

Ανίχνευση ισοενζύμων Κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) ως προγνωστικών δεικτών της εξέλιξης της νόσου COVID-19

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ (ΕΥ)

Παναγιώτης Γκιβίσης
Καθηγητής Α΄ Ορθοπαιδική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής



ΓΝΩΣΤΙΚΗ / ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

Ιατρική

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Κρεατινοφωσφοκινάση
CPK
Κορωνοϊός
COVID-19

ΠΗΓΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ

Από ιδίους πόρους

08

ΜΕΛΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΟΜΑΔΑΣ

Κυριακή Μπακιριτζή
Συντονίστρια Ακαδημαϊκών
Προγραμμάτων, Πανελλήνια Ένωση
Φαρμακοβιομηχανίας,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, Ε.Μ.ΒΙ.Ε.Ε

Δημήτριος Κιτριδής
Ειδικευόμενος Ορθοπαιδικής,
Α΄ Ορθοπαιδική Κλινική,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης,

Μαρία Τίρτα
Απόφοιτος Ιατρικής Αριστοτελείου
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Ιωάννης Κιουμής
Καθηγητής Πνευμονολογίας και
Λοιμωξιολογίας, Διευθυντής της
Κλινικής Αναπνευστικής Ανεπάρκειας,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

Κυριάκος Αναστασιάδης
Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής,
Καρδιοχειρουργική Κλινική
ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης
Συμεών Μεταλλίδης
Αναπληρωτής Καθηγητής
Λοιμωξιολογίας, Α΄ Παθολογική Κλινική

ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

Χριστίνα Φυτιλή
Βιοπαθολόγος, Συντονίστρια
Διευθύντρια Βιοχημικού Εργαστηρίου
Γ.Ν.Θ. Γεώργιος Παπανικολάου

Μηλίτσα Μπιτζάνη
Συντονίστρια Διευθύντρια Α΄ΜΕΘ
Γ.Ν.Θ. Γεώργιος Παπανικολάου

Νικηφόρος Γαλάνης
Αναπληρωτής Καθηγητής
Ορθοπαιδικής, Α΄ Ορθοπαιδική
Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

Ευθύμιος Σαμολαδάς
Λέκτορας Ορθοπαιδικής,
Α΄ Ορθοπαιδική Κλινική, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Βύρωνας Χαλίδης
Ορθοπαιδικός Χειρουργός,
Επιστημονικός Υπότροφος Α΄
Ορθοπαιδικής Κλινικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

ΑΥΤΗ

RC 19

Research

Covid-19

Σκοπός της εργασίας είναι η συσχέτιση των επιπέδων των ισοενζύμων της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) με τη βαρύτητα και, ενδεχομένως, την εξέλιξη της νόσου COVID-19, με στόχο τη δημιουργία ενός άμεσου προγνωστικού εργαλείου όσον αφορά στην κατεύθυνση της λοίμωξης, στην πρόβλεψη του οργανικού συστήματος που, πιθανώς, θα επηρεαστεί βαρύτερα και στην τροποποίηση ή ενίσχυση της θεραπείας πριν την εμφάνιση σοβαρών συμπτωμάτων. Αυτό θα οδηγήσει στην αποτελεσματικότερη υποστήριξη του υπό κινδύνου συστήματος και τη βελτίωση του ποσοστού αποθεραπείας των ασθενών με COVID-19, ιδιαίτερα όσων έχουν αυξημένο κίνδυνο. Η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη και περιλαμβάνει τη συλλογή αιματολογικών δειγμάτων με σκοπό τη συμπλήρωση του σχετικού πρωτοκόλλου καταγραφής, και την παράλληλη συλλογή μιας σειράς πληροφοριών που αφορούν στην πορεία της ασθένειας μαζί με το γενικό και ειδικό ιατρικό ιστορικό του ασθενούς. Πιστεύουμε ότι οι μεταβολές στη σχετική περιεκτικότητα του αίματος σε ισοένζυμα της CPK θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως δείκτης της έκτασης των βλαβών που προκαλεί στον ανθρώπινο οργανισμό η λοίμωξη COVID-19, καθώς και να αποτελούν προγνωστικό δείκτη επιπλοκής/εμπλοκής ενός ή περισσότερων συστημάτων που επηρεάζονται από την ασθένεια. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η προσέγγιση αυτή αποτελεί την πρώτη ανάλογη προσπάθεια διεθνώς.

AUTH

RC 19

Εισαγωγή

Η πρόσφατη εμφάνιση της νόσου (COVID-19) που προκαλεί ο νέος κορωνοϊός Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) και που κατόρθωσε, τελικά, να μολύνει εκατομμύρια ανθρώπους σε ολόκληρο τον πλανήτη, προκάλεσε ένα εκρηκτικό κύμα στην ενασχόληση της επιστημονικής κοινότητας με την αποκωδικοποίηση της δομής και λειτουργίας του νέου ιού, με κύριο στόχο να αποκτήσουμε σύντομα τη δυνατότητα πρόληψης ή/και αντιμετώπισής του. Ενώ βρισκόμαστε εν μέσω μιας πανδημίας COVID-19, οι επιστήμονες επικεντρώνονται, μεταξύ άλλων, στο να συγκρίνουν και, τελικά, να καταγράψουν το πώς προσομοιάζει ή διαφέρει ο SARS-CoV-2 από τον κορωνοϊό Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV) που προκάλεσε την επιδημία του 2003. Σε σύντομο χρονικό διάστημα έχει αποδειχθεί ότι, όπως και ο SARS-CoV, ο SARS-CoV-2 εκμεταλλεύεται τον υποδοχέα ενζύμου μετατροπής αγγειοτενσίνης 2 (ACE2), για να εισβάλει στο κύτταρο (Δημητρίου et al., 1992). Εφόσον ο υποδοχέας αυτός βρίσκεται στην επιφάνεια και άλλων κυττάρων εκτός του αναπνευστικού συστήματος, ο SARS-CoV-2 έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει βλάβη και σε άλλους ιστούς. Έτσι, εκτός από τους πνεύμονες, στόχοι του COVID-19 είναι και οι σκελετικοί μύες (Hirano and Murakami, 2020), η καρδιά (Roe, 2020), οι νεφροί (Haecck et al., 2020) και ο εγκέφαλος (Cheng et al., 2020).

Η εξέλιξη της νόσου COVID-19, που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 από την άλλη, είναι το αποτέλεσμα ενός συνδυασμού από συν-νοσηρότητες που την επηρεάζουν. Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 φαίνεται να έχει χειρότερα αποτελέσματα από το ARDS που προκαλείται από άλλες αιτίες (Toljan, 2020). Η θνησιμότητα στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και τα νοσοκομεία συνολικά από τα έως τώρα γνωστά αίτια του ARDS είναι 35,3% με 40%. Για τον SARS-CoV-2, η θνησιμότητα των ασθενών από ARDS που βρίσκονται σε μονάδες αυξημένης φροντίδας (ΜΑΦ) κυμαίνεται μεταξύ 26% και 61,5%, ενώ για ασθενείς που έλαβαν αναπνευστική υποστήριξη, η θνησιμότητα μπορεί να φτάσει το 65,7% έως και 94% (Bellani et al., 2016). Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη ηλικία, την υπέρταση, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον σακχαρώδη διαβήτη, χαμηλότερα ποσοστά λεμφοκυττάρων, τραυματισμό στα νεφρά και αυξημένο D-διμερές (D – Dimer). Επιπλέον,

θάνατος από ARDS που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 οφείλεται αμιγώς σε αναπνευστική ανεπάρκεια για το 53% των περιπτώσεων, σε αναπνευστική ανεπάρκεια σε συνδυασμό με καρδιακή ανεπάρκεια για το 33% και, τέλος, μυοκαρδιακή βλάβη και κυκλοφορική ανεπάρκεια για το 7%. Η ανίχνευση βιοδεικτών που αντικατοπτρίζουν τον σχετικό επηρεασμό ιστών και μάλιστα εκείνων που αποτελούν τα ζωτικά όργανα από τον SARS-CoV-2 αποτελεί ένα σημαντικό βήμα για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου. Ένας τέτοιος βιοδείκτης είναι και η κρεατινοφωσφοκινάση (CPK).

Η CPK είναι ένα ένζυμο που εκφράζεται από διάφορους ιστούς και κυτταρικούς τύπους. Η δράση του αφορά στην κατάλυση της αντίδρασης για τη μετατροπή κρεατίνης σε φωσφοκρεατίνη και διφωσφορική αδενοσίνη (ADP). Εφόσον αυτή η αντίδραση είναι αναστρέψιμη, το «ενεργειακό νόμισμα των κυττάρων» ATP μπορεί να δημιουργηθεί από φωσφοκρεατίνη και ADP. Κατά συνέπεια, για ιστούς και κύτταρα που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ATP, όπως οι σκελετικοί μύες, ο εγκέφαλος, οι φωτοϋποδοχείς του αμφιβληστροειδούς, τα τριχοειδή κύτταρα του κοιλίου, σπερματοζωάρια και λείοι μύες, η CPK είναι ένα πολύ σημαντικό ένζυμο και εκφράζεται σε μεγάλες ποσότητες. Όταν οι ιστοί αυτοί καταστρέφονται, ποσότητες της CPK ανάλογες με τον βαθμό καταστροφής εκχύνονται στην κυκλοφορία του αίματος και αποτελούν δείκτη αυτής της βλάβης, όπως π.χ. το έμφραγμα του μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή), τη ραβδομυόλυση, τη μυϊκή δυστροφία, την οξεία νεφρική βλάβη και τα εγκεφαλικά επεισόδια (Gibson et al., 2020).

Η CPK είναι γνωστή ως βιοδείκτης και χρησιμοποιείται σε διαγνωστικά test εδώ και 4 δεκαετίες (Carty et al., 2017). Εμφανίζεται σε τρεις ισομορφές, τρία ισόένζυμα, κάθε ένα από τα οποία σχετίζεται με διαφορετικό ιστό, κατά συνέπεια η ανίχνευσή τους χαρακτηρίζει τον ιστό από τον οποίο προέρχονται. Αυτά είναι η CK-MB που εκφράζεται, κυρίως, στο μυοκάρδιο, η CK-MM που εκφράζεται, κυρίως, στο μυοσκελετικό, και η CK-BB που αποτελεί κυρίως το ισόένζυμο του εγκεφάλου.

Μέθοδος

Η έρευνα που έχει εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου και βρίσκεται ήδη σε εξέλιξη περιλαμβάνει τη συλλογή και παρασκευή προϊόντων αίματος (πλάσμα) για περαιτέρω ανάλυσή τους με σκοπό την ανίχνευση επιπέδων των ισοενζύμων κρεατινοφωσφοκινάσης CPK και τη συστηματική καταγραφή της πορείας του ασθενούς που νοσηλεύεται με συμπτώματα μόλυνσης από τον SARS-CoV-2. Οι αιμοληψίες γίνονται από ασθενείς με COVID-19 μετά από ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους για συμμετοχή στη μελέτη, κατά την εισαγωγή του ασθενούς με COVID-19 και κατόπιν κάθε ημέρα μέχρι το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Η απαιτούμενη ποσότητα αίματος είναι 5 cc κάθε φορά, τα οποία υποβάλλονται άμεσα σε φυγοκέντρηση για την απομόνωση του ορού του αίματος ο οποίος, στη συνέχεια, φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2-8 °C. Οι μετρήσεις των ισοενζύμων της CPK γίνονται εντός 24ωρων από την κάθε αιμοληψία για την αποτελεσματική παρακολούθηση των ασθενών. Η μέθοδος μέτρησης ισοενζύμων CPK είναι ηλεκτροφορητικός διαχωρισμός σε πήκτωμα αγαρόζης, ηλεκτροφορητική μεταφορά των πρωτεϊνών σε μεμβράνη και ανίχνευση με σεσημασμένο, φθορίζον, αντίσωμα. Η

μέτρηση γίνεται με υπεριώδες φως σε ειδικό μηχάνημα ανίχνευσης. Η δραστηριότητα της ολικής CPK προσδιορίζεται με την κινητική μέθοδο σε βιοχημικό αναλυτή στους 37 °C.

Επίσης, συλλέγονται και αναλύονται πληροφορίες που αφορούν στην πορεία της ασθένειας με τη δημιουργία πρωτόκολλου καταγραφής, με ψηφιακό αντίστοιχο για την εύκολη καταχώρηση, επεξεργασία, αναθεώρηση, ανάλυση, φύλαξη και ανάκτηση των δεδομένων (Παράρτημα Α).

Τα κέντρα που συμμετέχουν στη συλλογή των παραπάνω είναι τα Νοσοκομεία της Θεσσαλονίκης Γ. Παπανικολάου και ΑΧΕΠΑ με προοπτική επέκτασης των κέντρων αυτών σε περισσότερα νοσοκομεία αναφοράς στην Ελλάδα.

Η υπόθεσή μας είναι ότι τα επίπεδα επηρεασμού ιστών σε ασθενείς με COVID-19 (πνεύμονες, σκελετικοί μύες, μυοκάρδιο, νεφροί, κεντρικό νευρικό σύστημα), όπως αυτά καταγράφονται από τα επίπεδα του αντίστοιχου ισοενζύμου CPK στο αίμα αλλά και της μεταβολής των επιπέδων αυτών στον χρόνο, σχετίζονται άμεσα με τον φαινότυπο της ασθένειας (διάρκεια νοσηλείας, εξέλιξη, προσβεβλημένοι ιστοί, κατάληξη).

Σπουδαιότητα της μελέτης

Τα ευρήματα των test προσδιορισμού των σχετικών επιπέδων των ισοενζύμων της CPK, ενδεχομένως, συμβάλλουν στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου COVID-19, παρέχοντας ένα άμεσο προγνωστικό εργαλείο για την κατεύθυνση της λοίμωξης, το οργανικό σύστημα που πρόκειται να επηρεαστεί βαρύτερα και την δυνατότητα, πριν την εμφάνιση σοβαρών συμπτωμάτων, τροποποίησης ή ενίσχυσης της θεραπείας με στόχο την αποτελεσματικότερη υποστήριξη του υπό κινδύνου συστήματος, βελτιώνοντας με αυτόν τον τρόπο το ποσοστό αποθεραπείας των ασθενών με COVID-19, ιδιαίτερα όσων διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο.

Πιστεύουμε ότι οι μεταβολές στη σχετική περιεκτικότητα του αίματος σε ισόένζυμα της CPK θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως δείκτης της έκτασης των βλαβών που προκαλεί στον ανθρώπινο οργανισμό η λοίμωξη COVID-19, καθώς και να αποτελούν προγνωστικό δείκτη επιπλοκής/εμπλοκής ενός ή περισσότερων συστημάτων που επηρεάζονται από την ασθένεια.

Στατιστική ανάλυση και υπολογισμός μεγέθους δείγματος

Τύπος έρευνας: αναλυτική έρευνα παρατήρησης κοόρτης.

Οι ασθενείς θα χωριστούν σε 3 ομάδες ανάλογα με το ισόένζυμο που θα είναι αυξημένο ή το σύστημα που εμφανίζει τα προεξάρχοντα συμπτώματα (αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, κεντρικό νευρικό). Η στατιστική ανάλυση των εργαστηριακών τιμών θα γίνει με το Mann-Whitney U test, για 3 ομάδες, με $p < 0,016$ επίπεδο σημαντικότητας με βάση τη διόρθωση Bonferroni.

Ο υπολογισμός μεγέθους δείγματος έδειξε ότι με 5% πιθανότητα σφάλματος τύπου I ($p < 0,05$) και ισχύ 80% (σφάλμα τύπου II, 0,20), απαιτούνται δείγματα από τουλάχιστον 16 ασθενείς σε κάθε ομάδα, ώστε να εντοπιστεί η επιδείνωση διαφορετικού συστήματος με διαφορά πιθανοτήτων 10% με βάση τον εργαστηριακό έλεγχο.

Βιβλιογραφία

1. Σχετική έρευνα της ομάδας

ΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΚΡΕΑΤΙΝΟ-ΦΩΣΦΟΚΙΑΝΑΣΗΣ (CPK) ΣΤΙΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΕΣ ΕΓΧΕΙΡΗΣΕΙΣ

Χ. Δημητρίου, Π. Γκιβίσσης, Φ. Σάιεχ, Γ. Καπετάνος, Α. Παπαϊωάννου, Α. Τσιταμίδου, Ν. Χαμουρατίδης, Π. Συμεωνίδης

Δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Ορθοπαιδική 4,2:102- 109 1992 και ανακοινώθηκε στο Εαρινό Κοινό Συνέδριο της Ε.Ε.Χ.Ο.Τ.- Βρετανικής Ορθοπαιδικής Εταιρείας. Ρόδος, Μάιος 1989.

Σκοπός της εργασίας αυτής που αποτελεί μια πρώτη διεθνή προσέγγιση του θέματος είναι: 1) η εκτίμηση της βλάβης των σκελετικών μυών, με τη μέτρηση των μεταβολών της CPK στο πρώτο μετεγχειρητικό 48ωρο μετά από διαφορετικές ορθοπαιδικές εγχειρήσεις, 2) ο συσχετισμός των τιμών CPK με τυχόν σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Βάσει πρωτοκόλλου μελετήθηκαν 74 ασθενείς που χειρουργήθηκαν στην Κλινική μας το 1ο εξάμηνο του 1988 για διάφορες ορθοπαιδικές παθήσεις. Οι μετρήσεις της CPK γινόταν από 8 δείγματα αίματος πριν και μετά από κάθε εγχείρηση, και η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο ηλεκτροφορητικός διαχωρισμός των ισοενζύμων. Από την μελέτη 600 περίπου δειγμάτων αίματος φαίνεται ότι η CPK αυξάνεται στατιστικώς σημαντικά το 1ο εγχειρητικό 48ωρο, και η αύξηση αυτή έχει σχέση με την βαρύτητα της εγχειρήσεως και την διάρκειά της. Επίσης, το ορθοπαιδικό τσιμέντο αυξάνει την έκλυση της CPK, ενώ η ύπαρξη ισχαιμίου περιδέσεως δεν την επηρεάζει σημαντικά. Ενδιαφέρον είναι ότι πολύ υψηλές τιμές CPK παρουσιάστηκαν πριν.

Συμπερασματικά, πιστεύουμε ότι οι μεταβολές της CPK θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως από την εμφάνιση μαζικής πνευμονικής εμβολής, δείκτης της έκτασης της μυϊκής βλάβης στις ορθοπαιδικές εγχειρήσεις, όπως επίσης ότι οι υπερβολικά υψηλές τιμές της, ως προγνωστικό σημείο μετεγχειρητικής επιπλοκής π.χ. εμβολής.

2. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*. 2020 Apr 19. [Epub ahead of print]
3. Roe, K. (2020), Explanation for COVID-19 infection neurological damage and reactivations. *Transbound Emerg Dis*. [Accepted Author Manuscript]
4. Haeck G, Ancion A, Marechal P, Oury C, Lancellotti P. (2020) COVID-19 and cardiovascular diseases, *Rev Med Liege*; 75(4):226-232.
5. Cheng Y, et al, (2020) Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19, *Kidney Int*. [Epub ahead of print]
6. Karlo Toljan. (2020) Letter to the Editor Regarding the Viewpoint "Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism". *ACS Chemical Neuroscience*; 11 (8), 1192-1194
7. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. (2016) Epidemiology and patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*; 315:788-800.
8. Peter G Gibson, Ling Qin and Ser Pua (2020) COVID-19 ARDS: clinical features and differences to "usual" pre-COVID ARDS *Med J Aust* [Epub ahead of print]
9. Carty RP, Pincus MR, Sarafraz-Yazdi E. Clinical enzymology. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 23rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017:chap 20.
10. Ruff WL, Worrell R, Ng K. (1977) Diagnostic value of creatine phosphokinase (CPK) isoenzymes in the absence of elevated total CPK. *J Natl Med Assoc*;71(4):383-6.

Παράρτημα Α

Ερωτηματολόγιο συλλογής δεδομένων

Ερωτηματολόγιο COVID-19

Α Δημογραφικά Στοιχεία

A1	Εθνικότητα	
	Ελληνική	___
	Άλλη	___
A2	Φύλο	
	Άντρας	___
	Γυναίκα	___
	Άλλο	___
A3	Ηλικία (έτη)	_____
A4	Χρονοδιάγραμμα Τόπου Διαμονής (Χώρα) (Συμπληρώστε από κάτω αναλυτικά τον τόπο διαμονής στις ανάλογες πενταετίες της ζωής σας)	
	0-5:	_____ 50-55: _____
	5-10:	_____ 55-60: _____
	10-15:	_____ 60-65: _____
	15-20:	_____ 65-70: _____
	20-25:	_____ 70-75: _____
	25-30:	_____ 75-80: _____
	30-35:	_____ 80-85: _____
	35-40:	_____ 85-90: _____
	40-45:	_____ 90-95: _____
	45-50:	_____ 95-100: _____

Β Πρόσφατη Δραστηριότητα

B1.1	Πρόσφατο Ταξίδι σε χώρα εξωτερικού: Ναι ___ Όχι ___
B1.2	Αν Ναι, σε ποια/ποιες χώρες; _____
B2	Επαφή με άτομο που νόσησε από τον ιό COVID-19 Ναι ___ Όχι ___
B3.1	Επαφή με άτομο που εργάζεται σε περιβάλλον με (πιθανά) κρούσματα (πχ. νοσοκομείο) Ναι ___ Όχι ___
B3.2	Αν ναι, ποιο είναι αυτό το περιβάλλον εργασίας; _____ _____ _____ _____
B.4	Συμπτώματα που οδήγησαν στην υποψία COVID-19; _____ _____ _____ _____ _____ _____

Γ Συνήθειες–Καθημερινότητα

Ηλικία	0-10	11-20	21-30	31-40
Κάπνισμα	Ναι ___ Όχι ___ Τσιγάρα/ μέρα _____	Ναι ___ Όχι ___ Τσιγάρα/ μέρα _____	Ναι ___ Όχι ___ Τσιγάρα/ μέρα _____	Ναι ___ Όχι ___ Τσιγάρα/ μέρα _____
Παθητικό	Ναι ___ Όχι ___ Χώρος: _____ Σπίτι _____ Εργασία _____ Παρέα _____ Άλλο _____	Ναι ___ Όχι ___ Χώρος: _____ Σπίτι _____ Εργασία _____ Παρέα _____ Άλλο _____	Ναι ___ Όχι ___ Χώρος: _____ Σπίτι _____ Εργασία _____ Παρέα _____ Άλλο _____	Ναι ___ Όχι ___ Χώρος: _____ Σπίτι _____ Εργασία _____ Παρέα _____ Άλλο _____
Ποτό	Ναι ___ Όχι ___ Συχνότητα *1 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____	Ναι ___ Όχι ___ Συχνότητα *1 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____	Ναι ___ Όχι ___ Συχνότητα *1 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____	Ναι ___ Όχι ___ Συχνότητα *1 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____
Άσκηση	Ναι ___ Όχι ___ Φορές/ Εβδ. _____ Ένταση *2 _____ A _____ B _____ Γ _____ Είδος άθλησης _____	Ναι ___ Όχι ___ Φορές/ Εβδ. _____ Ένταση *2 _____ A _____ B _____ Γ _____ Είδος άθλησης _____	Ναι ___ Όχι ___ Φορές/ Εβδ. _____ Ένταση *2 _____ A _____ B _____ Γ _____ Είδος άθλησης _____	Ναι ___ Όχι ___ Φορές/ Εβδ. _____ Ένταση *2 _____ A _____ B _____ Γ _____ Είδος άθλησης _____

*1 1 = Καθόλου, 2 = Λίγο, 3 = Μέτρια, 4 = Πολύ

*2 A = Ελαφριά άσκηση, B = Μέτρια άσκηση Γ= Έντονη άσκηση

41-50	51-60	61-70	71-80	81-90
Ναι ___ Όχι ___ Τσιγάρα/ μέρα _____	Ναι ___ Όχι ___ Τσιγάρα/ μέρα _____	Ναι ___ Όχι ___ Τσιγάρα/ μέρα _____	Ναι ___ Όχι ___ Τσιγάρα/ μέρα _____	Ναι ___ Όχι ___ Τσιγάρα/ μέρα _____
Ναι ___ Όχι ___ Χώρος: _____ Σπίτι _____ Εργασία _____ Παρέα _____ Άλλο _____	Ναι ___ Όχι ___ Χώρος: _____ Σπίτι _____ Εργασία _____ Παρέα _____ Άλλο _____	Ναι ___ Όχι ___ Χώρος: _____ Σπίτι _____ Εργασία _____ Παρέα _____ Άλλο _____	Ναι ___ Όχι ___ Χώρος: _____ Σπίτι _____ Εργασία _____ Παρέα _____ Άλλο _____	Ναι ___ Όχι ___ Χώρος: _____ Σπίτι _____ Εργασία _____ Παρέα _____ Άλλο _____
Ναι ___ Όχι ___ Συχνότητα *1 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____	Ναι ___ Όχι ___ Συχνότητα *1 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____	Ναι ___ Όχι ___ Συχνότητα *1 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____	Ναι ___ Όχι ___ Συχνότητα *1 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____	Ναι ___ Όχι ___ Συχνότητα *1 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____
Ναι ___ Όχι ___ Φορές/ Εβδ. _____ Ένταση *2 _____ A _____ B _____ Γ _____ Είδος άθλησης _____	Ναι ___ Όχι ___ Φορές/ Εβδ. _____ Ένταση *2 _____ A _____ B _____ Γ _____ Είδος άθλησης _____	Ναι ___ Όχι ___ Φορές/ Εβδ. _____ Ένταση *2 _____ A _____ B _____ Γ _____ Είδος άθλησης _____	Ναι ___ Όχι ___ Φορές/ Εβδ. _____ Ένταση *2 _____ A _____ B _____ Γ _____ Είδος άθλησης _____	Ναι ___ Όχι ___ Φορές/ Εβδ. _____ Ένταση *2 _____ A _____ B _____ Γ _____ Είδος άθλησης _____

Δ Εκπαίδευση

Δ1 Επαγγελματική Εργασία
(Συμπληρώστε από κάτω αναλυτικά το είδος εργασίας, όπου δουλέψατε ανά πενταετία)

20-25: _____

25-30: _____

30-35: _____

35-40: _____

40-45: _____

45-50: _____

50-55: _____

55-60: _____

60-65: _____

65-70: _____

70-75: _____

Δ2 Επίπεδο Εκπαίδευσης

Καθόλου _____

Δημοτικό _____

Γυμνάσιο _____

Λύκειο _____

Προπτυχιακές Σπουδές _____

Μεταπτυχιακές Σπουδές _____

Διδακτορικές Σπουδές _____

Μεταδιδακτορικές Σπουδές _____

Ε Ιατρικό Ιστορικό

Σημειώστε τις παθήσεις από τις οποίες πάσχετε και συμπληρώστε στα αντίστοιχα σημεία τη φαρμακευτική αγωγή που λάβατε (αν υπάρχει) μαζί με το διάστημα λήψης (διάρκεια και ποια χρονολογία – με χρόνια ή μήνες). Παράδειγμα: Σακχαρώδης Διαβήτης - Φαρμακευτική Αγωγή: Ινσουλίνη, 20 χρόνια (2000-2020)

Στεφανιαία Νόσος
Φαρμακευτική Αγωγή: _____

Οστεοαρθρίτιδα
Φαρμακευτική Αγωγή: _____

Χρόνια Αποφρακτική
Πνευμονοπάθεια
Φαρμακευτική Αγωγή: _____

Κίρρωση
Φαρμακευτική Αγωγή: _____

Άσθμα
Φαρμακευτική Αγωγή: _____

Άνοια
Φαρμακευτική Αγωγή: _____

Σακχαρώδης Διαβήτης
Φαρμακευτική Αγωγή: _____

Κατάθλιψη
Φαρμακευτική Αγωγή: _____

Αρτηριακή Υπέρταση
Φαρμακευτική Αγωγή: _____

Καρκίνος (Τύπος):

Δυσλιπιδαιμία
Φαρμακευτική Αγωγή: _____

Φαρμακευτική Αγωγή:

Υπερθυρεοειδισμός /
Υποθυρεοειδισμός
Φαρμακευτική Αγωγή: _____

Άλλες παθήσεις / νοσήματα:

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
Φαρμακευτική Αγωγή: _____

Φαρμακευτική Αγωγή:

Αναφέρατε χειρουργεία στα οποία έχετε υποβληθεί στο παρελθόν:

Χρονιά	Χειρουργείο
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Ε1

Οικογενειακό Ιστορικό

ΠΑΘΗΣΗ

ΣΥΓΓΕΝΕΙΑ

Στεφανιαία Νόσος

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Άσθμα

Σακχαρώδης Διαβήτης

Αρτηριακή Υπέρταση

Δυσλιπιδαιμία

Υπερθυρεοειδισμός/Υποθυρεοειδισμός

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Οστεοαρθρίτιδα

Κίρρωση

Άνοια

Άλλο

Καρκίνος

ΤΥΠΟΣ

ΣΥΓΓΕΝΕΙΑ