι μονοκλωνικό αντίσωμα υπό μελέτη έναντι της ιντερλευκίνης-1β και έχει συνδεθεί με μείωση των αναγκών για επεμβατικό μηχανικό αερισμό, νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και της θνησιμότητας, το secukinumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης 17 που δε μείωσε, ωστόσο, την ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό και τη θνησιμότητα των ασθενών παρά την κλινική βελτίωση και τη μείωση των δεικτών φλεγμονής σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 και τους αναστολείς του GM-

CSF (granulocyte–macrophage colony-stimulating factor) που έχουν δείξει βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19, αλλά δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμη η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους [24].

Επιπλέον, στη νόσο COVID-19 λόγω της ενεργοποίησης φλεγμονωδών και θρομβογόνων κυτταροκινών σε συνδυασμό με τη διάχυτη φλεγμονή του ενδοθηλίου σε ολόκληρο τον οργανισμό, έχει παρατηρηθεί αυξημένος αριθμός μικρο- και μακροθρομβώσεων στην αρτηριακή και στη φλεβική κυκλοφορία του οργανισμού που μπορεί να οδηγήσει σε πολυοργανική βλάβη. Η χορήγηση ηπαρίνης σε θεραπευτική δόση έναντι της προφυλακτικής σε μη βαριά νοσούντες ασθενείς από νόσο COVID-19 έχει δείξει ότι οδηγεί σε μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης ή και εξόδου από το νοσοκομείο με μικρότερο αριθμό καρδιαγγειακών και αναπνευστικών επιπλοκών. Το CDC προτείνει τη μη χορήγηση προφυλακτικής ή θεραπευτικής δόσης ηπαρίνης σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς, ενώ σε νοσηλευόμενους μη εγκύους ασθενείς προτείνεται η χορήγηση ηπαρίνης σε προφυλακτική δοσολογία [24].

Μια εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει τη μετάγγιση με πλάσμα από υγιή ασθενή που έχει αναρρώσει από τη νόσο COVID-19 τουλάχιστον 14 ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων σε ασθενή που πάσχει από σοβαρή νόσο. Η μέθοδος περιλαμβάνει την αιμοληψία από τον δότη, την πλάσμαφαίρεση και στη συνέχεια τον έλεγχο για την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι του ιού σε τίτλο  $\geq 160$ . Στη συνέχεια, ακολουθεί έλεγχος συμβατότητας σύμφωνα με τις ομάδες αίματος ABO και τη μετάγγιση του συμβατού πλάσματος στον νοσούντα ασθενή. Το πλάσμα ασκεί τις θεραπευτικές του δράσεις, τόσο μέσω των εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του ίδιου του ιού, όσο και μέσω της αναστολής διαφόρων μονοπατιών, όπως την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, τη φαγοκυττάρωση και την μεσολαβούμενη από αντισώματα κυτταροτοξικότητα. Το πλάσμα περιέχει φυσικά αντισώματα, αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και παράγοντες πήξης. Μελέτες έδειξαν ότι η διενέργεια της διαδικασίας αυτής εντός 3 ημερών από την εισαγωγή του ασθενούς με λοίμωξη από SARS-CoV 2 στο νοσοκομείο οδηγεί σε μειωμένη θνησιμότητα, ωστόσο τα δεδομένα με μικρή βεβαιότητα δείχνουν τη μείωση του μηχανικού αερισμού, τη γρήγορη εξουδετέρωση του ιού και την απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνεται η απουσία συμβατών δοτών [24]. Η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε ιογενείς λοιμώξεις, όπως ο H1N1, ο ιός Ebola, ο ιός του Δυτικού Νείλου και στους κορωνοϊούς SARS-CoV και MERS-CoV [19].

Τέλος, άλλες υπό μελέτη μέθοδοι που δεν έχουν ακόμη εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19 περιλαμβάνουν τη χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης από πλάσμα υγιών ασθενών, τη μεταμόσχευση μεσεγχυματικών κυττάρων και τη μεταμόσχευση φυσικών κυττάρων-φονέων και λεμφοκυττάρων [24].

#### **g. Εμβολιασμός έναντι του ιού SARS-CoV 2**

Η πανδημία που οφείλεται στη νόσο COVID-19 και ο κίνδυνος για πανδημίες στα επόμενα χρόνια από άλλα στελέχη κορωνοϊού οδήγησε στην ανάγκη για την ανάπτυξη εμβολίων που προσφέρουν επαρκή ανοσία στο γενικό πληθυσμό [25].

Τον Ιούλιο του 2022, περισσότερα από 360 εμβόλια κατά του ιού SARS-CoV 2 βρίσκονταν υπό σχεδιασμό σε διαφορετικά στάδια και περίπου 160 είναι διαθέσιμα για περαιτέρω χρήση. Τα εμβόλια που είναι εγκεκριμένα προς χρήση και χορηγούνται στην καθημερινή πράξη είναι 9 συνολικά και μπορούν να χωριστούν σε 3 κατηγορίες [25].

Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τα εμβόλια που στηρίζουν την αντιγονικότητα τους σε συγκεκριμένη πρωτεΐνη του ιού, όπως τα εμβόλια που περιλαμβάνουν ζώντα εξασθενημένο ιό και τα εμβόλια που περιλαμβάνουν συγκεκριμένες υπομονάδες του ιού. Μέχρι στιγμής υπάρχουν 3 εμβόλια που περιέχουν ζώντα εξασθενημένο ιό και έχουν εγκριθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας: το BBIBP-CoV που αναπτύχθηκε από την εταιρεία Sinopharm στην Κίνα, το CoronaVac που αναπτύχθηκε από την εταιρεία Sinovac στην Κίνα και το BBV152, γνωστό και ως Conaxin, που εγκρίθηκε για επείγουσα χορήγηση στην Ινδία. Τα εμβόλια αυτά μπορούν να προκαλέσουν μια μεγαλύτερη ποικιλία ανοσολογικών αντιδράσεων σε σύγκριση με τα υπόλοιπα εμβόλια, καθώς χρησιμοποιούν ολόκληρο τον ιό ως αντιγόνο [25].

Τα εμβόλια που περιέχουν συγκεκριμένη υπομονάδα του ιού βρίσκονται ακόμη σε διάφορα στάδια των κλινικών μελετών και περιλαμβάνουν τα εμβόλια που βασίζουν την αντιγονικότητα τους σε συγκεκριμένη πρωτεΐνη του ιού και τα εμβόλια που περιέχουν μόρια που μοιάζουν δομικά με τον ιό. Στα εμβόλια που βασίζουν την αντιγονικότητα τους σε συγκεκριμένη πρωτεΐνη του ιού, το μόνο που έχει εγκριθεί προς χορήγηση είναι το NVX-CoV2373 που κατασκευάστηκε από την εταιρεία Novavax στις ΗΠΑ και περιέχει την πρωτεΐνη S-2P του ιού [25]. Το εμβόλιο αυτό αναπτύχθηκε από τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος του εντόμου *Sporoptera frugiperda* Sf9 και θεωρείται ασφαλές και με υψηλή ανοσογόνο δύναμη παράγοντας υψηλό τίτλο εξουδετερικών αντισωμάτων. Στη φάση 3 των κλινικών μελετών καταγράφηκαν ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες καθιστώντας το εμβόλιο ασφαλές προς χορήγηση [26].

Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει τα εμβόλια που βασίζουν την αντιγονικότητα τους στο γενετικό υλικό του ιού, όπως τα DNA εμβόλια, τα mRNA εμβόλια και τα εμβόλια που μεταφέρονται από ιούς – φορείς [25].

Τα DNA εμβόλια χορηγούνται μέσω του δέρματος και θεωρούνται φθηνά, γρήγορα και διαθέσιμα για μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού. Τα εμβόλια αυτά χορηγούνται στον ξενιστή μέσω συγκεκριμένων οχημάτων, όπως τα πλασμίδια των βακτηρίων και το γενετικό υλικό που κωδικοποιεί το αντιγόνο-στόχος θα πρέπει να μεταφερθεί στον πυρήνα του κυττάρου, όπου εκεί γίνεται η μεταγραφή σε mRNA και στη συνέχεια μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα προς μετάφραση και έκφραση του αντιγόνου-στόχου. Τα αντιγόνα αυτά παρουσιάζονται από τα μόρια του μείζονος σύμπλεγματος ιστοσυμβατότητας τύπου I και II στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους μεταφέρονται στους λεμφαδένες προς παρουσίαση στα CD4 και CD8 T-λεμφοκύτταρα, ενώ η έκκριση του αντιγόνου-στόχου μπορεί να διεγείρει και τα παρθένα B-λεμφοκύτταρα. Τα DNA εμβόλια χρειάζονται υψηλότερη δόση ή συχνότερες χορηγήσεις σε σύγκριση με τις υπόλοιπες κατηγορίες λόγω της χαμηλής ανοσογόνου ικανότητας τους. Το πρώτο DNA εμβόλιο χορηγήθηκε από την εταιρεία Zydus-Cadila, το ZyCoV-D στην Ινδία σε 3 δόσεις [26].

Τα εμβόλια που βασίζονται σε ιούς-φορείς εγκρίθηκαν πριν την ολοκλήρωση της φάσης 3 των κλινικών μελετών και περιλαμβάνουν: ένα βασιζόμενο στον αδενοϊό τύπου 5, το Ad5-nCoV που αναπτύχθηκε από την εταιρεία Can Sino στην Κίνα, το Gam-COVID-Vac/Sputnik V που αναπτύχθηκε από το Gamaleya Ινστιτούτο έρευνας στη Ρωσία, ένα βασιζόμενο στον αδενοϊό του χιμπατζή και αναπτύχθηκε από την εταιρεία Oxford/Astra Zeneca, το ChAdOx-nCoV-19 και το Ad26. COV2.S (εμβόλιο Janssen's) που βασίζεται στον αδενοϊό τύπου 26 [26]. Επιπλέον, στην κατηγορία αυτή ανήκουν και τα εμβόλια που παρασκευάστηκαν από τις εταιρείες Astra Zeneca στην Οξφόρδη και Johnson and Johnson στις ΗΠΑ [25]. Αρκετές χώρες της Ευρώπης απέσυραν το εμβόλιο της Astra Zeneca, καθώς συσχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά



αιμορραγιών, θρομβοπενίας, αρτηριακών και φλεβικών θρομβώσεων μερικές ημέρες ή ακόμη και εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό [27].

Τα mRNA εμβόλια, επίσης, πήραν την έγκριση για χορήγηση σε επείγουσα κατάσταση πριν από οποιαδήποτε άλλη κατηγορία εμβολίων και έγιναν ευρέως γνωστά και διαθέσιμα. Αυτά περιλαμβάνουν τη σταθερή πρωτεΐνη S μαζί με τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη-τομέα. Σε αντίθεση με τα DNA εμβόλια, μεταφέρονται άμεσα στο κυτταρόπλασμα, όπου στη συνέχεια το mRNA στο κυτοσόλιο μεταφράζεται στην πρωτεΐνη S, η οποία συντίθεται από τα ριβοσώματα. Στη συνέχεια, η πρωτεΐνη S παρουσιάζεται σε όλες τις κυτταρικές μεμβράνες ή εκκρίνεται στον εξωκυττάριο χώρο και αναγνωρίζεται από τον υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων για την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων για την πρωτεΐνη S. Επιπλέον, το αντιγόνο της πρωτεΐνης S συντίθεται στο εσωτερικό του κυττάρου ή μεταφέρεται μέσω της ενδοκυττώσης και συνδέεται με τα μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τύπου II για να παρουσιαστούν στα Τ λεμφοκύτταρα προκειμένου να προκληθεί ανοσία, κυρίως από τα CD4 λεμφοκύτταρα. Ακόμη, τα υδρολυμένα S πεπτίδια από το πρωτεάσωμα συνδέονται με τα μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τύπου I και μεταφέρονται στην κυτταρική επιφάνεια για να παρουσιαστούν στα CD8 λεμφοκύτταρα. Μέχρι στιγμής, έχουν εγκριθεί 2 mRNA εμβόλια προς χορήγηση, το mRNA-1273 που κατασκευάστηκε από την εταιρεία Moderna και το BNT162b2 που κατασκευάστηκε από την εταιρεία Pfizer/BioNTech [26]. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες, έχουν καταγραφεί σπάνια περιστατικά μυοπερικαρδίτιδας, κυρίως σε ενηλίκους νέους άντρες [28].

Η Τρίτη κατηγορία εμβολίων περιλαμβάνει τα εμβόλια που βασίζουν την αντιγονικότητα τους τόσο σε πρωτεΐνες του ιού, όσο και σε στοιχεία του γενετικού υλικού του ιού, μιμούμενα τον ζώντα εξασθενημένο ιό. Τα εμβόλια αυτά μπορούν να μιμηθούν τη φυσική ανοσία έναντι του ιού και μέχρι στιγμής 2 έχουν εγκριθεί για κλινικές μελέτες τον Αύγουστο του 2022 [25].

#### **h. Μεταλλάξεις του ιού**

Είναι γνωστό πώς ο ιός έχει την τάση να εξελίσσεται σε 1100-3000 διαφορετικές εκδοχές το χρόνο, γεγονός που σημαίνει ότι ο ιός δημιουργεί μια νέα εκδοχή του κάθε 11 ημέρες. Μερικές μεταλλάξεις δεν έχουν καμιά απολύτως σημασία, ενώ άλλες οδηγούν σε νέες αυξημένου κινδύνου μεταλλάξεις. Στα τέλη του 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ταξινόμησε τις μεταλλάξεις σε 2 κατηγορίες: Variants of Interest (VOI), δηλαδή Μεταλλάξεις Αυξημένου Ενδιαφέροντος και Variants of Concern (VOC), δηλαδή Μεταλλάξεις που δημιουργούν ανησυχία. Οι VOI περιλαμβάνουν μεταλλάξεις που οδηγούν σε μεταβολές στην πρόσδεση στον υποδοχέα, μείωση της δραστηριότητας των φαρμάκων, μείωση της ικανότητας εξουδετέρωσης των αντισωμάτων και πιθανόν σε αυξημένη μεταδοτικότητα του ιού και σοβαρότητα της νόσου. Αντιθέτως, οι VOC οδηγούν αποδεδειγμένα σε αυξημένη μεταδοτικότητα του ιού, σοβαρότητα της νόσου, πολύ μειωμένη ικανότητα εξουδετέρωσης από τα αντισώματα και μειωμένη αποτελεσματικότητα εκ μέρους της θεραπείας και των εμβολίων [27]. Υπάρχει και μια Τρίτη κατηγορία μεταλλάξεων, οι Variants Under Monitoring (VUM) που περιλαμβάνει μεταλλάξεις που απαιτούν περαιτέρω παρακολούθηση σχετικά με τις συνέπειες που αυτές που προκαλούν φαινοτυπικά ή επιδημιολογικά στο γενικό πληθυσμό προκειμένου να καταταγούν σε μια από τις άλλες 2 κατηγορίες. Οι μεταλλάξεις έχουν ονομαστεί με τη σειρά, λαμβάνοντας η καθεμία, ένα γράμμα από το ελληνικό αλφάβητο [29].

Οι κυρίαρχες VOC περιλαμβάνουν: την Άλφα που παρατηρήθηκε για πρώτη φορά τον Δεκέμβριο του 2020 στο Ηνωμένο Βασίλειο και πέραν της αυξημένης μεταδοτικότητας και σοβαρότητας της νόσου, οδήγησε και σε μια αυξημένη θνησιμότητα, τη Βήτα που

παρατηρήθηκε πρώτη φορά στη Νότια Αφρική το Δεκέμβριο του 2020, τη Γάμμα που παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στη Βραζιλία τον Ιανουάριο του 2021, τη Δέλτα που παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στην Ινδία το Μάιο του 2021 και ευθύνεται για μεγάλο αριθμό περιστατικών νόσου COVID-19 παγκοσμίως, την Έψιλον που παρατηρήθηκε πρώτη φορά στην Καλιφόρνια τον Ιούλιο του 2021 και την Όμικρον που αποτελεί την επικρατέστερη μέχρι και σήμερα που παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το Νοέμβριο του 2021 στην Νότια Αφρική [27,29]. Η Βήτα, η Γάμμα, η Δέλτα και η Έψιλον μετάλλαξη πέραν των υπολοίπων ευθύνονται και για μείωση της ικανότητας εξουδετέρωσης εκ μέρους των αντισωμάτων, ενώ η Όμικρον ευθύνεται για αυξημένο κίνδυνο επαναλοίμωξης και επιπλέον, η κατάργηση του γονιδίου S σε αυτήν μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία διάγνωσης μέσω του μοριακού ελέγχου με PCR [27].

Οι κυριότερες VOI περιλαμβάνουν: την Ήτα που παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Νιγηρία το Δεκέμβριο του 2020, τη Γιώτα που παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το Νοέμβριο του 2020 στις ΗΠΑ, την Κάππα που παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στην Ινδία το Δεκέμβριο του 2020, τη Λάμδα που παρατηρήθηκε στο Περού τον Αύγουστο του 2020, την Μι που παρατηρήθηκε στην Κολομβία τον Ιανουάριο του 2021 και τη Θήτα που παρατηρήθηκε στις Φιλιππίνες τον Ιανουάριο του 2021 [27].

Η πιο πρόσφατη μετάλλαξη του ιού είναι η Eris και αποτελεί παραλλαγή της Όμικρον. Αυτή ανακοινώθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στις 17 Φεβρουαρίου 2023 και τότε θεωρούνταν VUM. Ωστόσο, μέσα στους επόμενους και κυρίως τους καλοκαιρινούς μήνες στο βόρειο ημισφαίριο παρουσίασε σταδιακή αύξηση των κρουσμάτων, ενώ από τις 19 Αυγούστου 2023, ανάμεσα στα πιο συχνά αίτια νόσου COVID-19 αποτέλεσε και η Eris. Από τις 18 Αυγούστου 2023, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και το CDC κατέταξαν τη μετάλλαξη αυτή ως VOI με μέτρια αύξηση των νοσηλειών και των θανάτων οφειλόμενων στη νόσο COVID-19, ενώ προβλέπεται ότι θα αποτελέσει την επικρατέστερη μετάλλαξη μέσα στους επόμενους μήνες [30].

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και των εμβολίων έναντι των μεταλλάξεων, υπάρχει ανησυχία ότι μερικά μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του ιού μπορεί να χάσουν την ικανότητά τους για εξουδετέρωση, εφόσον προκύψουν μεταβολές στα μόρια – στόχους. Στην περίπτωση αυτή, μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικές μέθοδοι θεραπείας, όπως η ρεμντεσιβίρη, η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, η δεξαμεθαζόνη και τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι συγκεκριμένων κυτταροκινών. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των εμβολίων, αυτά τη διατηρούν το ίδιο έναντι της μετάλλαξης Άλφα, ωστόσο αυτή μειώνεται έναντι της Βήτα, της Δέλτα και της Όμικρον. Παρ' όλα αυτά, ο μαζικός εμβολιασμός του πληθυσμού έχει μειώσει τη σοβαρότητα της νόσου και τις ανάγκες για νοσηλεία, ενώ η αναμνηστική δόση με mRNA εμβόλιο έχει δειχθεί ότι διατηρεί την αποτελεσματικότητα έναντι της Όμικρον μετάλλαξης παρόλο που η αποτελεσματικότητα αυτή σταδιακά εξασθενεί με την πάροδο του χρόνου. Η Βήτα και η Όμικρον έχουν μεγάλη ικανότητα ανοσιακής διαφυγής, παρ' όλα αυτά η Όμικρον μετάλλαξη είναι η επικρατέστερη λόγω της μεγαλύτερης μεταδοτικότητας της. Για το λόγο αυτό, η ειδική ομάδα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας πρότεινε την ανάπτυξη μονοδύναμων και πολυδύναμων εμβολίων έναντι μιας συγκεκριμένης ή πολλών μεταλλάξεων του ιού SARS-CoV 2. Ήδη αρκετές εταιρείες έχουν αναλάβει τη διαδικασία αυτή, όπως για παράδειγμα η Pfizer N Biotech που έχει κατασκευάσει τόσο μονοδύναμα εμβόλια έναντι της Άλφα, της Βήτα και της Δέλτα μετάλλαξης, όσο και πολυδύναμα έναντι των Άλφα/Δέλτα και Άλφα/Όμικρον μεταλλάξεων, των οποίων η αναμνηστική δόση και κυρίως η δόση για τη Βήτα δείχνει

μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι της Όμικρον μετάλλαξης σε σύγκριση με το πρώτο εμβόλιο που είχε αναπτυχθεί [29]. Όσον αφορά την Eris, αυτή φαίνεται ότι παρουσιάζει αρκετά φαινόμενα διαφυγής, ωστόσο, υπάρχει ελπίδα ότι τα αναθεωρημένα εμβόλια που περιλαμβάνουν αναμνηστική δόση έναντι της υποπαράλλαξης Kraken της μετάλλαξης Όμικρον, θα προσφέρουν ένα βαθμό προστασίας έναντι της Eris, με την προϋπόθεση ότι θα λάβουν έγκριση για χορήγηση μέχρι το τέλος του 2023 [30].

Τέλος, όσον αφορά το διαγνωστικό έλεγχο για λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV 2, θα πρέπει τα διαγνωστικά εργαστήρια που διενεργούν μοριακούς ελέγχους με PCR να είναι ενήμερα για τις μεταλλάξεις που κυκλοφορούν στην περιοχή την εκάστοτε χρονική στιγμή, ώστε να χρησιμοποιούν το κατάλληλο kit που ανιχνεύει συγκεκριμένα τμήματα του ιού βάσει των μεταλλάξεων, για να αποφευχθούν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα [29].

#### **i. Πρόληψη της νόσου COVID-19**

Για την πρόληψη της μετάδοσης του ιού SARS-CoV 2, η κυριότερη οδηγία που έχει δοθεί τόσο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, όσο και από το CDC είναι η χρήση μάσκας σε όλους τους χώρους, τόσο στους εξωτερικούς, όσο και στους εσωτερικούς [31]. Υπάρχουν μελέτες και μετα-αναλύσεις που έδειξαν ότι η χρήση μάσκας μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού και νόσησης από νόσο COVID-19, ενώ δεν υπήρξε διαφορά ανάμεσα στη χρήση απλής χειρουργικής μάσκας και μάσκας N95, όσον αφορά το βαθμό προστασίας έναντι του ιού [32,33].

Άλλες στρατηγικές πρόληψης της μετάδοσης του ιού περιλαμβάνουν το μαζικό εμβολιασμό του πληθυσμού, τον καλό αερισμό των εσωτερικών χώρων με το άνοιγμα των παραθύρων, την αποφυγή συνωστισμού, την ιχνηλάτηση επαφών μεταξύ ενός αρχικού κρούσματος και των πρόσφατων επαφών με άλλα άτομα και τη χρήση προστατευτικού εξοπλισμού στους φορείς υγείας, συμπεριλαμβανομένης της προστασίας των ματιών [34].

Τέλος, ένα ακόμη μέτρο που έλαβαν αρκετές χώρες παγκοσμίως ήταν το μέτρο του lockdown. Πιο συγκεκριμένα, οι κυβερνήσεις επέβαλαν κλείσιμο των σχολείων και τηλεκαίδηση των μαθητών από το σπίτι, κλείσιμο επιχειρήσεων, όπως κέντρων εστίασης, κέντρων διασκέδασης, κινηματογράφων, θεάτρων και γυμναστηρίων και την τηλεργασία από το σπίτι στους φορείς, όπου υπήρχε αυτή η δυνατότητα [35]. Σημασία για την επιτυχία του μέτρου αυτού, όπως αποδείχτηκε από τον Bodas και την ομάδα του [35], έχει και η συμμόρφωση του εκάστοτε πληθυσμού στα μέτρα που επέβαλαν οι αντίστοιχες κυβερνήσεις. Όσον αφορά την επιτυχία του μέτρου αυτού, οι Vincenzo Alfano και Salvatore Ercolano [36], απέδειξαν ότι οι χώρες που το εφάρμοσαν την άνοιξη του 2020 είχαν πράγματι μικρότερο αριθμό νέων κρουσμάτων σε σύγκριση με τις χώρες που δεν προχώρησαν σε αυτό.

## **2. ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ**

### **a. Ο μύκητας Candida και τα στελέχη του**

Περίπου 400 μύκητες, ανάμεσα στους 1-1,5 εκατομμύριο παγκοσμίως, έχουν καταγραφεί ότι προκαλούν λοίμωξη στον ανθρώπινο οργανισμό. Αυτοί φαίνεται ότι προκαλούν περίπου 1 δισεκατομμύριο λοιμώξεων ετησίως σε όλο τον κόσμο και περίπου 1,6 εκατομμύρια θανάτους. Η Candida είναι ο παθογόνος μύκητας που έχει ενοχοποιηθεί για τη μεγαλύτερη νοσηρότητα και τους περισσότερους θανάτους. Η Candida Albicans είναι το κυριότερο στέλεχος που αποτελεί μέρος του ανθρώπινου μικροβιώματος, αποικίζοντας ασυμπτωματικά διάφορα εσωτερικά όργανα του οργανισμού, όπως το γαστρεντερικό σωλήνα, το ουροποιογεννητικό σύστημα και το δέρμα υγιών ανθρώπων. Κάτω από διάφορες

καταστάσεις, όπως αλλαγές στην ανοσιακή κατάσταση του οργανισμού, stress και αλλαγές στη μικροβιακή χλωρίδα του οργανισμού μπορεί να οδηγήσουν σε υπερανάπτυξη της *Candida Albicans* και σε πληθώρα λοιμώξεων από επιφανειακές του δέρματος μέχρι και εν τω βάθει μέσω αιματογενούς διασποράς. Η παθογόνος δράση του εν λόγω στελέχους αποδίδεται στην ικανότητα της *C. Albicans* να παράγει βιομεμβράνες (biofilm), δηλαδή συσσωματώματα κυττάρων περιβαλλόμενα από εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και οι βιομεμβράνες αυτές αναπτύσσονται στην επιφάνεια τόσο ξένων σωμάτων, όπως κεντρικών αγγειακών καθετήρων, βηματοδοτών και προσθετικών αρθρώσεων, όσο και στην επιφάνεια υγιούς επιθηλίου [37].

Η *Candida Albicans* αναπτύσσεται σε συγκεκριμένες μορφές και πιο συγκεκριμένα σε βλαστοσπόρια, υφές και ψευδοϋφές. Το κυτταρικό τοίχωμα αποτελείται από γλυκάνη, χιτίνη και πρωτεΐνες. Ο ρόλος του είναι η προστασία του κυττάρου από αντίξοες συνθήκες του περιβάλλοντος, όπως αλλαγές στην ωσμωτικότητα, αφυδάτωση, μεταβολές στη θερμοκρασία, καθώς και η προστασία από τα κύτταρα της ανοσίας του ξενιστή. Ακόμη, η επικοινωνία με το εξωτερικό περιβάλλον γίνεται μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, η οποία αποτελείται από στερόλες, οι οποίες της προσφέρουν σταθερότητα, ακαμψία και αντοχή σε αντίξοες συνθήκες. Τέλος, ο μύκητας χρησιμοποιεί τη γλυκόζη ως κύριο καύσιμο για το μεταβολισμό της.

Η παθογόνος δράση της *Candida Albicans* οφείλεται κάτω από μεταβολές του περιβάλλοντος στη μετατροπή της από βλαστοσπόρια σε υφές με μεταβατική μορφή τις ψευδοϋφές. Οι υφές είναι διηθητικές και με αυτή τη μορφή εισέρχονται στα κύτταρα του ξενιστή μέσω ενεργού διείσδυσης και ενδοκυττάρωσης. Η προκαλούμενη ενδοκυττάρωση προκαλείται από τη διείσδυση των υφών και εξαρτάται από την ανοσιακή κατάσταση του ξενιστή, ενώ η ενεργός ενδοκυττάρωση εξαρτάται από τη δραστηριότητα του ίδιου του μύκητα. Έχει δειχθεί ότι μια τοξίνη που παράγεται από τις υφές, η καντινταλυσίνη είναι υπεύθυνη για την παθογόνο δράση του εν λόγω μύκητα. Η καντινταλυσίνη καταστρέφει την επιθηλιακή μεμβράνη μέσω της προσκόλλησης, των παρεμβολών και της δημιουργίας πόρων με αποτέλεσμα την εξασθένιση των περιεχομένων του κυτταροπλάσματος και θεωρείται ότι είναι υπεύθυνη για τις συστηματικές λοιμώξεις και το θάνατο που προκαλούνται από την *Candida Albicans*.

Ο σχηματισμός biofilms, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ευθύνεται για την παθογόνο δράση της *Candida Albicans*. Καθώς ο μύκητας μετατρέπεται από τα βλαστοσπόρια σε υφές, η βιομεμβράνη του αποτελείται από κύτταρα μορφολογικά διαφορετικά μεταξύ τους. Ο σχηματισμός της βιομεμβράνης προκαλείται σε διάφορες φάσεις. Κατά την πρώτη φάση, μεμονωμένα κύτταρα αναπτύσσονται πάνω στο εκάστοτε υπόστρωμα δημιουργώντας της βασική στιβάδα της βιομεμβράνης. Στη συνέχεια, ακολουθεί η φάση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, όπου τα κύτταρα αναπτύσσονται σε νηματώδεις υφές και η φάση αυτή αποτελεί την αρχή του σχηματισμού της βιομεμβράνης. Ακολουθεί η φάση της ωρίμανσης με το σχηματισμό της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από πολυσακχαρίτες και ολοκληρώνεται με την τελευταία φάση, όπου τα κύτταρα που δεν προσκολλώνται απομακρύνονται και με αυτό τον τρόπο αυξάνεται η πιθανότητα για το σχηματισμό νέων βιομεμβρανών και τη διασπορά του μύκητα στους ιστούς.

Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία αποτελείται από πολυσακχαρίτες, εξωκυττάρια πολυμερή και εξωκυττάρια DNA. Το εξωκυττάρια DNA παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόσδεση της βιομεμβράνης στο υπόστρωμα της, ενώ από τους πολυσακχαρίτες σημαντικό ρόλο παίζουν οι 1,3-β-γλυκάνες που προσφέρουν αντοχή των βιομεμβρανών στα αντιμυκητιασικά φάρμακα μέσω της αποφυγής της επαφής τους με τα κύτταρα στόχο. Τέλος, η βιομεμβράνη

αποκτά πολυκυτταρικές ιδιότητες προσφέροντας στα κύτταρα θρεπτικά συστατικά, νερό και αέρα.

Τέλος, παρούσα στην *Candida Albicans* είναι και η έκκριση υδρολυτικών ενζύμων. Τα ένζυμα αυτά προσφέρουν τις παθογόνες ικανότητες του μύκητα, όπως την προσκόλληση στους ιστούς και στη ρήξη της μεμβράνης των κυττάρων του ξενιστή. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατή τόσο η διείσδυση στις μεμβράνες των βλεννογόνων και των αιμοφόρων αγγείων, όσο και η αποφυγή των κυττάρων του ξενιστή. Τα κυριότερα υδρολυτικά ένζυμα της *C. Albicans* είναι η SAP (secreted aspartyl protease), η φωσφολιπάση και η αιμολυσίνη [38].

Άλλα στελέχη *Candida* που ευθύνονται για λοιμώξεις στον άνθρωπο αποτελούν κυρίως η *Candida Tropicalis*, η *Candida Parapsilosis*, η *Candida Krusei*, η *Candida Glabratta* και σε ορισμένες περιοχές και η *Candida Auris* [39]. Άλλα σπανιότερα στελέχη που ωστόσο έχουν ενοχοποιηθεί για μυκηταιμία είναι η *Candida guilliermondii*, η *Candida pelliculosa*, η *Candida lipolytica*, η *Candida dubliniensis*, η *Candida Lusitaniae*, η *Candida Famata*, η *Candida Rugoda*, η *Candida Stellatoidea*, η *Candida Norvegensis*, η *Candida Incospicua* και η *Candida Pseudotropicalis* [40,41].

Από τα στελέχη *Candida non-Albicans*, η *Candida Krusei* ευθύνεται περίπου για το 2-25% περιστατικών μυκηταιμίας και παρατηρείται κατά βάση σε ενήλικες ασθενείς που πάσχουν από λευχαιμία, σε ουδετεροπενικούς ασθενείς και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών. Αντιθέτως, η *Candida Glabratta* ευθύνεται για το 8-37% περιπτώσεων μυκηταιμίας και αποικίζει κυρίως το ουροποιογεννητικό σύστημα και τη χοληδόχο κύστη. Παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, ενώ λόγω του γεγονότος ότι δεν αναπτύσσεται σε υφές και ψευδοϋφές παρουσιάζει χαμηλότερη παθογόνο ικανότητα σε σύγκριση με την *Candida Albicans*. Ωστόσο, παρουσιάζει και πάλι σοβαρές λοιμώξεις, όπως πνευμονοφρίτιδα και λοιμώξεις τραύματος. Η *Candida Parapsilosis* παρουσιάζει ολοένα και περισσότερη αύξηση των λοιμώξεων από τη δεκαετία του 1990 και ευθύνεται για το 2,5-12% περιστατικών μυκηταιμίας στους ενήλικες και για το 17-50% μυκηταιμίας στα παιδιά. Επιπλέον, συσχετίζεται περισσότερο με λοιμώξεις που οφείλεται σε ενδαγγειακές συσκευές, όπως οι καθετήρες. Η παθογόνος δράση της είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με τη *Candida Albicans* και τα υπόλοιπα στελέχη *Candida non-Albicans* και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δε παρουσιάζει προσκόλληση στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων, αλλά κυρίως στην επιφάνεια των ξένων σωμάτων. Επιπλέον, συσχετίζεται και με μικρότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με τα υπόλοιπα στελέχη *Candida* με ποσοστό περίπου 8% των λοιμώξεων. Στη συνέχεια, η *Candida Tropicalis* αποτελεί το τρίτο συχνότερο αίτιο λοίμωξης από *Candida non-Albicans* και αποτελεί περίπου το 4,5-9% περιπτώσεων μυκηταιμίας στην Ευρώπη και το 12-25% περιπτώσεων μυκηταιμίας στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Η λοίμωξη από *Candida Tropicalis* έχει συσχετιστεί κυρίως με νεοπλασίες, όπως λευχαιμία, αντινεοπλασματική θεραπεία, ουδετεροπενία και με την τοποθέτηση κεντρικού καθετήρα. Επιπλέον, παρουσιάζει μεγαλύτερη δυνατότητα διείσδυσης σε σύγκριση με την *Candida Albicans*, καθώς και μεγαλύτερη θνητότητα σε σύγκριση με τη δεύτερη και κυρίως σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με νεοπλασίες. Τα υπόλοιπα στελέχη *Candida* ευθύνονται για σπάνιες περιπτώσεις λοιμώξεων στον άνθρωπο [41].

#### **b. Κλινικά χαρακτηριστικά λοιμώξεων από *Candida***

Τα στελέχη *Candida* μπορούν να προκαλέσουν τόσο επιπολής ή επιφανειακές λοιμώξεις ή βλεννογονοδερματικές, όσο και εν τω βάθει ή διηθητικές που αφορούν τα όργανα και τους

ιστούς. Στις επιπολής ανήκουν οι λοιμώξεις της στοματικής κοιλότητας, του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα και του δέρματος.

Η καντιντίαση της στοματικής κοιλότητας αποτελεί το συχνότερο αίτιο μυκητιασικών λοιμώξεων στη στοματική κοιλότητα με την *Candida Albicans* να αποτελεί περίπου το 80% των υπεύθυνων παθογόνων μυκήτων. Άλλα στελέχη *Candida* που παρατηρούνται στη στοματική κοιλότητα είναι η *Candida Glabratta*, η *Candida Dubliniensis*, η *Candida Krusei*, η *Candida Parapsilosis* και η *Candida Tropicalis*. Διάφοροι τοπικοί, συστηματικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου ευθύνονται για την αλλαγή της ομοιοστασίας του οργανισμού και της εκδήλωσης καντιντιασικής λοίμωξης στη στοματική κοιλότητα. Οι σημαντικότεροι είναι η κακή στοματική υγιεινή, τα ξένα σώματα όπως τα οδοντικά εμφυτεύματα, η ξηροστομία, το κάπνισμα, τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, η δίαιτα πτωχή σε υδατάνθρακες και τα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας. Επιπλέον, τα νεογνά και οι ηλικιωμένοι, οι έγκυοι, οι ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή, οι ασθενείς που πάσχουν από νεοπλασίες, από νοσήματα του πεπτικού συστήματος, από διατροφικές ανεπάρκειες (σιδήρου, φυλλικού οξέος κλπ), από αυτοάνοσα νοσήματα (σύνδρομο Sjogren), από ενδοκρινοπάθειες (σακχαρώδη διαβήτης, υποθυρεοειδισμός κλπ) και από HIV λοίμωξη έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καντιντίασης της στοματικής κοιλότητας.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της στοματικής καντιντίασης χωρίζονται σε πρωτεύουσες, όταν ο μύκητας προσβάλλει μόνο τη στοματική κοιλότητα και την περιστοματική περιοχή και σε δευτερεύουσες, όταν οι εκδηλώσεις αποτελούν μέρος μια συστηματικής λοίμωξης. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει την ψευδομεμβρανώδη μορφή που αποτελεί τη συχνότερη, την οξεία και τη χρόνια ερυθματώδη μορφή και τη χρόνια υπερπλαστική μορφή.

Η ψευδομεμβρανώδης μορφή χαρακτηρίζεται από μικρές λευκωπές πλάκες που εύκολα αποκολλώνται από την επιφάνεια τους και αποτελεί διαφοροδιαγνωστικό σημείο από άλλες παθήσεις της στοματικής κοιλότητας. Οι πλάκες αυτές παρατηρούνται στη γλώσσα, στην παρειά, στη σκληρή και στη μαλακή υπερώα και μπορεί να είναι τοπικές ή γενικευμένες, ενώ παρατηρούνται στα νεογνά, στους ασθενείς που πάσχουν από αναιμία, που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη ή λοίμωξη από HIV και σε ασθενείς που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Επιπλέον, οι ασθενείς παραπονιούνται συνήθως για κακή γεύση του στόματος.

Η οξεία ερυθματώδης μορφή παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή, αντιβιοτικά και ανοσοκατασταλτική θεραπεία και εκδηλώνεται ως μονήρης επώδυνη ερυθματώδης βλάβη στη βάση της γλώσσας με συνοδό αποφολίδωση της γλώσσας και συμπτωματολογία καύσου στη στοματική κοιλότητα και διαταραχών της γεύσης.

Η χρόνια ερυθματώδης μορφή παρατηρείται σε ασθενείς με οδοντικά εμφυτεύματα και παρατηρείται κυρίως στην υπερώα ασθενών με τεχνητή οδοντοστοιχία. Το κύριο αίτιο είναι η κακή στοματική υγιεινή και η υγιεινή της οδοντοστοιχίας στους ασθενείς αυτούς. Πρόκειται για ερυθρές αλλοιώσεις στις περιοχές που καλύπτονται από τα εμφυτεύματα και συνήθως διαδράμουν ασυμπτωματικά ή με ελαφρό αίσθημα καύσου.

Η χρόνια υπερπλαστική μορφή, γνωστή και ως λευκοπλακία, χαρακτηρίζεται από λευκωπές πλάκες στα πλάγια της γλώσσας και στην παρειά που δύσκολα αποκολλώνται από την επιφάνεια τους λόγω διείδυσης των υφών του μύκητα στο βάθος της στοματικής

κοιλότητας. Οι αλλοιώσεις αυτές μπορεί να είναι ομοιογενείς ή ετερογενείς. Οι ετερογενείς αποτελούν προκαρκινωματώδη κατάσταση, καθώς μπορούν να εξαλλαγούν σε κακοήθεια.

Οι δευτερεύουσες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν τη γωνιακή χειλίτιδα, τη μέση ρομβοειδή γλωσσίτιδα και τη χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση.

Η γωνιακή χειλίτιδα προκαλείται από ποικίλα αίτια, όπως ανατομική παραλλαγή, ανοσοκαταστολή, ξηροστομία, στοματίτιδα από προσθετικά εμφυτεύματα και μπορεί να συσχετίζεται ή όχι με ήδη υπάρχουσα καντιντίαση στη στοματική κοιλότητα. Προσβάλλει και τις δυο γωνίες των χειλών και χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, διαβρώσεις και το σχηματισμό κρουστών που μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία λευκωπών πλακών.

Η μέση ρομβοειδής γλωσσίτιδα χαρακτηρίζεται από μια οζώδη ή μαλακή αλλοίωση στη γλώσσα, είναι ασυμπτωματική και αγνώστου αιτιολογίας.

Η χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση αποτελεί ένδειξη αδυναμίας καταπολέμησης καντινιασικής λοίμωξης από τον οργανισμό. Χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες και προοδευτικές αλλοιώσεις στους όνυχες, στο δέρμα και στους βλεννογόνους. Στη στοματική κοιλότητα, η κλινική εικόνα ομοιάζει με αυτή της ψευδομεμβρανώδους μορφής που αργότερα εξελίσσεται στην υπερπλαστική. Η μορφή αυτή παρατηρείται κυρίως στα παιδιά και συσχετίζεται με διάφορες αυτοάνοσες διαταραχές.

Όσον αφορά τις εκδηλώσεις της καντιντίας στο γαστρεντερικό σωλήνα, αρχικά αξίζει να αναφερθεί ότι ο γαστρεντερικός σωλήνας αποτελεί ένα από τα κύρια σημεία που η *Candida Albicans* αποικίζει. Κάτω από διάφορες συνθήκες, μπορεί να προκληθεί λοίμωξη τόσο επιφανειακή κατά μήκος του σωλήνα, όσο και διηθητική ή εν τω βάθει μέσω της εισόδου του μύκητα στην κυκλοφορία. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου που ευθύνονται για μια ευκαιριακή λοίμωξη είναι οι αλλαγές στη μικροβιακή χλωρίδα, οι αλλαγές στην ανοσιακή κατάσταση του οργανισμού και η βλάβη στον φραγμό επιθήλιο-βλεννογόνου του εντέρου.

Στον οισοφάγο, η πιο συχνή μορφή λοιμώδους οισοφαγίτιδας είναι η καντινιασική οισοφαγίτιδα και παρατηρείται κυρίως σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, όπως τους ασθενείς που πάσχουν από HIV λοίμωξη, καθώς και σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο χρόνιος αιθυλισμός, το κάπνισμα, η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία, η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών και αντιβιοτικών και η προχωρημένη ηλικία. Ενδοσκοπικά παρουσιάζονται λευκωπές προς κιτρινωπές πλάκες στο βλεννογόνο που δύσκολα αποκολλώνται από την επιφάνεια τους και όταν αποκολληθούν καταλείπουν ερυθρές διαβρώσεις και έλκη. Κλινικά εκδηλώνεται ασυμπτωματικά ή οι ασθενείς παραπονούνται για δυσφαγία, οδυνοφαγία και οπισθοστερνικό καύσος.

Όσον αφορά το στόμαχο και το δωδεκαδάκτυλο, οι καντινιασικές λοιμώξεις είναι σπάνιες και παρατηρούνται κυρίως στα πλαίσια υποκείμενης νεοπλασίας, ενώ είναι ασυμπτωματικές. Ενδοσκοπικά παρατηρείται μια λευκωπή ή γκριζωπή ουσία που εύκολα αποκολλάται από το βλεννογόνο και καταλείπει στη βάση έλκος.

Τέλος, στο παχύ έντερο, οι καντινιασικές λοιμώξεις μπορεί να είναι επιφανειακές όταν προσβάλλεται μόνο ο βλεννογόνος και ο υποβλεννογόνιος και εν τω βάθει, όταν ο μύκητας διεισδύει σε ολόκληρο το τοίχωμα του εντέρου και στη συνέχεια σε απομακρυσμένους ιστούς. Οι λοιμώξεις αυτές προκαλούνται κυρίως σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ενώ άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες αποτελούν οι χειρουργικές επεμβάσεις, η χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή, η χημειοθεραπεία, η διαταραχή της

λειτουργίας των ουδετεροφίλων και η θεραπεία με TNF-α κατά τα πρώιμα στάδια θεραπείας ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Οι καντινιασικές λοιμώξεις του δέρματος και των γεννητικών οργάνων περιλαμβάνουν τη βλεννογονοδερματική μορφή που αναφέρθηκε και παραπάνω με εκδηλώσεις όπως ερύθημα, διαβρώσεις και εύκολα αποκολλώμενες από την επιφάνεια τους λευκωπές πλάκες. Επιπλέον, μια άλλη μορφή αποτελεί τη λοίμωξη των πτυχών, όπως οι μεσογλουτιαίες και οι μηροβουβωνικές στους υπέρβαρους ασθενείς. Σε αυτή την περίπτωση εκδηλώνεται με ερυθματώδεις αλλοιώσεις που μερικές φορές φέρουν διαβρώσεις και λεπτά λείπια στην επιφάνεια και στην περιφέρεια φέρουν δορυφόρες φυσαλίδες ή φλύκταινες. Άλλη μορφή περιλαμβάνει την παρωνυχία, δηλαδή τη λοίμωξη του δέρματος πέριξ των ονύχων και την ονυχομύκωση, δηλαδή τη μυκητιασική λοίμωξη του όνυχος, ενώ υπάρχει και η μορφή που προσβάλλει τη μεσοδακτύλια πτυχή μεταξύ του τρίτου και του τέταρτου δακτύλου της άκρας χείρας σε ασθενείς που πλένουν πολύ συχνά τα χέρια τους και εκδηλώνεται με κεντρική διάβρωση που περιβάλλεται από λευκό βρεγμένο δέρμα. Τέλος, μπορεί να παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις ασθενών με ανοσοκαταστολή θυλακίτιδα κυρίως στο γένειο των αντρών.

Στα γεννητικά όργανα, το 15-30% των γυναικών είναι ασυμπτωματικοί φορείς *Candida Albicans* στον κόλπο τους που αυξάνεται στο 40% κατά την εγκυμοσύνη. Έχει καταγραφεί ότι κάθε γυναίκα έχει παρουσιάσει τουλάχιστον μια φορά στη ζωή της κολπίτιδα από *Candida*. Στους άντρες, μπορεί να εκδηλωθεί με βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα, ενώ και στα δυο φύλα συχνή είναι και η προσβολή της περιπρωκτικής περιοχής. Μεμονωμένος κνησμός μπορεί να αποτελεί εκδήλωση καντινιασικής λοίμωξης, ακόμα και χωρίς μακροσκοπικές αλλοιώσεις.

Τέλος, μια ακόμη μορφή αποτελεί η δερματίτιδα εκ σπαργάνων, όπου προσβάλλεται το δέρμα κάτω από τα σπάργανα σε νεογνά και ενήλικες ασθενείς με ακράτεια. Πρόκειται κυρίως για ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής που μπορεί ωστόσο να επιπλακεί από επιλοίμωξη από *Candida Albicans*. Η τοπική υγρασία του δέρματος και η επαφή με τα ούρα θεωρούνταν οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου, ωστόσο πλέον και η επαφή με τα κόπρανα και το αλκαλικό pH του περιβάλλοντος έχουν ενοχοποιηθεί [38].

Οι εν τω βάθει λοιμώξεις από *Candida* ή αλλιώς η διηθητική καντιντίαση χαρακτηρίζεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα και πρόκειται κατά βάση για ιατρογενή λοίμωξη [39]. Η διηθητική καντιντίαση παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με καντινταιμία κατά βάση ανοσοκατασταλμένους και κατά δεύτερον σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας [38]. Η διηθητική καντιντίαση κατηγοριοποιείται σε διηθητική καντιντίαση με καντινταιμία, σε διηθητική καντιντίαση χωρίς καντινταιμία και σε μεμονωμένη καντινταιμία. Η καντινταιμία ή αλλιώς η απομόνωση στελέχους *Candida* σε καλλιέργεια αίματος αποτελεί την πλέον συχνότερη μορφή διηθητικής καντιντίαςης απαριθμώντας περισσότερο από το 50% των περιπτώσεων σε επιδημιολογικές και αντιμυκητιασικές κλινικές μελέτες. Οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι η οφειλόμενη στην καντινταιμία θνητότητα αγγίζει περίπου το 15-20% των περιπτώσεων στους ενήλικες.

Μια άλλη μορφή διηθητικής καντιντίαςης αποτελεί η οξεία διάχυτη καντιντίαση που παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά σε αιματολογικούς ασθενείς με ουδετεροπενία που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Η μορφή αυτή εκδηλώνεται με θετικές καλλιέργειες αίματος και διάχυτο διακριτό αιμορραγικό ή φυσαλιδώδες εξάνθημα που συνοδεύεται από αγγείτιδα των μικρών αγγείων. Επιπλέον, εκδηλώνεται με συμμετοχή πολλών οργάνων, συνήθως με



πρωτεύουσα εστία τον πνεύμονα και στη συνέχεια με μεταστατικές εστίες κατά σειρά στον γαστρεντερικό σωλήνα, στους νεφρούς, στο ήπαρ και στο σπλήνα [39].

Η διηθητική καντιντίαση εκδηλώνεται με συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που κυμαίνεται από χαμηλό πυρετό μέχρι σηπτική καταπληξία με συνοδό πολυοργανική ανεπάρκεια. Η λοίμωξη μπορεί μέσω αιματογενούς διασποράς να προσβάλλει διάφορα όργανα προκαλώντας ενδοφθαλμίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, ηπατοσπληνικά και νεφρικά έμφρακτα και λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος [42]. Επιπλέον, άλλες μορφές περιλαμβάνουν τη λοίμωξη καρδιακών εμφυτευμάτων, τη σπονδυλοδισκίτιδα και άλλες μορφές οστεοαρθρικής καντιντίασης, την πνευμονία, τη χρόνια διάχυτη καντιντίαση, το απόστημα ήπατος – σπληνός, το ενδοκοιλιακό απόστημα, καθώς και την παγκρεατίτιδα και την περιτονίτιδα από *Candida* και την καντιντουρία, την πυελονεφρίτιδα, την πυονέφρωση και το απόστημα νεφρού. Όλες οι παραπάνω περιπτώσεις συνοδεύονται συνήθως από καντινταιμία [39,43].

Τα συμπτώματα της καντινταιμίας στους ασθενείς με οφθαλμική προσβολή περιλαμβάνουν θάμβος οράσεως σε συνδυασμό με φωτοευαισθησία. Από τη βυθοσκόπηση μπορεί να προκύψουν ενέσεις του επιπεφυκότα, θολερότητα του κερατοειδούς, υπόπυον, θολερότητα του υαλοειδούς σώματος, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, εξιδρώματα, βαμβακόμορφες κηλίδες, αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων, καθώς και σημεία λεύκανσης του αμφιβληστροειδούς.

Όσον αφορά τη καντιντιασική ενδοκαρδίτιδα, που αποτελεί το 4.2% των περιπτώσεων καντινταιμίας, μπορεί να τεθεί η κλινική υποψία όταν υπάρχει εμμένον εμπύρετο παρά την κατάλληλη αντιμυκητιασική αγωγή σε συνδυασμό με νέο καρδιακό φύσημα, καρδιακή ανεπάρκεια ή εμβολικά φαινόμενα σε έδαφος εμμένουσας καντινταιμίας. Η κλινική εικόνα είναι η ίδια με αυτήν της βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας. Επιπλέον, μπορούν να συμβούν εμβολικά φαινόμενα σε μεγάλα αγγεία, ενώ προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου αποτελούν η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση στην καρδιά, η τοποθέτηση αγγειακών γραμμών, η υποκείμενη καρδιακή νόσος, η ανοσοκαταστολή, οι προσθετικές βαλβίδες και η χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών.

Η λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος από *Candida* πολλές φορές υποεκτιμάται. Συνήθως εκδηλώνεται με μικροαποστήματα ή εικόνα χρόνιας μηνιγγίτιδας με συνοδό εξοίδηση της βάσης του κρανίου. Αυτοψία έχει δείξει συμμετοχή του παρεγχύματος σε ποσοστό 50% των ασθενών με καντιντίαση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα νεογνά λόγω ανωριμότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού θεωρούνται ομάδα υψηλού κινδύνου για την επιπλοκή αυτή [42]. Επιπλέον, λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος από *Candida* μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και χαμηλό αριθμό CD4 T-λεμφοκυττάρων, όπως και σε νευροχειρουργικούς ασθενείς [43].

Η καντιντιασική οστεομυελίτιδα της σπονδυλικής στήλης με ή χωρίς τη συμμετοχή των μεσοσπονδύλιων δίσκων αποτελεί μια ακόμη επιπλοκή της ατελώς θεραπευθείσας, συνήθως, καντινταιμίας. Η λοίμωξη παρουσιάζεται εβδομάδες ή μήνες μετά το αρχικό επεισόδιο καντινταιμίας με συμπτώματα που αφορούν κυρίως τοπικό άλγος στη ράχη χωρίς την παρουσία πυρετού, απώλειας βάρους ή άλλων συνοδών συμπτωμάτων. Η συμπίεση των νευρικών ριζών μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη νευρολογική δυσλειτουργία και αφορά προχωρημένη νόσο. Ακόμη, οστεομυελίτιδα μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιοδήποτε σημείο, κυρίως ως επιπλοκή της μυκηταιμίας, με κυριότερες εντοπίσεις τις πλευρές και το στέρνο. Οι κλινικές εκδηλώσεις αφορούν τοπικό άλγος, ερύθημα και διόγκωση στην περιοχή

της λοίμωξης και παρατηρούνται σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς. Τέλος, μπορεί να παρατηρηθεί και λοίμωξη των προσθετικών αρθρώσεων από *Candida* κυρίως ως αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς ή διεγχειρητικά με κυριότερη συμμετοχή των προσθετικών αρθρώσεων του ισχίου και του γονάτου. Κλινικά εκδηλώνεται με τοπικό άλγος και οίδημα χωρίς συστηματικά συμπτώματα.

Η χρόνια διάχυτη καντιντίαση παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς που έλαβαν μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία με συνοδό ουδετεροπενία. Στο στάδιο αποκατάστασης της ουδετεροπενίας, οι ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλό πυρετό με συνοδό αίσθημα βάρους στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλίας, ψηλαφητό και ευαίσθητο ήπαρ, σπληνομεγαλία και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ορού. Στην απεικόνιση (αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία ή υπερηχογράφημα) παρατηρούνται πολλαπλές εστίες στο ήπαρ, το σπλήνα, τους νεφρούς και σπανιότερα τους πνεύμονες. Η παρουσία αλλοιώσεων κατά την αποκατάσταση της ουδετεροπενίας δείχνει την ύπαρξη φλεγμονώδους αντίδρασης από τον ξενιστή ως απαραίτητη προϋπόθεση για την παρουσία αυτών. Στους ασθενείς με προηγηθείσα καντινταιμία, η διάγνωση τίθεται με την κλινική και την εργαστηριακή εικόνα και τα απεικονιστικά ευρήματα. Αντιθέτως, στους ασθενείς χωρίς προηγηθείσα καντινταιμία για τη διάγνωση απαιτείται η λήψη βιοψιών ήπατος υπό την καθοδήγηση του αξονικού τομογράφου.

Η καντιντιασική περιτονίτιδα αποτελεί σπάνια μορφή και συνδέεται με πτωχή πρόγνωση, ενώ η καντιντιασική πνευμονία παρατηρείται κυρίως σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και η απομόνωση στελέχους *Candida* σε εκκρίσεις του αναπνευστικού θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη με φειδώ εκτός και αν υπάρχει επιβεβαιωμένη ιστοπαθολογική διάγνωση διηθητικής νόσου [39]. Η *Candida Albicans* απομονώνεται αρκετά συχνά σε εκκρίσεις του αναπνευστικού διασωληνωμένων ασθενών ή τραχειοστομημένων στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Στις περιπτώσεις αυτές θεωρείται αποικισμός του αναπνευστικού και όχι ενεργός λοίμωξη. Η καντιντιασική πνευμονία έχει παρατηρηθεί σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με διηθητική νόσο, σε νεογνά και σε ασθενείς με κακοήθεια. Η τελική διάγνωση της καντιντιασικής πνευμονίας τίθεται με βάση τα ιστοπαθολογικά ευρήματα και κυρίως κατά την αυτοψία των πνευμόνων [38].

Η καντιντουρία χαρακτηρίζεται από την απομόνωση στελέχους *Candida* στα ούρα. Η καντιντουρία ως αίτιο καντινταιμίας παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με ανατομικές ανωμαλίες και κυρίως απόφραξη της ουροφόρου οδού ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ουρολογική επέμβαση. Παρατηρείται κυρίως σε νοσηλευόμενους ασθενείς, αν και είναι δύσκολη η διάκριση μεταξύ αποικισμού και ενεργού λοίμωξης. Η μεταμόσχευση νεφρού θεωρείται ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου για ανιούσα λοίμωξη του ουροποιητικού και καντινταιμία σε έδαφος καντιντουρίας. Μελέτες δείχνουν ότι η *Candida Albicans* απομονώνεται σε ποσοστό άνω του 50% των νοσηλευόμενων ασθενών με καντιντουρία [38].

### **c. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καντιντίασης**

Για την ανάπτυξη διηθητικής καντιντίασης έχουν ενοχοποιηθεί οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι μπορούν να χωριστούν σε 4 κατηγορίες:

- Συνοσηρότητες
  - Νεοπλασίες
  - Σακχαρώδης Διαβήτης
  - Μεταμόσχευση οργάνου

- Ηπατική Ανεπάρκεια
- Νεφρική Ανεπάρκεια
- Οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα
- Βλεννογονίτιδα
- Διάλυση
- Συνθήκες νοσηλείας
  - Παρατεταμένη νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
  - Μηχανικός Αερισμός
  - Ολική παρεντερική διατροφή
  - Διαφυγή από τις αναστομώσεις
  - Μείζουσα χειρουργική επέμβαση
  - Κεντρικοί αγγειακοί καθετήρες, τοποθέτηση συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Assist Device – LVAD)
- Φάρμακα
  - Χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος
  - Κορτικοστεροειδή
  - Χημειοθεραπεία
  - Ανοσοκατασταλτικά
  - Βιολογικοί παράγοντες
- Γενετικοί παράγοντες
  - Μετάλλαξη του γονιδίου της δεκτίνης-1
  - Μετάλλαξη του γονιδίου CARD 9
  - Μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα CD 82
  - Μετάλλαξη των Van πρωτεϊνών
  - Μετάλλαξη στο γονίδιο των υποδοχέων TLR -1 / TLR -2
  - Μετάλλαξη στο γονίδιο CX3CR1- MD80
  - Γενετικοί πολυμορφισμοί στα γονίδια: CD58, LCE4A-C1orf68, TAGAP [43].

Επιπλέον, άλλοι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί περιλαμβάνουν:

- Ουδετεροπενία
- Διάρρηση πεπτικού σωλήνα
- Μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων και μυελού των οστών
- Νεογνική ηλικία (κυρίως τα πρόωρα, παρατεταμένη νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας των Νεογνών, χαμηλό σωματικό βάρος γέννησης, χαμηλό Apgar score, χορήγηση H2 ανταγωνιστών, καταπληξία, διασωλήνωση, γαστρεντερική νόσος, συγγενείς ανωμαλίες)
- Ηλικιωμένοι
- Χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών
- Προηγηθείς αποικισμός από Candida
- Σήψη
- Λοίμωξη από τον ιό HIV [39,42,44].

Όσον αφορά τα στελέχη Candida non-Albicans, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, το καθένα έχει συσχετιστεί κυρίως και με διαφορετικό παράγοντα κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, η Candida Krusei παρατηρείται κυρίως σε ουδετεροπενικούς ενήλικες ασθενείς υπό χημειοθεραπεία και σε ασθενείς που πάσχουν από λευχαιμία και έχουν λάβει μεταμόσχευση μυελού των οστών. Αντιθέτως, η Candida Glabrata έχει παρατηρηθεί με τη μορφή αποικισμού σε ασθενείς με νεοπλασίες συμπαγών οργάνων που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική

επέμβαση, ενώ μυκηταιμία παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νεοπλασίες συμπαγών οργάνων, λεμφώματα και σε ασθενείς που έλαβαν μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η *Candida Parapsilosis* έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς που φέρουν ενδαγγειακές συσκευές, που έχουν λάβει ολική παρεντερική διατροφή, καθώς και στα πρόωρα νεογνά. Τέλος, η *Candida Tropicalis* έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς που πάσχουν από οξεία λευχαιμία, που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, με υψηλό APACHE-2 score σε ασθενείς που πάσχουν από νεοπλασία, πρώιμη παρουσίαση μυκηταιμίας, σε ασθενείς που έχουν λάβει προφύλαξη με κετοκοναζόλη και με την τοποθέτηση κεντρικών αγγειακών καθετήρων [41].

Αρκετές μελέτες έχουν παρατηρήσει την ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς που νοσηλεύονται λόγω λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV 2 και έχουν παρουσιάσει μερικούς παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να ευθύνονται σε αυτή την περίπτωση για την ανάπτυξη τους. Όσον αφορά την καντιντίαση, οι παράγοντες κινδύνου που έχουν συσχετιστεί στους ασθενείς με νόσο COVID-19 είναι:

- Η ιστοική υποξία
- Ο σακχαρώδης διαβήτης
- Η χορήγηση κορτικοστεροειδών
- Τα υψηλά επίπεδα φερριτίνης και ελεύθερου σιδήρου του ορού
- Ο μηχανικός αερισμός
- Η λεμφοπενία των T-λεμφοκυττάρων
- Η χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος
- Η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων
- Η τοποθέτηση κεντρικού αγγειακού καθετήρα
- Η νεφρική νόσος
- Η ολική παρεντερική διατροφή [4,45,46].

Μελέτες έχουν δείξει ότι το πιο συχνό στέλεχος *Candida* που απομονώνεται στους νοσηλευόμενους ασθενείς λόγω νόσου COVID-19 είναι η *Candida Albicans*, ακολουθούμενη κατά σειρά από τις *Candida Parapsilosis*, *Candida Glabrata*, *Candida Tropicalis*, *Candida Krusei* και *Candida Kefyr* [44]. Επιπλέον, σταδιακή αύξηση παρουσιάζουν και τα περιστατικά λοίμωξης από *Candida Auris* που παρουσιάζει υψηλή αντοχή στα αντιμυκητιασικά φάρμακα και συσχετίζεται με υψηλή θνητότητα [47].

#### **d. Παθογένεση καντιντιασικών λοιμώξεων**

Η *Candida* αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος και του εντέρου και αποικίζει περίπου το 30-70% των ενηλίκων χωρίς να προκαλέσει λοίμωξη. Η διηθητική καντιντίαση προκαλείται από αυξημένο πολλαπλασιασμό του μύκητα, λύση της συνέχειας του δέρματος και των βλεννογόνων, μετάθεση από το έντερο, μέσω άμεσης πρόσβασης στο αίμα και σε καταστάσεις ανοσοκαταστολής.

Από τους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν παραπάνω, η χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος ευθύνεται για διηθητική καντιντίαση λόγω αλλαγών στη φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου με αποτέλεσμα την υπερανάπτυξη του μύκητα στους βλεννογόνους και στο γαστρεντερικό σωλήνα. Μεμονωμένα στελέχη *Candida* αποικίζουν το δέρμα και συγκολλώνται σχηματίζοντας βιομεμβράνες στις επιφάνειες του σώματος και των ξένων σωμάτων με αποτέλεσμα την είσοδο τους στον οργανισμό μέσω συσκευών, όπως οι κεντρικοί αγγειακοί καθετήρες και οι ουροκαθετήρες. Η βλεννογονίτιδα που προκαλείται από

τραυματισμό ή χημειοθεραπεία μπορεί επίσης να προκαλέσει καντινταιμία μέσω της αλόθεσης. Μετά την αρχική αλόθεση, τα στελέχη της *Candida* μπορούν να προκαλέσουν καντινταιμία, εν τω βάθει λοιμώξεις ή τοπική νόσο. Μετά την αρχική καντινταιμία, μεταστατικές εστίες μπορούν να παρατηρηθούν σε πνεύμονες, ήπαρ, σπλήνα, οστά, νεφρούς και οφθαλμούς προκαλώντας δευτεροπαθή καντινταιμία. Ταυτόχρονη καντιντουρία και καντινταιμία παρατηρείται στο 6.2% των ασθενών. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη καντινταιμίας σε ασθενείς με καντιντουρία είναι η νοσηλεία για πάνω από 12 ημέρες, η ολική παρεντερική διατροφή, η τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, οι αιματολογικές και οι γυναικολογικές κακοήθειες και η χορήγηση συνδυασμού β-λακταμικών αντιβιοτικών με αναστολέα των β-λακταμασών.

Η ανοσοκαταστολή είναι κύριος παράγοντας ανάπτυξης διηθητικής καντιντίασης. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών και η ουδετεροπενία ευθύνονται για την εξασθένιση της φυσικής ανοσίας του οργανισμού και την είσοδο του μύκητα στο αίμα [42].

Στους ασθενείς που πάσχουν από λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV 2 έχει φανεί ότι ο ιός προσβάλλει τα εντεροκύτταρα με αποτέλεσμα τη μείωση της συνάφειας του εντερικού φραγμού και την αύξηση του φαινομένου της εντερικής αλόθεσης. Επιπλέον, ο ιός προσβάλλει τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος και προκαλεί απορρύθμιση του μέσω της ενεργοποίησης των κυττάρων και της έκκρισης κυτταροκινών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικό ανοσιακό φαινότυπο σε κάθε ασθενή. Ο φαινότυπος κυμαίνεται από «υπερφλεγμονώδη» με αυξημένο αριθμό T-λεμφοκυττάρων και αυξημένη έκφραση μυελοειδών κυττάρων προκαλούμενα από τους δείκτες ενεργοποίησης στον «εξασθενημένο» όπου τα κύτταρα του ασθενή είναι πλούσια σε δείκτες εξασθένησης με αποτέλεσμα την ανεπαρκή απάντηση στους TLRs και στην έκθεση του αντιγόνου. Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω δεδομένα, η απάντηση στην *Candida* μπορεί να είναι ανεπαρκής και να παρουσιαστεί συχνότερα διηθητική καντιντίαση [48].

Ακόμη, ερευνητές από το Ιράν παρατήρησαν ότι ασθενείς με νόσο COVID-19 παρουσίασαν συχνότερα καντιντίαση του στοματοφάρυγγα όταν υπήρχε κάποιος από τους ακόλουθους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου: λεμφοπενία, νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, χορήγηση κορτικοστεροειδών και αντιβιοτικών ευρέος φάσματος και ανοσοκαταστολή. Από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου, η χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος ήταν η συχνότερη και παρατηρήθηκε στο 92.5% των περιπτώσεων. Καθώς η χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να διαταράξει την ισορροπία της χλωρίδας της στοματικής κοιλότητας, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερανάπτυξη του μύκητα και σε καντιντιασική λοίμωξη. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας στις κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της νόσου COVID-19 αντιτίθεται στη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, εκτός και αν υπάρχει έντονη κλινική υποψία βακτηριακής λοίμωξης [4].

Το πρώτο βήμα της εισόδου των μυκήτων στα επιθηλιακά κύτταρα διαμεσολαβείται από πολλαπλές επιφανειακές πρωτεΐνες, τις συγκολλητίνες, που υπάρχουν στην επιφάνεια των μυκήτων και λαμβάνουν μέρος στη συγκόλληση στην επιφάνεια των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ του μύκητα και των επιθηλιακών κυττάρων προκαλεί περαιτέρω μορφολογικές αλλαγές στο μύκητα που προωθούν περαιτέρω τη συγκόλληση. Αυτές οι πρωτεΐνες περιλαμβάνουν την οικογένεια Als, κυρίως την Als3 και την τοιχωματική πρωτεΐνη των υφών 1 (Hyphal Wall-Protein 1 – Hwp-1). Μετά τη συγκόλληση, η διείσδυση στο επιθήλιο συμβαίνει μέσω ενδοκυττάρωσης ή ενεργού διείσδυσης. Στον πρώτο τύπου της διείσδυσης, η *Candida Albicans* προλαμβάνει την ωρίμανση των ενδολυσωσωματίων και συνεχίζει την ανάπτυξη της. Η ενδοκυττάρια επέκταση των υφών εξαρτάται από την έκφραση

του γονιδίου EED1 (Epithelial Escape and Dissemination 1) και η συνεχιζόμενη επιμήκυνση των μυκήτων οδηγεί στην εισχώρηση στα επιθηλιακά κύτταρα και την περαιτέρω επέκτασή τους. Από την άλλη πλευρά, η ενεργός διείσδυση προϋποθέτει την ύπαρξη ζωντανών μυκήτων και προκύπτει από την επέκταση των υφών και την εισβολή τους ανάμεσα ή μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα. Αυτή η διεργασία λαμβάνει χώρα μέσω πολλών υδρολυτικών ενζύμων, όπως οι ασπαρτικές πρωτεϊνάσες (Saps) (κυρίως Sap3), λιπάσες και φωσφολιπάσες που εμπλέκονται στην προκαλούμενη από το μύκητα βλάβη του επιθηλίου και διείσδυση μέσω του εντερικού τοιχώματος. Επιπλέον, μια κυτταρολυτική τοξίνη, η καντινταλυσίνη, πρόσφατα αποδείχτηκε ότι λαμβάνει μέρος στη βλάβη των εντεροκυττάρων του ξενιστή.

Το σενάριο της αναγνώρισης μοριακών προτύπων μέσω των υποδοχέων φυσικής ανοσίας βοήθησε στην κατανόηση της ανοσολογικής απόκρισης στη λοίμωξη. Διαφορετικές οικογένειες πρωτεϊνικών υποδοχέων εμπλέκονται στην αναγνώριση των μοριακών προτύπων που σχετίζονται με το παθογόνο μόριο της Candida (PAMPs). Αυτοί οι υποδοχείς είναι οι TLRs (Toll-like receptors), οι CLR (C-type lectin receptors), οι NODs (NOD-like receptors) και οι RIGs (retinoic acid gene receptors). Οι CLR αποτελούν μια ετερογενή υπερκογένεια διαμεμβρανικών και διαλυτών υποδοχέων που περιέχουν διατηρημένους τομείς που ομοιάζουν με τη λεκτίνη και αναγνωρίζουν πολυμερή υδατανθράκων (μαννάνες, γλυκάνες και χιτίνη) που υπάρχουν στο τοίχωμα του μύκητα. Αυτοί είναι οι πιο καλά χαρακτηρισμένοι PRRs που λαμβάνουν μέρος στην ανοσιακή απάντηση στα παθογόνα του μύκητα και απαιτούνται για την αναγνώριση, τη φαγοκυττάρωση και την ενεργοποίηση των μηχανισμών αντιμικροβιακής επίδρασης και για την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως και την ενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσίας συμπεριλαμβανόμενων των απαντήσεων που διαμεσολαβούνται από τα Th1 και Th17 κύτταρα.

Τα φαγοκύτταρα με τη μυκητοκτόνο δράση έναντι της Candida παίζουν καθοριστικό ρόλο στην απάντηση έναντι αυτής. Τα κυκλοφορούντα κύτταρα, όπως τα ουδετερόφιλα, δρουν ως ρυθμιστές στον έλεγχο του μυκητιασικού φορτίου παράγοντας μεταβολίτες, όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου, ανιόντα υπεροξειδίου και οξείδιο του αζώτου που έχουν περισσότερο μυκητοκτόνο δράση σε σύγκριση με τα πρόγονά τους. Ανάμεσα στους κυτταρικούς πληθυσμούς της φυσικής ανοσίας, τα ουδετερόφιλα θεωρούνται απαραίτητα για την πρώιμη απάντηση έναντι της Candida Albicans. Η έλλειψη τους ή η αποτυχία στην ενεργοποίησή τους οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για διηθητική καντιντίαση, μείωση του ελέγχου της μυκητιασικής ανάπτυξης και επιταχυνόμενη θνητότητα. Τα κύτταρα αυτά προωθούνται γρήγορα στο σημείο της λοίμωξης και λαμβάνουν μέρος στον έλεγχο της μέσω της φαγοκυττάρωσης, της αναπνευστικής έκρηξης, της αποκοκκίωσης και της απελευθέρωσης προ- και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών και της απελευθέρωσης εξωκυττάρων παγίδων (NETs). Λαμβάνουν μέρος ειδικά κατά τις πρώτες 24-48 ώρες της λοίμωξης, όταν είναι απαραίτητα μια επαρκής ανοσολογική απάντηση για την πρόληψη περαιτέρω εξέλιξης της νόσου. Ωστόσο, η ενεργοποίησή τους θα πρέπει να είναι αυστηρά ελεγχόμενη προς αποφυγή σοβαρών ιστικών βλαβών και ανοσοπαθολογικών διεργασιών που είναι επιβλαβείς για τα εμπλεκόμενα όργανα.

Οι μοριακοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του ξενιστή και των στελεχών Candida χρειάζονται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να γίνει αντιληπτή η παθογένεση της λοίμωξης αυτής και να γίνει εφικτή η ανάπτυξη περισσότερο αποτελεσματικών θεραπευτικών όπλων [43].

#### **e. Διάγνωση διηθητικής καντιντίασης**

Πολύ συχνά οι ασθενείς αποικίζονται με στελέχη *Candida* και αυτά απομονώνονται από καλλιέργειες εκκρίσεων του αναπνευστικού (πολλές φορές περιλαμβάνουν επιμόλυνση από μικρόβια της φυσιολογικής χλωρίδας της στοματικής κοιλότητας), καλλιέργειες ούρων (επιμόλυνση από τη φυσιολογική χλωρίδα του γεννητικού συστήματος), παροχετεύσεις σε χειρουργικές επεμβάσεις (επιμόλυνση από τη φυσιολογική χλωρίδα του δέρματος) και τοποθετημένους καθετήρες και δε θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν ως λοιμώξεις. Διαγνωστικά λάθος εκτίμηση μπορεί να οδηγήσει σε άσκοπη χορήγηση αντιμυκητιασικών φαρμάκων, αντοχή των μυκήτων στα φάρμακα, άγνοια για τα πραγματικά παθογόνα και αυξημένο κόστος νοσηλείας [49].

Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της διηθητικής καντιντίασης είναι η καλλιέργεια από στείρα υγρά του οργανισμού, όπως το αίμα, το πλευριτικό ή το περιτοναϊκό υγρό. Ωστόσο, οι καλλιέργειες αίματος χαρακτηρίζονται από χαμηλή ευαισθησία και απομονώνουν μύκητα στο 50% των ασθενών με διηθητική καντιντίαση, σύμφωνα με δεδομένα που έχουν ληφθεί από αυτοψίες. Οι περισσότερες καλλιέργειες αίματος και πιο συγκεκριμένα περίπου το 95% αυτών θετικοποιούνται σε χρονικό διάστημα κατά μέσο όρο 96 ωρών, ωστόσο αυτό εξαρτάται κατά βάση και από το στέλεχος *Candida* που αναπτύσσεται, όπως για παράδειγμα η *Candida Glabrata* αναπτύσσεται με πιο αργό ρυθμό σε σύγκριση με την *Candida Albicans*. Η ευαισθησία της καλλιέργειας αίματος εξαρτάται από την ποσότητα αυτού, από την προηγηθείσα χορήγηση αντιμυκητιασικών φαρμάκων και από την χρησιμοποιούμενη τεχνική καλλιέργειας αίματος [39]. Πιο συγκεκριμένα, η προηγηθείσα χορήγηση αντιμυκητιασικών φαρμάκων μειώνει την ευαισθησία της μεθόδου, ενώ η ποσότητα αίματος στα 60ml την αυξάνει σε μεγάλο βαθμό. Επιπλέον, η ευαισθησία της μεθόδου είναι πιο χαμηλή στους ουδετεροπενικούς ασθενείς. Στους ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα για διηθητική καντιντίαση, κρίνεται σκόπιμη η καθημερινή λήψη καλλιεργειών αίματος [49]. Η εξάρτηση από τις καλλιέργειες αίματος αποτελεί εμπόδιο στη λήψη κλινικών αποφάσεων σχετικά με τη χορήγηση αντιμυκητιασικών φαρμάκων και την πρώιμη παρέμβαση στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Για το λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί και εναλλακτικές τεχνικές ταχύτερης διάγνωσης και περισσότερο στοχευμένης θεραπευτικής προσέγγισης [39]. Ωστόσο, οι καλλιέργειες αίματος δεν αντικαθίστανται με κανέναν τρόπο στη διάγνωση της καντινταϊμίας και οι εναλλακτικές μέθοδοι έχουν συνεπικουρικό και μόνο ρόλο [49].

Στις εναλλακτικές μεθόδους, περιλαμβάνονται οι ορολογικοί βιοδείκτες, οι οποίοι προσφέρουν ταχύτερη διάγνωση, ωστόσο δεν μπορούν να ξεχωρίσουν τους αποικισμένους ασθενείς από τους ασθενείς που πάσχουν από ενεργό λοίμωξη. Οι κυριότεροι είναι οι μαννάνες και τα IgG αντισώματα έναντι αυτών και η 1,3-β-D γλυκάνη.

Οι μαννάνες αποτελούν συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος της *Candida* και χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση καντιντιασικής λοίμωξης. Η ανίχνευση τους σε συνδυασμό με τα IgG αντισώματα αυξάνει την ευαισθησία στο 83% και την ειδικότητα στο 86%. Οι βιοδείκτες αυτοί προβλέπουν την ανάπτυξη διηθητικής καντιντίασης νωρίτερα από τις καλλιέργειες αίματος και αποτελούν ένα χρήσιμο όπλο για την ταχύτερη διάγνωση και την ταχύτερη θεραπευτική παρέμβαση. Στα στελέχη *Candida non-Albicans*, Στα στελέχη *Candida non-Albicans* και κυρίως στην *Candida Parapsilosis* και στην *Candida Krusei*, η ευαισθησία της μεθόδου μειώνεται σημαντικά.

Η ανίχνευση της β-D γλυκάνης αποτελεί διαγνωστικό έλεγχο που ανιχνεύει λοίμωξη από όλους τους μύκητες. Η μέθοδος παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία (75-80%) και ειδικότητα 80%. Η ανίχνευση της προβλέπει τη διάγνωση μυκητιασικής λοίμωξης μέχρι και 10 ημέρες πριν τεθεί η κλινική διάγνωση σε ασθενείς με αποδεδειγμένη ή πιθανή διηθητική

μυκητιασική λοίμωξη. Για την επιβεβαίωση του αποτελέσματος, είναι απαραίτητη η ανίχνευση της β-D γλυκάνης σε 2 διαδοχικά δείγματα. Ασθενείς που λαμβάνουν αλβουμίνη, βρίσκονται υπό θεραπεία νεφρικής κάθαρσης με κυτταρικές μεμβράνες, που λαμβάνουν ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη ή έχουν ταυτόχρονη βακτηριαιμία [49], που λαμβάνουν παράγοντες πήξης ή πρωτεΐνες του πλάσματος, που λαμβάνουν ενδοφλέβια αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, σοβαρή βλεννογονίτιδα, εντερική σίτιση ή διαταραχή της ακεραιότητας του γαστρεντερικού σωλήνα [42] μπορεί να παρουσιάζουν ψευδώς θετικό αποτέλεσμα με την εν λόγω μέθοδο [42,49]. Η β-D γλυκάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διακοπή των μη απαραίτητων αντιμυκητιασικών φαρμάκων, λόγω της αρνητικής προγνωστικής αξίας που παρουσιάζει στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας.

Μια ακόμη μέθοδος περιλαμβάνει την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι των μικροσωληναρίων της Candida (CAGTA) με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού. Η μέθοδος αυτή ανιχνεύει την απάντηση του οργανισμού έναντι των πρωτεϊνών των υφών που εκφράζονται κατά τη διείσδυση στους ιστούς και το σχηματισμό βιομεμβρανών. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου είναι υψηλότερες στη καντινταιμία, ωστόσο, ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορούν να παρατηρηθούν σε ασθενείς που πάσχουν από ταυτόχρονη βακτηριακή λοίμωξη.

Οι βιοδείκτες είναι χρήσιμοι για την πρόβλεψη της πιθανότητας μιας μυκητιασικής λοίμωξης και όχι για τη διάγνωση της. Η ταυτόχρονη λήψη διαφορετικών βιοδεικτών αυξάνει την αρνητική προγνωστική αξία ή/και μειώνει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα των μεθόδων αυτών [49].

Οι τεχνικές αναλύσεις που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των παραπάνω βιοδεικτών περιλαμβάνουν την T2 Candida Assay που χρησιμοποιεί δείγματα ολικού αίματος για την ανίχνευση του γενετικού υλικού της Candida με τη μέθοδο PCR [49,50], την Fungitell Assay που χρησιμοποιεί ορό ασθενούς για την ανίχνευση της β-D γλυκάνης, την Platelia Candida Ag Plus Assay που χρησιμοποιεί ορό ασθενούς για την ανίχνευση του αντιγόνου της μαννάνης της Candida και την Platelia Candida Ab Plus Assay που χρησιμοποιεί ορό ασθενούς για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου που αναφέρθηκε στην προηγούμενη τεχνική [50].

Ακόμη, η διάγνωση της διηθητικής καντιντίασης μπορεί να τεθεί και με άμεση μικροσκόπηση στείρου ιστού και με την ανίχνευση μυκήτων και με μοριακές μεθόδους που χρησιμοποιούν την τεχνική PCR [51]. Η ανίχνευση του γενετικού υλικού του μύκητα με τη μέθοδο PCR σε δείγματα αίματος παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από όλες τις μεθόδους που κυμαίνονται μεταξύ 90-95%. Η μέθοδος μειώνει τη διάρκεια μέχρι να τεθεί η διάγνωση, ωστόσο, μπορεί να αποβεί θετική ακόμη και σε αποικισμένους ασθενείς. Είναι απαραίτητη η λήψη του δείγματος κάτω από αυστηρά στείρες συνθήκες, καθώς η μέθοδος μπορεί να ανιχνεύσει πολύ μικρές ποσότητες γενετικού υλικού είτε ζώντα είτε νεκρού μικροοργανισμού. Το κατώφλι συγκέντρωσης για την ανίχνευση του μύκητα είναι κάτω από 10 CFU/mL και επομένως δείγματα αίματος με συγκεντρώσεις στελέχους Candida κάτω από αυτή, όπως για παράδειγμα κατά τις αρχές της λοίμωξης, μπορεί να αναδειχθούν ψευδώς αρνητικά. Άλλες περιπτώσεις χαμηλών συγκεντρώσεων περιλαμβάνουν καταστάσεις ουδετεροπενίας, πρόσφατη μεγάλη χειρουργική επέμβαση, ηπατική νόσο τελικού σταδίου, χρόνια νεφρική νόσο υπό κάθαρση, διαταραχές της ακεραιότητας του πεπτικού σωλήνα και καντινταιμία οφειλόμενη σε ενδοκοιλιακά αίτια. Υπάρχουν πλέον kit που ανιχνεύουν με μοριακή μέθοδο πολλαπλά στελέχη Candida ταυτόχρονα και κατά βάση τα 5 κυριότερα



δηλαδή την *Candida Albicans*, την *Candida Tropicalis*, την *Candida Parapsilosis*, την *Candida Krusei* και την *Candida Glabrata* [49].

Άλλες μέθοδοι περιλαμβάνουν τη VITEK-2 που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της αντοχής των μυκήτων στα αντιμυκητιασικά μετά τη θετικοποίηση των καλλιέργειών αίματος [49], την Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight (MALDI-TOF) που χρησιμοποιεί τη φασματοσκοπία μάζας σε ήδη αναπτυγμένες καλλιέργειες για την ταχύτερη ταυτοποίηση του στελέχους μέσα σε 10-15 λεπτά προσφέροντας ταχύτερη ταυτοποίηση για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 1-1,5 ημέρας νωρίτερα από τις συμβατικές μεθόδους, χωρίς να προσφέρει ταχύτερη διάγνωση της καντιναιμίας και την Peptide Nucleic Acid Fluorescent In Situ Hybridization (PNA-FISH) που επίσης παρέχει τη δυνατότητα ταυτοποίησης του στελέχους σε ζεύγη (*C albicans/C parapsilosis* έναντι *C glabrata/C krusei* έναντι *C tropicalis*) παρά στο επίπεδο μεμονωμένου είδους σε ήδη αναπτυγμένη καλλιέργεια αίματος [39].

#### **f. Η δημιουργία scores για την πιθανότητα ύπαρξης διηθητικής καντιντίασης και αποικισμού**

Η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με διηθητική καντιντίαση είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση τους. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι καλλιέργειες αίματος θετικοποιούνται για μύκητες εντός 96 ωρών και απαιτείται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για την ταυτοποίηση του στελέχους και τις ευαισθησίες του. Για το λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί διάφορα scores που προβλέπουν την πιθανότητα ύπαρξης διηθητικής καντιντίασης σε νοσηλευόμενους ασθενείς, κυρίως στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, καθώς και την πιθανότητα αποικισμού από *Candida*.

Το *Candida score* είναι ένα απλό score που χρησιμοποιείται παρά την κλίνη του ασθενούς στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και προβλέπει την πιθανότητα ύπαρξης διηθητικής καντιντίασης και λαμβάνει υπόψιν τις ακόλουθες παραμέτρους: α) Ολική Παρεντερική Διατροφή (1 πόντος), β) Αποικισμός από *Candida* σε πολλαπλές εστίες (1 πόντος), γ) χειρουργική επέμβαση (1 πόντος), δ) Σήψη (2 πόντοι). Ο κίνδυνος ύπαρξης καντιναιμίας είναι παρών όταν το score έχει τιμή μεγαλύτερη ή ίση από 2,5 [49,52]. Ένα ακόμη score που έχει δημιουργηθεί για τον ίδιο σκοπό από τον Jiahui Zhang και την ομάδα του [53] περιλαμβάνει 6 παραμέτρους που κωδικοποιούνται ως εξής: α) Απόλυτος αριθμός CD8+ T-cell  $\leq 143$  cells/mm<sup>3</sup> (1 πόντος), β) Χορήγηση κορτικοστεροειδών σε υψηλές δόσεις (1 πόντος), γ) Χορήγηση καρβαπενεμών/τιγκεσουκλίνης (1 πόντος), δ) APACHE II score  $\geq 15$  (1 πόντος), ε) Ανίχνευση β-D γλυκάνης στον ορό του ασθενούς (1 πόντος), στ) Επείγουσα χειρουργική επέμβαση γαστρεντερικού σωλήνα/ ήπατος – χοληφόρων (2 πόντοι). Οι ασθενείς κατατάσσονται ως χαμηλού κινδύνου όταν συγκεντρώνουν 0-2 πόντους, ενδιάμεσου κινδύνου όταν συγκεντρώνουν 3-4 πόντους και ως υψηλού κινδύνου όταν συγκεντρώνουν 5-7 πόντους.

Επιπλέον, ο Bircan Kayaaslan και η ομάδα του [52], ανέπτυξαν ένα παρόμοιο score για την πιθανότητα ύπαρξης καντιναιμίας σε ασθενείς με νόσο COVID-19. Το score αυτό βαθμονομείται ως εξής: Η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα λαμβάνει 100 πόντους, ο αποικισμός με *Candida* σε πολλαπλές εστίες 28 πόντους, η νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για τουλάχιστον 14 ημέρες 26 πόντους και η απουσία χορήγησης κορτικοστεροειδών 24 πόντους. Η παρουσία τουλάχιστον 110 πόντων υποδηλώνει υψηλό κίνδυνο για καντιναιμία, γεγονός που σημαίνει ότι η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα με έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου καθιστά τον κίνδυνο υψηλό, ενώ η απουσία

του κεντρικού φλεβικού καθετήρα δεν δύναται να συγκεντρώσει τους 110 πόντους που απαιτούνται.

Τέλος, υπάρχει το Colonization Index (CI) που υπολογίζει την πιθανότητα ύπαρξης σοβαρού αποικισμού από *Candida* και κατ' επέκταση τον υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικής καντιντίασης. Πιο συγκεκριμένα, το κλάσμα αυτό υπολογίζεται ως ο λόγος του αριθμού των περιοχών του σώματος που είναι αποικισμένες με *Candida* προς τον αριθμό των περιοχών του σώματος από όπου έχουν ληφθεί καλλιέργειες. Οι ασθενείς με CI τουλάχιστον 0,5 θεωρούνται ως αποικισμένοι με υψηλό φορτίο *Candida*. Ακόμη, αναπτύχθηκε και το διορθωμένο CI ή αλλιώς CCI (Corrected Colonization Index) που υπολογίζεται μέσω του πολλαπλασιασμού του CI με το λόγο των περιοχών του σώματος που παρουσιάζουν υψηλή ανάπτυξη *Candida* προς τις περιοχές του σώματος που θετικοποιούν καλλιέργεια για *Candida*. Τιμή CCI μεγαλύτερη ή ίση με 0,4 είναι συμβατή με ισχυρό αποικισμό από *Candida* και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικής καντιντίασης [54].

#### **g. Θεραπεία καντιντιασικών λοιμώξεων**

Παρά το γεγονός ότι οι μυκητιασικές λοιμώξεις μπορεί να αποτελέσουν καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς, μόνο λίγες κατηγορίες αντιμυκητιασικών φαρμάκων έχουν αναπτυχθεί για την καταπολέμηση τους. Σε αυτές περιλαμβάνονται τα πολυένια, οι τριαζόλες και οι εχινοκαδίνες.

**Πολυένια:** Αποτελούν την αρχαιότερη κατηγορία αντιμυκητιασικών φαρμάκων με ευρύ φάσμα δράσης έναντι διαφόρων μυκήτων, όπως η *Candida*, ο *Aspέργιλλος* και ο *Κρυπτόκοκκος*. Πρόκειται για φυσικό, αμφιπαθές μόριο που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά κατά τη δεκαετία του 1950. Αρχικά, ο μηχανισμός δράσης τους θεωρούνταν ότι ήταν η απευθείας σύνδεση με την εργοστερόλη του κυτταρικού τοιχώματος των μυκήτων, δημιουργώντας συνδέσεις φαρμάκου-λιπιδίων που προκαλούν παρεμβολές στις μεμβράνες του κυτταρικού τοιχώματος με αποτέλεσμα τη διαρροή του ενδοκυττάρου υλικού και εντέλει τον κυτταρικό θάνατο. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η αμφοτερικίνη Β, ο κυριότερος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας, σχηματίζει εξωμεμβρανώδη συσσωματώματα που απομακρύνει την εργοστερόλη από τις μεμβράνες του κυτταρικού τοιχώματος δρώντας ως ένα «μυκητοκτόνο σφουγγάρι». Η χρήση της αμφοτερικίνης Β δεν προτιμάται λόγω της πτωχής βιοδιαθεσιμότητας και της δοσοεξαρτώμενης τοξικότητας της. Κατά τη δεκαετία του 1990, δημιουργήθηκε μια λιποσωμική μορφή της αμφοτερικίνης Β που μειώνει τις νεφροτοξικές της δράσεις και έκτοτε αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία στις περιπτώσεις που έχουν αναπτυχθεί αντοχές σε άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα ή δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες επιλογές. Μέχρι στιγμής, οι αντοχές της *Candida Albicans* και της *Candida Auris* στην αμφοτερικίνη Β είναι αρκετά χαμηλές έως μηδενικές.

**Τριαζόλες:** Οι τριαζόλες έγιναν γνωστές για πρώτη φορά κατά τη δεκαετία του 1980 και έκτοτε αποτελούν την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη ομάδα αντιμυκητιασικών φαρμάκων. Αποτελούν σύνθετα ετεροκυκλικά μόρια που δρουν μπλοκάροντας τη σύνθεση της εργοστερόλης από το κυτταρικό τοίχωμα των μυκήτων με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η σταθερότητα, η διαπερατότητα της μεμβράνης και η λειτουργία των εξαρτώμενων από τη μεμβράνη ενζύμων. Οι αζόλες, επιπλέον, προκαλούν τη συσσώρευση τοξικών μεταβολιτών των στερολών, συμπεριλαμβανομένης της 14- $\alpha$ -μεθυλ-3,6-διόλης. Πιο συγκεκριμένα, οι αζόλες αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου 14- $\alpha$ -απομεθυλάση του κυτοχρώματος P450, που κωδικοποιείται από το γονίδιο ERG11 στα στελέχη της *Candida* συνδεδεμένες στην ενεργό ομάδα της αίμης. Σε αντίθεση με τα υπόλοιπα αντιμυκητιασικά φάρμακα, οι τριαζόλες

παρουσιάζουν εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα στην από του στόματος χορήγηση και είναι διαθέσιμες και για ενδοφλέβια και για per os χορήγηση. Το μειονέκτημα τους έγκειται στο γεγονός ότι δρουν αναστέλλοντας τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 με αποτέλεσμα να προκαλούνται αρκετές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Επιπλέον, οι τριαζόλες δρουν αναστέλλοντας την ανάπτυξη της *Candida* και του κρυπτόκοκκου χωρίς να σκοτώνουν τους μύκητες αυτούς με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντοχών. Οι αντοχές στις αζόλες ποικίλλουν ανάμεσα στα στελέχη *Candida*. Η *Candida Albicans* παρουσιάζει γενικά ευαισθησία στη φλουконаζόλη, το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο της κατηγορίας αυτής, ενώ η *Candida Krusei* παρουσιάζει ενδογενή αντοχή και η *Candida Glabrata* παρουσιάζει προοδευτική αύξηση της αντοχής της, ενώ η *Candida Auris* παρουσιάζει πολύ μεγάλη αντοχή σε εξαιρετικά υψηλά ποσοστά.

Η πιο καινούρια κατηγορία αντιμυκητιασικών φαρμάκων περιλαμβάνει της εχινοκανδίνες, οι οποίες αποτελούν ένα φυσικό παράγωγο που δημιουργείται από τη σύνθεση ενός κυκλικού εξαπεπτιδίου του πυρήνα που συνδέεται με το N-ακυλ τελικό άκρο της αλυσίδας των λιπαρών οξέων. Οι εχινοκανδίνες δρουν καταστρέφοντας το κυτταρικό τοίχωμα και πιο συγκεκριμένα μέσω της μη συναγωνιστικής σύνδεσης με την καταλυτική υπομονάδα της συνθάσης της 1,3-β-D-γλυκάνης που κωδικοποιείται από το γονίδιο FSK1 στην *Candida Albicans* και τα γονίδια FSK1 και FSK2 στην *Candida Glabrata*. Η δράση αυτή οδηγεί στην απώλεια της συνάφειας του κυτταρικού τοιχώματος και στην έλλειψη ωσμωτικής ισορροπίας με αποτέλεσμα το θάνατο του μύκητα. Οι εχινοκανδίνες αποτελούν φάρμακο πρώτης εκλογής στη διηθητική καντιντίαση, ενώ δεν ασκούν καμιά δράση έναντι του κρυπτόκοκκου. Στα πλεονεκτήματα τους περιλαμβάνονται το υψηλό προφίλ ασφαλείας, η εξαιρετική δράση έναντι συγκεκριμένων μυκήτων και το χαμηλό ποσοστό αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα. Ωστόσο, οι εχινοκανδίνες παρουσιάζουν πολύ χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα στην από του στόματος χορήγηση και γι' αυτό είναι διαθέσιμες μόνο για ενδοφλέβια χορήγηση. Όσον αφορά τις αντοχές, η *Candida Glabrata* παρουσιάζει προοδευτικά αυξανόμενη αντοχή, ενώ έχουν καταγραφεί και στελέχη *Candida Auris* που παρουσιάζουν αντοχή ακόμα και στις 3 τάξεις φαρμάκων οδηγώντας σε αδυναμία αντιμετώπισης τους [55].

Άλλα νεότερα αντιμυκητιασικά φάρμακα περιλαμβάνουν την ισαβουκοναζόλη, μια νεότερη τριαζόλη με ευρύ αντιμυκητιασικό φάσμα και μειωμένη τοξικότητα και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, το Ibrexafungerp που δρα και από του στόματος και αποτελεί ένα ημισυνθετικό παράγωγο της ενφουμαφουγκίνης και δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση της β-D-γλυκάνης, όπως οι εχινοκανδίνες και επιπλέον δρα και έναντι στελεχών με ανθεκτικότητα στις εχινοκανδίνες, όπως η *Candida Auris*, καθώς δρα έναντι διαφορετικού στόχου, το Fosmanogepix που δρα έναντι στελεχών της *Candida*, συμπεριλαμβανομένης και της *Candida Auris* και δρα στο ένζυμο του μύκητα Gwt1 που εξασφαλίζει τη σύνδεση των μαννοπρωτεϊνών του κυτταρικού τοιχώματος με τη β-1,6-γλυκάνη με αποτέλεσμα τη διαταραχή της συνάφειας του κυτταρικού τοιχώματος, τη σύνθεση βιομεμβρανών και μικροσωληναρίων και τη ρεζαφουγκίνη που αποτελεί ένα νεότερο φάρμακο που ανήκει στις εχινοκανδίνες με ισχυρή δράση έναντι και των στελεχών που είναι ανθεκτικά στις τριαζόλες, όπως η *Candida Auris* και παρουσιάζει μακρά διάρκεια δράσης με τη δυνατότητα χορήγησης μια φορά εβδομαδιαίως [42].

Για τις επιφανειακές καντιντιασικές λοιμώξεις, η θεραπεία στη στοματική κοιλότητα για τις ήπιες και μέτριες βαρύτητας λοιμώξεις περιλαμβάνει την τοπική εφαρμογή αντιμυκητιασικών φαρμάκων για 7-14 ημέρες με κυριότερα τη νυστατίνη, την κλοτριμαζόλη και τη μυκοναζόλη, ενώ για τις σοβαρές περιλαμβάνει την ενδοφλέβια ή από του στόματος

χορήγηση φλουκοναζόλης. Η θεραπεία της καντιντίασης του γαστρεντερικού λαμβάνει χώρα σε καταστάσεις που υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για διηθητική καντιντίαση, όπως η οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα, οι διαφυγές από τις αναστομώσεις και οι μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την ενδοφλέβια χορήγηση αντιμυκητιασικών, όπως και στη μυκηταιμία, με φάρμακο πρώτης εκλογής τις εχινοκανδίνες. Οι τριαζόλες μπορούν να χορηγηθούν εφόσον δεν πρόκειται για λοιμώξεις από στελέχη *Candida* ανθεκτικά σε αυτές.

Όσον αφορά τις καντιντιάσεις του δέρματος και των γεννητικών οργάνων, η αντιμετώπιση τους εξαρτάται από την ανοσιακή κατάσταση του ασθενούς, την έκταση της βλάβης και την εστία της λοίμωξης. Αν ο ασθενής είναι ανοσοκατασταλμένος, παρουσιάζει εκτεταμένες βλάβες ή η τοπική θεραπεία αποτύχει, τότε χρήζει συστηματικής αγωγής. Σε γενικές γραμμές, η βλεννογονοδερματική καντιντίαση ανταποκρίνεται επαρκώς στις τοπικές αζόλες (μυκοναζόλη, κλοτριμαζόλη, ικοναζόλη), ενώ από τα τοπικά πολυένια, η νυστατίνη είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη κυρίως στη στοματική και στην κολπική καντιντίαση. Αν υπάρχει ανάγκη για συστηματική θεραπεία, η φλουκοναζόλη αποτελεί το φάρμακο πρώτης εκλογής, ενώ εναλλακτικές επιλογές αποτελούν η ιτρακοναζόλη και οι τριαζόλες δεύτερης γενιάς. Λόγω της ύπαρξης στελεχών με υψηλή αντοχή στις τριαζόλες, αν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται σε αυτές, στη συνέχεια ένδειξη έχει η ενδοφλέβια χορήγηση αμφοτερικίνης Β, ενώ πρόσφατα και οι εχινοκανδίνες (μικαφουγκίνη, ανιδουλαφουγκίνη, κασποφουγκίνη) παρουσίασαν επαρκή δράση έναντι της *Candida*. Τέλος, αξίζει να γίνει αναφορά στις τοπικές παραδοσιακές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της δερματικής καντιντίασης, όπως το υπερμαγγανικό κάλιο, το διάλυμα γεντιανής βιολέτας και το διάλυμα Burow και η χρήση αργύρου [38].

Η θεραπεία της καντινταιμίας και άλλων μορφών διηθητικής καντιντίασης περιλαμβάνει τον έλεγχο της εστίας της λοίμωξης, όπως την αντικατάσταση των βαλβίδων στην περίπτωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας και την ενδοφλέβια χορήγηση αντιμυκητιασικών φαρμάκων. Ανά περίπτωση έχουμε τα εξής:

- Καντινταιμία σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς: Φάρμακο πρώτης εκλογής αποτελούν οι εχινοκανδίνες και εναλλακτική επιλογή η φλουκοναζόλη με διάρκεια θεραπείας 14 ημέρες μετά την τελευταία καλλιέργεια αίματος και με πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων και των σημείων. Απαραίτητη κρίνεται η αφαίρεση όλων των ενδαγγειακών καθετήρων.
- Καντινταιμία σε ουδετεροπενικούς ασθενείς: Φάρμακο πρώτης εκλογής και εδώ αποτελούν οι εχινοκανδίνες και εναλλακτικές επιλογές η φλουκοναζόλη και η λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β με διάρκεια θεραπείας και εδώ 14 ημέρες μετά την τελευταία καλλιέργεια αίματος και με πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων, των σημείων και της ουδετεροπενίας. Η αφαίρεση των ενδαγγειακών καθετήρων κρίνεται αμφιλεγόμενη με συχνότερη εστία στις περιπτώσεις αυτές να αποτελεί ο γαστρεντερικός σωλήνας.
- Η χρόνια διάχυτη καντιντίαση: Φάρμακο πρώτης εκλογής αποτελούν οι εχινοκανδίνες και η λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β και εναλλακτική επιλογή η φλουκοναζόλη. Η διάρκεια θεραπείας κυμαίνεται από 3 -6 μήνες με απαραίτητη προϋπόθεση την υποχώρηση της κλινικής εικόνας και την ασβεστοποίηση των βλαβών. Η φλουκοναζόλη μπορεί να χορηγηθεί 1-2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση λιποσωμιακής αμφοτερικίνης Β ή εχινοκανδίνης αν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός, ενώ τα στεροειδή επί επίμονου πυρετού μπορούν να αναδειχθούν ωφέλιμα

- Ενδοκαρδίτιδα: Φάρμακο πρώτης εκλογής είναι η λιποσωμιακή αμφοτερική Β σε συνδυασμό με 5-φθοριοκυτοσίνη ή εχινοκανδίνη, ενώ εναλλακτική επιλογή αποτελεί η φλουκοναζόλη με διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την αφαίρεση της πάσχουσας βαλβίδας. Η αντικατάσταση βαλβίδας κρίνεται απαραίτητη τις πιο πολλές φορές, ενώ η μακροχρόνια χορήγηση φλουκοναζόλης σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση κρίνεται σκόπιμη. Επί ευαισθησίας στις τριαζόλες, μπορεί να γίνει αποκλιμάκωση σε βορικοναζόλη ή ποσακοναζόλη και δεν πρέπει να ξεχνιούνται τα ανθεκτικά στελέχη στις τριαζόλες.
- Οστεοαρθρίτιδα: Φάρμακο πρώτης εκλογής αποτελεί η φλουκοναζόλη ή οι εχινοκανδίνες και εναλλακτική επιλογή η λιποσωμιακή αμφοτερική Β με διάρκεια θεραπείας 6 – 12 μήνες και πιθανή χειρουργική επέμβαση. Υπάρχει η δυνατότητα για αποκλιμάκωση σε φλουκοναζόλη από λιποσωμιακή αμφοτερική Β ή εχινοκανδίνη μετά από 2 εβδομάδες αγωγής.
- Ενδοφθαλίτιδα: Φάρμακο πρώτης εκλογής αποτελεί η φλουκοναζόλη ή η βορικοναζόλη ή η λιποσωμιακή αμφοτερική Β, ενώ εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί εντός του υαλοειδούς σώματος αμφοτερική Β ή βορικοναζόλη με διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες μετά το χειρουργείο. Επί λοίμωξης του υαλοειδούς σώματος, συνήθως στη θεραπεία προστίθεται και η χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης του.
- Κυστίτιδα: Φάρμακο πρώτης εκλογής είναι η φλουκοναζόλη και η 5-φθοριοκυτοσίνη και εναλλακτική επιλογή η λιποσωμιακή αμφοτερική Β με διάρκεια θεραπείας 1-2 εβδομάδες. Οι εχινοκανδίνες μικρή μόνο δράση ασκούν, ενώ επί λοίμωξης του ανώτερου ουροποιητικού, η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι ίδια με αυτή της καντινταμίας [39].
- Καντιντίαση του κεντρικού νευρικού συστήματος: Φάρμακο πρώτης εκλογής είναι η λιποσωμιακή αμφοτερική Β μόνη ή σε συνδυασμό με 5-φθοριοκυτοσίνη για 2-3 εβδομάδες, ακολουθούμενη από τη χορήγηση φλουκοναζόλης για 4-6 εβδομάδες. Εναλλακτική θεραπεία αποτελεί η φλουκοναζόλη ή η βορικοναζόλη στους ασθενείς που δε μπορούν να ανεχθούν τη λιποσωμιακή αμφοτερική Β [56].

Τέλος, σκόπιμη κρίνεται η παροχέτευση των επιμολυσθέντων υγρών (πχ πλευριτικό, περιτοναϊκό υγρό κλπ) και των αποστημάτων και μερικές φορές η αφαίρεση των επιμολυσθέντων συσκευών (βηματοδότες, προσθετικές αρθρώσεις κλπ) [38, 42].

## **ΜΕΡΟΣ 2<sup>ο</sup> – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Εισαγωγή**

Ο ιός SARS-CoV 2 προκαλεί τη νόσο COVID-19, της οποίας η κλινική εικόνα κυμαίνεται από ασυμπτωματική μέχρι ήπια συμπτώματα και σοβαρή νόσο που μπορεί να καταλήξει σε οξεία αναπνευστική δυσχέρεια, σήψη και πολυοργανική ανεπάρκεια μέχρι και το θάνατο του ασθενούς. Το γεγονός αυτό σημαίνει αυξημένο αριθμό νοσηλείων και κυρίως στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας με επακόλουθες τις επιπλοκές που συνδέονται με αυτές.

Ανάμεσα στις επιπλοκές της νοσηλείας στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, περιλαμβάνεται και η διηθητική καντιντίαση και κυρίως η μυκηταιμία από στελέχη της *Candida*. Η διηθητική καντιντίαση συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, παράταση της νοσηλείας των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και περαιτέρω επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Επιπλέον, συνδέεται με ορισμένους προδιαθεσικούς παράγοντες ανάμεσα στους οποίους περιλαμβάνεται και η παρατεταμένη νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και η τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, μέτρα που λαμβάνονται συχνά για την αντιμετώπιση της σοβαρής νόσου COVID-19.

Στη διεθνή βιβλιογραφία, έχουν καταγραφεί αρκετά περιστατικά καντινταιμίας σε ασθενείς που νοσηλεύονται λόγω της νόσου COVID-19. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι υπάρχει αυξημένο ποσοστό σε σύγκριση με τους νοσηλευόμενους ασθενείς για άλλο λόγο, παρ' όλα αυτά έχει δοθεί ως εξήγηση κατά βάση η άμεση σύνδεση με τους ήδη υπάρχοντες προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διηθητικής καντιντίασης που υπάρχει κατά μεγάλο ποσοστό στους ασθενείς αυτούς.

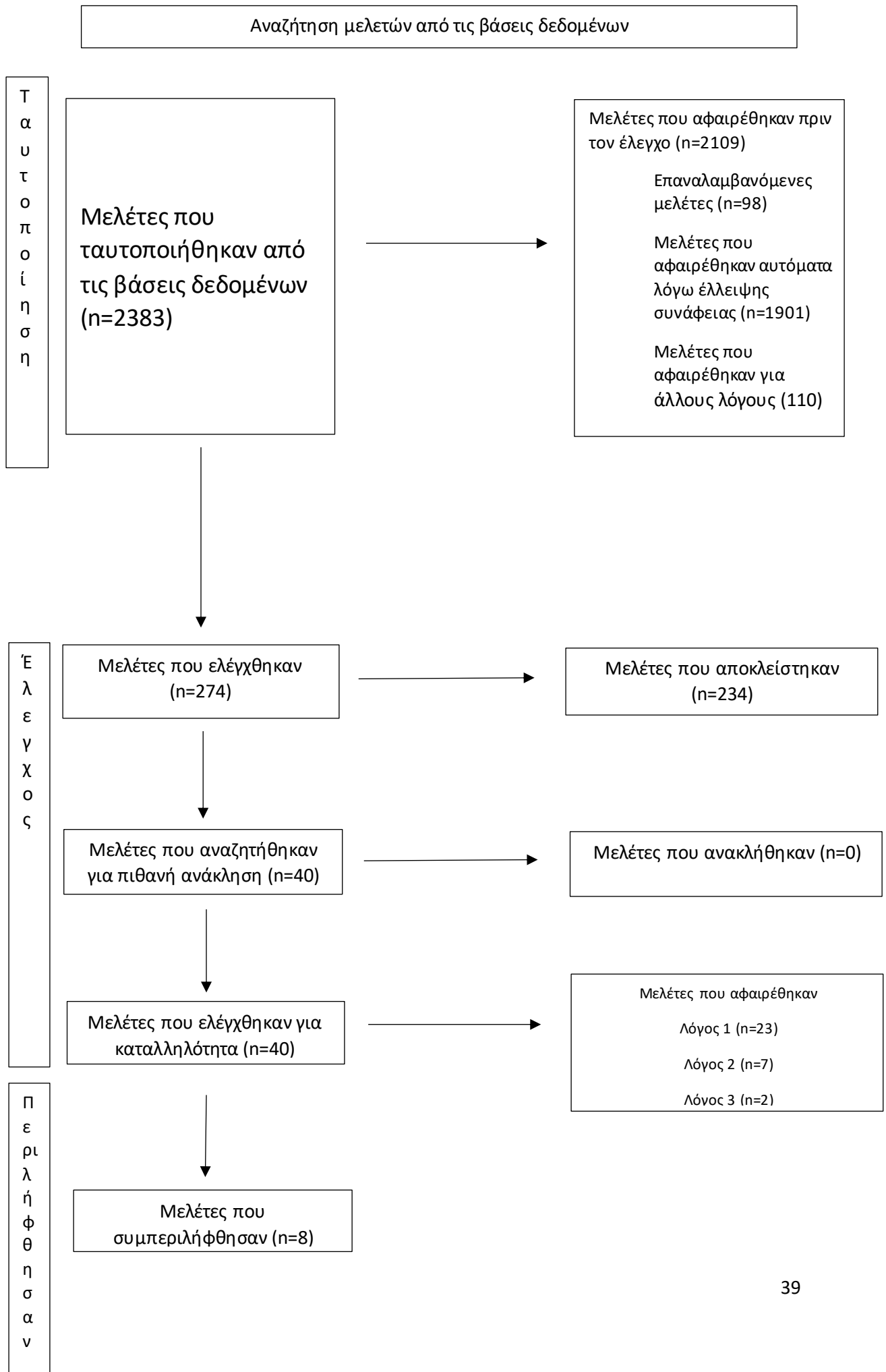
### **Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αποδειχθεί ότι η λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV 2 αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διηθητικής καντιντίασης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με νόσο COVID-19.

### **Υλικό και Μέθοδος**

Για τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της λοίμωξης από SARS-CoV 2 και της διηθητικής καντιντίασης πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση από προηγούμενες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία 3 έτη και οι οποίες περιλάμβαναν νοσηλευόμενους ασθενείς που ανήκαν σε 4 κατηγορίες. Οι κατηγορίες αυτές ήταν: Κατηγορία 1: Ασθενείς με νόσο COVID-19 και διηθητική καντιντίαση. Κατηγορία 2: Ασθενείς με νόσο COVID-19 χωρίς διηθητική καντιντίαση. Κατηγορία 3: Ασθενείς χωρίς νόσο COVID-19 με διηθητική καντιντίαση. Κατηγορία 4: Ασθενείς χωρίς νόσο COVID-19 που δε διαγνώστηκαν με διηθητική καντιντίαση.

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Google Scholar και Scopus και χρησιμοποιήθηκαν οι όροι: "SARS-CoV 2", "COVID-19", "Invasive Candidiasis", "Fungemia", "Candidemia". Στη μελέτη εντάχθηκαν άρθρα που περιλάμβαναν ασθενείς που ανήκαν και στις 4 κατηγορίες, ενώ απορρίφθηκαν case reports, συστηματικές ανασκοπήσεις ή μετα-αναλύσεις, καθώς και μελέτες από τις οποίες απουσίαζε τουλάχιστον μια από τις προαναφερθείσες κατηγορίες. Η επιλογή των μελετών έγινε σύμφωνα με τα PRISMA Guidelines 2020 και παρακάτω παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής σύμφωνα με το οποίο έγινε η επιλογή των άρθρων (Σχήμα 1).



**Διάγραμμα 1:** Διάγραμμα ροής για την επιλογή άρθρων στη μελέτη σύμφωνα με τα Prisma Guidelines 2020. Λόγος 1: Τα άρθρα δεν περιλάμβαναν ασθενείς που δεν πάσχουν από νόσο COVID-19. Λόγος 2: Τα άρθρα περιλάμβαναν μόνο ασθενείς που έπασχαν από καντινταιμία. Λόγος 3: Το άρθρο προερχόταν από το ίδιο κέντρο, με τους ίδιους συγγραφείς και τους ίδιους αριθμούς ασθενών σε κάθε κατηγορία. Διερευνούσε διαφορετικό ερώτημα.

Επιπλέον, από την αναζήτηση προέκυψαν μόνο ασθενείς που πάσχουν από καντινταιμία, ενώ δεν καταγράφηκαν συστηματικές μελέτες για ασθενείς που πάσχουν από άλλες καταστάσεις διηθητικής καντιντίασης, παρά μόνο μεμονωμένα case reports σε ασθενείς που πάσχουν από ταυτόχρονη νόσο COVID-19. Ακόμη, σε μια μελέτη (Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting του S. Hughes και της ομάδας του) υπήρχαν τόσο ασθενείς με καντινταιμία, όσο και ασθενείς που απομόνωσαν στέλεχος Candida σε καλλιέργειες αναπνευστικών εκκρίσεων. Παρ' όλα αυτά αναλύθηκαν μόνο τα δεδομένα που αφορούσαν την καντινταιμία, καθώς δεν υπήρχε ξεκάθαρη εικόνα αν επρόκειτο για πνευμονία από Candida ή αποικισμό στους ασθενείς αυτούς.

Από τη μελέτη επιπλέον αποκλείστηκαν άρθρα που έχουν συγγραφεί σε γλώσσα διαφορετική από την αγγλική, καθώς και άρθρα που δεν περιλάμβαναν απόλυτο αριθμό ασθενών σε κάθε κατηγορία, αλλά ποσοστά αυτών επί του συνόλου.

Τέλος, προέκυψαν 8 άρθρα τα οποία συμπεριελήφθησαν στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση [44,57,58,59,60,61,62,63].

Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά πακέτα Medcalc (MedCalc® Statistical Software version 20, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium), NCSS (NCSS 2021 Statistical Software. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, [ncss.com/software/ncss.](http://ncss.com/software/ncss)) και το διαδικτυακό πρόγραμμα Meta-Mar (Meta-Mar v 3.5.1 © Copyright 2018 - Ashkan Beheshti).

### **Αποτελέσματα**

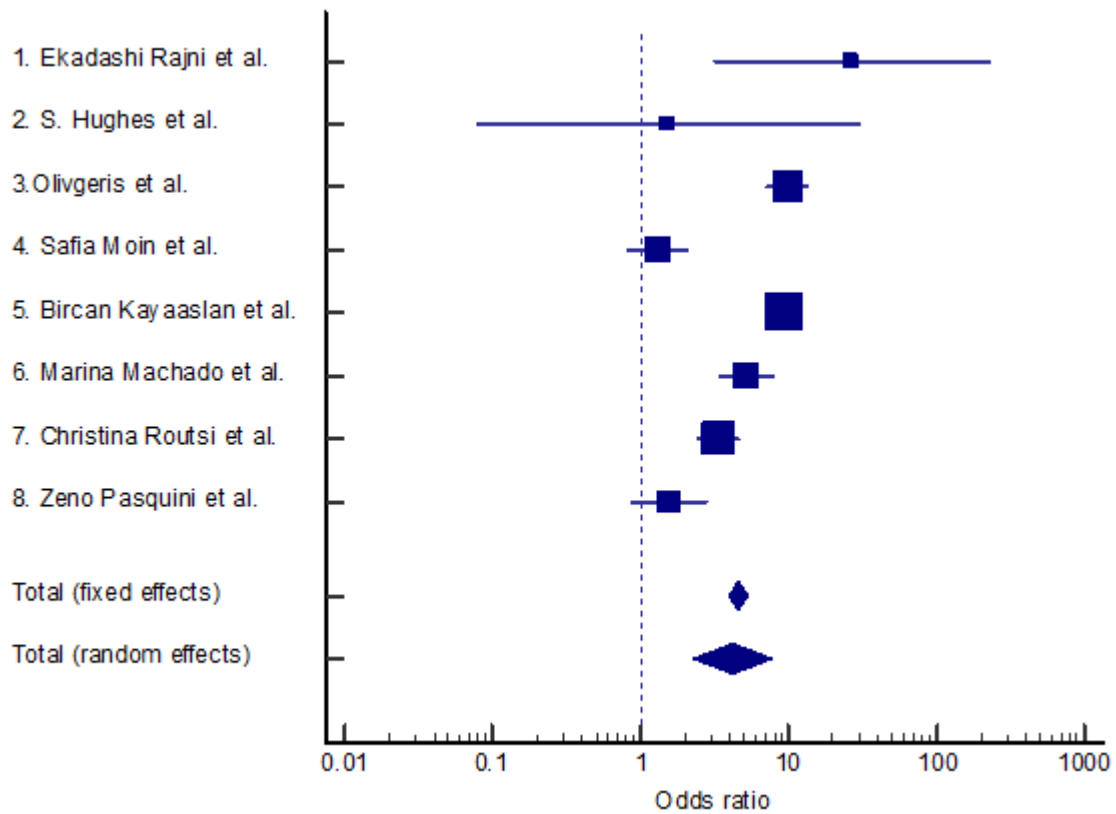
Από τη στατιστική ανάλυση προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα, χρησιμοποιώντας το fixed-effect model και το random-effect model:



Study	Covid	No Covid	OR	95%CI	z	p	Weight(%)	
							Fixed	Random
Ekadashi Rajni et al.	7/8	39/188	26.7 4	3.2 to 223.87			0.46	5.62
S. Hughes et al.	3/646	0/141	1.54	0.08 to 29.97			0.23	3.46
Olivgeris et al.	76/196	205/3376	9.80	7.1 to 13.49			20.13	15.51
Safia Moin et al.	26/2438	59/7153	1.30	0.82 to 2.06			9.60	14.84
Bircan Kayaaslan et al.	105/2487	131/27750	9.29	7.17 to 12.06			30.49	15.72
Marina Machado et al.	32/7184	71/82729	5.21	3.43 to 7.91			11.81	15.07
Christina Routsis et al.	62/500	143/3567	3.39	2.48 to 4.64			20.90	15.53
Zeno Pasquini et al.	15/145	110/1590	1.55	0.88 to 2.74			6.38	14.25
Total (fixed effects)	326/13604	758/12649 4	<b>4.57</b>	3.97 to 5.26	21.03	<0.001	100.0	100.0
Total (random effects)	326/13604	758/12649 4	<b>4.24</b>	2.27 to 7.9	4.5	<0.001	100.0	100.0
Test for heterogeneity	Q=99.67 , df=7 . p<0.0001 , I <sup>2</sup> =92.98 95%CI ( 88.5-95.7)							
Publication bias	Egger's test Intercept=-2.20 , 95% CI ( -9.05 / 4.66 ) , p=0.463							
Publication bias	Begg's test Kendall's Tau=-0.289 , p=0.322							

**Πίνακας 1: Odds-ratio για κάθε μελέτη και συνολικά εφαρμόζοντας το fixed effect model και το random effect model.**

Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα προκύπτει εφαρμόζοντας τόσο το fixed effect model [OR(95%CI) ,4.57(3.96-5.26) , z=21.03, p<0.001], όσο και το random effect model [OR(95%CI) ,4.24 (2.27-7.90) , z=4.5, p<0.001] – Διάγραμμα 2.

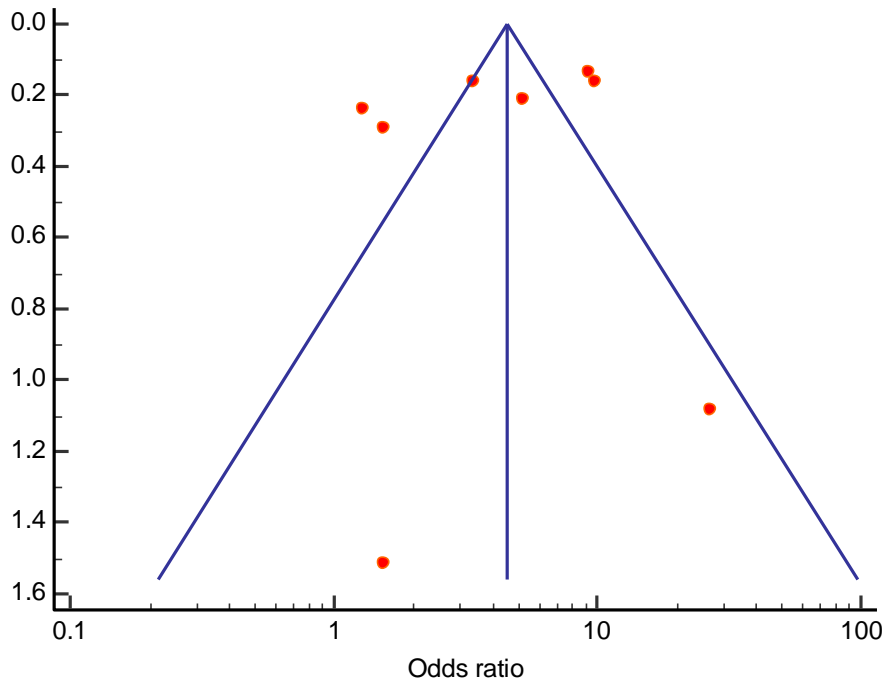


**Διάγραμμα 2: Forest plot για τα Odds Ratio για κάθε μελέτη ξεχωριστά και επί του συνόλου εφαρμόζοντας το Fixed Effect Model και το Random Effect Model.**

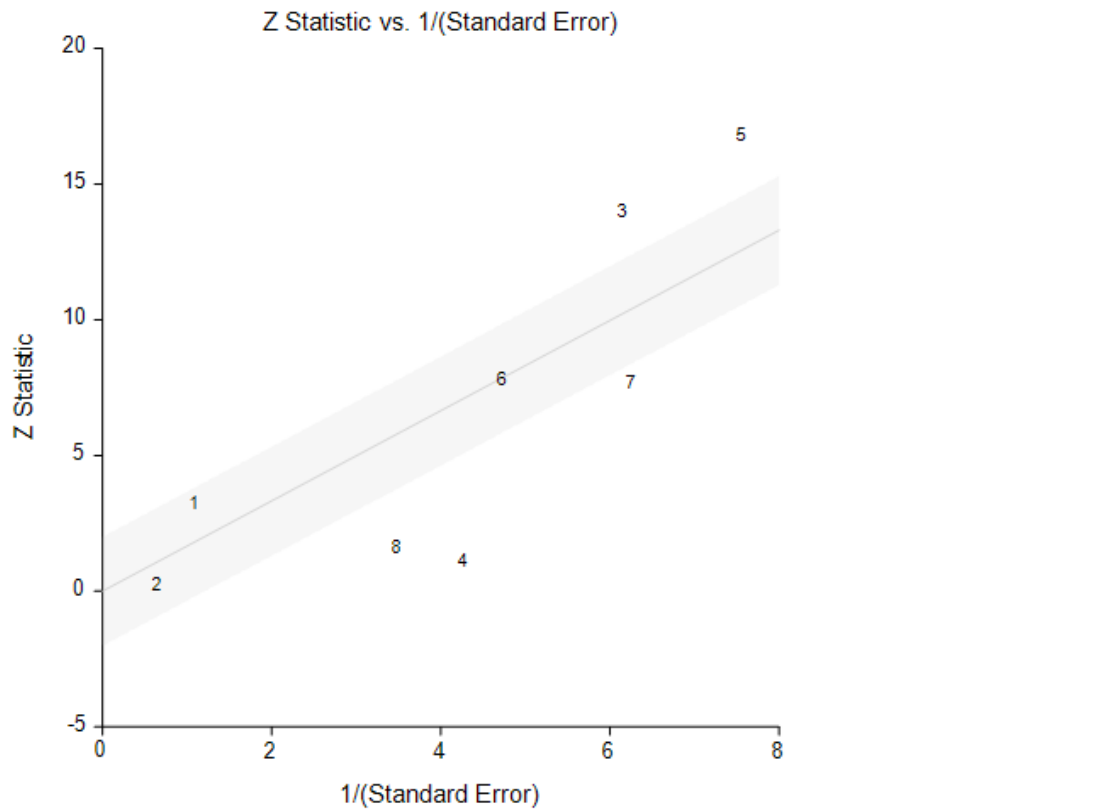
**Έλεγχος ετερογένειας**

Q	99.6695
DF	7
Significance level	P < 0.0001
I <sup>2</sup> (inconsistency)	92.98%
95% CI for I <sup>2</sup>	88.48 to 95.72

Από τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών προκύπτει ότι υπάρχει όντως ετερογένεια, καθώς παρατηρείται χαμηλή τιμή p-value ( $p < 0.0001$ ) και πολύ υψηλή τιμή I<sup>2</sup> (I<sup>2</sup> = 92.98%). Καθώς υπάρχει ετερογένεια, προτιμότερο είναι το random effects model. Η παρουσία ετερογένειας μπορεί να υποστηριχτεί και από το Funnel plot (Διάγραμμα 3), καθώς οι μελέτες δεν εντάσσονται εντός της περιοχής που ορίζεται από τις διαγώνιες γραμμές.

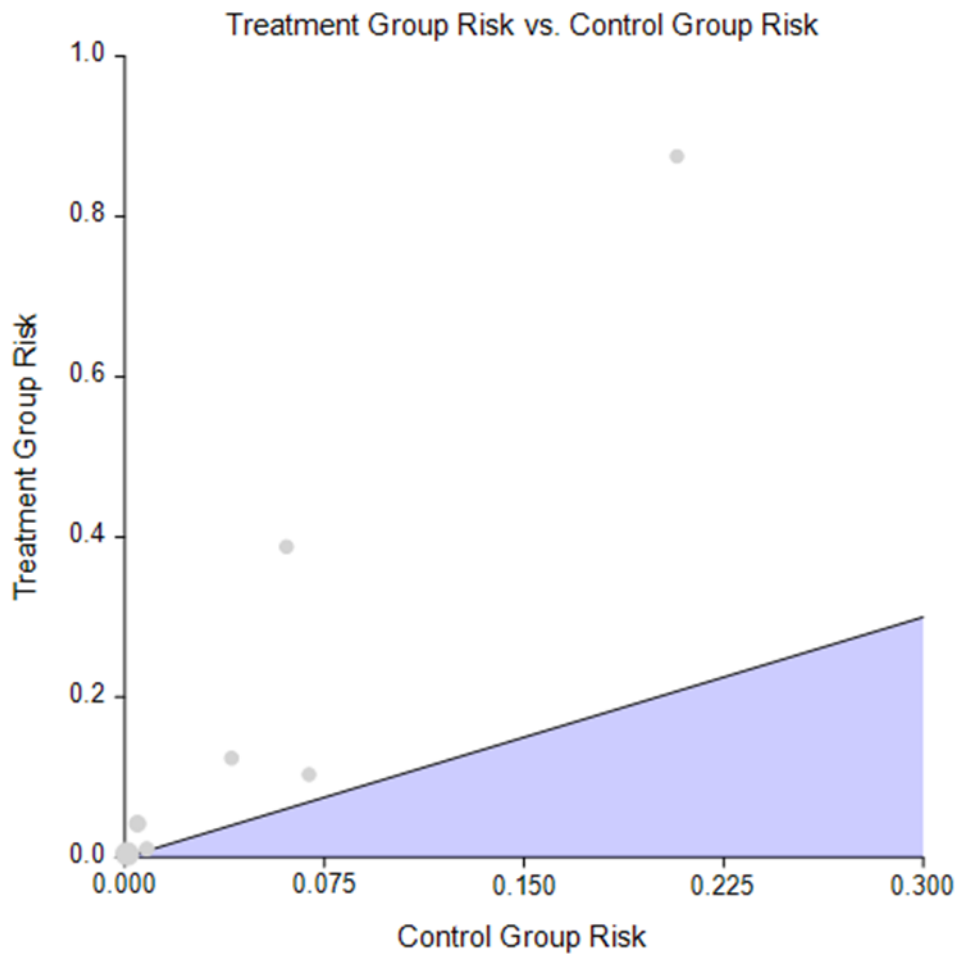


**Διάγραμμα 3: Funnel plot για τα Odds Ratio των μελετών.**



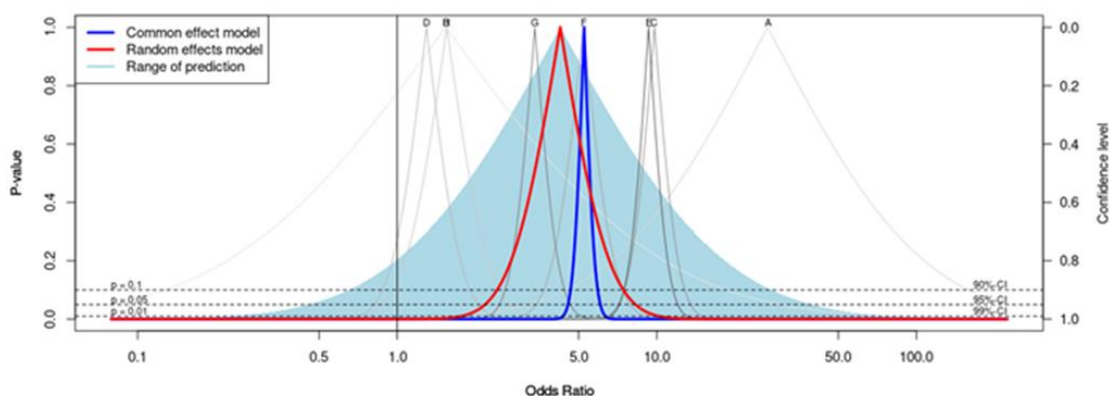
**Διάγραμμα 4: Radial plot για τα Odds Ratio στο Random Effects Model.**

Η παρουσία ετερογένειας μεταξύ των μελετών υποστηρίζεται και από το παραπάνω Radial Plot (Διάγραμμα 4), καθώς οι πιο πολλές μελέτες δεν εντάσσονται εντός των ορίων.



**Διάγραμμα 5: L' Abbe plot στο Random Effects Model**

Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών υποστηρίζεται και από το L' Abbe plot (Διάγραμμα 5), καθώς οι περισσότερες μελέτες δεν εντάσσονται κάτω από τη διαγώνιο γραμμή.



**Διάγραμμα 6: Drapery plot για τα Odds Ratio των μελετών.**

Βασιζόμενοι στο Διάγραμμα 6, υπάρχει ασφάλεια όσον αφορά το μέγεθος της συγκεντρωτικής επίδρασης που είναι μεγαλύτερο από 1, λαμβάνοντας υπόψη ότι η παχιά γραμμή στον άξονα x πλησιάζει την τιμή 1, όταν η τιμή p-value είναι ήδη πολύ χαμηλή ( $p < 0.01$ ).

#### Publication Bias

Egger's test	
Intercept	-2.1964
95% CI	-9.0542 to 4.6615
Significance level	P = 0.4630
Begg's test	
Kendall's Tau	-0.2857
Significance level	P = 0.3223

Από τον έλεγχο για Publication Bias, δεν παρατηρείται η ύπαρξη του με κανένα από τα 2 test καθώς η τιμή p-value δεν είναι χαμηλή σε κανένα από τα δύο. Παρ' όλα αυτά, η ισχύς και των δύο ελέγχων είναι μικρή λόγω του χαμηλού αριθμού μελετών. Ο Rosenthal πρότεινε για την αξιολόγηση της πιθανότητας ύπαρξης publication bias που να επηρέασε τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης τον υπολογισμό του ασφαλούς αριθμού αποτυχίας «Fail-Safe-N», που πρόκειται για τον αριθμό των επιπρόσθετων «αρνητικών» μελετών (μελετών στις οποίες η επίδραση παρέμβασης ήταν μηδέν) που απαιτούνται για να αυξήσουν την τιμή του P value πάνω από το 0. Ουσιαστικά, πρόκειται για τον αριθμό των εργασιών που δεν έχουν ανευρεθεί και απαιτούνται για να αλλάξουν τα συμπεράσματα μιας μετα-ανάλυσης. Ένας χαμηλός fail-safe N προτείνει ότι το συμπέρασμα μιας μετα-ανάλυσης μπορεί να είναι επηρεασμένο από publication bias. Στη μετα-ανάλυση αυτή, ο αριθμός είναι N=994 γεγονός που αποδεικνύει ότι δεν υπάρχει publication bias.

#### Sensitivity Analysis -random effect

Excluded	OR	95%CI	z	p
Ekadashi Rajni et al.	3.80	1.999 to 7.205	4.079	<0.001
S. Hughes et al.	4.39	2.325 to 8.299	4.559	<0.001
Olivgeris et al.	3.64	1.807 to 7.337	3.614	<0.001
Safia Moin et al.	5.19	2.954 to 9.103	5.732	<0.001
Bircan Kayaaslan et al.	3.66	1.832 to 7.326	3.673	<0.001
Marina Machado et al.	4.10	1.966 to 8.559	3.761	<0.001
Christina Routsis et al.	4.43	2.103 to 9.334	3.915	<0.001
Zeno Pasquini et al.	4.99	2.641 to 9.428	4.952	<0.001
<b>All included</b>	<b>4.24</b>	<b>2.271 to 7.899</b>	<b>4.5</b>	<b>&lt;0.001</b>

## Πίνακας 2: Ανάλυση ευαισθησίας

Προκύπτει ότι οι μελέτες που επηρεάζουν με την απόσυρση τους αυξητικά την τιμή στο Odds Ratio είναι της **Safia Moin et al** και του **Zeno Pasquini et al.** ενώ αυτές που επιφέρουν την μείωση στο Odds Ratio είναι οι **Olivgeris et al.** και **Bircan Kayaaslan et al.**

## Συζήτηση

Και από τις 3 αναλύσεις προκύπτουν παρόμοια συμπεράσματα και πιο συγκεκριμένα:

- Υπάρχει πράγματι συσχέτιση μεταξύ της νόσου COVID-19 και της ανάπτυξης καντινταιμίας και κατ' επέκταση διηθητικής καντιντίασης, καθώς εφαρμόζοντας τόσο το fixed effect, όσο και το Random Effect Model για τα Odds Ratio, η τιμή προκύπτει μεγαλύτερη του 1 και το διάστημα εμπιστοσύνης δεν παρουσιάζει μεγάλο εύρος, ενώ δεν περιλαμβάνει την τιμή 1. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πράγματι η νόσος COVID-19 αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καντινταιμίας και κατ' επέκταση διηθητικής καντιντίασης.
- Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στο δείγμα που έχει ληφθεί από τις 8 μελέτες και αυτό αντανακλάται τόσο από τη χαμηλή τιμή p-value ( $p < 0.0001$ ), όσο και από την υψηλή τιμή  $I^2$ . Η ετερογένεια αντανακλάται και από τα Funnel Plots που δημιουργήθηκαν
- Δεν υπάρχει Publication Bias, όπως προκύπτει από το Egger's Test, το Begg's Test και το Fail Test N του Rosenthal. Παρ' όλα αυτά, οι δυο πρώτες μέθοδοι δεν έχουν μεγάλη ισχύ λόγω του χαμηλού αριθμού μελετών που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση
- Προτιμότερο μοντέλο σε όλες τις περιπτώσεις είναι το Random Effect Model λόγω της μεγάλης ετερογένειας του δείγματος.

Η συσχέτιση μεταξύ της νόσου COVID-19 και της ανάπτυξης καντινταιμίας θα μπορούσε να εξηγηθεί με ποικίλους τρόπους. Όπως αναφέρεται και στο γενικό μέρος, ο ιός SARS-CoV 2 μπορεί να προκαλέσει μια κλινική εικόνα που κυμαίνεται από ασυμπτωματική μέχρι ήπια συμπτώματα ή ακόμη και σοβαρή νόσο COVID-19 που μπορεί να οδηγήσει σε σήψη,

πολυοργανική ανεπάρκεια ή ακόμη και θάνατο. Αυτό σημαίνει ότι σε αρκετές περιπτώσεις, κρίνεται αναγκαία η νοσηλεία του ασθενούς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας [9,11].

Η νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας προϋποθέτει ως επί το πλείστον τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, παρατεταμένη νοσηλεία του ασθενούς, χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος σε πλαίσια βακτηριακής επιλοίμωξης τις περισσότερες φορές, αποικισμό με *Candida*, ολική παρεντερική διατροφή σε ορισμένες περιπτώσεις, τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και πιο συγκεκριμένα αναστολείς κυτταροκινών, όπως το Tocilizumab και το Baricitinib (που το τελευταίο προκαλεί από μόνο του λευκοπενία) [19,24], τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και πιο συγκεκριμένα δεξαμεθαζόνης [24] και το μηχανικό αερισμό των ασθενών. Όλα τα παραπάνω αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καντινταιμίας και κατ' επέκταση διηθητικής καντιντίασης [4,45,46]. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψιν τα υποκείμενα νοσήματα από τα οποία πάσχουν οι ασθενείς που νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας στα οποία ανήκουν ο Σακχαρώδης Διαβήτης, οι Νεοπλασίες, οι μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, η ηπατική και η νεφρική ανεπάρκεια πολλές φορές υπό αιμοκάθαρση, η χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και η μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου, οι ηλικιωμένοι ασθενείς και τα νεογνά και η σήψη, οι ίδιοι αποτελούν και παράγοντες κινδύνου για διηθητική καντιντίαση [39,42,44].

Ένας, ωστόσο, ακόμη παράγοντας κινδύνου που προκαλεί ο ιός SARS-CoV 2 και που ευθύνεται για την ανάπτυξη διηθητικής καντιντίασης είναι η λεμφοπενία και πιο συγκεκριμένα η μείωση των CD4 και CD8 T λεμφοκυττάρων. Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι ο ιός προκαλεί μείωση των κυττάρων αυτών προσβάλλοντας τα και σκοτώνοντας τα [7,8] και επομένως θα μπορούσε να ευθύνεται και αυτός ο παράγοντας από μόνος του, ώστε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 χωρίς κανέναν άλλον παράγοντα κινδύνου να αναπτύξουν καντινταιμία και κατ' επέκταση διηθητική καντιντίαση.

Το τελευταίο αντανακλάται και από το ίδιο το δείγμα των ασθενών που ελέγχθηκε. Από τις 8 μελέτες, στις 3 και πιο συγκεκριμένα στις μελέτες των S. Hughes et al, Marina Machado et al και Zeno Pasquini et al [44,61,63] το δείγμα περιείχε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν τόσο σε απλές κλίνες, όσο και σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, ενώ στις υπόλοιπες 5 το δείγμα περιείχε μόνο ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Ελέγχοντας τα Forest Plots για τα Odds Ratio και τα Relative Risks στις μελέτες μεμονωμένα (Διαγράμματα 2,4,6,7,11,12,16), παρατηρείται ότι στις μελέτες των S. Hughes et al, Zeno Pasquini et al και Safia Moin et al [60], το αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό καθώς το 95% διάστημα εμπιστοσύνης περιλαμβάνει την τιμή 1. Παρ' όλα αυτά, οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν ένα μικρό αριθμό ασθενών σε σύγκριση με τις υπόλοιπες και με το Fixed Effect Model, η βαρύτητα που αυτές λαμβάνουν στο καθορισμό του τελικού αποτελέσματος είναι μικρή συγκριτικά με τις υπόλοιπες. Ακόμη, λαμβάνοντας υπόψιν το Random Effect Model, η μελέτη των S. Hughes et al [61] έχει και πάλι μικρή μόνο βαρύτητα στον καθορισμό του τελικού αποτελέσματος. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι σίγουρα η νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την έκβαση του ασθενούς και συμβάλλει στην ανάπτυξη διηθητικής καντιντίασης, χωρίς ωστόσο να αποτελεί το μοναδικό παράγοντα που οδηγεί σε αυτό.

Όσον αφορά τη μεγάλη ετερογένεια που υπάρχει στο δείγμα, αυτή μπορεί να εξηγηθεί με πολλούς τρόπους. Αρχικά, όπως ήδη προαναφέρθηκε 3/8 μελέτες περιλαμβάνουν δείγμα ασθενών που νοσηλεύτηκαν και σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, αλλά και σε απλές κλίνες, ενώ οι υπόλοιπες 5 περιλαμβάνουν μόνο ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Επιπλέον, κάθε μελέτη περιλαμβάνει και διαφορετικό μέγεθος δείγματος με τις μελέτες των S. Hughes et al, Zeno Pasquini et al και Safia Moin et al [60,61,63] να

περιλαμβάνουν έναν μικρό μόνο αριθμό ασθενών σε σύγκριση με τις υπόλοιπες. Το διαφορετικό μέγεθος δείγματος αποδίδεται και στον αριθμό των κέντρων που περιλαμβάνει κάθε μελέτη με μερικές να περιλαμβάνουν μόνο 1 και μερικές να περιλαμβάνουν περισσότερα, όπως και στο χρονικό διάστημα καταγραφής των περιστατικών με μερικές να περιλαμβάνουν μερικούς μόνο μήνες και μερικές να περιλαμβάνουν μέχρι και σχεδόν μια δεκαετία. Τέλος, αξίζει να δοθεί αναφορά σε 2 μελέτες. Η μελέτη του S. Hughes et al [61] κάνει σύγκριση ασθενών που νόσησαν λόγω νόσου COVID-19 και λόγω λοίμωξης από τον ιό της γρίπης και ουσιαστικά περιλαμβάνει ένα δείγμα ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω επιπλακείσας ιογενούς λοίμωξης, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες μελέτες που περιλαμβάνουν μεγαλύτερη πληθώρα παθήσεων. Αντιθέτως, η μελέτη των Safia Moïn et al [60] περιλαμβάνει στο δείγμα της και παιδιατρικούς ασθενείς σε αντίθεση με τις υπόλοιπες που περιλαμβάνουν μόνο ενήλικες. Οι παιδιατρικοί ασθενείς παρουσιάζουν διαφορετικά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας σε σύγκριση με τους ενήλικες, διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και θα μπορούσαν να καθορίσουν τόσο την ετερογένεια του δείγματος, όσο και το τελικό αποτέλεσμα της μελέτης.

Επιπλέον, όσον αφορά το Publication Bias επιβεβαιώθηκε με 3 διαφορετικούς τρόπους ότι δεν υπάρχει στην εν λόγω μελέτη. Η ισχύς των 2 μεθόδων (Egger's Test και Begg's Test) παρ' όλα αυτά είναι χαμηλή λόγω του μικρού αριθμού μελετών. Ο μικρός αριθμός μελετών αποδίδεται στην πρόσφατη εμφάνιση του ιού SARS-CoV 2 και πιο συγκεκριμένα προ 3-4 ετών με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν ακόμη επαρκή στοιχεία στη βιβλιογραφία για αρκετά ερωτήματα που υπάρχουν γύρω από αυτόν. Ωστόσο, το fail test N που προτάθηκε από το Rosenthal επιβεβαιώνει με μεγάλη ακρίβεια ότι το Publication Bias δεν υπάρχει.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί το γεγονός ότι η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε μόνο μελέτες με ασθενείς που διαγνώστηκαν με καντινταιμία και όχι άλλες καταστάσεις διηθητικής καντιντίασης. Η καντινταιμία αντιπροσωπεύει, όπως είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία, τουλάχιστον το 50% περιπτώσεων διηθητικής καντιντίασης και παρατηρείται κυρίως σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και ασθενείς που νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας [38,39]. Από την αναζήτηση στη βιβλιογραφία, υπήρχαν ελάχιστα μόνο άρθρα με άλλες καταστάσεις διηθητικής καντιντίασης και ταυτόχρονης λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV 2 και αυτό έγκειται στο γεγονός της σπανιότητας των άλλων καταστάσεων και ακόμα παραπάνω σε συνύπαρξη με νόσο COVID-19. Το τελευταίο αντανάκλαται και στο γεγονός ότι τα άρθρα αφορούσαν στη συντριπτική τους πλειονότητα case reports. Η μοναδική μελέτη που περιλάμβανε απομόνωση στελέχους Candida από καλλιέργεια άλλου υλικού πλην του αίματος και πιο συγκεκριμένα εκκρινμάτων αναπνευστικού ήταν των S. Hughes et al [61], ωστόσο δεν μπορούσε να ληφθεί υπόψιν ως διηθητική καντιντίαση, καθώς δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα που να πιστοποιούσαν ότι εν λόγω ασθενείς έπασχαν από καντιντιασική πνευμονία. Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι η απομόνωση Candida από εκκρίσεις του αναπνευστικού λαμβάνεται υπόψιν ως αποικισμός και για να τεθεί η διάγνωση της πνευμονίας είναι απαραίτητα τα ιστοπαθολογικά ευρήματα και κυρίως η αυτοψία των πνευμόνων [38].

### **Συμπεράσματα**

Από τη μελέτη αυτή που επρόκειτο για μετα-ανάλυση 8 μελετών κατά την οποία έγινε σύγκριση μεταξύ ασθενών που νόσησαν με νόσο COVID-19 ή όχι, καθώς και ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω καντινταιμίας ή όχι προέκυψε ότι πράγματι η νόσος COVID-19 θα μπορούσε να αποτελέσει ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καντινταιμία και κατ' επέκταση για διηθητική καντιντίαση. Το συμπέρασμα αυτό είναι πολύ σημαντικό, όσον



αφορά τη διαγνωστική και τη θεραπευτική προσέγγιση ασθενών που νοσηλεύονται λόγω νόσου COVID-19 και παρουσιάζουν επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης, καθώς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ταυτόχρονης ύπαρξης διηθητικής καντιντίασης. Η έγκαιρη παρέμβαση, ακόμη και εμπειρικά σε αυτή την περίπτωση, μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη θνητότητα των ασθενών αυτών.

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ**

Ο ιός SARS-CoV 2 που πρωτοεμφανίστηκε στα τέλη του 2019 στην πόλη Wuhan της Κίνας και προκαλεί τη νόσο COVID-19 που γρήγορα εξελίχθηκε σε πανδημία οδήγησε σε μεγάλη αύξηση των νοσηλειών και κυρίως στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Ανάμεσα, στις επιπλοκές μιας μακροχρόνιας νοσηλείας και κυρίως στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας ανήκει και η διηθητική καντιντίαση. Πολλές μελέτες στη βιβλιογραφία καταγράφουν αυξημένο αριθμό περιστατικών καντινταιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με νόσο COVID-19. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ του ιού SARS-CoV 2 και της διηθητικής καντιντίασης ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου σε νοσηλευόμενους ασθενείς.

### **ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ**

Στα πλαίσια αυτής της μελέτης, πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση από προηγούμενες μελέτες που υπήρχαν στη βιβλιογραφία που περιλάμβαναν ασθενείς που ανήκαν σε 4 ομάδες. Ομάδα 1: Ασθενείς με νόσο COVID-19 και διηθητική καντιντίαση. Ομάδα 2: Ασθενείς χωρίς νόσο COVID-19 με διηθητική καντιντίαση. Ομάδα 3: Ασθενείς με νόσο COVID-19 χωρίς διηθητική καντιντίαση. Ομάδα 4: Ασθενείς χωρίς νόσο COVID-19, ούτε διηθητική καντιντίαση. Η αναζήτηση των άρθρων και η επιλογή τους έγινε στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Google Scholar και Scopus σύμφωνα με τα PRISMA Guidelines 2020. Επιλέχθηκαν 8 άρθρα και η στατιστική ανάλυση έγινε με τα στατιστικά πακέτα Medcalc Analysis, NCSS Analysis και Meta-Mar Analysis.

### **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Από τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και με τα 3 πακέτα προέκυψε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, εφαρμόζοντας για τα Odds Ratio το Fixed Effect Model και το Random Effect Model. Ωστόσο, προέκυψε μεγάλη ετερογένεια του δείγματος, οπότε προτιμότερο μοντέλο είναι το Random Effect Model. Και στα 3 πακέτα, το Odds Ratio παρουσίαζε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα υπέρ της συσχέτισης μεταξύ των 2 παραγόντων, ενώ από τον έλεγχο με Begg's Test, Egger's Test και το Fail Safe N του Rogenthal δεν υπήρχε Publication Bias.

### **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Από τη μελέτη προέκυψε ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της νόσου COVID-19 και της καντινταιμίας και κατ' επέκτασης της διηθητικής καντιντίασης ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου. Παρά το γεγονός ότι η πλειονότητα των ασθενών νοσηλεύτηκαν σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, ένα δείγμα ασθενών νοσηλεύτηκε σε απλές κλίνες και παρατηρείται ότι η καντινταιμία παρουσιάστηκε και στους ασθενείς αυτούς. Το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία μιας διηθητικής καντιντίασης σε έναν νοσηλευόμενο ασθενή με νόσο COVID-19 με επιδείνωση της κλινικής του εικόνας και να οδηγήσει σε μείωση της θνητότητας και των επιπλοκών.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** SARS-CoV 2, COVID-19, διηθητική καντιντίαση, καντινταιμία, Μονάδες Εντατικής Θεραπείας

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION-PURPOSE**

The novel coronavirus SARS-CoV2 which appeared at the end of the 2019 in Wuhan, China and causes the COVID-19 disease which developed into pandemic, lead to a great increase of the hospital admissions and especially in the Intensive Care Units. Invasive candidiasis is among the complications of the admission of a long duration and especially in the Intensive Care Units. There are a lot of studies in literature which record a great number of cases with COVID-19 disease and candidemia. The purpose of this study is to investigate whether SARS-COV 2 could be an independent risk factor leading to invasive candidiasis in hospitalized patients.

### **METHODS**

For this study, a meta-analysis from previous studies in literature took place. These studies included patients divided into 4 groups. Group 1: Patients with COVID-19 and invasive candidiasis. Group 2: Patients without COVID-19 with invasive candidiasis. Group 3: Patients with COVID-19 without invasive candidiasis. Group 4: Patients without COVID-19 nor invasive candidiasis. The search of the articles took place in the platforms Pubmed, Google Scholar and Scopus, according to PRISMA Guidelines 2020. There were, finally, 8 articles selected, and the statistical analysis took place by using the statistical programs Medcalc Analysis, NCSS Analysis, and Meta-Mar Analysis.

### **RESULTS**

From the statistical analysis using all 3 programs, there was a statistically significant result, by using for Odds Ratio the Fixed Effect Model and the Random Effect Model. However, due to the heterogeneity of the sample the preferred model is the Random Effect Model. In all 3 programs, the Odds Ratio presented a statistically significant result in favor of the existence of SARS-CoV 2 as an independent risk factor for invasive candidiasis, whereas using Begg's Test, Egger's Test and Fail-Safe N of Rosenthal, there was not any publication bias.

### **DISCUSSION**

This study leads to the conclusion that COVID-19 disease could be an independent risk factor which leads to candidemia and therefore, to invasive candidiasis. Even though, most of the patients of the sample were admitted to the Intensive Care Unit, a deal of them was admitted to the wards and it is observed that there was candidemia as an infection even to them. These results could lead to an earlier diagnosis and treatment of patients with COVID-19 disease whose situation deteriorates, and invasive candidiasis could be the reason. To conclude, this could lead to a great reduction of the mortality and the complications in these patients.

**KEY-WORDS**: SARS-CoV 2, COVID-19, invasive candidiasis, candidemia, Intensive Care Unit

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nikoletta Rovina, Evangelia Koukaki, Vassiliki Romanou et al. Fungal Infections in Critically Ill COVID-19 Patients: Inevitable Malum. *J Clin Med* 2022, 11(7)
2. R. G. Vitale, J. Afeltra, S. Seyedmousavi, et. al. An overview of COVID-19 related to fungal infections: what do we know after the first year of pandemic? *Brazilian Journal of Microbiology*. 2022(53):759–775.
3. Giacomo Grasselli, Vittorio Scaravilli, Davide Mangioni, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest*. 2021(160 (2)):454–465.
4. Arman Amin, Artin Vartanian, Nicole Poladian, et al. Root Causes of Fungal Coinfections in COVID-19 Infected Patients. *Infectious Diseases Reports*. 2021(13):1018–35.
5. Mohammad Goli, Mohammad Ziad. Predisposing factors of important invasive fungal coinfections in COVID-19 patients: a review article. *Journal of International Medical Research*. 49(9):1–11.
6. Amir Arastehfar, Agostinho Carvalho, M. Hong Nguyen, et. al. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? *Journal of Fungi*. 2020(6): 211.
7. Javier Pemán, Alba Ruiz-Gaitán, Carolina García-Vidal et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Revista Iberoamericana de Micología*. 2020(37 (2)):41–46.
8. W. Joost Wiersinga, MD, PhD, Andrew Rhodes, MD, PhD, Allen C. Cheng, MD, PhD, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;324(8):782–93.
9. Vivek P Chavda, Aayushi B Patel, Anjali Pandya, et al. Co-infection associated with SARS-CoV-2 and their management. *Future Sci OA*. 2023(819).
10. Rohan Kumar Ochani, Ameema Asad<sup>1</sup>, Farah Yasmin, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Le Infezioni in Medicina*. 2021;(1):20–36.
11. Sayeeda Rahman, Maria Teresa Villagomez Montero, Kherie Rowe, et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *EXPERT REVIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGY*. 2021;14(5):601–621.
12. Malihe Mohamadian, Hossein Chiti, Alireza Shoghli, et al. COVID-19: Virology, biology, and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021;(23):3303.
13. Denise Battaglini, Miquéias Lopes-Pacheco, Hugo C. Castro-Faria-Neto, et al. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. *Front Immunol*. 2022;(13).
14. Adam Jacobi, Michael Chung, Adam Bernheim, Corey Eber. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clinical Imaging*. 2020;(64):35–42.
15. Zheng Ye, Yun Zhang, Yi Wang, et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European Radiology*. 2020;(30):4381–4389.
16. Meral Yüce, Elif Filiztekin, Korin Gasia Ozkaya. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*. 172(2021):112752.
17. Praveen Rai, Ballamoole Krishna Kumar, Vijaya Kumar Deekshit<sup>1</sup>, et al. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2021(105):441–455.
18. Beatriz Boger Msc, Mariana M. Fachi Msc, Raquel O. Vilhena PhD, et al. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *American Journal of Infection Control*. 49(2021):21–29.
19. Bostanghadiri N, Ziaeefer P, Mofrad MG, Yousefzadeh P, Hashemi A, Darban-Sarokhalil D. COVID-19: An Overview of SARS-CoV-2 Variants—The Current Vaccines and Drug Development. *BioMed Research International*. 29 August 2023; 2023:1879554.
20. Lauren Forchette, William Sebastian, Tuoen LIU. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Current Medical Science*. 2021;41(6):1037–1051.

21. Joydeb Majumder, Tamara Minko. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS Journal*. 2021(23):14.
22. Scott Dryden-Peterson, MD, MSc, Andy Kim, BS, Arthur Y. Kim, MD, et al. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. Jan 2023(176 (1)):77–84.
23. Wiebke Obermann, Alexandra Friedrich, Ramakanth Madhugiri, et al. Rocaglates as Antivirals: Comparing the Effects on Viral Resistance, Anti-Coronaviral Activity, RNA-Clamping on eIF4A and Immune Cell Toxicity. *Viruses* 2022. 14(519).
24. Zahra Niknam, Ameneh Jafari, Ali Golchin, et al. Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. *European Journal of Medical Research*. 2022(27):6.
25. Jie Zhou, Zezhong Liu, Guangxu Zhang, et al. Development of variant-proof severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, pan-sarbecovirus, and pan- $\beta$ -coronavirus vaccines. *J Med Virol*. 2022:1–19.
26. Taeyoung Park, Hyogyong Hwang, Suhyeong Moon, et al. Vaccines against SARS-CoV-2 variants and future pandemics. *Expert Rev Vaccines*. 21(10):1363–1376.
27. Queenie Fernandes, Varghese Philipose Inchakalody, Maysaloun Merhi, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics, and vaccines. *ANNALS OF MEDICINE*. 54(1):524–540.
28. Biykem Bozkurt, Ishan Kamat, ; Peter J. Hotez. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 2021(144):471–84.
29. Nur Zawanah Zabidi, Hern Liang Liew, Isra Ahmad Farouk, et al. Evolution of SARS-CoV-2 Variants: Implications on Immune Escape, Vaccination, Therapeutic and Diagnostic Strategies. *Viruses* 2023. (15):944.
30. Dinah V. Parums, MD PhD. Editorial: A Rapid Global Increase in COVID-19 is Due to the Emergence of the EG.5 (Eris) Subvariant of Omicron SARS-CoV-2. *Med Sci Monit*, 2023. 29:e942244.
31. Hiroshi Ueki, Yuri Furusawa, Kiyoko Iwatsuki-Horimoto, et al. Effectiveness of Face Masks in Preventing Airborne Transmission of SARS-CoV-2. *mSphere*. 5(5).
32. Breanne Kunstler, Skye Newton, Hayley Hill, et al. P2/N95 respirators & surgical masks to prevent SARS CoV-2 infection: Effectiveness & adverse effect. *Infection, Disease & Health*. 2022(27):81–95.
33. Roger Chou, MD, Tracy Dana, MLS. Major Update: Masks for Prevention of SARS-CoV-2 in Health Care and Community Settings—Final Update of a Living, Rapid Review. *Ann Intern Med*.
34. Eric A. Meyerowitz, MD, Aaron Richterman, MD, MPH. SARS-CoV-2 Transmission and Prevention in the Era of the Delta Variant. *Infect Dis Clin N Am*. 2022(36):267–293.
35. Moran Bodas, Bruria Adini, Eli Jaffe, et al. Lockdown Efficacy in Controlling the Spread of COVID-19 May Be Waning Due to Decline in Public Compliance, especially among Unvaccinated Individuals: A Cross-Sectional Study in Israel. *Int J Environ Res Public Health*. 2022(19):4943.
36. Vincenzo Alfano, Salvatore Ercolano. The Efficacy of Lockdown Against COVID-19: A Cross-Country Panel Analysis. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2020(18):509–17.
37. Jaspreet Kaur, and Clarissa J Nobile. Antifungal drug-resistance mechanisms in *Candida* biofilms. *Current Opinion in Microbiology*. 2023(71):102237.
38. Jasminka Talapko, Martina Juzbašić, Tatjana Matijević, et al. *Candida albicans*—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *J Fungi*. 2021(7):79.
39. Todd P. McCarty, MD, Cameron M. White, MD, MPH, Peter G. Pappas, MD. Candidemia, and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin N Am*. 2021(35):389–413.
40. Wei-Lun Liu, Chih-Cheng Lai, Ming-Chi Li, et al. Clinical manifestations of candidemia caused by uncommon *Candida* species and antifungal susceptibility of the isolates in a regional hospital in Taiwan, 2007-2014. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*. 2019(52):612–619.
41. V. Krcmery, A. J. Barnes. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *Journal of Hospital Infection*. 2002(50):243–260.
42. María F. Gonzalez-Lara, MD, MSc, Luis Ostrosky-Zeichner, MD, FACP, FIDSA, FSHEA. Invasive Candidiasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020(41):3–12.

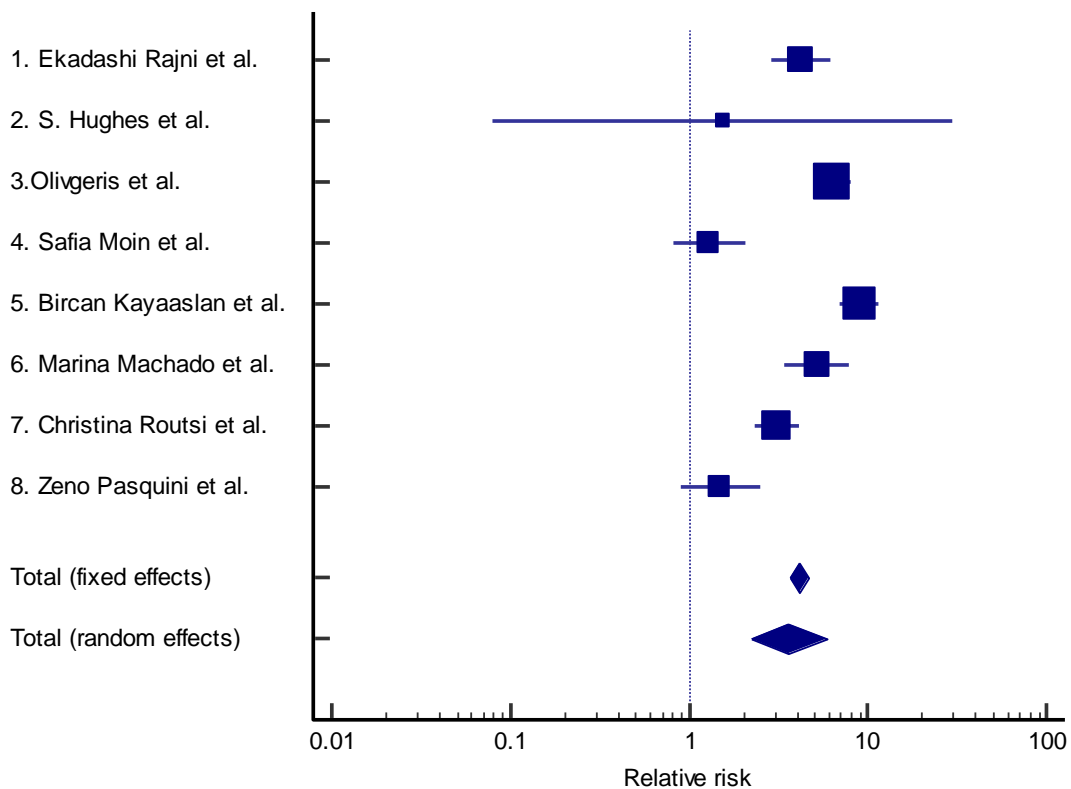
43. Fernando Oscar Riera, Juan Pablo Caeiro, Sofia Carla Angiolini, et al. Invasive Candidiasis: Update and Current Challenges in the Management of This Mycosis in South America. *Antibiotics*. 2022(11):877.
44. Marina Machado, Agustín Estévez 1, Carlos Sánchez-Carrillo, et al. Incidence of Candidemia Is Higher in COVID-19 versus non-COVID-19 Patients, but Not Driven by Intrahospital Transmiss. *J Fungi*. 2022(8):305.
45. Martin Hoenigl, Danila Seidel, Rosanne Sprute, et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nature Microbiology*. August 2022(7):1122–1140.
46. Satyam Singh, Sourya Acharya, Samarth Shukla, Komal Muneshwar. Predisposing Factors of Mycotic Infections in COVID-19 Patients. *Journal of the Scientific Society*. 49(2).
47. Somayeh Yazdanpanah, Mohammad Ahmadi, Zahra Zare, et al. Assessment of Risk Factors and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients with *Candida* spp. Co-infections: Species Distribution and Antifungal Susceptibility Patterns of Isolates. *Mycopathologia*. 2023(188)9–20.
48. Matteo Chiurlo, Andrea Mastrangelo, Marco Ripa, Paolo Scarpellini. Invasive fungal infections in patients with COVID-19: a review on pathogenesis, epidemiology, clinical features, treatment, and outcomes. *New Microbiologica*. 44(2):71–83.
49. Joana Alves, Carles Alonso-Tarrés, Jordi Rello. How to Identify Invasive Candidemia in ICU—A Narrative Review. *Antibiotics* 2022. 11(12):1804.
50. Brian T. Fisher, Craig L. K. Boge, Rui Xiao, et al. Multicenter Prospective Study of Biomarkers for Diagnosis of Invasive Candidiasis in Children and Adolescents. *CID*. 2022(75):248–259.
51. Harnoor Singh Pruthi. When to Initiate Antifungal Treatment in COVID-19 Patients with Secondary Fungal Co-infection. *Current Clinical Microbiology Reports*. 2022(9):60–68.
52. Bircan Kayaaslan, Fatma Eser, Dilek Asilturk, et al. Development and validation of COVID-19 associated candidemia score (CAC-Score) in ICU patients. *Mycoses*. 2022(00):1–10.
53. Jiahui Zhang, Wei Cheng, Dongkai Li, et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Invasive Candidiasis in Intensive Care Unit Patients by Incorporating Clinical Risk Factors and Lymphocyte Subtyping. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022(12).
54. Giuseppina Caggiano, Filomena Puntillo, Caterina Coretti, et al. *Candida* Colonization Index in Patients Admitted to an ICU. *Int J Mol Sci*. 2011(12):7038–7047.
55. Yunjin Lee, Emily Puumala, Nicole Robbins, Leah E. Cowen. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and beyond. *Chem Rev* 2021. 121(6):3390–3411.
56. Pratibha Singhi, Arushi Gahlot Saini. Fungal and Parasitic CNS Infections. *Indian J Pediatr*. 86(1):83–90.
57. Christina Routsis, Joseph Meletiadis, Efstratia Charitidou, et al. Epidemiology of Candidemia and Fluconazole Resistance in an ICU before and during the COVID-19 Pandemic Era. *Antibiotics* 2022. 11(771).
58. Bircan Kayaaslan, Fatma Eser, Ayşe Kaya Kalem, et al. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. *Mycoses*. 2021(64):1083–1091.
59. Ekadashi Rajni, Ashish Jain, Shilpi Gupta, et al. Risk Factors for Candidemia in Intensive Care Unit: A Matched Case Control Study from North-Western India. *Acta Medica* 2022. 65(3):83–88.
60. Safia Moin, Joveria Farooqi, Salima Rattani, et al. *C. auris* and non-*C. auris* candidemia in hospitalized adult and pediatric COVID-19 patients; single center data from Pakistan. *Medical Mycology*. 2021(59):1238–1242.
61. S. Hughes, O. Troise, H. Donaldson, et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020(26):1395–1399.
62. Matthaios Papadimitriou-Olivgeris, Fevronia Kolonitsiou, Sotiria Kefala, et al. Increased incidence of candidemia in critically ill patients during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. *braz j infect dis* 2022. 26(2):102353.

63. Zeno Pasquini, Iacopo Barocci, Lucia Brescini, et al. Bloodstream infections in the COVID-19 era: results from an Italian multi-centre study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021(111):31–36.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Study	Covid	No Covid	OR	95%CI	z	p	Weight(%)	
							Fixed	Random
Ekadashi Rajni et al.	7/8	39/188	4.22	2.876 to 6.186			9.75	13.88
S. Hughes et al.	3/646	0/141	1.54	0.0798 to 29.5			0.16	2.33
Olivgeris et al.	76/196	205/3376	6.39	5.123 to 7.960			29.46	14.71
Safia Moin et al.	26/2438	59/7153	1.29	0.817 to 2.046			6.79	13.39
Bircan Kayaaslan et al.	105/2487	131/27750	8.94	6.941 to 11.52			22.27	14.57
Marina Machado et al.	32/7184	71/82729	5.19	3.422 to 7.873			8.24	13.67
Christina Routsis et al.	62/500	143/3567	3.09	2.331 to 4.105			17.87	14.43
Zeno Pasquini et al.	15/145	110/1590	1.49	0.896 to 2.495			5.46	13.01
Total (fixed effects)	326/13604	758/126494	<b>4.09</b>	3.624 to 4.622	22.69	<0.001	100.0	100.0
Total (random effects)	326/13604	758/126494	<b>3.58</b>	2.194 to 5.856	5.10	<0.001	100.0	100.0

Πίνακας 3: Relative Risk για κάθε μελέτη και συνολικά χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο Medcalc Analysis και εφαρμόζοντας το fixed effect model και το random effect model.

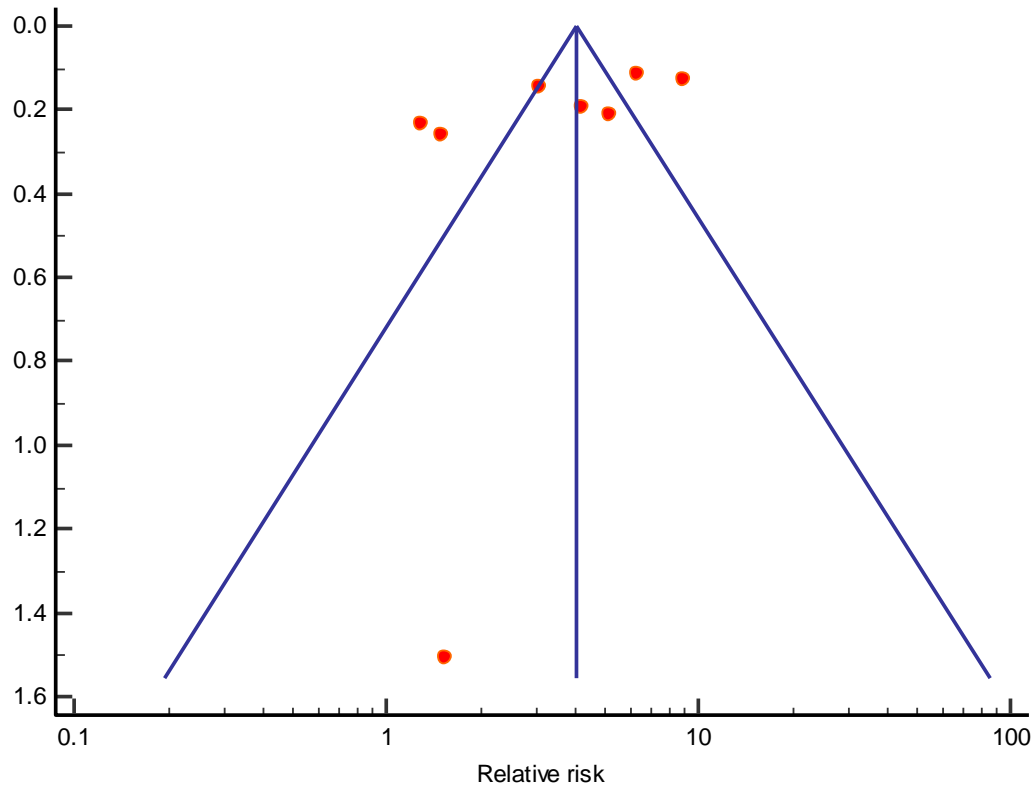


Διάγραμμα 7: Forest plot για τα Relative Risk χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο Medcalc Analysis.



Έλεγχος ετερογένειας για τα Relative Risk χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο Medcalc Analysis.

Q	96.7283
DF	7
Significance level	P < 0.0001
I <sup>2</sup> (inconsistency)	92.76%
95% CI for I <sup>2</sup>	88.07 to 95.61



Διάγραμμα 8: Funnel plot για τα Relative Risk των μελετών χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο Medcalc Analysis.

**Publication Bias**

Egger's test	
Intercept	-4.4008
95% CI	-11.2019 to 2.4003
Significance level	P = 0.1644
Begg's test	
Kendall's Tau	-0.4286
Significance level	P = 0.1376

Πίνακας 4: Έλεγχος για Publication Bias, λαμβάνοντας υπόψιν τα Relative Risk των μελετών χρησιμοποιώντας το Egger's Test και το Begg's Test στο στατιστικό πακέτο Medcalc Analysis.

## NCSS analysis Fixed effect

### Numeric Summary Section Using Fixed Effects Model

---

StudyId	Data	P1	P2	Odds	Risk	Risk
				Ratio	Ratio	Difference
1. Ekadashi Rajni et al.	7/8 39/188	0.8750	0.2074	18.9241	3.9873	0.6243
2. S. Hughes et al.	3/646 0/141	0.0046	0.0000	1.5392	1.5363	0.0019
3. Olivgeris et al.	76/196 205/3376	0.3878	0.0607	9.7978	6.3814	0.3275
4. Safia Moin et al.	26/2438 59/7153	0.0107	0.0082	1.3097	1.3064	0.0025
5. Bircan Kayaaslan et al.	105/2487 131/27750	0.0422	0.0047	9.3006	8.9486	0.0377
6. Marina Machado et al.	32/7184 71/82729	0.0045	0.0009	5.2530	5.2338	0.0037
7. Christina Routsis et al.	62/500 143/3567	0.1240	0.0401	3.4014	3.1018	0.0845
8. Zeno Pasquini et al.	15/145 110/1590	0.1034	0.0692	1.5914	1.5286	0.0367
<b>[Combined]</b>						
Average				<b>5.2599</b>	<b>4.7046</b>	0.0050

### Nondirectional Zero-Effect Test

---

Rows	Outcome	Chi-Square	DF	Prob
	Measure			Level
Combined	Odds Ratio	614.0793	8	0.0000
Combined	Risk Ratio	734.6461	8	0.0000

Απορρίπτεται η αρχική υπόθεση ότι όλες οι επιδράσεις είναι μηδενικές και γίνεται δεκτό ότι τουλάχιστον μια μελέτη δεν είχε μηδενική επίδραση ( $p < 0.0005$ ) και για τα Odds Ratio και για τα Risk Ratio

### Directional Zero-Effect Test

---

Rows	Outcome	Chi-Square	DF	Prob
	Measure			Level
Combined	Odds Ratio	518.3842	1	0.0000
Combined	Risk Ratio	643.0477	1	0.0000

Note: This chi-square value tests the null hypothesis that all effects are zero versus the alternative that all studies had the same, non-zero effect.

Απορρίπτεται η αρχική υπόθεση ότι όλες οι επιδράσεις είναι μηδενικές και γίνεται δεκτό ότι όλες οι μελέτες έχουν την ίδια, μη μηδενική επίδραση.

### Effect-Equality (Heterogeneity) Test

Rows	Outcome Measure	Cochran's Q	DF	Prob Level
Combined	Odds Ratio	95.6951	7	0.0000
Combined	Risk Ratio	91.5983	7	0.0000

Υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών λόγω της χαμηλής τιμής p-value ( $p < 0.0001$ ). Λόγω της παρουσίας ετερογένειας, το προτιμότερο είναι το random effects model.

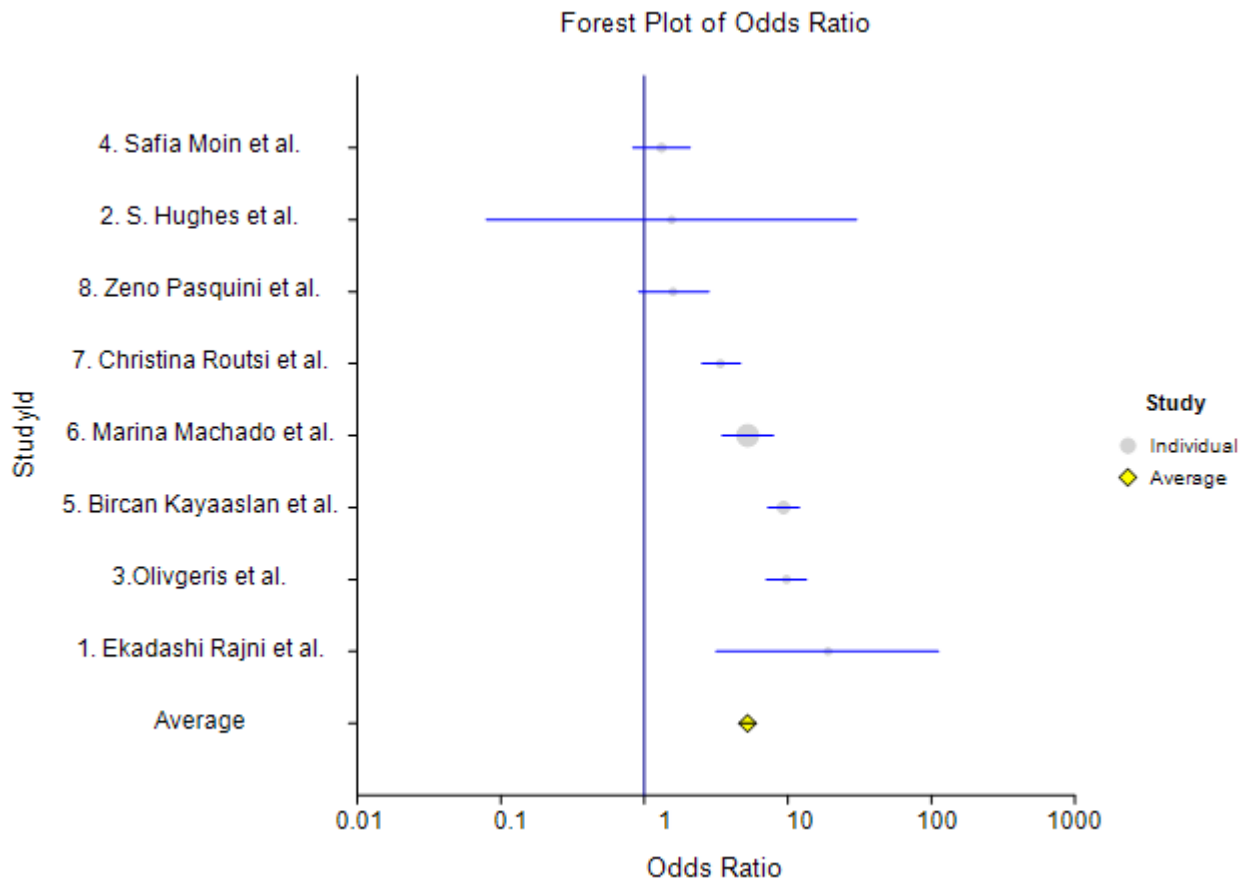
### Odds Ratio Detail Section Using Fixed Effects Model

StudyId	P1	P2	Odds Ratio	95.0% Lower Confidence Limit	95.0% Upper Confidence Limit	Percent Fixed Effects Weight
1. Ekadashi Rajni et al.	0.8750	0.2074	18.9241	3.1666	113.0920	0.6390
2. S. Hughes et al.	0.0046	0.0000	1.5392	0.0791	29.9658	0.2317
3. Olivgeris et al.	0.3878	0.0607	9.7978	7.1191	13.4843	20.0228
4. Safia Moin et al.	0.0107	0.0082	1.3097	0.8268	2.0748	9.6491
5. Bircan Kayaaslan et al.	0.0422	0.0047	9.3006	7.1743	12.0570	30.3121
6. Marina Machado et al.	0.0045	0.0009	5.2530	3.4676	7.9577	11.8388
7. Christina Routsis et al.	0.1240	0.0401	3.4014	2.4867	4.6526	20.8154
8. Zeno Pasquini et al.	0.1034	0.0692	1.5914	0.9082	2.7885	6.4911
<b>[Combined]</b> Average			<b>5.2599</b>	<b>4.5595</b>	<b>6.0680</b>	

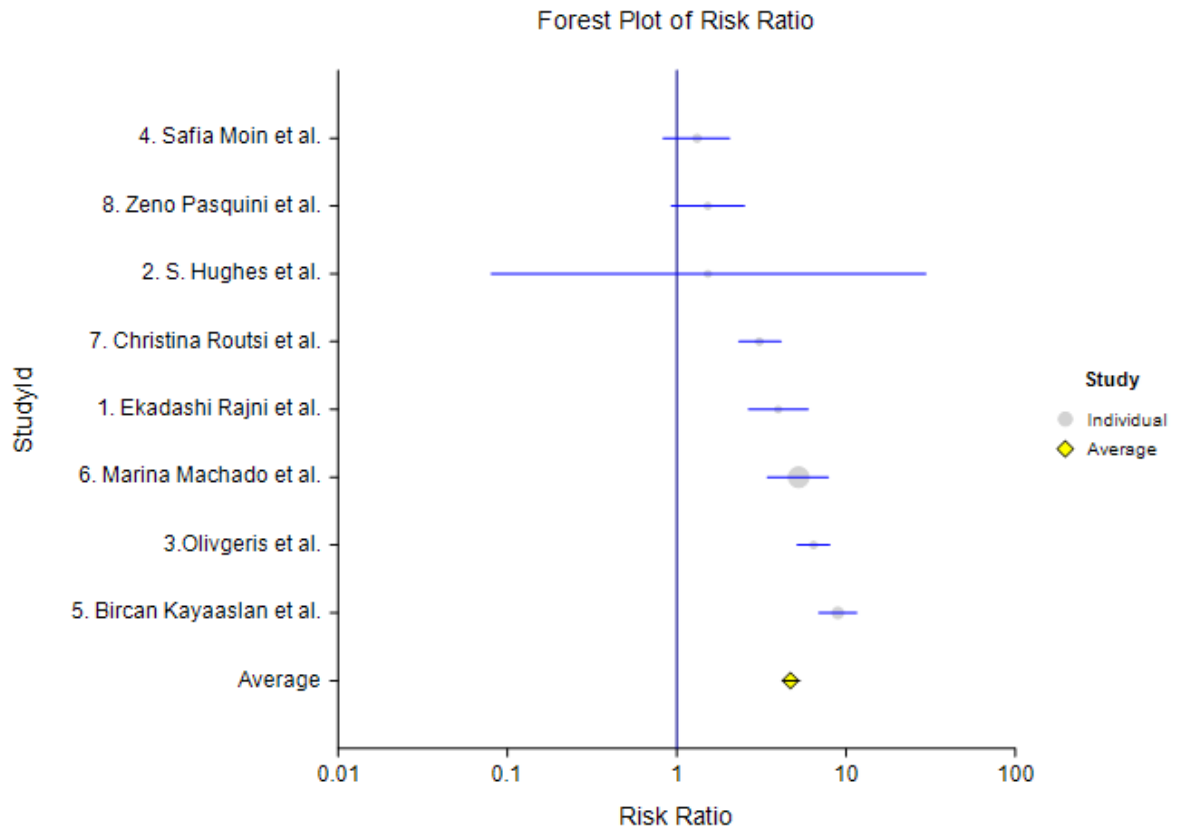
### Risk Ratio Detail Section Using Fixed Effects Model

StudyId	P1	P2	Risk Ratio	95.0% Lower Confidence Limit	95.0% Upper Confidence Limit	Percent Fixed Effects Weight
1. Ekadashi Rajni et al.	0.8750	0.2074	3.9873	2.6652	5.9654	8.8266
2. S. Hughes et al.	0.0046	0.0000	1.5363	0.0798	29.5773	0.1638
3. Olivgeris et al.	0.3878	0.0607	6.3814	5.1227	7.9494	29.6760
4. Safia Moin et al.	0.0107	0.0082	1.3064	0.8285	2.0599	6.9065
5. Bircan Kayaaslan et al.	0.0422	0.0047	8.9486	6.9492	11.5232	22.4030
6. Marina Machado et al.	0.0045	0.0009	5.2338	3.4597	7.9174	8.3603
7. Christina Routsis et al.	0.1240	0.0401	3.1018	2.3398	4.1121	18.0213
8. Zeno Pasquini et al.	0.1034	0.0692	1.5286	0.9236	2.5299	5.6425
<b>[Combined]</b> Average			<b>4.7046</b>	<b>4.1739</b>	<b>5.3027</b>	

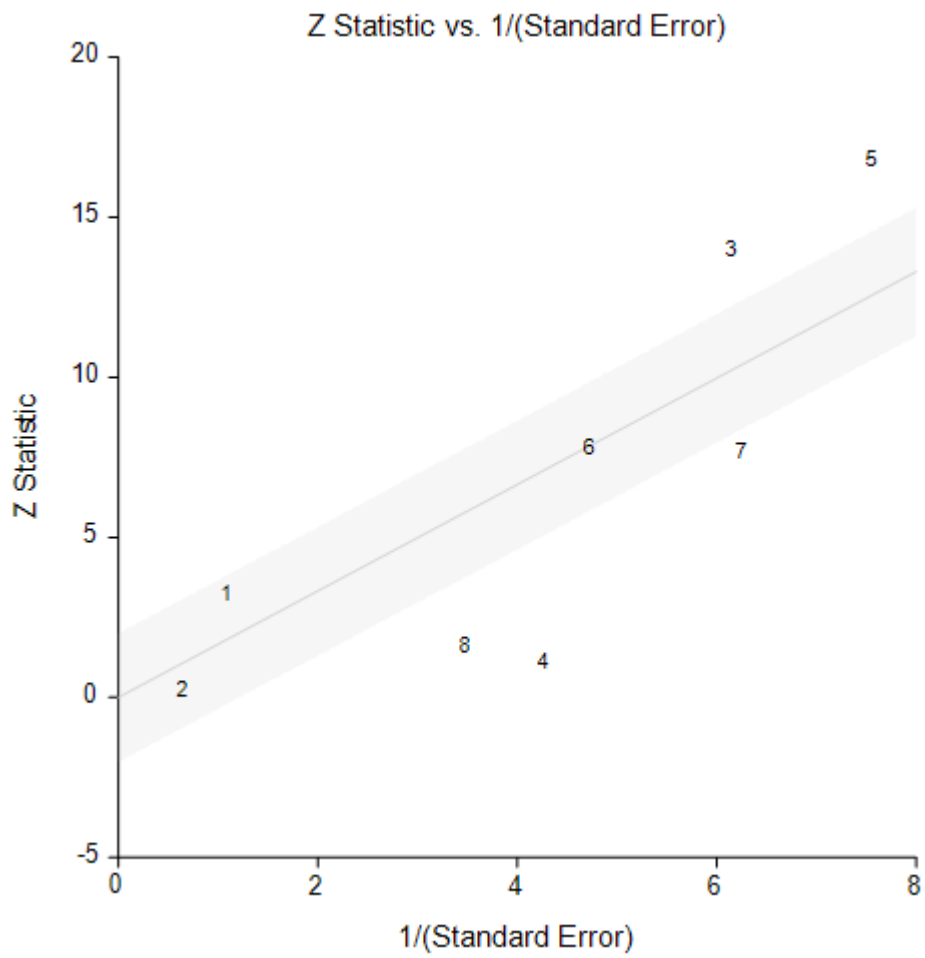
Πίνακας 5: Εφαρμογή του Fixed Effect Model χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο NCSS Analysis



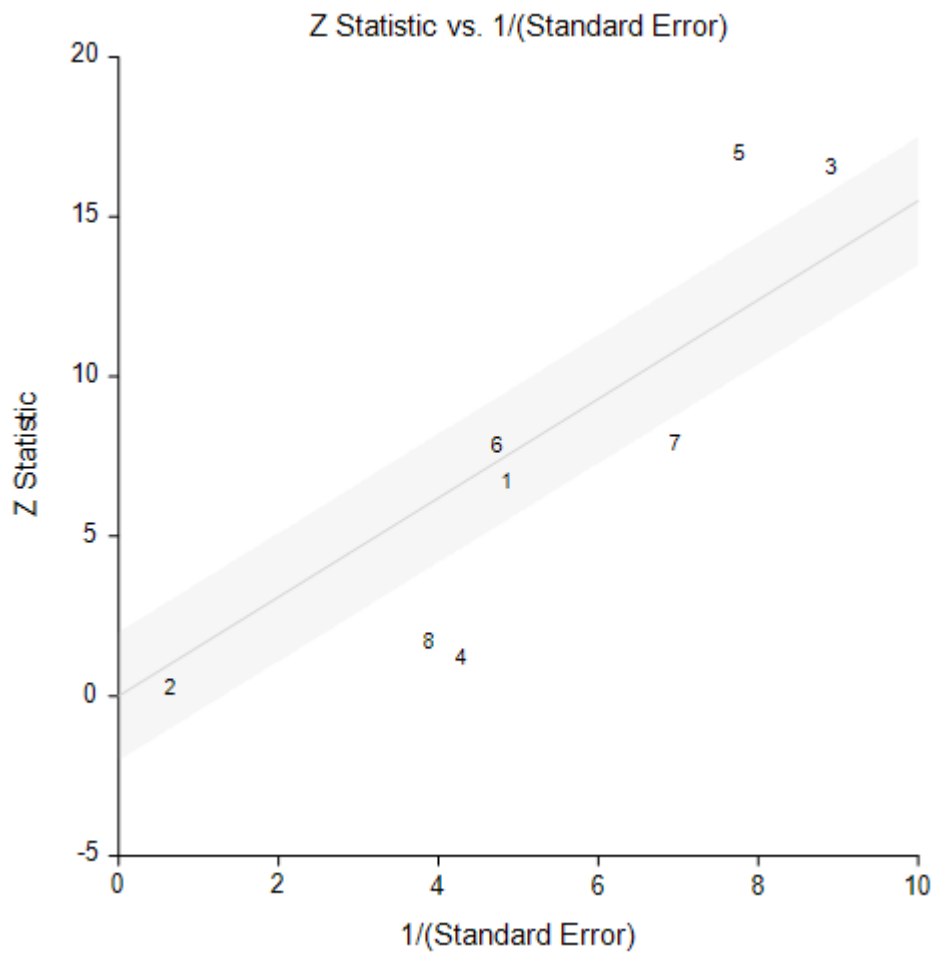
**Διάγραμμα 9: Forest plot για τα Odds Ratio στο Fixed Effects Model χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο NCSS Analysis.**



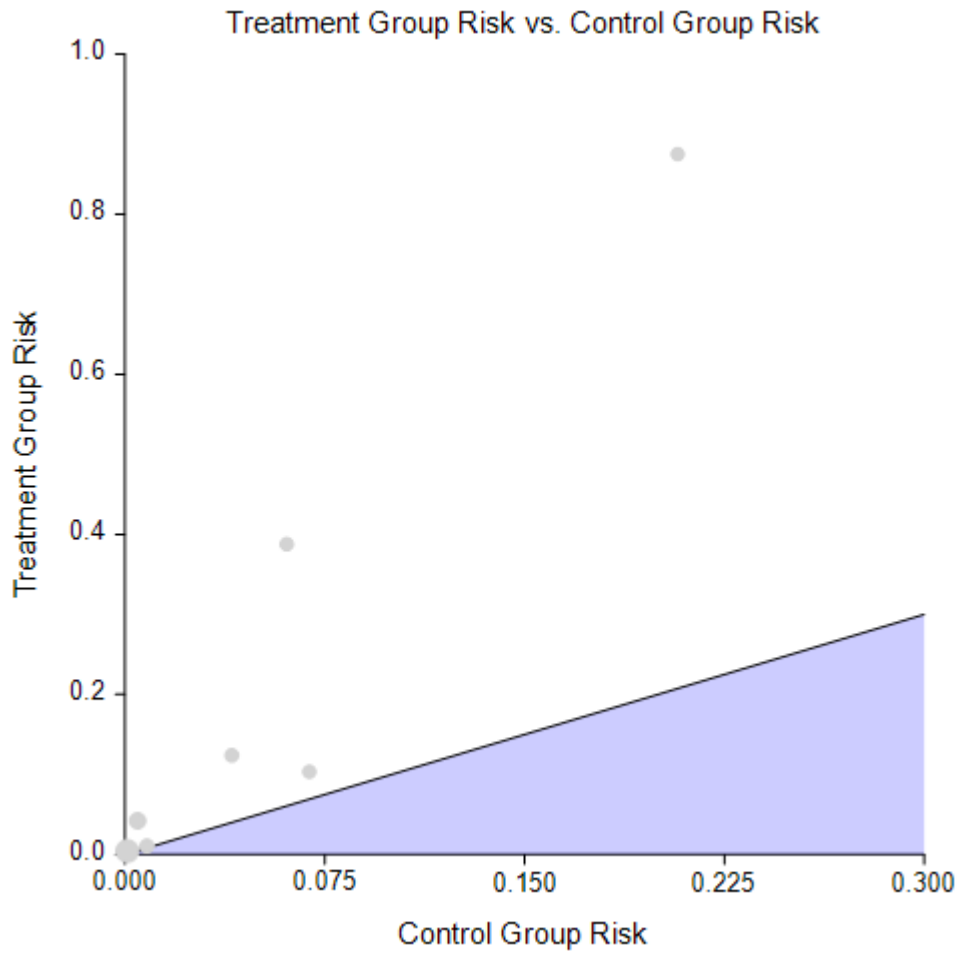
**Διάγραμμα 10:** Forest plot για τα Risk Ratio στο Fixed Effects Model χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο NCSS Analysis.



**Διάγραμμα 11:** Radial plot για τα Odds Ratio στο Fixed Effects Model χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο NCSS analysis



**Διάγραμμα 12:** Radial plot για τα Risk Ratio στο Fixed Effects Model χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο NCSS analysis



Διάγραμμα 13: L' Abbe plot στο Fixed Effects Model χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο NCSS Analysis



## NCSS Analysis Random Effect

### Numeric Summary Section Using Random Effects Model

StudyId	Data	P1	P2	Odds Ratio	Risk Ratio	Risk Difference
1. Ekdashi Rajni et al.	7/8 39/188	0.8750	0.2074	18.9241	3.9873	0.6243
2. S. Hughes et al.	3/646 0/141	0.0046	0.0000	1.5392	1.5363	0.0019
3. Olivgeris et al.	76/196 205/3376	0.3878	0.0607	9.7978	6.3814	0.3275
4. Safia Moin et al.	26/2438 59/7153	0.0107	0.0082	1.3097	1.3064	0.0025
5. Bircan Kayaaslan et al.	105/2487 131/27750	0.0422	0.0047	9.3006	8.9486	0.0377
6. Marina Machado et al.	32/7184 71/82729	0.0045	0.0009	5.2530	5.2338	0.0037
7. Christina Routsis et al.	62/500 143/3567	0.1240	0.0401	3.4014	3.1018	0.0845
8. Zeno Pasquini et al.	15/145 110/1590	0.1034	0.0692	1.5914	1.5286	0.0367
<b>[Combined]</b>						
Average				<b>4.2610</b>	<b>3.5816</b>	0.0404

### Nondirectional Zero-Effect Test

Rows	Outcome Measure	Chi-Square	DF	Prob Level
Combined	Odds Ratio	614.0793	8	0.0000
Combined	Risk Ratio	734.6461	8	0.0000

Απορρίπτεται η αρχική υπόθεση ότι όλες οι επιδράσεις είναι μηδενικές και γίνεται δεκτό ότι τουλάχιστον μια μελέτη έχει μη μηδενική επίδραση ( $p < 0.0005$ ) για τα Odds Ratio και τα Risk Ratio.

### Directional Zero-Effect Test

Rows	Outcome Measure	Chi-Square	DF	Prob Level
Combined	Odds Ratio	518.3842	1	0.0000
Combined	Risk Ratio	643.0477	1	0.0000

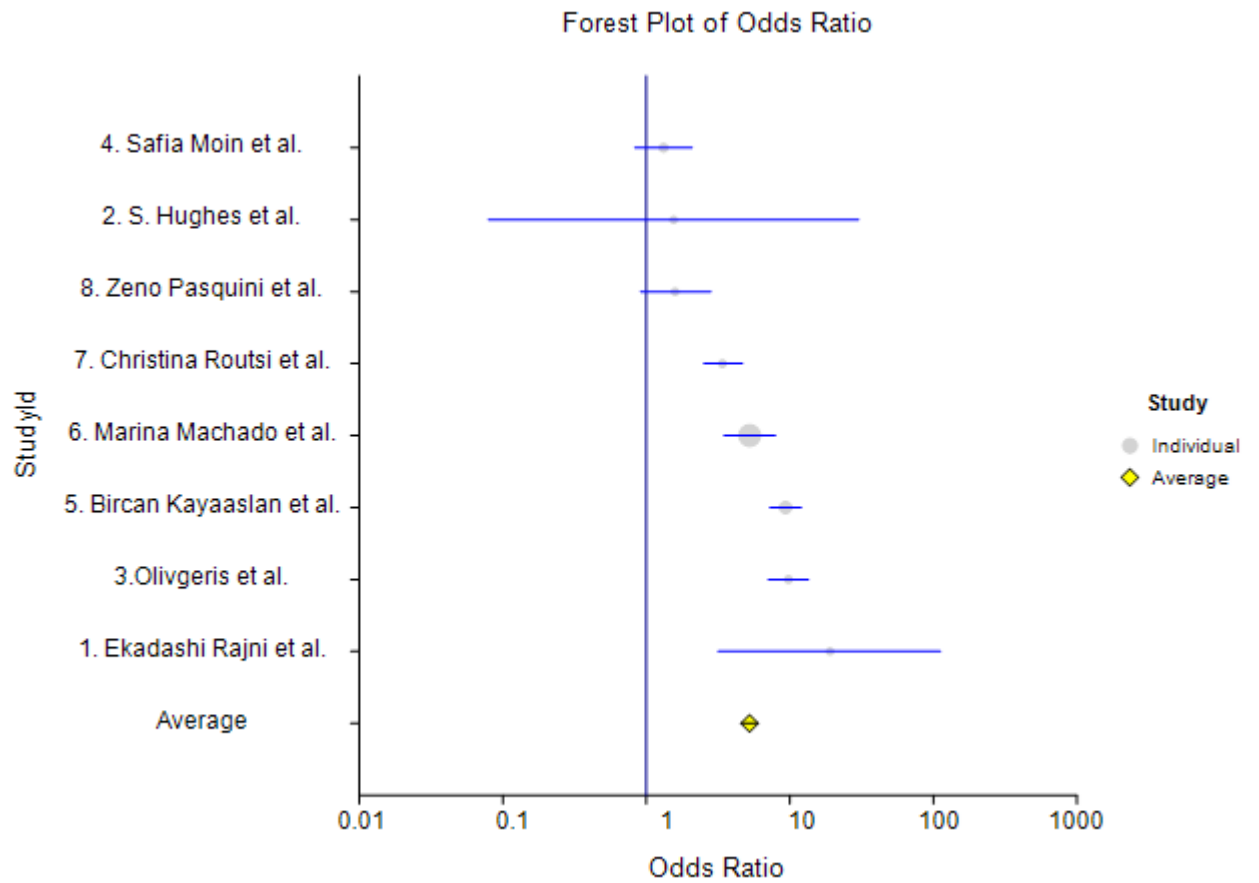
Απορρίπτεται η αρχική υπόθεση ότι όλες οι επιδράσεις είναι μηδενικές και γίνεται δεκτό ότι όλες οι μελέτες έχουν την ίδια μη μηδενική επίδραση ( $p < 0.0005$ ) για τα Odds Ratio και τα Risk Ratio.

### Effect-Equality (Heterogeneity) Test

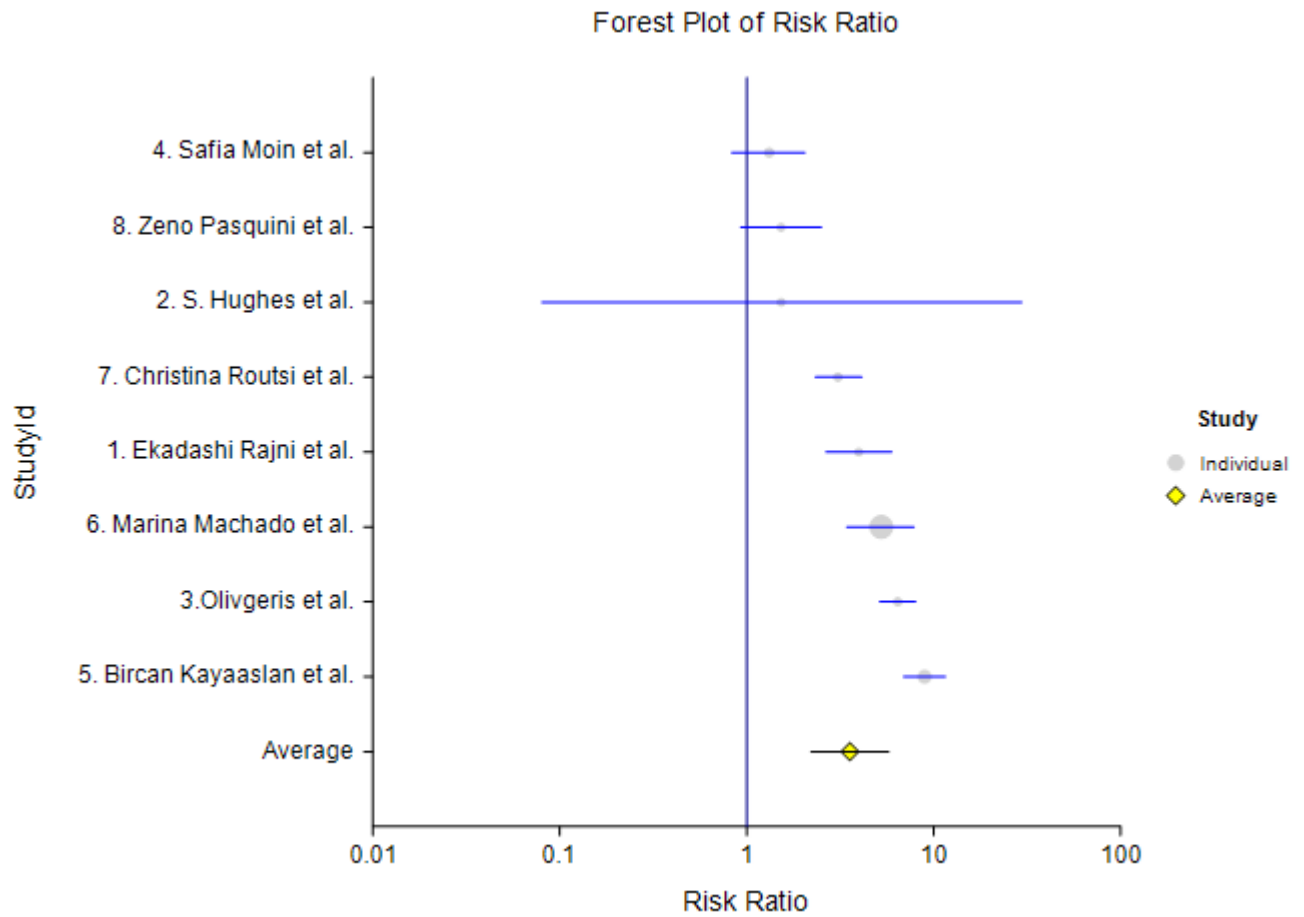
Rows	Outcome Measure	Cochran's Q	DF	Prob Level
Combined	Odds Ratio	95.6951	7	0.0000
Combined	Risk Ratio	91.5983	7	0.0000

Υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών λόγω της χαμηλής τιμής p-value ( $p < 0.0001$ ). Λόγω της ετερογένειας, το προτιμότερο είναι το random effects model.

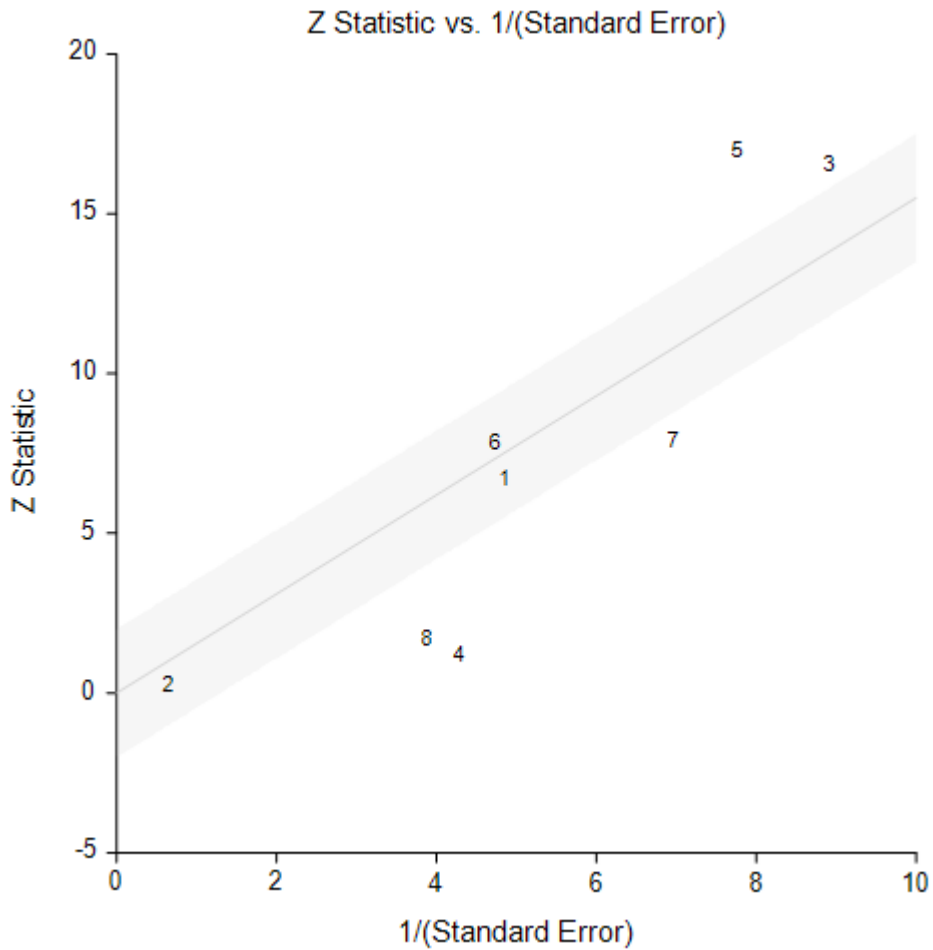
Πίνακας 6: Εφαρμογή του Random Effect Model χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο NCSS Analysis



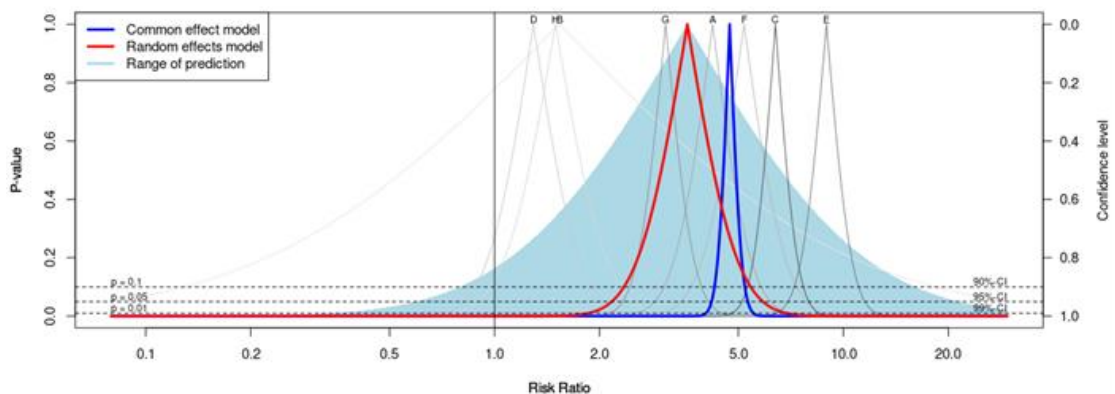
**Διάγραμμα 14: Forest Plot για τα Odds Ratio χρησιμοποιώντας το Random Effects Model στο στατιστικό πακέτο NCSS Analysis**



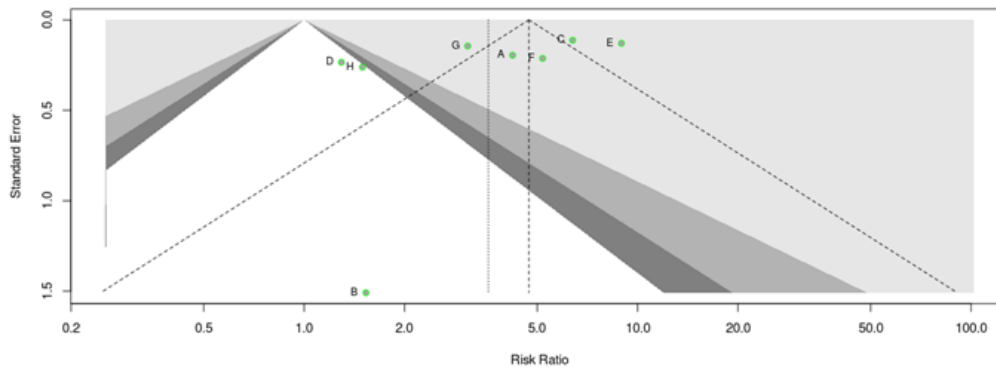
**Διάγραμμα 15: Forest Plot για τα Risk Ratio χρησιμοποιώντας το Random Effects Model στο στατιστικό πακέτο NCSS Analysis**



Διάγραμμα 16: Radial plot για τα Risk Ratio στο Random Effects Model χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο NCSS analysis



Διάγραμμα 17: Draper plot για τα Risk Ratio χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο Meta-Mar Analysis



**Διάγραμμα 18: Funnel Plot – Trim and Fill για τα Risk Ratio χρησιμοποιώντας στο στατιστικό πακέτο Meta-Mar Analysis**

	RR	95%-CI %	W(common)	%W(random)
A	4.2179	[2.8759; 6.1862]	9.8	13.9
B	1.5321	[0.0796; 29.4954]	0.2	2.6
C	6.3857	[5.1229; 7.9597]	29.5	14.6
D	1.2929	[0.8170; 2.0462]	6.8	13.4
E	8.9435	[6.9413; 11.5231]	22.3	14.5
F	5.1902	[3.4218; 7.8726]	8.2	13.7
G	3.0931	[2.3308; 4.1046]	17.9	14.4
H	1.4953	[0.8962; 2.4950]	5.5	13.1

Number of studies combined: k = 8  
Number of observations: o = 140098  
Number of events: e = 1084

	RR	95%-CI	z t	p-value
Common effect model	4.7213	[4.1891; 5.3211]	25.44	< 0.0001
Random effects model	3.5694	[1.9558; 6.5142]	5.00	0.0016

Quantifying heterogeneity:  
 $\tau^2 = 0.4669$  [0.1600; 2.0200];  $\tau = 0.6833$  [0.4000; 1.4212]  
 $I^2 = 92.3\%$  [87.2%; 95.4%];  $H = 3.61$  [2.80; 4.65]

Test of heterogeneity:  
Q d.f. p-value  
91.25 7 < 0.0001

Details on meta-analytical method:  
- Inverse variance method  
- Restricted maximum-likelihood estimator for  $\tau^2$   
- Q-Profile method for confidence interval of  $\tau^2$  and  $\tau$   
- Hartung-Knapp (HK) adjustment for random effects model (df = 7)  
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies

**Πίνακας 7: Ανάλυση δεδομένων για τα Risk Ratio χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο Meta-Mar Analysis**

### Publication bias (fail-safe N)

Fail-safe N Calculation Using the Rosenthal Approach

Observed Significance Level: <.0001

Target Significance Level: 0.05

Fail-safe N: 1292

**Πίνακας 8: Έλεγχος για την ύπαρξη Publication Bias χρησιμοποιώντας το Fail-Safe N του Rosenthal επί εφαρμογής του Fixed Effect Model**

#### Publication bias: Egger's Regression Test

view: Model: DM - Fixed & Random Effect

Linear regression test of funnel plot asymmetry

Test result: t = -1.58, df = 6, p-value = 0.1643

Sample estimates:

bias	se.bias	intercept	se.intercept
-4.4020	2.7792	2.2428	0.4797

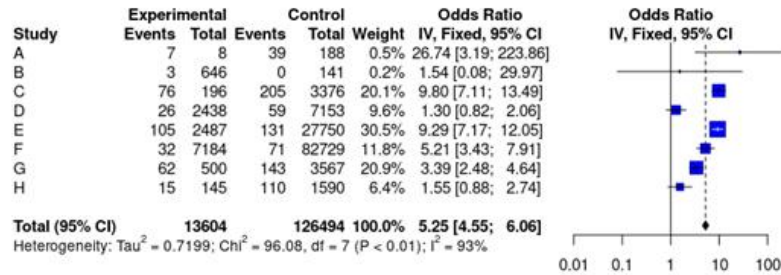
Details:

- multiplicative residual heterogeneity variance ( $\tau^2 = 10.7238$ )
- predictor: standard error
- weight: inverse variance
- reference: Egger et al. (1997), BMJ

**Πίνακας 9: Έλεγχος ύπαρξης Publication bias χρησιμοποιώντας το Egger's Regression Test στο στατιστικό πακέτο Meta-Mar Analysis**

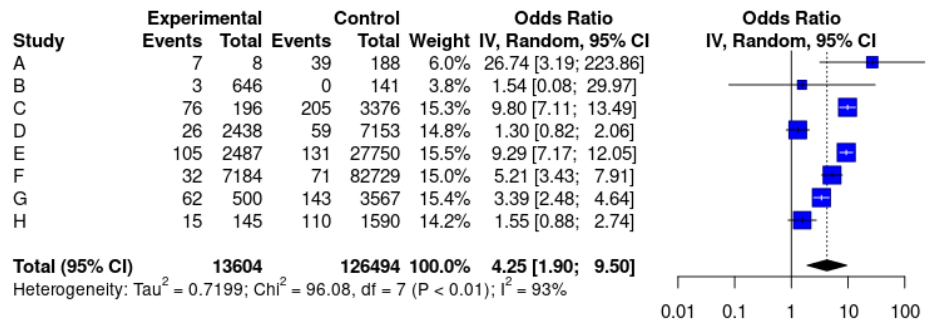
## Meta-Mar Odds Ratio

### Fixed Effect

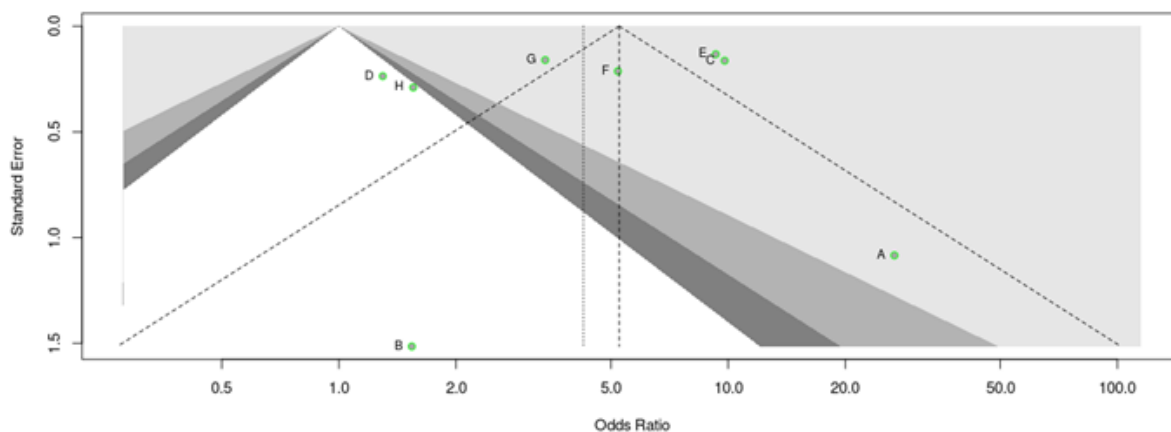


Πίνακας 10: Ανάλυση δεδομένων για τα Odds Ratio χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο Meta-Mar Analysis και το Fixed Effect Model

### Random Effect



Πίνακας 11: Ανάλυση δεδομένων για τα Odds Ratio χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο Meta-Mar Analysis και το Random Effect Model



**Διάγραμμα 19: Funnel Plot – Trim and Fill για τα OddsRatio χρησιμοποιώντας στο στατιστικό πακέτο Meta-Mar Analysis**

	OR	95%-CI	%W (common)	%W (random)
A	26.7436	[3.1949; 223.8631]	0.5	6.0
B	1.5392	[0.0791; 29.9658]	0.2	3.8
C	9.7966	[7.1126; 13.4934]	20.1	15.3
D	1.2961	[0.8152; 2.0607]	9.6	14.8
E	9.2936	[7.1650; 12.0546]	30.5	15.5
F	5.2089	[3.4293; 7.9121]	11.8	15.0
G	3.3893	[2.4755; 4.6405]	20.9	15.4
H	1.5524	[0.8793; 2.7410]	6.4	14.2

Number of studies combined: k = 8  
 Number of observations: o = 140098  
 Number of events: e = 1084

	OR	95%-CI	z t	p-value
Common effect model	5.2492	[4.5469; 6.0600]	22.62	< 0.0001
Random effects model	4.2462	[1.8977; 9.5013]	4.25	0.0038

Quantifying heterogeneity:  
 $\tau^2 = 0.7199$  [0.2401; 4.1919];  $\tau = 0.8485$  [0.4900; 2.0474]  
 $I^2 = 92.7\%$  [88.0%; 95.6%];  $H = 3.70$  [2.88; 4.76]

Test of heterogeneity:  
 Q d.f. p-value  
 96.08 7 < 0.0001

Details on meta-analytical method:  
 - Inverse variance method  
 - Restricted maximum-likelihood estimator for  $\tau^2$   
 - Q-Profile method for confidence interval of  $\tau^2$  and  $\tau$   
 - Hartung-Knapp (HK) adjustment for random effects model (df = 7)  
 - Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies

**Πίνακας 12: Ανάλυση δεδομένων για τα Odds Ratio, χρησιμοποιώντας το Fixed Effect Model και το Random Effect Model στο στατιστικό πακέτο Meta-Mar Analysis**



### Publication bias (fail-safe N)

Fail-safe N Calculation Using the Rosenthal Approach

Observed Significance Level: <.0001

Target Significance Level: 0.05

Fail-safe N: 994

**Πίνακας 13: Εφαρμογή του Fail Safe N του Rosenthal εφαρμόζοντας το Random Effect Model στο στατιστικό πακέτο Meta-Mar Analysis**

### Publication bias: Egger's Regression Test

Review: Model: DM - Fixed & Random Effect

Linear regression test of funnel plot asymmetry

Test result: t = -0.78, df = 6, p-value = 0.4630

Sample estimates:

bias	se.bias	intercept	se.intercept
-2.1964	2.8027	2.0573	0.5809

Details:

- multiplicative residual heterogeneity variance ( $\tau^2 = 14.5258$ )
- predictor: standard error
- weight: inverse variance
- reference: Egger et al. (1997), BMJ

**Πίνακας 14: Εφαρμογή του Egger's Regression Test για τα Odds Ratio, τόσο για το Fixed Effect, όσο και για το Random Effect Model, χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο Meta-Mar Analysis**