

MANAGEMENTUL EFECTELOR COVID-19 ASUPRA SIMPTOMELOR TRACTULUI URINAR INFERIOR LA PACIENȚII CU HIPERPLAZIE BENIGNĂ DE PROSTATĂ

R.T. VRABIE¹, A.G. VRABIE¹, M.C. DUGAN-
OPAIȚ², I.A. BĂDĂRĂU¹, I.R. PAPACOCEA¹

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila",
București, România

² Spitalul Județean de Urgență "Pompei Samaritan",
Călărași, România

INTRODUCERE

Disfuncția urinară joasă (LUTS: lower urinary tract symptoms) reprezintă un termen general ce cuprinde o serie de simptome legate de micțiune. Simptomele sunt divizate, în funcție de momentul apariției, în: simptome de stocare (umplere), simptome de evacuare și simptome posturinare [1]. Conform Centrului Clinic Național din Marea Britanie (National Clinical Center-UK) principalele simptome întâlnite în cadrul disfuncției urinare joase sunt: micțiuni multiple diurne, nocturie, imperiozitate micțională sau dureri subombilicale (ca simptome de stocare), jet urinar slab sau întrerupt, disurie (ca simptome de evacuare) sau senzația de golire incompletă a vezicii urinare, dribling post-micțional (ca simptome posturinare) [2]. Pentru a cuantifica aceste simptome, este utilizat la nivel mondial Scorul IPSS (International Prostate Symptoms Score), fiind unul dintre cele mai bune instrumente de evaluare a disfuncției urinare joase [3]. Simptomatologia urinară joasă este frecvent asociată cu adenomul de prostată [4].

Adenomul de prostată sau hipertrofia benignă de prostată (HBP) reprezintă un proces proliferativ celular la nivelul prostatei, atât în rândul celulelor stromale, cât și în rândul celor epiteliale (glandele exocrine cu structurile ductale asociate). Rezultatul acestui proces proliferativ este reprezentat de creșterea în volum a prostatei ce poate duce la disfuncție micțională sau chiar la obstrucție urinară [5]. La momentul actual, apariția adenomului de prostată este legată de înaintarea în vârstă. Acest lucru a fost evidențiat și de Langan RC, care a observat în urma unui studiu efectuat pe pacienți decedați că prevalența adenomului de prostată crește odată cu vârsta [6].

Pandemia COVID-19 a debutat în decembrie 2019, în Wuhan, regiunea Hubei, China, odată cu apariția unei noi și ciudate boli ce determina, majoritar, pneumonie cu simptome asemănătoare gripei. Prin analiza RT-PCR (real-time fluorescence polymerase chain reaction) a probelor umorale a fost identificat un nou tip de beta-coronavirus [7,8]. La scurt timp după identificarea acestui virus, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a definit simptomele ca boala COVID-19 și în martie 2020 a fost declarată pan-

INTRODUCERE. Noul coronavirus SARS-CoV-2 (Sever Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) a fost inițial decoperit în Wuhan, China în anul 2019 și începând cu anul 2020 a avut un impact major asupra practicii medicale. De la descoperirea sa, virusul s-a răspândit rapid la nivel mondial și boala determinată de infecție a fost denumită COVID-19, fiind declarată pandemie de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Inițial s-a crezut că infecția cu noul virus determină pneumonie cu simptome asemănătoare gripei, însă odată cu creșterea cazurilor de infecție pacienții au început să manifeste și alte simptome secundare afectării sistemului cardiovascular, cardiovascular și renal. Interacțiunea dintre virus și enzima de conversie a angiotensinei 2 (ECA 2) a fost incriminată pentru apariția unor simptome atât de diverse.

SCOP. Scopul studiului a fost de a evalua efectele infecției cu SARS-CoV-2 asupra pacienților cu hipertrofie benignă de prostată (HBP), atât în faza acută, cât și ulterior la 1 lună după vindecarea COVID-19, asupra simptomelor urinare, și de a identifica elemente de predicție pentru apariția retenției acute de urină (RAU).

MATERIALE ȘI METODE. Am evaluat toți pacienții de sex masculin internați în cadrul Compartimentului de Urologie, infectați cu SARS-CoV-2 și care au manifestat diferite grade de severitate a bolii COVID-19. Toți pacienții care au fost evaluați în cadrul studiului erau cunoscuți cu adenom de prostată anterior infecției virale. Am colectat date despre starea de sănătate a pacienților, anterior infecției COVID-19, precum și date referitoare la volumul prostatic, reziduu vezical postmicțional (RVPM), valori serice PSA, valori ale scorului IPSS (International Prostate Symptom Score) sau episoade de infecție urinară. Toți pacienții au fost evaluați clinic, prin efectuarea tușeului rectal, ecografic, prin efectuarea examinării abdomino-pelvine cu calculul volumului prostatic și estimarea reziduiului postmicțional și, de asemenea, evaluarea prezenței simptomatologiei urinare joase (LUTS) prin efectuarea scorului IPSS. Am efectuat analiza statistică multivariată a datelor colectate în vederea identificării unor corelații între simptomatologia urinară joasă și infecția COVID-19.

REZULTATE. Am înrolat în studiu 33 de pacienți cunoscuți cu adenom de prostată. Vârsta medie a pacienților (\pm SD) a fost $71,85 \pm 9,12$ ani. Valoare medie a scorului IPSS (\pm SD) ante și post COVID-19 a fost $11,76 \pm 5,28$ și, respectiv, $18,97 \pm 7,99$ ($P < 0,001$), valoarea serică PSA a fost $1,51 \pm 0,9$, respectiv $2,23 \pm 1,43$ ng/ml ($P < 0,001$), în timp ce reziduu postmicțional a fost $12,97 \pm 15,12$ și respectiv $32,7 \pm 25,44$ cmc ($P < 0,001$). După infecția COVID-19, 10 pacienți (30,3%) au avut nevoie de sondaj uretro-vezical ca urmare a episod de retenție acută de urină. În urma analizei statistice bivariate, am observat că valoarea scorului IPSS pre și post-COVID-19, o prostată mare la tușeul rectal, valorile serice PSA pre și post COVID-19 și RVPM post COVID-19 s-au corelat semnificativ cu apariția RAU ($P = 0,008$, $P = 0,002$, $P = 0,004$, $P = 0,033$, $P = 0,033$ și respectiv $P = 0,003$). În urma analizei multivariate, am identificat ca factor de predicție pentru retenția acută de urină scorul IPSS post COVID-19 ($P = 0,042$).

CONCLUZII. În cadrul pacienților cu HBP, simptomatologia urinară joasă a fost afectată negativ în urma COVID-19. Infecția cu virusul SARS-CoV-2 a dus la creșterea valorilor PSA, scorului IPSS și a RVPM, ceea ce a avut ca urmare modificarea conduitei terapeutice specifice adenomului de prostată.

Cuvinte cheie: hipertrofie benignă a prostatei, simptome urinare joase, IPSS, COVID-19, retenție acută de urină

demie [9]. Ca urmare a numărului mare de pacienți infectați, focarul de infecție a devenit o preocupare la nivel mondial. Pneumonia rezultată în urma infecției cu virusul SARS-CoV-2 a fost caracterizată prin răspândire rapidă și disfuncție respiratorie majoră. Pe măsură ce răspândirea COVID-19 a continuat la nivel global, se estima la doar 1 an de la debut că au fost infectate aproximativ 115 milioane de persoane, din care aproximativ 2,5 milioane au decedat, iar ultimele date indică faptul că, până la momentul actual, au fost infectate aproximativ 697 → **11**

de milioane, din care aproximativ 6,9 milioane de persoane au decedat [10]. Acest lucru a pus o presiune imensă pe sistemele de sănătate din întreaga lume și a reprezentat o mare provocare în acordarea asistenței medicale și chirurgicale deopotrivă. În aceste condiții, toate specialitățile au fost nevoite să trateze pacienți COVID-19 pozitivi.

La momentul actual, este cunoscut faptul că în timpul infecției cu SARS-CoV-2 sunt afectate și alte organe, în afară de plămâni, precum sistemul nervos central, sistemul cardiovascular, gastrointestinal, ficat sau rinichi. Pentru ca virusul să penetreze și să infecteze celula gazdă, mai întâi, trebuie să se lege de receptorii enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE 2). Astfel, pentru ca virusul să poată infecta un organ, acesta trebuie să prezinte o coexpresie a ACE-2 sau a TMPRSS 2 (transmembrane serine protease 2) [11-13]. Astfel, a fost ridicată întrebarea, dacă virusul poate afecta organele care prezintă coexpresie ACE 2 și TMPRSS 2 precum testicul, rinichi sau prostată și dacă afectează funcționarea normală a acestora. În acest sens, au fost efectuate mai multe studii, observându-se legătura dintre infecția SARS-CoV-2 și apariția hematuriei macroscopice sau exacerbarea disfuncției urinare joase [14-16].

În studiul actual, am evaluat impactul COVID-19 asupra funcționării tractului urinar prin evaluarea disfuncției urinare joase în rândul pacienților cu adenom de prostată.

MATERIALE ȘI METODĂ

Am evaluat pacienții de sex masculin internați în cadrul spitalului nostru în perioada martie 2021 – octombrie 2022. Criteriul de includere în studiu a fost prezența adenomului de prostată ca afecțiune pre-COVID-19, pacienții fiind incluși în programul de urmărire a spitalului. Am exclus din studiu pacienții cu infecție urinară, cu istoric de strictură de uretră, cu vezică neurogenă sau cei cu istoric de intervenții chirurgicale pelvine sau radioterapie în aria pelvisului.

Toți pacienții au fost diagnosticați cu COVID-19 prin teste RT-PCR efectuate din probe oro-faringiene conform recomandărilor OMS. Am analizat istoricul medical al fiecărui pacient. Pacienții au fost evaluați prin efectuarea teste bioumorale (hemoleucograma, probe de coagulare, probe renale, probe urinare – sumar urină și urocultură, PCR – proteina C reactivă și PSA [prostatic specific antigen]), efectuarea scorului IPSS și examinare ecografică pelvi-abdominală cu estimarea volumului prostatic și a RVPM (reziduu vezical postmictional). Toți pacienții au fost tratați conform protocoalelor COVID-19 ale OMS, aprobate la nivel național, iar severitatea bolii a fost evaluată în funcție de simptome, afectare pulmonară și prezența sindromului inflamator. Pacienții au fost evaluați atât în timpul internării, cât și la 1 lună și respectiv 3 luni post-COVID-19.

Analiza statistică a fost efectuată utilizând IBM SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) prin utilizarea testelor statistice specifice, în funcție de tipul de variabile și de distribuția acestora, precum testul Mann-Whitney U, *t* student sau testul Chi-Square. A fost definită ca valoare semnificativă a *P* 0,05 sau mai mică.

-CoV-2. Vârsta medie (\pm SD) a fost $71,85 \pm 9,12$ ani. Din numărul total de pacienți, 18 (54,5%) au prezentat forme ușoare de COVID-19, iar 10 (30,3%) sufereau de diabet zaharat la internare. Valoarea serică a PSA a variat între 0,9 și 2,14 ng/ml, iar 12 (36,4%) dintre pacienți prezentau calcificări prostatice periuretrale. Volumul prostatic mediu (\pm SD) a fost $50,33 \pm 21,03$ cmc, fiind estimat ecografic. Reziduu vezical postmictional a variat între 2,5 și 18,5 ml, și valoarea medie a scorului IPSS (\pm SD) a fost $11,76 \pm 5,28$. Toți parametrii analizați sunt prezentați în Tabelul 1.

Tabel 1. Analiză descriptivă

Parametri	Total N = 33
Înainte de infecția COVID-19	
Vârsta (medie, ani)	71,85 \pm 9,12
PSA (mediană, ng/ml)	1,1 (0,9 – 2,14)
Scor IPSS (medie)	11,76 \pm 5,28
VP (medie, cmc)	50,33 \pm 21,03
RVPM (mediană, ml)	9 (2,5 – 18,5)
Calcificări prostatice n(%)	12 (36,4%)
TR – prostată mare n(%)	13 (39,4%)
Diabet zaharat n(%)	10 (30,3%)
HBP - Medicație cu alfablocant n(%)	12 (36,4%)
În timpul infecției COVID-19	
PCR (mediană, mg/dl)	52 \pm 56,7
Formă ușoară n (%)	18 (54,5%)
Zile de spitalizare (mediană, zile)	9 (6 - 15)
După infecția COVID-19	
PSA (mediană, ng/ml)	1,9 (1,14 – 3,25)
Scor IPSS (medie)	18,97 \pm 7,99
VP (medie, cmc)	52,33 \pm 21,86
RVPM (mediană, ml)	20 (15 – 50)
HBP - Medicație cu alfablocant n (%)	29 (87,9%)
Retenție acută de urină n (%)	10 (30,3%)

Abrevieri: PSA – prostate specific antigen; IPSS – international prostate symptom score; VP – volum prostatic; RVPM – reziduu vezical postmictional; TR – tușeu rectal; COVID-19 – coronavirus disease 2019; HBP – hiperplazie benignă de prostată; PCR – proteina C reactivă

A fost identificată o creștere semnificativă a valorilor PSA post-COVID-19 cu o medie (\pm SD) de $2,23 \pm 1,43$, în comparație cu valorile postinfecție ($1,51 \pm 0,90$; *P* < 0,001). Am observat o creștere semnificativ statistică a scorului IPSS între valorile pre și post COVID-19 (mean \pm SD; $11,76 \pm 5,28$ și respectiv $18,97 \pm 7,99$; *P* < 0,001). Anterior infecției cu SARS-CoV-2, valoarea medie (\pm SD) a RVPM a fost $12,97 \pm 15,12$ ml și am observat o creștere semnificativ statistică postinfecție (mean \pm SD; $32,70 \pm 25,44$ ml; *P* < 0,001) (Tabel 2).

Tabel 2. Analiză comparativă

Parametri	Înainte de infecția COVID-19	După infecția COVID-19	<i>P</i>
Scor IPSS (medie)	11,76 \pm 5,28	18,97 \pm 7,99	< 0,001
PSA (medie, ng/ml)	1,51 \pm 0,90	2,23 \pm 1,43	< 0,001
RVPM (medie, ml)	12,97 \pm 15,12	32,70 \pm 25,44	< 0,001

Abrevieri: PSA – prostate specific antigen; IPSS – international prostate symptom score; RVPM – reziduu vezical postmictional

12 **REZULTATE**
Au fost evaluați 33 de pacienți diagnosticați cu adenom de prostată înainte de infecția cu virusul SARS



Tabel 3. Analiză comparativă

Parametri	Total (N = 33)	Retenție acută de urină (N = 10)	Fără retenție acută de urină (N = 23)	P
Înainte infecției COVID-19				
Vârsta (medie, ani)	71,85 ± 9,12	75,9 ± 8,46	70,09 ± 9,01	0,093
PSA (mediană, ng/ml)	1,1 (0,9 – 2,14)	1,83 (1,16 – 2,97)	1 (0,77 – 1,88)	0,007
Scor IPSS (medie)	11,76 ± 5,28	15,9 ± 3,78	9,96 ± 4,85	0,002
VP (medie, cmc)	50,33 ± 21,03	59,4 ± 25,33	46,39 ± 18,06	0,103
RVPM (mediană, ml)	9 (2,5 – 18,5)	18,5 (9,25 – 26,25)	7 (0 – 10)	0,012
Calcificări prostatice n (%)	12 (36,4%)	4 (40%)	8 (34,8%)	0,775
TR – prostată mare n (%)	13 (39,4%)	8 (80%)	5 (21,7%)	0,001
Diabet zaharat n (%)	10 (30,3%)	2 (20%)	8 (34,8%)	0,384
HBP - Medicatie cu alfablocant n (%)	12 (36,4%)	6 (60%)	6 (26,1%)	0,065
În timpul infecției COVID-19				
PCR (mediană, ng/ml)	52 ± 56,7	84,5 (45 – 118,75)	47 (17 – 115)	0,273
Formă ușoară n(%)	15 (45,5%)	6 (60%)	9 (39,1%)	0,268
După infecția COVID-19				
PSA (mediană, ng/ml)	1,9 (1,14 – 3,25)	2,7 (1,9 – 4,51)	1,22 (1 – 2,2)	0,010
Scor IPSS (medie)	18,97 ± 7,99	27,1 ± 5,58	15,43 ± 6,08	< 0,001
VP (medie, cmc)	52,33 ± 21,86	63,4 ± 25,21	47,52 ± 18,84	0,054
RVPM (mediană, ml)	20 (15 – 50)	57,5 (36,25 – 80)	17 (10 – 25)	< 0,001
HBP - Medicatie cu alfablocant n (%)	29 (87,9%)	8 (80%)	21 (91,3%)	0,378

Abrevieri: PSA – prostate specific antigen; IPSS – international prostate symptom score; VP – volum prostatic; RVPM – reziduu vezical post-micțional; TR – tușeu rectal; COVID-19 – coronavirus disease 2019; HBP – hiperplazie benignă de prostată; PCR – proteina C reactivă

Tabel 4. Analiză de regresie logistică univariată și multivariată

Parametri	Regresie logistică univariată			Regresie logistică multivariată		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Înainte infecției COVID-19						
PSA (mediană, ng/ml)	2,658	1,079 – 6,546	0,033	-	-	-
Scor IPSS (medie)	1,291	1,070 – 1,558	0,008	-	-	-
RVPM (mediană, ml)	1,047	0,993 – 1,104	0,087	-	-	-
TR – prostată mare	14,400	2,289 – 90,597	0,004	-	-	-
După infecția COVID-19						
PSA (mediană, ng/ml)	1,856	1,051 – 3,277	0,033	-	-	-
Scor IPSS (medie)	1,322	1,106 – 1,580	0,002	1,233	1,007 – 1,509	0,042
VP (medie, cmc)	1,034	0,998 – 1,072	0,068	-	-	-
RVPM (mediană, ml)	1,069	1,023 – 1,116	0,003	1,033	0,977 – 1,098	0,254

Abrevieri: PSA – prostate specific antigen; IPSS – international prostate symptom score; VP – volum prostatic; RVPM – reziduu vezical post-micțional; TR – tușeu rectal

Din numărul total de pacienți, 10 pacienți (30,3%) au necesitat drenaj urinar postinfecție COVID-19, ca urmare a unui episod de retenție acută de urină, deși niciunul dintre ei nu a prezentat istoric de strictură uretrală. În urma analizei statistice descriptive comparative, am observat că valorile PSA, scorul IPSS și valorile RVPM anterioare COVID-19 s-au corelat semnificativ statistic cu retenția acută de urină ($P = 0,007$; $P = 0,002$ și respectiv $P = 0,012$). De asemenea, prezența unei prostate mari la tușeu rectal pre-COVID-19 poate fi o cauză a retenției acute de urină postinfecție ($P = 0,001$) (Tabel 3).

În urma analizei statistice de regresie logistică univariată, am observat că RVPM pre-COVID-19 și volumul prostatic post-COVID-19 nu s-au corelat semnificativ statistic cu retenția acută de urină postinfecție. În schimb, valoare PSA, scorul IPSS și prostată mare la tușeu rectal

pre-COVID-19 și, de asemenea, valoarea PSA, scor IPSS, RVPM post-COVID-19 s-au corelat semnificativ statistic cu retenția acută de urină ($P = 0,033$; $P = 0,008$; $P = 0,004$; $P = 0,033$; $P = 0,002$ și, respectiv $P = 0,003$). Analiza de regresie logistică multivariată a indicat scorul IPSS post-COVID-19 ca fiind singurul factor independent de predicție pentru retenția acută de urină, după faza acută a infecției ($P = 0,042$) (Tabel 4).

DISCUȚII

În cadrul studiului nostru, ne-am propus să observăm dacă există o diferență semnificativă între simptomele urologice descrise de pacienții cu adenom de prostată înainte și după faza acută a COVID-19. De asemenea, am încercat să identificăm posibii factori de predicție implicați în accentuarea disfuncție urinare joase (LUTS) după

infecția cu SARS-CoV-2. Mortalitatea legată de gen în boala COVID-19 este una dintre cele mai raportate date epidemiologice. Mai multe studii efectuate în diferite țări au indicat faptul că genul masculin este corelat cu un grad mai ridicat de vulnerabilitate în cadrul bolii COVID-19. Din acest motiv, mulți autori consideră genul masculin un factor de prognostic slab [17]. Un studiu de sinteză a studiilor epidemiologice din literatura de specialitate, care a inclus 59.254 de pacienți, din diferite țări, a corelat genul masculin cu rate ridicate de mortalitate [18].

Una dintre cele mai frecvente cauze ale disfuncției urinare joase (LUTS), la bărbatul în vârstă, este reprezentată de către adenomul de prostată. Vârsta este principalul factor implicat în dezvoltarea adenomului de prostată, incidența apariției crescând de la 8% în decada patru de viață până la 70% în decada a șaptea. Impactul dezvoltării dimensionale a prostatei poate avea un impact major asupra calității vieții prin modificarea caracterelor micționale. Pentru evaluarea disfuncției urinare joase (LUTS) există, la momentul actual, două scoruri de satisfacție: scorul IPSS și scorul Asociației Americane de Urologie (AUA) [19,20].

Osman și asociații au observat că, în cadrul pacienților cu vârsta mai mare de 50 ani, scorul IPSS după infecția COVID-19 a fost semnificativ mai mare decât cel de dinaintea infecției [16].

În cadrul studiului nostru, vârsta medie (\pm SD) a fost $71,85 \pm 9,12$ ani și am obținut rezultate similare studiului menționat anterior. Astfel, am observat o înrăutățire a simptomatologiei urinare joase, prin evidențierea unei creșteri semnificativ statistice a scorului IPSS post-COVID-19 (medie \pm SD; $18,97 \pm 7,99$) față de scorul IPSS de dinaintea infecției acute (medie \pm SD; $11,76 \pm 5,28$; $P < 0,001$). Din totalul de pacienți evaluați, 10 (30,3%) au necesitat cateterism vezical post-COVID-19 ca urmare a retenției acute de urină. Pacienții care au necesitat cateterism vezical au avut un scor IPSS semnificativ statistic mai mare post-COVID-19 (medie \pm SD; $27,1 \pm 5,58$) decât cei care nu au necesitat sondaj urinar după infecția acută (medie \pm SD; $15,43 \pm 6,08$; $P < 0,001$). De asemenea, am observat că pacienții ce au prezentat retenție acută de urină post-COVID-19 au avut valori mai ridicate ale proteinei C reactive, neexistând însă nicio corelație semnificativ statistică între aceste valori și intensificarea simptomatologiei urinare joase (LUTS).

CONCLUZII

În cadrul studiului, am observat o creștere semnificativă a valorilor PSA, a scorului IPSS și a RVPM post-COVID-19 în comparație cu valorile de dinaintea infecției cu virusul SARS-CoV-2. Mai mult decât atât, în urma analizei factorilor de risc pentru retenția acută de urină am observat că singurul factor de predicție statistică pentru RAU a fost scorul IPSS postinfecție acută COVID-19.

Acknowledgement

Acest articol a fost publicat cu sprijinul acordat prin proiectul cu titlul „Net4SCIENCE: Rețea de cercetare doctorală și postdoctorală aplicativă în domeniile de specializare inteligentă „Sănătate și bio-economie”, cod proiect POCU/993/6/13/154722.

Bibliografie

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. Standardisation sub-committee of the international continence society the standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *J NeuroUrol Urodyn.* 2002;21:167-178.
- National Clinical Guideline Centre (UK). The Management of Lower Urinary Tract Symptoms in Men [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2010. (NICE Clinical Guidelines, No. 97.) Appendix A, Scope. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65067/>.
- Yao MW, Green JSA. How international is the International Prostate Symptom Score? A literature review of validated translations of the IPSS, the most widely used self-administered patient questionnaire for male lower urinary tract symptoms. *Low Urin Tract Symptoms.* 2022 Mar;14(2):92-101.
- McNicholas T, Kirby R. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms. *J Am Family Phys.* 2012;86:359-360.
- McNeal JG. The prostate gland: morphology and pathobiology. *Monogr Urol.* 1983;4:3-33.
- Langan RC. Benign prostatic hyperplasia. *J Prim Care.* 2019;46:223-232.
- Huang C, Wang Y, Li X et al (2020) Clinical features of patients with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Lu R, Zhao X, Li J et al (2020) Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications of virus origins and receptor binding. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>.
- <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed october 2023.
- Huang C, Wang Y, LiX, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
- ChaiX,HuL,ZhangY,HanW,LuZ,KeA,etal. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019- nCoV infection. *bioRxiv.* 2020..
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS- CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-80.
- Almeida FJ, Olmos RD, Oliveira DBL, Monteiro CO, Thomazelli LM, Durigon EL, et al. Hematuria associated with SARS-CoV-2 infection in a child. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(7):e161.
- Mumm JN, Osterman A, Ruzicka M, Stihl C, Vilsmaier T, Munker D, et al. Urinary frequency as a possibly overlooked symptom in COVID-19 patients: does SARS- CoV-2 cause viral cystitis? *Eur Urol.* 2020;78(4):624-8.
- Can O, Erkoç M, Ozer M, Karakanli MU, Otunctemur A. The effect of COVID-19 on lower urinary tract symptoms in elderly men. *Int J Clin Pract.* 2021 Jun;75(6):e14110.
- Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *J Clin Infect Dis.* 2020;ciaa270.
- Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2020;9:941.
- Partin AW, Oesterling JE, Epstein JI, Horton R, Walsh PC. Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1991;145:405-409.
- Karavitakis M, Kyriazis I, Omar MI, et al. Management of urinary retention in patients with benign prostatic obstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Urol.* 2019;75:788-798.