

کووید طولانی و سیستیت مرتبط با کووید 19 (CAC)

معرفی

علائم رایج در بیماری کروناویروس 2019 (COVID-19) که بیماری ناشی از سندرم حاد تنفسی کروناویروس 2 (SARS-CoV-2) است تا کنون به خوبی گزارش شده است و می تواند شامل تب، سرفه خشک، مشکل در تنفس و خستگی باشد. اگرچه بسیاری از بیماران آلوده به این ویروس علائم خفیفی را نشان می دهند اما درصد کمی از افراد ممکن است به تدریج به سندرم دیسترس تنفسی حاد دچار شده و در نهایت به علت ابتلا به سندرم اختلال عملکرد ارگان های متعدد فوت شوند. علاوه بر این، ظهور بیماری و وجود دارد که علائم جدیدی را تجربه می کنند که تقریباً تمام سیستم های بدن را درگیر می کند که برخی از آنها خفیف تر از سایرین است. از آنجایی که این علائم ممکن است با سایر فرآیندهای بیماری رایج همپوشانی داشته باشند و به دلیل غلبه مطالعات جمعیتی مشاهده ای گذشته نگر، ایجاد ارتباط علی بین علائم مختلف و COVID-19 به عنوان علت زمینه ای، مشکل بوده است.

به طور فزاینده ای گزارش می شود که بیماران مبتلا به COVID-19 دچار شروع جدید یا تشدید علائم اولیه ادراری، به ویژه مثانه بیش فعال (OAB) میشوند. این اختلال سیستیت مرتبط با COVID-19 (CAC) نامیده می شود پاتوفیزیولوژی زمینه ای علائم ادراری در بیماران COVID-19 به وضوح درک نشده است، اما فرضیه هایی از مطالعات کوچکتر و تک مرکزی که در حال حاضر تأثیر COVID-19 بر سیستم ادراری تناسلی را روشن می کند، در حال انجام است اما اینکه آیا علائم ادراری و هر گونه ناراحتی مرتبط با آن در بیماران مبتلا به کووید طولانی یا سندرم COVID-19 پس از حاد (PACS) رخ می دهد، به طور کامل بررسی نشده است. در مطالعه خود، ما بیماران تایید شده COVID-19 را شناسایی کردیم که همچنین علائم ادراری جدید یا بدتر شده مطابق با OAB را 10 تا 14 هفته پس از ترخیص از بیمارستان نشان دادند. هدف ما یافتن ارتباط بین علائم ادراری، به ویژه OAB، و COVID-19 با استفاده از پرسشنامه بوده است.

مواد و روش ها

این مطالعه دارای تاییدیه کامل IRB از دانشگاه ایالتی وین (IRB#20-04-2126-M1) بود و رضایت کامل کتبی توسط همه شرکت کنندگان در تحقیق ارائه شد. بیماران برای درمان COVID-19 در مرکز پزشکی دیترویت (Detroit, MI) بستری شدند و مرخص شدند. بیماران ترخیص شده که از علائم اورولوژی شکایت داشتند برای پیگیری اورولوژی ارجاع داده شدند و در مورد علائم فعلی ادراری خود و در صورت لزوم، نحوه تغییر علائم آنها پس از بهبودی از COVID-19 مورد بررسی قرار گرفتند. این مساله در یک مطب طی یک قرار ملاقات برنامه ریزی شده 10 تا 14 هفته پس از ترخیص انجام شد. به پاسخ دهندگان اطلاع داده شد که علاوه بر اطلاعات مربوط به سن، نژاد، سابقه OAB یا هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH)، و داروهای فعلی برای کنترل علائم ادراری، سؤالاتی در مورد سلامت ادرار از آنها پرسیده می شود. در صورت امکان، تاریخ پذیرش و ترخیص بیمار در بیمارستان برای تعیین مدت اقامت (LOS) تأیید شد. به بیماران این امکان داده شد که در هر زمانی میتوانند شرکت در مطالعه را رد کنند یا نظرسنجی را متوقف کنند. پاسخ ها از تاریخ 22/5/2020 تا 31/12/2020 جمع آوری شد.

متغیر پیامد اولیه ما ابزار ارزیابی مثانه بیش فعال American Urological Association's Urology Care Foundation Overactive Bladder Assessment Tool (جدول تکمیلی 1) بود. پنج نمره علائم فردی برای فراوانی (از 0 تا 5؛ 0 «اصلاً» و 5 «تقریباً همیشه») علائم زیر در نظر گرفته شد: فوریت، بی اختیاری، دفعات، و شب ادراری. نمره کل علائم از 0 (بدون علامت) تا 25 (شدیدترین علائم) متغیر است. علاوه بر این، چهار سوال کیفیت زندگی در مورد ناراحتی علائم وجود دارد (محدوده از 0 تا 5؛ 0 این که "اصلاً اذیت نمی شوم" و 5 که "من خیلی اذیت می شوم") برای فوریت، بی اختیاری فوری، دفعات، شب ادراری، و رضایت کلی از وضعیت فعلی ادرار خود. این امتیاز از 0 به معنی «اصلاً اذیت نشدم» تا 5 نشان دهنده «خیلی اذیت شدم» متغیر بود. از بیماران با سابقه علائم OAB خواسته شد تا علائم قبل از COVID-19 خود را در مقایسه با علائم پس از COVID-19 امتیاز دهند. در نهایت، یک سوال نهایی کیفیت زندگی پرسیده میشود: «علائم شما چگونه زندگی شما را تغییر داده است؟» بیماران می توانند تمام هشت سؤال مرتبط مربوط به فعالیت های خاص زندگی را که تحت تأثیر OAB آنها قرار می گیرند انتخاب کنند (مثلاً مانع از خواب خوب شبانه؛ باعث می شود بیشتر از آنچه دوست دارید در خانه بمانید؟؛ باعث می شود کمتر ورزش کنید یا فعالیت بدنی خود را محدود کنید؟؛ ایجاد مشکل با دوستان یا عزیزانتان؟؛ دور نگه داشتن شما از فعالیت های اجتماعی یا سرگرمی؟؛ جلوگیری از مسافرت و مسافرت، یا از حمل و نقل عمومی استفاده می کنید؟؛ باعث می شود برای سفرهایی با

دانش خود در مورد مکان سرویس بهداشتی عمومی برنامه ریزی کنید؟؛ ایجاد مشکل در محل کار؟ و یک گزینه برای مساله ای که بیمار تجربه میکند و در سوالات قبلی وجود ندارد)

Table 1

Demographics of study population

	<i>N</i>
Participants	350
Age median (range)	64.5 (47–82)
Gender	
Female (%)	140 (40%)
Male (%)	210 (60%)
Ethnicity	
Black (%)	305 (87%)
White (%)	45 (13%)
Onset	
New (%)	250 (71%)
Worsening (%)	100 (29%)
BPH (% male population)	110 (52%)

نتایج

جمعیت شناسی

ما 350 بیمار COVID-19 تایید شده، شامل 140 زن و 210 مرد را شناسایی کردیم که علائم جدید یا بدتر شده مرتبط با OAB را 10 تا 14 هفته پس از عفونت SARS-CoV-2 ایجاد کردند (جدول 1). اینها همه بیمارانی بودند که به دلیل علائم اورولوژی پس از ترخیص به اورولوژیست مراجعه کردند. 100 بیمار با سابقه

OAB قبلی وجود داشت، در حالی که 250 بیمار با علائم OAB جدید بودند. میانگین سنی بیماران 64.5 سال (محدوده 47 تا 82 سال) بود. میانگین LOS 10 روز (محدوده 5 تا 30 روز) بود. اکثر بیماران COVID-19 همانطور که برای جمعیت بالینی این مرکز پزشکی انتظار می رود، سیاه پوست بودند (n = 305؛ 87٪) (جدول (جدول 1). BPH در 110 مرد (52.4٪ از کل مردان) شناسایی شد.

پیامدها

همه 350 بیمار امتیاز علائم و بررسی کیفیت زندگی را تکمیل کردند (جدول تکمیلی 1). میانگین نمره کل علائم OAB در مردان و زنان 18 بود (به ترتیب بین 12-20 و 15-21). در بیمارانی که علائم OAB تازه داشتند، میانگین امتیاز علائم 18 (12-21) بود، در حالی که بیماران با بدتر شدن علائم OAB دارای میانگین امتیاز علائم 8 قبل از COVID-19 (10-4) در مقایسه با میانگین امتیاز علائم 19 (17-21) پس از COVID-19 بودند. میانگین نمره کیفیت زندگی برای مردان و زنان 19 (به ترتیب 16-20 و 16-21) بود. در بیمارانی که علائم OAB جدید داشتند، میانگین نمره کیفیت زندگی 19 (16-24) بود. در بیماران با بدتر شدن OAB، میانگین امتیاز کیفیت زندگی قبل از COVID-19 (10-8) 9 بوده است اما میانگین امتیاز کیفیت زندگی پس از COVID-19 20 (20-19) بود. همه بیماران نشان دادند که شب ادراری بر کیفیت زندگی آنها تأثیر گذاشته است. پیامدهای اولیه در جدول 2 گزارش شده است.

Table 2

Primary outcomes for symptom & quality-of-life scores

Classification (n)	Symptom score (Median)	Range	QoL score (Median)	Range
New (n = 250)	18	12-21	19	16-24
Worsening (n = 100)				
Before COVID-19	8	4-10	9	8-10
After COVID-19*	19*	17-21*	20*	19-20*
Female (n = 140)	18	15-21	19	16-21
Male (n = 210)	18	12-20	19	16-20

*Only "After COVID-19" symptom scores for patients with preexisting OAB are included in the male/female analysis

بحث

نتایج تحقیق حاضر باعث آگاهی نسبت به علائم OAB در بیماران بهبودیافته COVID-19 و شکاف‌های علمی شناسایی شده می‌شود. علائم OAB یک عامل مهم در کیفیت زندگی بیماران است، اما زمانی که به موقع شناسایی شود می‌توان به آن پرداخت. در گروه ما، جنبه زمانی با تغییر علائم ادراری نشان دهنده تأثیر COVID-19 و یک علامت احتمالی است که در COVID-19 طولانی مدت یا سندرم پست COVID-19 (PACS) گنجانده شود. اگرچه نمی‌توان علیت را ایجاد کرد، اما در حال حاضر چندین احتمال در نظر گرفته شده است. پاتوفیزیولوژی SARS-CoV-2 شامل اتصال پروتئین اسپایک ویروسی به گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین 2 (ACE2) واقع در پنوموسیت‌ها است، اما در مثانه و سایر اندام‌ها نیز وجود دارد. بنابراین قابل قبول است که علائم بدتر OAB مشاهده شده در مطالعه حاضر، یک اثر پایین دستی از آبشار سلولی ناشی از فعال شدن گیرنده‌های ACE2 خاص مثانه است. SARS-CoV، یک ویروس مرتبط با SARS-CoV2، در ادرار دفع می‌شود، با این حال، SARS-CoV-2 توسط گروه‌های مختلف گزارش شده است که تنها در زیر مجموعه کوچکی از بیماران COVID-19 با تشخیص مولکولی قابل تشخیص است. فرضیه دیگری در مطالعات نشان می‌دهد که حمله مستقیم به مثانه یا یوروتلیوم باعث سیستیت ویروسی می‌شود. در نهایت، افزایش سیتوکین‌های پیش‌التهابی در بیماران COVID-19 با علائم شدید ادراری جدید شناسایی شده است، که نشان می‌دهد التهاب مرتبط با COVID-19 ممکن است منجر به اختلال عملکرد مثانه شود. مطالعات آینده برای روشن شدن اینکه آیا این علائم با تغییراتی در آسیب شناسی مثانه مرتبط است یا خیر، مورد نیاز است.

ویروس‌های دیگر، از جمله ویروس‌های نقص ایمنی انسانی (HIV) که می‌توانند به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) منجر شوند، شناخته شده‌اند که باعث مشکلات کنترل مثانه می‌شوند. در HIV، علت اصلی علائم ادراری شامل پاتوژن‌های فرصت طلب (به عنوان مثال توکسوپلاسموز) و همچنین تهاجم مستقیم عصبی خود ویروس است. HIV پتانسیل عبور از سد خونی مغزی را دارد و باعث بیماری‌های عصبی محیطی مختلف می‌شود، و مطالعات بیماران HIV/AIDS مثانه نورونیک را به عنوان علت اصلی، از طریق آزمایش یورودینامیک تأیید کرد.

اگرچه داده‌ها ابتدایی هستند اما شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد عفونت با SARS-CoV-2 می‌تواند منجر به علائم عصبی شناختی پس از عفونت شود، که احتمالاً به دلیل تهاجم مستقیم به سیستم عصبی است.

این مطالعه اولین مطالعه ای است که علائم دستگاه ادراری تحتانی را با نظرسنجی مطابق با OAB در گروه بزرگی از بیمارانی است که پس از بستری شدن از COVID-19 بهبود می‌یابند بررسی کرده است. همه این بیماران برای پیگیری به اورولوژی ارجاع داده شدند. جالب توجه است که 71 درصد از بیماران شروع جدید علائم ادراری را پس از عفونت COVID-19 گزارش کردند و 29 درصد از بیمارانی که علائم قبلی OAB را داشتند، بدتر شدن علائم خود را پس از عفونت COVID-19 گزارش کردند. با توجه به اینکه همه این بیماران به دلیل COVID-19 در بیمارستان بستری شده اند، این یافته‌ها ممکن است معرف آن دسته از بیمارانی باشد که بیماری حاد شدید داشتند و ممکن است در بیماران COVID-19 که بیماری بدون علامت، خفیف یا متوسط داشتند و نیازی به بستری شدن ندارند، دیده نشود. گروه ما عمدتاً از بیماران مسن تشکیل شده بود که اغلب دارای علائم قبلی دستگاه تناسلی ادراری (GU) هستند، و بنابراین یک متغیر مخدوش کننده در مطالعه ارائه می‌دهد. با این حال، این با یک مطالعه آینده‌نگر مطابقت دارد که در آن علائم دستگاه ادراری تحتانی (LUTS) در مردان مسن در طول بستری شدن در بیمارستان COVID-19 افزایش یافته است که توسط امتیاز بین‌المللی علائم پروستات (IPSS) اندازه‌گیری شده است. مطالعات آینده علائم GU را در بیماران بالغ جوانتر ارزیابی می‌کند تا ببیند آیا این موضوع علاوه بر عفونت SARS-CoV-2 به سن مربوط می‌شود یا خیر، و در مقاطع زمانی بعدی پس از عفونت SARS-CoV-2 این مطالعه تکرار خواهد شد. یک مطالعه کوچکتر متشکل از بیماران جوانتر بود (میانگین و انحراف معیار سن بیماران زن و مرد به ترتیب $3/32 \pm 8/9$ و $38/9 \pm 13$ سال بود) که نشان داد LUTS در طول کووید-19 حاد شیوع بیشتری داشت. دموگرافی گروه ما در درجه اول از بیمارانی تشکیل شده بود که به عنوان سیاه پوست شناخته می‌شدند، که با توجه به موقعیت شهری و جمعیت بالینی منطقه مورد انتظار بود. در حالی که گزارش شده است که COVID-19 به طور نامتناسبی بر جمعیت سیاه‌پوستان و اسپانیایی/لاتینی تأثیر می‌گذارد اما مطالعات دیگر نشان داده‌اند که هیچ تفاوتی از نظر نژاد برای مرگ‌ومیر در بیمارستان، لوله‌گذاری یا تعداد روزهای ICU وجود ندارد و از نظر اجتماعی و اقتصادی، آسیب پذیری و مستقل از نژاد، مرگ و میر در بیمارستان را پیش بینی کرد. این گروه همچنین از یک کلینیک اورولوژی انتخاب شدند و بنابراین احتمال بیشتری داشت که علائم GU را بدون توجه به وضعیت COVID-19 گزارش کنند. حتی با وجود اینکه قبلاً علائم OAB را تا پس از بستری شدن در بیمارستان گزارش نکرده بودند، قبلاً تأیید شده بود که 21 مرد BPH دارند، که ممکن است اثرات مخدوش‌کننده‌ای در ایجاد علائم آنها پس از کووید-19 داشته باشد. گزارش لوسیان و همکاران نشان می‌دهد که دستگاه ادراری در سه مرد مبتلا به عفونت علامتی COVID-19 در طول بستری شدن در بیمارستان که سابقه بیماری‌های اورولوژیکی قبلی (مانند

BPH و سیستیت پرتویی) داشتند، به شدت تحت تاثیر قرار گرفته است. نویسندگان این فرضیه را مطرح می کنند که شرایط اورولوژیک قبلی بیماران را به ویژه در برابر آسیب به دستگاه ادراری ناشی از COVID-19، از جمله هماچوری، آسیب پذیر می کند. جالب توجه است که Welk و همکارانش گزارش کرده اند که هیچ افزایشی در مشاوره اورولوژی، سیستوسکوپی، یا تجویز داروهای مثانه بیش فعال در بین بیماران مبتلا به کووید-19 در مقایسه با گروه همسان وجود نداشت. با این حال، مطالعه آنها از این نظر محدود بود که شامل معیارهای پیامد گزارش شده توسط بیمار، یا معیارهای مستقیم علائم ادراری نبود. این امکان وجود دارد که جمعیت بیماران آنها در طول دوره زمانی مورد مطالعه به دنبال مراقبت پزشکی یا درمان مربوط به علائم اورولوژیک خود نباشند. علاوه بر این، مطالعه آنها تمام بیمارانی را که سواب نازوفارنکس مثبت برای SARS-CoV-2 داشتند را مورد بررسی قرار داد، در حالی که این مطالعه فقط بر روی بیمارانی متمرکز بود که به دلیل COVID-19 در بیمارستان بستری شده بودند و به کلینیک اورولوژی مراجعه کردند. یکی از محدودیت های مطالعه ما عدم وجود گروه مقایسه ای از بیماران OAB است که COVID-19 منفی بودند تا بینیم آیا علائم OAB آنها در همان بازه زمانی در پاسخ به استرس مرتبط با بیماری همه گیر یا تغییر در سبک زندگی تغییر کرده است یا خیر.

در حال حاضر، مشخص نیست که علائم OAB در شرایط کووید-19 بدون پیگیری طولانی تر برگشت پذیر است یا غیرقابل برگشت. آزمایش های آتی، از جمله مطالعات یورودینامیک، می تواند به تعیین پاتوفیزیولوژی زمینه ای کمک کند. در نهایت، مطالعات چند مرکزی آینده نگر با پیگیری طولانی مدت برای رسیدگی به این مسائل ضروری است. یافته های مطالعه ما نشان می دهد که بدتر شدن یا عدم وجود علائم ادراری در بیماران COVID-19 ممکن است ثانویه به این بیماری باشد. مهمتر از همه، مدیریت علائم ادراری در بیماران بهبود یافته COVID-19 ممکن است با داروها و مداخلات جراحی امکان پذیر باشد. این درمان ها ممکن است با درمان هایی که برای بیمارانی که مبتلا به کووید-19 نیستند، متفاوت باشد. بنابراین، ممکن است مهم باشد که تشخیص را به عنوان یک بیماری مستقل ادراری یا به عنوان عواقب COVID-19 متمایز کنیم.

نتیجه

ما نتایج مبتنی بر نظرسنجی را از گروهی متشکل از 350 بیمار گزارش می کنیم که 10 تا 14 هفته پس از بستری شدن در بیمارستان به دلیل COVID-19 از علائم جدید یا بدتر شدن OAB رنج می برند. این نشان می دهد که فوریت، تکرر ادرار و شب ادراری می توانند علائم طولانی COVID-19 باشند که می توانند به طور

قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیمار تأثیر بگذارند. مطالعات آینده‌نگر و چند مرکزی برای روشن کردن پاتوفیزیولوژی خاص علائم OAB در زمینه COVID-19 ضروری خواهد بود تا به وسیله آن متخصصان اورولوژی بتوانند در زمانی مناسب این بیماران را درمان کنند.

اطلاعات تکمیلی

سوالات مربوط به ارزیابی عملکرد مثانه:

SYMPTOM QUESTIONS	Not at all	Occasion ally	About once a day	About three times a day	About half the time	Almost Always
1. Urgency- How often do you have a strong, sudden urge to urinate that makes you fear you will leak urine if you can't get to a bathroom immediately?	0	1	2	3	4	5
2. Urgency Incontinence- How often do you leak urine after feeling a strong urge to go? (whether you wear pads/protection or not)	0	1	2	3	4	5
	None	Drops	1 Teaspoon	1 Tablespoon	1/4 cup	Entire Bladder
3. Incontinence- How much urine do you think usually leaks? (whether you wear pads/protection or not)	0	1	2	3	4	5
	1-6 times	7-8 times	9-10 times	11-12 times	13-14 times	15 or more times
4. Frequency- How often do you urinate during the day?	0	1	2	3	4	5
	None	1 time	2 times	3 times	4 times	5 times of more

5. Waking to urinate- How many times do you usually get up at night to urinate, from when you went to bed until you get up in the morning?	0	1	2	3	4	5
QUALITY OF LIFE QUESTIONS How much does this bother you?	I am not bothered at all					I am bothered a great deal
1b. Urgency- a strong, sudden urge to urinate that makes you fear you will leak urine if you can't get to a bathroom immediately?	0	1	2	3	4	5
2b. Urgency Incontinence- leaking after feeling an urge to go?	0	1	2	3	4	5
3b. Frequency- urinating frequently	0	1	2	3	4	5
4b. Waking from sleep to urinate?	0	1	2	3	4	5
	I would not be bothered at all					I would be bothered a great deal
5b. Overall satisfaction- If you were to spend the rest of your life with your urinary condition the way it is now, how would you feel about that?	0	1	2	3	4	5
6b. How have your symptoms changed your life? - How have your symptoms (urgency, frequency, urine leakage, and waking at night) changed your life? Are your symptoms: (please check all that apply)						
<i>f</i> Keeping you from getting a good night's sleep?						
<i>f</i> Causing you to stay home more than you would like?						
<i>f</i> Keeping you from social activities or entertainment?						
<i>f</i> Causing you to exercise less or limit your physical activity?						
<i>f</i> Causing problems with friends or love ones?						
<i>f</i> Keeping you from traveling, taking trips, or using public transit?						
<i>f</i> Making you plan trips around your knowledge of public restroom location?						
<i>f</i> Causing problems at work?						

f Other ways your symptoms have changed your life?