

Bulking operacije u liječenju inkontinencije

Sekulić, Mislav

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:094188>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-05**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

MISLAV SEKULIĆ

BULKING OPERACIJE U LIJEČENJU INKONTINENCIJE

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Vladimira Banovića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis kratica

ICS engl. International Continence Society

ISD engl. *intrinsic sphincter deficiency*, insuficijencija unutarnjeg uretralnog sfinktera

FDA engl. Food and Drug Administration

MUI engl. *mixed urinary incontinence*, mješovita urinarna inkontinencija

SUI engl. *stress urinary incontinence*, stresna urinarna inkontinencija

UTI engl. *urinary tract infection*, infekcija urinarnog trakta

UUI engl. *urge urinary incontinence*, urgentna urinarna inkontinencija

SADRŽAJ

SAŽETAK	i
SUMMARY	ii
1. UVOD	1
2. INDIKACIJE	4
3. BULKING MATERIJALI	8
3.1. Općenito	8
3.2. Čestično građeni materijali.....	10
3.2.1. Durasphere®	11
3.2.2. Coaptite®.....	12
3.2.3. Macroplastique®	13
3.3. Ne-čestično građeni materijali	14
3.3.1. Urolastic®	16
3.4. Eksperimentalni materijali	17
4. PRIMJENA.....	18
4.1. Mehanizam djelovanja bulking materijala	18
4.2. Operacijska tehnika.....	21
4.3. Nuspojave.....	23

5. UČINKOVITOST.....	25
5.1. Uretralne bulking operacije u odnosu na liječenje placebom	25
5.2. Uretralne bulking operacije u odnosu na konzervativne metode liječenja.....	26
5.3. Usporedba različitih bulking materijala	26
5.4. Uretralne bulking operacije u odnosu na kirurške metode liječenja	27
5.5. Uretralne bulking operacije nakon neuspjelih kirurških metoda liječenja.....	28
6. ZAKLJUČAK.....	29
7. ZAHVALA	31
8. LITERATURA	32
9. ŽIVOTOPIS.....	45

SAŽETAK

NASLOV RADA: Bulking operacije u liječenju inkontinencije

AUTOR: Mislav Sekulić

Urinarna inkontinencija je čest problem u žena svih dobnih skupina. Najveća prevalencija je u žena smještenih u domove za starije i nemoćne osobe. Tri četvrtine žena je pogođeno problemom, no samo jedna četvrtina potraži pomoć. Sling operacije ili Burch kolposuspenzija su zlatni standard u liječenju inkontinencije. Uretralne bulking operacije javljaju se početkom dvadesetog stoljeća. Danas su terapijska alternativa za žene koje nisu pogodne za liječenje kirurškim metodama, te žene koje ne žele invazivno kirurško liječenje. Bulking materijali se dijele s obzirom na svoju građu, pa tako razlikujemo čestično građene i ne-čestično građene materijale. Najčešće korišteni materijal je bio goveđi kolagen dok nije povučen iz uporabe, a trenutno postoji više komercijalno dostupnih materijala. Dostupni materijali su podjednako učinkoviti te podjednako sigurni za korištenje. Injiciranjem materijala oko uretre dolazi do poboljšanja prijanjanja stijenki uretre prilikom faze punjenja mokraćnog mjehura, što se smatra odgovornim za kontinenciju. Stope izlječenja uretralnim bulking operacijama su niže u odnosu na stope izlječenja ostalim kirurškim metodama. Njihova prednost je u značajno manjem broju nuspojava u odnosu na ostale kirurške metode. Injiciranje bulking materijala je minimalno invazivan zahvat koji se primjenjuje u lokalnoj anesteziji. Bulking operacije nisu trajno rješenje problema urinarne inkontinencije. Dovode do prolaznog poboljšanja simptoma, a za održavanje učinka je potrebna ponavljana primjena.

Ključne riječi: inkontinencija mokraćne, žene, bulking operacije, sling operacije

SUMMARY

TITLE: Bulking operations in the treatment of incontinence

AUTHOR: Mislav Sekulić

Urinary incontinence is a common problem in women of all age groups. The highest prevalence of urinary incontinence is in older women in nursing homes. Three out of four women are affected, but only one out of four women seek treatment. Sling operations and the Burch colposuspension are the gold standards for urinary incontinence treatment. Urethral bulking operations were first performed at the start of the twentieth century. Today they represent an alternative in incontinence treatment for women who cannot be treated with the conventional surgical methods or do not want to be treated invasively. We divide bulking materials by their structure, so we differentiate particulate and non-particulate bulking materials. Bovine collagen was the most frequently used material until its discontinuation from production. Today there are several commercially available materials used in urethral bulking operations. They are equally effective and equally safe. The injection of the bulking material around the urethra improves the coaptation of the urethral walls during the bladder filling phase, which is responsible for maintaining continence. The cure rates are lower with urethral bulking operations when compared with conventional surgical methods, but they have a significantly lower incidence of adverse effects. Urethral bulking operations are minimally invasive procedures and are being applied in local anaesthesia. They are not a permanent cure method, and they need repeating to maintain continence.

Keywords: urinary incontinence, female, urethral bulking operation, sling operations

1. UVOD

Kontinencija je sposobnost skladištenja urina povezana s prikladnim i socijalno prihvatljivim voljnim pražnjenjem urina. Svako pražnjenje urina koje odudara od ove definicije, a ne uključuje ekstra uretralne izvore, kao što su fistule ili kongenitalne malformacije donjeg urinarnog trakta se smatra urinarnom inkontinencijom (1). Prema smjernicama Međunarodnog društva za kontinenciju (engl. *International Continence Society*, ICS), urinarna inkontinencija je simptom, znak i stanje. Simptom je subjektivni indikator bolesti ili promjena koju pacijent zamjećuje, znak je objektivno prepoznato nevoljno otjecanje urina (npr. uslijed povećanja intraabdominalnog tlaka prilikom kašljanja), a stanje je definirano kao prisutnost urodinamskih promjena uz karakteristične simptome i znakove ili/i ne-urodinamske dokaze relevantnih patoloških procesa (2).

Tri najčešća tipa urinarne inkontinencije su: 1) stres inkontinencija (engl. *stress urinary incontinence*, SUI), karakterizirana nevoljnim otjecanjem urina prilikom napora, ili prilikom kihanja ili kašljanja, 2) urgentna inkontinencija (engl. *urge urinary incontinence*, UII), karakterizirana nevoljnim otjecanjem urina tijekom ili neposredno nakon pojave jakog nagona za mokrenje, 3) mješovita inkontinencija (engl. *mixed urinary incontinence*, MUI), karakterizirana nevoljnim otjecanjem urina udruženog s jakim nagonom za mokrenje, ali i prilikom napora, kihanja i kašljanja (2).

Urinarna inkontinencija je izrazito često stanje u žena. Prevalencija inkontinencije se kreće od 5-70% u istraživanjima provedenim na općoj populaciji (3), a prevalencija u žena smještenih u domove za starije i nemoćne osobe seže do 75% (4). Procjenjuje se da samo jedna četvrtina žene koje pate od urinarne inkontinencije potraži medicinsku pomoć, zbog srama, ograničenog pristupa medicinskim uslugama te loših metoda probira (5). Najčešći tip urinarne inkontinencije je SUI (49%), a zatim slijede MUI (29%) te UUI (21%) (6).

Dijagnosticiranje urinarne inkontinencije se u najvećoj mjeri oslanja na detaljno uzete anamnestičke podatke koji omogućuju usmjeravanje dijagnostičkog postupka. Ginekološkim pregledom i kliničkim testovima (npr. Bonneyev test) započinjemo obradu urinarne inkontinencije, a prije daljnjeg istraživanja nužno je učiniti bakteriološku analizu urina (7). Objektivizaciju problema nastojat ćemo postići urodinamskom obradom, a koja uključuje: mikciometriju, cistometriju i profilometriju (8). Iako objektivizira funkciju mokraćnog mjehura i uretre, urodinamska obrada mora upotpunjavati klinički nalaz te nalaze ostalih morfoloških i radioloških pretraga.

Liječenje urinarne inkontinencije uključuje mnoge metode. Metode se mogu podijeliti na konzervativne i operacijske. Konzervativne metode uključuju vježbe jačanja mišića dna zdjelice, intravaginalne prstene (tzv. pesare), vaginalne konuse, farmakoterapiju i ostalo. Operacijske metode uključuju uretralne bulking operacije, retropubične kolposuspenzije, te sling operacije. Zbog različite efikasnosti terapijskih postupaka s obzirom na tip urinarne inkontinencije, izrazito je važno odrediti etiologiju i težinu simptoma prije pristupanja odabiru terapijskog postupka (9).

Cilj ovog rada je pregled trenutnih spoznaja o uretralnim bulking operacijama kao metodi liječenja urinarne inkontinencije kod žena. Posebni naglasak bit će stavljen na opis indikacija, razlike između bulking materijala koji se koriste te na izvođenje samih operacija, a što će biti upotpunjeno prikazom do sada objavljenih rezultata liječenja.

2. INDIKACIJE

Stresna urinarna inkontinencija te mješovita urinarna inkontinencija s izraženom stresnom komponentom su stanja koja se liječe pomoću uretralnih bulking operacija. Gubitak anatomske potpore vezikouretralnog ušća dovodi do SUI-a. On može biti uzrokovan hiperomobilnošću uretre ili insuficijencijom unutarnjeg uretralnog sfinktera (engl. *intrinsic sphincter deficiency*, ISD). Kada intravezikalni tlak nadvlada maksimalni tlak zatvaranja uretre javlja se SUI (10). McGuireu klasificira SUI u 3 tipa, tip I i II nastupaju zbog hiperomobilnosti uretre, a tip III nastupa zbog ISD-a (11). Situacije koje narušavaju integritet zdjeličnog dna su rizični čimbenik za nastajanje SUI-a. One mogu biti: porod, plućne bolesti s kroničnim kašljem, prethodne operacije u maloj zdjelici te lijekovi korišteni za relaksaciju uretralnog sfinktera (12). Prva linija liječenja su u svakom slučaju konzervativne metode poput jačanja mišića dna zdjelice. Nakon iscrpljenja konzervativnih terapijskih mogućnosti slijedi razmatranje optimalne operacijske metode. Sukladno smjernicama Američke udruge urologa, sling operacije i retropubična kolposuspenzija po Burchu predstavljaju zlatni standard u liječenju SUI-a (13). Ne postoje dokazi prema kojima bi se odabrala optimalna metoda liječenja žena u posebnim okolnostima (Tablica 1). Stoga smjernice preporučuju individualizirani pristup što je ponajviše utemeljeno na dokazima niže razine te mišljenjima ekspertnih skupina (14).

Tablica 1. Posebne okolnosti u žena koje boluju od SUI, koje zahtijevaju individualno liječenje

Modificirano prema: Dokmeci F, Cetinkaya SE. An overview of surgical treatment for female stress urinary incontinence. Curr Obstet Gynecol Rep. 2018 Jun;7(2):84–91. Table 1, Special considerations in women with SUI that need individualized surgical treatment; str. 87.

Osobine pacijentice	<ul style="list-style-type: none">• Dob >65 godina• Pretilost• Dijabetes• Planiranje potomstva u budućnosti• Imunokompromitiranost• Otežano cijeljenje rana (prethodna radioterapija, dugotrajno pušenje, slaba kvaliteta tkiva, pothranjenost)• Visokorizični komorbiditeti za operaciju
Urodinamski nalazi	<ul style="list-style-type: none">• Prekomjerna aktivnost detruzora• Disfunkcije mokrenja (niski PdetQmax, abnormalna uroflow krivulja, i ostalo)• ISD
Kirurški bitni faktori	<ul style="list-style-type: none">• Neuspjeli/rekurentni slučajevi (prethodne operacije za liječenje inkontinencije)• Nužnost prateće operacije POP-a• Nužnost prateće histerektomije

PdetQmax tlak detruzora pri maksimalnom protoku urina, *POP* prolaps zdjeličnih organa

Smjernice Američke udruge urologa navode kako bi u slučajevima SUI tipa III (ISD) liječnici trebali preporučiti sling operacije ili uretralne bulking operacije (13). No dužni su upozoriti na rizik od ponovne pojave SUI-a i potrebe za ponavljanjem postupka ako se odabere liječenje bulking operacijama. Posljednji Cochraneov sustavni pregled literature navodi kako su bulking operacije financijski isplativo rješenje za liječenje SUI tipa III (ISD) recentnog nastanka, te za liječenje nakon neuspjelih operacijskih zahvata (15). Zbog minimalne invazivnosti i niskog morbiditeta, bulking operacije su indicirane u žena s neuspješnim umanjnjem simptoma nakon operacijskog liječenja, u žena s ponavljanjem simptoma nakon operacijskog liječenja, u starijih žena i svih ostalih kod kojih se operacijske metode moraju izbjegavati zbog prisutnih komorbiditeta (16,17). Nedavno objavljeno istraživanje navodi kako stopa uspješnosti uretralnih bulking operacija iznosi 90% ako se one provode u žena u dobi od 60 godina ili više, te ako je broj dnevnih epizoda inkontinencije manji od 2,5 (18). U žena liječenih od karcinoma cerviksa radikalnom histerektomijom te u žena podvrgnutih radioterapiji bulking operacije su valjana terapijska metoda za liječenje inkontinencije (19,20). Uretralne bulking operacije se preporučuju ženama koje traže oblik liječenja koji ne uključuje invazivnu kirurgiju (14). Smatra se kako su bulking operacije indicirane u žena koje u budućnosti žele zatrudnjeti jer one nisu kandidatkinje za sling operacije (21). Postoji mogućnost promjene takvog stajališta, pošto rezultati recentnog kliničkog istraživanja govore kako sling operacije koje prethode trudnoći ne dovode do povećanja broja reoperacije ili ponovnog pojavljivanja SUI-a (22). Navedene tvrdnje o indikacijama za uretralne bulking operacije su sažete u tablici (Tablica 2) koja slijedi.

Tablica 2. Indikacije za uretralne bulking operacije

- SUI tip III (ISD) recentnog nastanka
 - Neuspješno umanjeno simptoma operativnim liječenjem
 - Ponovna pojava simptoma nakon operativnog liječenja
 - Nemogućnost adekvatnog anesteziranja
 - Nakon radikalne histerektomije uslijed liječenja karcinoma cerviksa
 - Nakon provedene radioterapije
 - Žene koje ne žele invazivni kirurški oblik liječenja
 - Žene koje u budućnosti žele zatrudnjeti
-

Kontraindikacije za uretralne bulking operacije su preosjetljivost na materijal koji se koristi u postupku te aktivna infekcija urinarnog trakta (23). Aktivna infekcija može dovesti do stvaranja apscesa ili do diseminacije uzročnika te posljedičnog septičnog zbivanja. Operacije se također ne bi trebale koristiti za liječenje slučajeva urgentne inkontinencije ili opstruktivnih urinarnih poremećaja (24), a Europsko udruženje urologa upozorava kako uretralne bulking operacije nisu metoda kojom se SUI može trajno riješiti (25).

3. BULKING MATERIJALI

3.1. Općenito

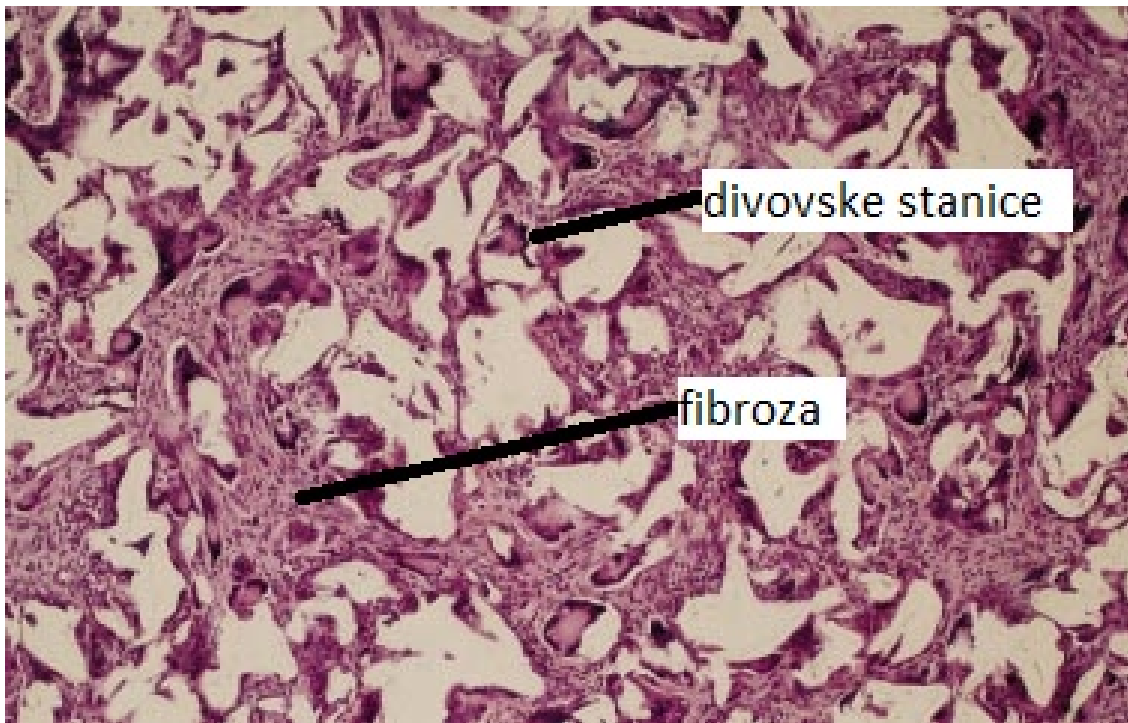
Bulking materijali se mogu definirati kao: „umjetni ili biološki materijali koji su prikladni za rekonstrukciju oštećenog periuretralnog tkiva“ (26). Decelularizirane membrane su primjer najčešće korištenih bioloških materijala. One mogu biti izolirane iz autolognih, alogeničnih ili ksenogeničnih izvora. Umjetni materijali su sastavljeni od različitih izdržljivih i inertnih polimera. Još jedan način za podjelu materijala u dvije klase je onaj na: 1) čestične materijale, odnosno čvrste mikročestice u tekućim ili gel nosačima koji se resorbiraju; 2) ne-čestične materijale, odnosno homogene gelove koji se odupiru resorpciji na mjestu injekcije (27). Idealni bulking materijal morao bi biti biokompatibilan, lako injektibilan, ne-imunogeničan, hipoalergeničan, te s osobinama koje pospješuju cijeljenje rana i ožiljkavanje svode na minimum (28). Do sada idealni materijal nije konstruiran, a glavni problem je kratkotrajna učinkovitost u postizanju kontinencije. Odabirom pozicije injiciranja u kojoj je resorpcija materijala minimalna se nastoji riješiti problem kratkotrajne učinkovitosti (29).

Prva uporaba injektibilnih materijala u liječenju žena koje pate od SUI-a se opisuje 1938. godine, kada Murless objavljuje rezultate svog istraživanja, primjene soli natrija i masnih kiselina iz ulja jetre bakalara u prednji vaginalni zid (30). Istraživanje je provedeno na 20 žena, a cilj injiciranja ove sklerozirajuće otopine je bilo stimuliranje fibroze periuretralnog tkiva, čime bi se smanjila mobilnost uretre. 1955. godine se objavljuje opis dva slučaja u kojima je primjenom parafina u perineum (31), a 1963. se objavljuju rezultati primjene sklerozanta Dondrena u uretru (32). Oba istraživanja navode postizanje kontinencije, no lokalna tkivna oštećenja te plućne nuspojave, uključujući plućne embolije, doveli su do obustavljanja korištenja ovih materijala.

Politetrafluoretilen (Teflon) se kao bulking materijal počinje koristiti ranih 1970-ih (33,34), no zbog nuspojava kao što su migracija čestica u limfne čvorove i udaljene organe, formiranje granuloma, te zbog svog karcinogenog potencijala, nikad nije odobren za uporabu od strane Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) (35). *Contigen*®, odnosno glutaraldehid križnim vezama povezan s kolagenom, sastavljen je 95% od kolagena tipa I te 5% od kolagena tipa III. FDA je odobrila korištenje 1993. godine. Bio je najčešće korišteni materijal u kliničkoj praksi, te je u većini kliničkih istraživanja bio materijal zlatnog standarda s kojim se uspoređivala učinkovitost ostalih bulking materijala (15). Zbog svoje antigeničnosti zahtijevao je kožno testiranje kako bi se isključila mogućnost pojave alergijske reakcije, a koja se pojavljivala u 4% žena u kojih je korišten (36). U krećem razdoblju praćenja dovodi do izlječenja u 85-94% slučajeva, no s povećanjem razdoblja praćenja dolazi do pada uspješnosti na 25-65% (37). Nuspojave koje se pojavljuju su: infekcija urinarnog trakta (engl. *urinary tract infection*, UTI), hematurija, novonastala UUI, te kožne reakcije odgođene preosjetljivosti i artralgijske (37,38). *Contigen*® se prestaje koristiti nakon odluke jedinog proizvođača o prestanku proizvodnje 2011. godine (39). Autologno masno tkivo, etilen vinil alkohol kopolimer u dimetil sulfoksid gelu, te kopolimer hijaluronska kiselina/dextranomer su također korišteni bulking materijali, no rizik od nuspojava je nadmašivao potencijalnu korist, pa su povučeni iz uporabe.

3.2. Čestično građeni materijali

Čestično građeni materijali induciraju u periuretralnom tkivu reakciju prema stranom tijelu. Formiranje fibrozne kapsule oko čestica bulking materijala dovodi do stvaranja jastučastog učinka (40). Učinak osigurava kontinenciju, a ostvaren je kombinacijom injektiranih čestica i kolagena kojeg je tijelo proizvelo. Čestice bi trebale biti veće od 80 μm i trebale bi što dulje odolijevati resorpciji kako bi zadržale svoj učinak (15). Reakciju stranog tijela kojom se ostvaruje učinak čestično građanih bulking materijala možemo vidjeti na sljedećoj slici (Slika 1).



Slika 1. Prikaz reakcije stranog tijela na injektirano fluoridno strano tijelo s vidljivim divovskim stanicama i fibrozom (H&E x60) (41)

Modificirano prema: Radley SC, Chapple CR, Lee JA. Transurethral implantation of silicone polymer for stress incontinence: evaluation of a porcine model and mechanism of action in vivo. *BJU Int.* 2000 Apr;85(6):646–50. Fig. 2.(c), A high-power view to show the florid foreign-body type inflammatory reaction, with interparticle giant cells and fibrosis (H&E $\times 60$); str. 648.

3.2.1. Durasphere®

Durasphere® je sastavljen od zrnaca cirkonija obloženih ugljikom, a koja su suspendirana u polisaharidnom gel nosaču. FDA je odobrila korištenje 1999. godine. Glavne prednosti ovog materijala su trajnost te veličina čestica, odnosno njihov relativno velik promjer (raspon: 251-300µm) (42). Kliničko istraživanje provedeno na 355 žena je pokazalo kako je uspješnost u grupi koja je liječena *Durasphere*® zrcima iznosila 80,3%, dok je u kontrolnoj skupini liječenoj kolagenom uspješnost iznosila 69,1% (43). Razdoblje praćenja iznosilo je 12 mjeseci. U istraživanju se navodi kako je volumen *Durasphere*®-a nužan za postizanje kontinencije bio manji, ali je veličina zrnaca stvarala poteškoće prilikom injiciranja. Incidencija postoperativnih nuspojava bila je veća u skupini žena koje su liječene *Durasphere*®-om, 25% žena je razvilo prolaznu urgenciju, u odnosu na 12% žena u kontrolnoj skupini, a 17% je razvilo prolaznu retenciju urina, u odnosu na 3% žena u kontrolnoj skupini (43). U kliničkom istraživanju s razdobljem praćenja koje je iznosilo više od 24 mjeseca, *Durasphere*® je pokazao uspješnost od 80% u postizanju izlječenja ili smanjenja simptoma, u odnosu na kontrolnu skupinu u kojoj je uspješnost iznosila 61,9% (44). Sterilni periuretralni apscesi te uretralni prolaps su također prijavljene nuspojave, no sa znatno nižim incidencijama (45,46).

3.2.2. Coaptite®

Coaptite® je sintetički bulking materijal sastavljen od glatkih biokeramičkih mikro kuglica kalcijeva hidroksiapatita, a koje su suspendirane u tekućem karboksimetil celuloznom gelu (47). Promjer čestica je raspona 75-125 µm .Kalcijev hidroksiapatit je temeljni sastojak građe koštanog tkiva i tvrdih zubnih tkiva, a svoju je primjenu prethodno našao u mnogim ortopedskim te stomatološkim zahvatima. *Coaptite*® ne zahtijeva kožna ispitivanja preosjetljivosti te je dobro vidljiv na rendgenskim snimkama, a što olakšava kontrolu mjesta injiciranja (29). FDA je odobrila korištenje 2007. godine. Randomizirano kliničko istraživanje provedeno na 296 žena je pokazalo kako je uspješnost u grupi koja je liječena *Coaptite*®-om bila 63,5%, dok je u kontrolnoj skupini liječenoj kolagenom uspješnost bila 57% (47). Razdoblje praćenja iznosilo je 12 mjeseci, a uspješnost je izražavana poboljšanjem od jedne ili više jedinica prema Stamey skali. Grupa liječena *Coaptite*®-om je u manjem broju zahtijevala ponavljane injekcije i manji je volumen bulking materijala korišten prilikom postupka. Incidencija prolazne urgencije je u grupi liječenoj *Coaptite*®-om bila manja (5,7% u odnosu na 12%), no incidencija prolazne retencije urina je bila veća (41% u odnosu na 12%) (47). Objavljena su dva prikaza slučaja uretralnog prolapsa s poteškoćama prilikom mokrenja, a koji su zahtijevali lokalnu kiruršku obradu (48,49).

3.2.3. Macroplastique®

Macroplastique® je fleksibilan, visoko teksturiran, polimera, polidimetilsiloksana, čije su čestice iregularnog oblika uronjene u polivinilpirolidon gel (50). Polimeri su promjera većeg od 100 µm, što umanjuje mogućnost migracije s mjesta injekcije. FDA je odobrila korištenje 2006. godine, no materijal je u uporabi od 1991. godine. Sistemskim pregledom i meta-analizom iz 2012. godine utvrđeno je kako se u 75% žena poboljšanje zadržava kraći period (manje od 6 mjeseci), u 73% žena srednje dugi period (od 6 do 18 mjeseci), te u 64% žena dugi period (više od 18 mjeseci) vremena nakon operacije (39). Višestruko ponavljanje postupka je dovodilo do dugotrajnijeg učinka. Nuspojave su bile kratkotrajne, blage, te lako rješive. Stope pojavljivanja nuspojava su bile sljedeće: UTI (24%), disurija i urgencija (9%), te prolazna retencija urina (7%) (50–52).

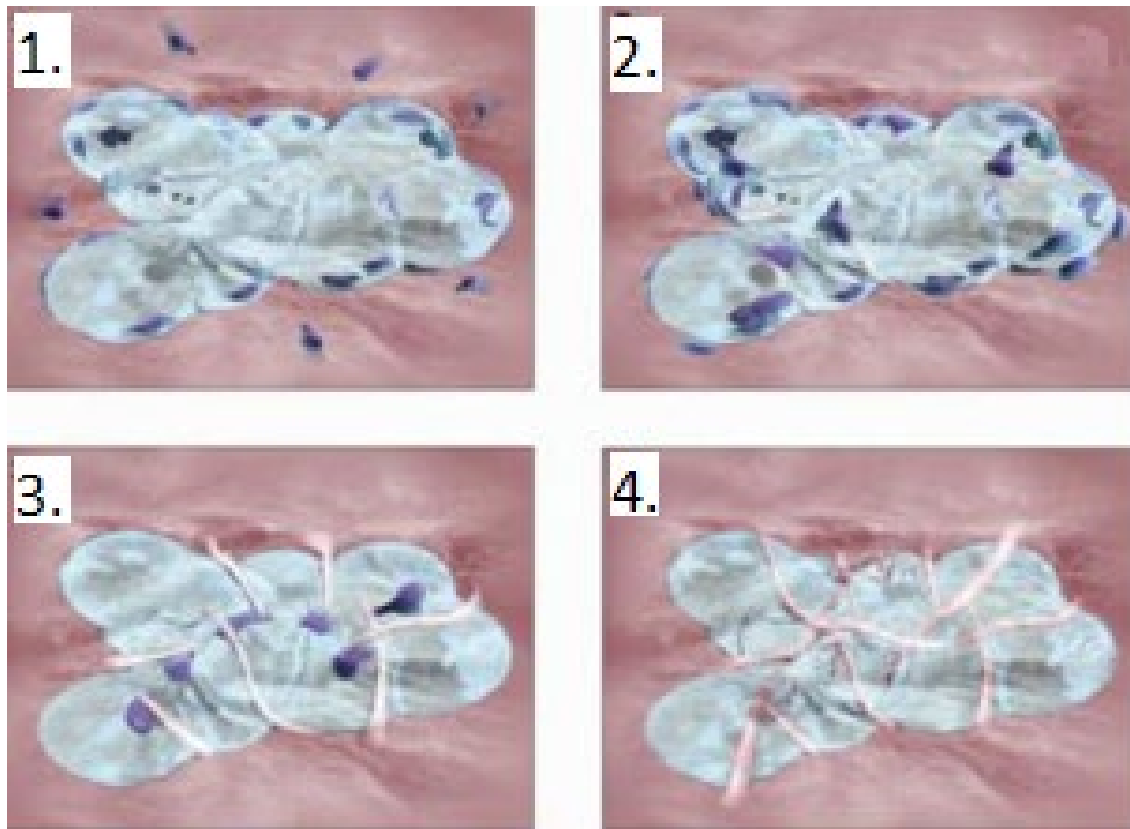
3.3. Ne-čestično građeni materijali

Bulkamid® je trenutno jedini ne-čestično građeni bulking materijal, pošto ne postoji konsenzus kako točno klasificirati *Urolastic*®. *Bulkamid*® je neresorptivni sintetički hidrogel, sastavljen je od poliakrilamida (2,5%) križnim vezama povezanog sa sterilnim molekulama vode (97,5%) (53,54). Interakcijom stanica domaćina i hidrogela ostvaruje se kontinencija. Stanice ulaze u hidrogel te formiraju trajnu mrežu vlakana, a koja zadržava gel na odabranom mjestu (Slika 2) (55). Molekule vode nisu čvrsto povezane s amidnim grupama poliakrilamida, već se molekule vode konstantno izmjenjuju s molekulama vode u izvanstaničnoj tekućini (56). Ne-čestično građeni materijali odlikuju boljim sigurnosnim profilom pošto ne postoje čestice koje bi mogle migrirati i stvarati probleme.

Bulkamid® je prvotno bio namijenjen za oftalmološke operacije, gdje se koristi od 2001 godine, a kao materijal u uretralnim bulking operacijama se počinje koristiti od 2006. godine u Europi. FDA je odobrila korištenje 2020. godine. Glavne prednosti koje se navode su: netoksičnost, otpornost na razgradnju, viskoelastičnost te biokompatibilnost s tkivom humane uretre (53).

Multicentrično prospektivno kohortno istraživanje provedeno na 135 žena je pokazalo kako je subjektivno poboljšanje (npr. izliječene ili s manjim simptomima) zabilježeno u 64% žena. Subjektivno poboljšanje je procjenjivano putem upitnika. Objektivna metoda procjene uspješnosti zahvata je bilo mjerenje dnevnog volumena neželjeno izgubljenog urina (g/24h). U 85% žena je došlo do smanjenja volumena, a u 69% žena je volumen smanjen za više od 50% (54). Razdoblje praćenja iznosilo je 24 mjeseca. Rezultati kohortnog istraživanja na 345 žena navode kako je *Bulkamid*® jednako učinkovit i jednako siguran kao kolagen (57). Razdoblje praćenja iznosilo je 12 mjeseci. Sustavni pregled literature zaključuje kako *Bulkamid*® tijekom razdoblja praćenja od

12 mjeseci osigurava značajno smanjenja dnevnog volumena neželjeno izgubljenog urina te značajno smanjenje učestalosti epizoda inkontinencije. U 24,3% žena se javlja potreba za ponavljanjem postupka. Nuspojave su blage, a najčešće su bol i UTI (58).



Slika 2. Shematski prikaz 4 koraka integracije poliakrilamida u tkivo uretre. Makrofazi okružuju periferiju gela (1), počinju invadirati gel (2), pojavljivanje fibroznih niti (3), formirana mreža vlakana (4) (55)

Preuzeto iz: Christensen LH, Nielsen JB, Mouritsen L, Sørensen M, Lose G. Tissue integration of polyacrylamide hydrogel: an experimental study of periurethral, perivesical, and mammary gland tissue in the pig. *Dermatol Surg.* 2008 Jun;34 Suppl 1:S68-77; discussion S77. Fig. 2.(A), Polyacrylamide hydrogel host-tissue interaction. (A) A schematic drawing showing the four steps in PAAG tissue integration; str. 71.

3.3.1. Urolastic®

Urolastic® je sačinjen od: vinil dimetil polidimetilsiloksan polimera, tetrapropoksisilana, titanijeva dioksida, te platina diviniltetrametil siloksan u ulozi katalizatora (59,60). *Urolastic®* se polimerizira na mjestu injekcije kako bi formirao elastomer. Prelazi u kruto agregatno stanje čime stvara učinak manžete oko uretre (59). *Urolastic®* je bio-kompatibilan bulking materijal koji ne inducira alergijske reakcije (61). Posljednji je materijal koji se pojavio na tržištu, a u uporabi je od 2012. godine. Prethodno je korišten za histeroskopsku blokadu jajovoda (29). Retrospektivno kohortno istraživanje provedeno na 65 žena je nakon 12-24 mjeseca razdoblja praćenja ustvrdilo subjektivno poboljšanje simptoma kod 76-88% žena, no u čak 21% žena bilo nužno odstraniti injiciranu masu zbog erozije vaginalne stijenke (62). Recentni sistemski pregled zaključuje kako se *Urolastic®* može smatrati učinkovitim 6-24 mjeseca nakon primjene, no broj provedenih istraživanja onemogućuje preciznije kvantificiranje subjektivnog i objektivnog poboljšanja (59).

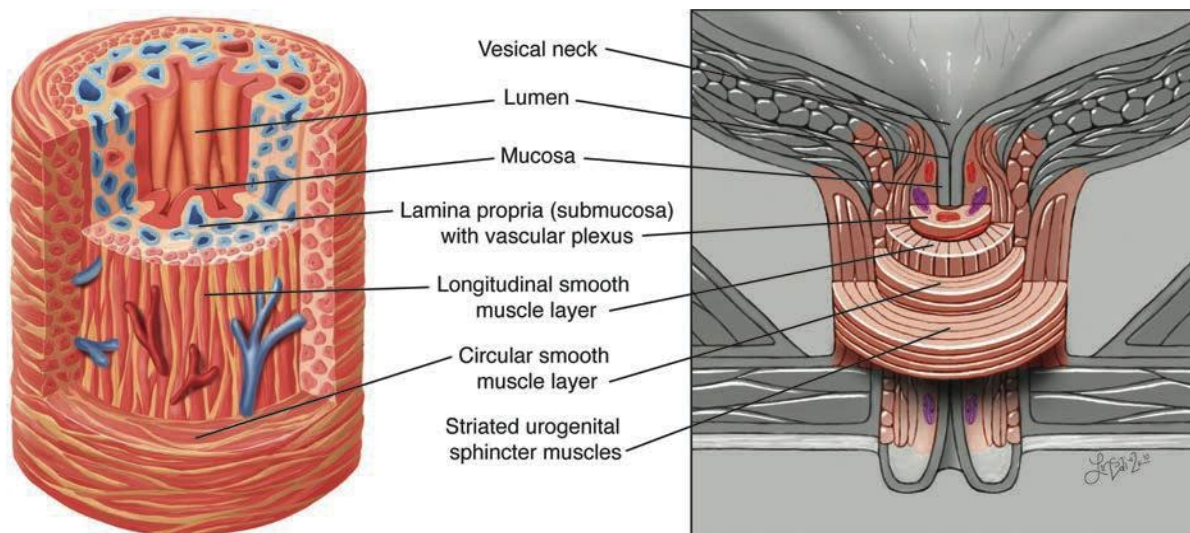
3.4. Eksperimentalni materijali

Proteklih godina pojavili su se novi potencijalni bulking materijali. Poli (metil metakrilat) se u svinjskom modelu pokazao kao obećavajući materijal, no istraživanja na ljudima nisu objavljivana (63). Autologni aurikularni hondrociti su primjenjivani na 32 žene, s razdobljem praćenja u trajanju od 12 mjeseci (64). Hondrociti su kultivirani te potom injicirani u uretru, a 81,2% žena je navelo smanjenje simptoma ili izlječenje. Gel preparat koji je sadržavao faktor rasta živaca te faktor rasta fibroblasta je na štakorskom modelu pokazao zadovoljavajuću efikasnost i nije bio povezan s razvojem komplikacija (65).

4. PRIMJENA

4.1. Mehanizam djelovanja bulking materijala

Za održavanje kontinencije zaslužna je funkcionalna koordinacija između anatomske strukture male zdjelice i živčanog sustava koji ih inervira. Zdjelično dno pruža potporanj mokraćnom mjehuri i uretri za odupiranje povećanju intraabdominalnog tlaka (66). Za nastanak SUI-a mogu biti odgovorna dva mehanizma, uretralna hiperobilnost i insuficijentni mehanizam zatvaranja unutarnjeg uretralnog sfinktera (ISD). Ta dva mehanizma se ne smiju promatrati kao zasebni entiteti pošto u pacijentica mogu djelovati istovremeno (67). Uretralna hiperobilnost nastaje oštećenjem ili gubitkom mehaničkih svojstava endopelvične fascije, pogotovo oštećenjem njenog pubocervikalnog dijela. Insuficijencija unutarnjeg uretralnog sfinktera nastaje njegovom djelomičnom ili potpunom denervacijom (68). Matriks metaloproteinaze i njihovi tkivni inhibitori su enzimi koji održavaju ravnotežu u remodeliranju vezivnog tkiva endopelvične fascije. Njihova deregulacija dovodi do oštećenja endopelvične fascije te do denervacije unutarnjeg uretralnog sfinktera (69,70) Mehanizam uretralnog sfinktera je sastavljen od poprečno prugastog mišića, glatkog mišića i vaskularnih jastučića (67). Vaskularni jastučići su sačinjeni od mukoznih i submukoznih vaskularni pleksus (Slika 3). Oni su odgovorni za kontinenciju pomažući prijanjanje stijenki uretre, a čime se osigurava vodonepropusna brtva.

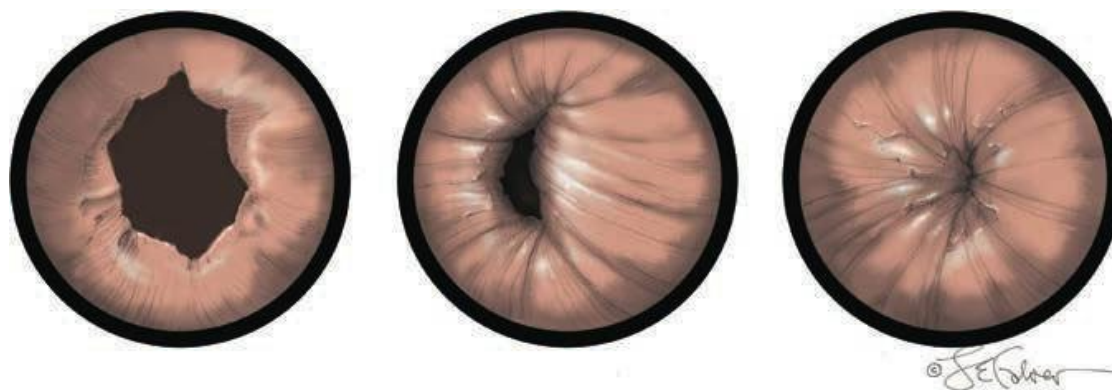


engl. *vesical neck*, vrat mokraćnog mjehura; engl. *mucosa*, mukoza; engl. *lamina propria with vascular plexus*, lamina propria s vaskularnim pleksusom; engl. *longitudinal smooth muscle layer*, uzdužni sloj glatkog mišićja; engl. *circular smooth muscle layer*, kružni sloj glatkog mišićja; engl. *striated urogenital sphincter muscle*, poprečno prugasti urogenitalni sfinkter

Slika 3. Prikaz uretralne anatomije (1)

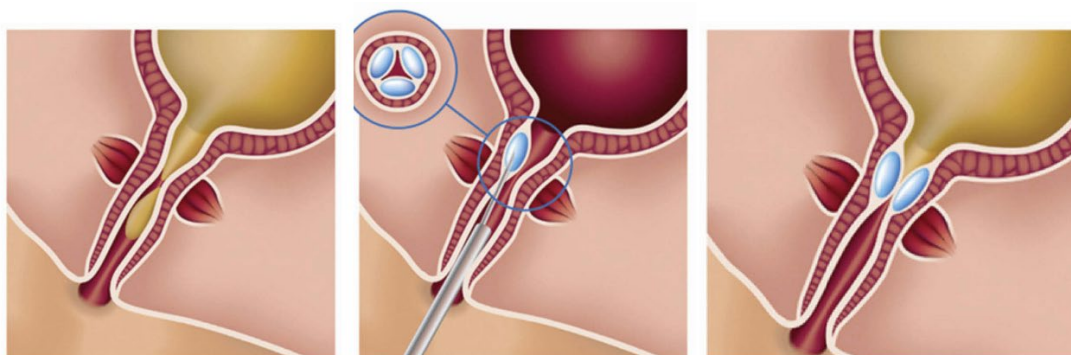
Preuzeto iz: Hoffman BL, ur. Williams gynecology. 3. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2016. Fig. 23-8, Drawing of urethral anatomy; str. 520.

Bulking materijali pospješuju prijanjanje stijenki uretre prilikom punjenja mokraćnog mjehura i u trenucima povišenja intraabdominalnog tlaka (npr. prilikom kihanja ili kašljanja) (71,72). Ultrazvučna mjerenja nakon uretralnih bulking operacija pokazuju kako povećanje volumena uretre i povećanje postotka prijanjanja stijenki uretre pozitivno korelira s poboljšanjem stanja kod žena (73). Povećavanjem volumena periuretralnog tkiva dovodi se do podržavanja uretre i stvaranja angulacije uretre, te olakšava zatvaranje uretre (Slika 4 i 5). U mirovanju dolazi do povećanja uretralnog otpora, a prilikom mikcije je uretra održana prohodnom (74). Ovakav neometan prolaz mokraće prilikom mikcije neće dovesti do kompenzatornog povećanja tlaka detruzor, a što će spriječiti oštećenja gornjeg urinarnog trakta i/ili nastanak preaktivnog mokraćnog mjehura (75).



Slika 4. Cistoskopski prikaz prijanjanja stijenki uretre po injiciranju bulking materijala (1)

Preuzeto iz: Hoffman BL, ur. Williams gynecology. 3. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2016. Fig. 45-6.2, Corresponding cystoscopic views of urethral coaptation as bulking agent is injected, as shown in Figure 45-6.1; str. 1071.



Slika 5. Postupak injiciranja bulking materijala i osiguravanje prijanjanja stijenki uretre (27)

Preuzeto iz: Chapple C, Dmochowski R. Particulate versus non-particulate bulking agents in the treatment of stress urinary incontinence. Res Rep Urol. 2019 Nov;11:299–310. Fig. 1, Peri-urethral injection of a bulking agent resulting in coaptation of the urethra; str. 300.

4.2. Operacijska tehnika

Uretralni bulking materijali se retrogradno injiciraju u uretru, a razlikujemo dva pristupa: transuretralni i periuretralni pristup. Liječnici se češće odlučuju za transuretralni pristup, kao razlog se navodi bolja upoznatost s transuretralnim pristupom u sklopu drugih zahvata (42,76). Injiciranje može biti vršeno pod kontrolom ultrazvuka ili direktnom vizualizacijom pomoću cistoskopa. Kod transuretralnog pristupa, cistoskop je pozicioniran u sredinu uretre, a igla smještenom u radnom kanalu cistoskopa probija mukozu uretre oko 1,5-2 cm distalno od vrata mokraćnog mjehura. Pozicije najčešće korištene kao točke aplikacije se nalaze na 3, 6 i 9 sati (77). Direktna vizualizacijom omogućava da se bulking materijal točno postavi ispod vrata mokraćnog mjehura (75,78). Pozicioniranje bulking materijala točno ispod vrata mokraćnog mjehura dovodi do produljenja dijela uretralnog sfinktera sastavljenog od poprečno prugastog mišića. Takav učinak zaslužan je za povećanje snage zatvaranja lumena uretre (72). Kod periuretralnog pristupa, pod kontrolom cistoskopa se igla uvodi lateralno uz vanjski otvor uretre te primiče proksimalnoj uretri i vratu mokraćnog mjehura. Pozicije najčešće korištene kao točke aplikacije se nalaze na 3 i 9 sati (77). Uporaba zakrivljenih igala dovodi do preciznijeg injiciranja bulking materijala (75).

Usporedba periuretralnog i transuretralnog pristupa je provedena koristeći kolagen (79) i hijaluronsku kiselinu (80), a zaključak oba istraživanja je kako su pristupi podjednako učinkoviti i sigurni. U istraživanju koje je koristilo hijaluronsku kiselinu se pokazalo kako je kod periuretralnog pristupa incidencija retencije urina veća no kod transuretralnog pristupa, dok je incidencija UTI-a bila jednaka u oba pristupa (80). Iz mjerenja provedenih trodimenzionalnim ultrazvukom proizlazi kako varijabilnost u krajnjoj lokaciji bulking materijala ne proizlazi iz razlike u korištenom pristupu (81). Istovremena primjena periuretralnih i transuretralnih injekcija

dovodi do veće stope izlječenja (72,7% u odnosu na 39,2%) u odnosu na liječenje samostalnim transuretralnim injekcijama. Rezultati su zapaženi 3 tjedna od zahvata, no razlika se nije zadržala nakon 6 mjeseci kada je uspješnost u izlječenju bila podjednaka. Iz ovog proizlazi kako kombiniranje dva pristupa ne dovodi do povećanja uspješnosti zahvata (57).

Uz dva moguća pristupa, također postoje dva moguća mjesta injiciranja bulking materijala: sredinom uretre te na razini vrata mokraćnog mjehura. Razina vrata mokraćnog mjehura je češće korišteno mjesto, a broj provedenih istraživanja ne dozvoljava davanje prednosti jednom mjestu u odnosu na drugo. Prospektivno kohortno istraživanje na 30 žena prikazuje bolje rezultate postizanja kontinencije pri injiciranju sredinom uretre (66,6% u odnosu na 60%), no sami autori zaključuju kako su oba mjesta podjednako učinkovita (82).

Injiciranje bulking materijala zahtijeva uporabu lokalne anestezije. Korištena otopina se sastoji od lidokaina (1%) i natrijeva bikarbonata (8,4%) (78). Primjenom antibiotske terapije 3 dana nakon zahvata se želi spriječiti nastanak infekcija. Dobra hidracija i izbjegavanje spolne aktivnosti se preporučuju barem 1 tjedan nakon zahvata (24). Po završetku zahvata se vrši provjera kontinencije prilikom naprezanja, a procjena mikcijskog mehanizma se vrši mjesec dana nakon zahvata (77).

4.3. Nuspojave

Sigurnosni profil bulking operacija je jedan od glavnih razloga njihove primjene u žena koje ne mogu podnijeti invazivniju kirurgiju. Posljednji Cochraneov sustavni pregled literature zaključuje kako je sigurnosni profil uretralnih bulking operacija bolji no u ostalih kirurških metoda liječenja inkontinencije (15). To ne znači da su one zahvati bez nuspojava. Pregled literature koji proučava nuspojave vezane za bulking operacije zaključuje kako se one razvijaju u 32% slučajeva (83). Većina zabilježenih nuspojava su blage i prolazne, a manifestiraju se 5-120 tjedana nakon operacije. U pregled je uključeno 117 istraživanja. Od 6462 žena, njih 2095 razvilo nuspojave, a one su prikazane niže u tekstu (Tablica 3). Kirurška intervencija je bila potrebna u 46 slučajeva, a najčešći način sanacije bila je incizija s dreniranjem (69%). Ograničenja ove studije proizlaze iz uključivanja prikaza slučajeva u analizu, što dovodi do prividnog povećanja incidencije nuspojava. U istraživanjima gdje je korišten *Bulkamid*® ili *Macropastique*® najčešća je nuspojava bio UTI koji se javljao u 11% slučajeva (84). Bol na mjestu primjene, akutna retencija urina te *de novo* UUI su se razvijali u 2-10% slučajeva. Recentna meta-analiza koja promatra učinkovitost uretralnih bulking operacija navodi kako nuspojave pojavljuju u sljedećim stopama: UTI u 13%, bol na mjestu injiciranja u 13%, akutna retencija urina u 10% te *de novo* UUI u 5% operiranih žena (85). Trenutno nije moguće uspoređivati sigurnosni profil pojedinih bulking materijala zbog manjka randomiziranih kliničkih istraživanja, a i ona koja su dostupna za usporedbu se u Cochraneovom sustavnom pregledu opisuju kao istraživanja osrednje kvalitete (15).

Tablica 3. Postoperativne nuspojave

Modificirano prema: de Vries AM, Wadhwa H, Huang J, Farag F, Heesakkers JPFA, Kocjancic E. Complications of urethral bulking agents for stress urinary incontinence: an extensive review including case reports. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2018 Nov-Dec;24(6):392–8.

• retencija urina	
• bol	• disurija
	• bol na mjestu primjene
	• zdjelična bol
• hematurija	
• UTI	
• vaginalne infekcije	
• simptomi donjeg urinarnog trakta	• inkontinencija
	• povećanje frekvencije mokrenja
	• urgencija
• periuretralni apscesi	
• formiranje mase	• pseudociste
	• pseudoapscesi
	• granulomi
• migracija injiciranog materijala	
• prolaps injiciranog materijala	
• formiranje fistula	
• erozija stijenke uretre	
• erozija vaginalnog zida	

5. UČINKOVITOST

Procjena učinkovitosti uretralnih bulking operacija je složen zadatak pošto uključuje subjektivnu i objektivnu komponentu. Obje komponente moraju biti zasebno mjerene. Rezultati koji opisuju subjektivan dojam poboljšanja ili pogoršanja simptoma su često opisivani, no metoda kojom su dobiveni nije standardizirana. Manjak standardizacije otežava interpretaciju i uspoređivanja rezultata istraživanja. Objektivne metode često nisu korištene za demonstraciju učinkovitosti bulking operacija. Ako jesu korištene, javljaju se isti problemi nestandardiziranosti kao i kod subjektivnih metoda. Posljednji Cochraneov sustavni pregled literature demonstrira kako je u 14 randomiziranih kliničkih istraživanja korišteno 6 različitih upitnika za procjenjivanje subjektivnog dojma o uspješnosti, a za objektivnu procjenu uspješnosti operacija korištene su 4 različite mjerne metode (15).

5.1. Uretralne bulking operacije u odnosu na liječenje placebo

Jedno objavljeno istraživanje je usporedilo rezultate primjene autolognog masnog tkiva s rezultatima primjene fiziološke otopine (86). Nakon 3 mjeseca, u 22,7% žena u grupi masnog tkiva i u 20,7% žena u grupi fiziološke otopine su zabilježeni objektivni i subjektivni pokazatelji poboljšanja. U grupi koja je primala injekcije masnog tkiva je zabilježena veća incidencija komplikacija (32% u odnosu na 11%). Studija je prekinuta zbog smrti jedne ispitanice uslijed embolije uzrokovane masnim tkivom. Iako istraživanje nije ponavljano, u Cochraneovom sustavnom pregledu se zaključuje kako je istraživanje metodološki ispravno te se potiče na provođenje više istraživanja s kontrolnom skupinom gdje se koristi placebo (15).

5.2. Uretralne bulking operacije u odnosu na konzervativne metode liječenja

Liječenje *Macroplastique*®-om dovodi do većeg postotka izlječenja ili poboljšanja simptoma no liječenje vježbama jačanja mišića dna zdjelice. Do ovakvog zaključka dovode subjektivne i objektivne metode mjerenja uspješnosti. Objektivno mjerenje je vršeno brojanjem korištenih dnevnih uložaka, a broj uložaka u grupi liječenoj *Macroplastique*®-om je prepolovljen. U grupi liječenoj *Macroplastique*®-om je zabilježena veća stopa nuspojava, a one su uključivale retenciju urina, disuriju te *de novo* UUI (87).

5.3. Usporedba različitih bulking materijala

U većina provedenih istraživanja kolagen je korišten u kontrolnoj skupini. Prednost toga su djelomično usporedivi podatci, no broj provedenih istraživanja je skroman. Usporedba *Durasphere*®-a u odnosu na kolagen nije pronašla značajne razlike (43,44). Lightner i sur. navode kako je poboljšanje vidljivo u 80,3% žena liječenih *Durasphere*®-om u odnosu na 69,1% njih liječenih kolagenom. Razdoblje praćenja iznosilo je 12 mjeseci, a prilikom korištenja *Durasphere*®-a incidencije nuspojava bile su veće (43). Andersen i sur. navode kako je poboljšanje vidljivo u 80% žena liječenih *Durasphere*®-om u odnosu na 62% njih liječenih kolagenom. Razdoblje praćenja iznosilo je više od 24 mjeseca, a incidencije nuspojava bile su podjednake (44). Učinkovitost *Coaptite*®-a je također proučavana u usporedbi s kolagenom. Poboljšanje od jedne ili više jedinica prema Stamey skali je vidljivo u 63,4% žena liječenih *Coaptite*®-om u odnosu na 57% u onih liječenih kolagenom. Razdoblje praćenja bilo iznosilo je 12 mjeseci, a ponavljane primjene *Coaptite*®-a u dijela ispitanica su potencijalno utjecale na rezultate istraživanja (47). Ghoniem i sur. navode kako *Macroplastique*® u odnosu na kolagena u većem postotku dovodi do izlječenja (36,9% u odnosu na 24,8%) te uspješnije i dugotrajnije

smanjuje simptome (50). Sokol i sur. usporedbom *Bulkamid*®-a s kolagena nisu pronašli razlike (57). Posljednji Cochraneov sustavni pregled literature zaključuje kako korištenje pojedinog materijala neće utjecati na učinkovitost operacije (15). Stvarne razlike u učinkovitosti mogu biti prikrivene razlikom u metodologiji istraživanja i različitim intervalima pouzdanosti u istraživanjima

5.4. Uretralne bulking operacije u odnosu na kirurške metode liječenja

Usporedba uretralnih bulking operacija s ostalim kirurške metoda liječenja inkontinencije ne ide u korist bulking operacija. Dosad provedena istraživanja pokazuju kako su konvencionalne kirurške metode efikasnije od bulking operacija. Corcos i sur. su uspoređivali učinkovitost primjene kolagena s kirurškim metodama liječenja (suspenzije vrata mokraćnog mjehura iglom, Burch kolposuspenzije, te sling operacije) (88). Stope uspješnosti su iznosile 53,1% u grupi žena liječenih kolagenom u odnosu na 72,2% u grupi žena liječenih kirurškim metodama. Razdoblje praćenja iznosilo je 12 mjeseci, a u ispitivanju poboljšanja kvalitete života nije pronađena statistički značajna razlika. Grupa liječena kolagenom je imala nižu stopu nuspojava. Nedostaci ove studije proizlaze iz činjenice kako je korišteno više različitih kirurških metoda te iz činjenice kako je u nekih žena došlo do višestruke primjene kolagena (88). Maher i sur. su uspoređivali efikasnost injekcija *Macroplastique*®-a sa sling operacijama u liječenju ISD-a (89). Stopa izlječenja je iznosila 81% u grupi žena koje su podvrgnute sling operacijama u odnosu na stopu učinkovitosti od 9% u grupi žena liječenih *Macroplastique*®-om. Vrijeme praćenja iznosilo je 12-15 mjeseci. Bulking operacije imale su značajno manji morbiditet, no bile su i značajno skuplje od sling operacija. Revizijom rezultata nakon petogodišnjeg perioda sling operacije su zadržale bolje objektivne pokazatelje kontinencije (69% u odnosu na 21%) i bolje subjektivno zadovoljstvo

ishodom liječenja (69% u odnosu na 29%). Stopa žena koje su se odazvale na reviziju je iznosila 60%.

5.5. Uretralne bulking operacije nakon neuspjelih kirurških metoda liječenja

Međunarodno uroginekološko udruženje navodi kako većina ginekologa odabire retropubične sling operacije kao metodu liječenja za ponavljajuće slučajeve SUI-a nakon miduretralne sling operacije, dok su uretralne bulking operacije metoda izbora u žena koje se prezentiraju s ISD-om (90). Retrospektivno kohortno istraživanje provedeno na 165 žena uspoređivalo je učinkovitost ponavljanih sling operacija s uretralnih bulking operacija nakon neuspjelog liječenja sling operacijom (91). Neuspjeh liječenja zabilježen je u 11,2% žena iz grupe ponovno liječene sling metodom, dok je neuspjeh zabilježen u 38,8% žena liječenih bulking operacijama. Razlike u nuspojavama nije bilo. Drugo retrospektivno kohortno istraživanje provedeno na 73 žene liječene uretralnim bulking operacijama nakon neuspjele sling operacije ustanovilo je kako 71% žena navodi poboljšanje u kontinenciji, a 24,7% navodi potpuno izlječenje (92). Nije bilo razlike koja se mogla pripisati tipu prethodne sling operacije ili korištenom bulking materijalu.

6. ZAKLJUČAK

Inkontinencija je jedan od vodećih zdravstvenih problema u žena. Čak tri četvrtine žena smještenih u domove za starije i nemoćne pogođeno je ovim problemom. Kako inkontinencija ne predstavlja samo zdravstveni, već i socijalni, psihološki te financijski problem, učinkovita rješenja su nužna.

Uretralne bulking operacije su idealno terapijsko rješenje za žene starije životne dobi, za žene koje zbog svog zdravstvenog stanja ne mogu biti podvrgnute invazivnom kirurškom liječenju, za žene koje ne žele biti podvrgnute invazivnom kirurškom liječenju, te za mlađe žene koje zbog buduće trudnoće ne žele biti operirane sling tehnikom.

Kroz povijest se izmijenilo relativno mnogo bulking materijala, gdje su neki zamjenjivani zbog svojih negativnih učinaka na zdravlje, a drugi zbog odluke samih proizvođača. Potraga za idealnim bulking materijalom još traje. On bi trebao biti biokompatibilan, lako injektibilan, neimunogeničan, hipoalergeničan, te s osobinama koje pospješuju cijeljenje rana i minimaliziraju ožiljkavanje. Glavni problem bulking materijala je to što podliježu resorpciji te time gube svoju učinkovitost. Svi danas dostupni materijali su podjednako sigurni, te podjednako uspješni u svojoj zadaći. Nije dokazana stvarna prednost u korištenju većih volumena bulking materijala, kao ni prednost načina primjene materijala, periuretralno ili transuretralno.

Iako se izvode od početka dvadesetog stoljeća, učinkovitost bulking operacija u liječenju inkontinencije još nije u potpunosti razjašnjena. U odnosu na konvencionalne kirurške metode, uretralne bulking operacije pokazuju manju učinkovitost, ali dobar sigurnosni profil. Zbog toga su valjana alternativa za žene koje ne mogu ili ne žele biti liječene konvencionalnim kirurškim metodama.

Problemi s uretralnim bulking operacijama i njihovim značajem u liječenju urinarne inkontinencije proizlaze iz malog broja provedenih kliničkih istraživanja. Veći uzorci i kvalitetnija metodologija (npr. kontrolna skupina koja koristi placebo) mogli bi usmjeriti razvoj ove perspektivne metode liječenja. Glavne prednosti uretralnih bulking operacija proizlaze iz činjenica kako su one minimalno invazivne, mogu se ponavljati više puta, te predstavljaju značajno smanjenje troškova liječenja.

7. ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Vladimiru Banoviću na stručnom vodstvu i pruženoj pomoći prilikom pisanja ovog rada. Zahvaljujem i svojim roditeljima na podršci tijekom školovanja.

8. LITERATURA

1. Hoffman BL, ur. Williams gynecology. 3. iz. New York: McGraw-Hill Education; 2016. 1270 str.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, i sur. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167–78. doi: 10.1002/nau.10052.
3. Milsom I, Altman D, Cartwright R, Lapitan MC, Nelson R, Sillén U, i sur. Epidemiology of urinary incontinence (UI) and other lower urinary tract symptoms (LUTS), pelvic organ prolapse (POP) and anal (AI) incontinence. U: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A, ur. *Incontinence.* 6. izd. Paris: Health Publications Ltd; 2016. Str. 17–24.
4. Boyington JEA, Howard DL, Carter-Edwards L, Gooden KM, Erdem N, Jallah Y, i sur. Differences in resident characteristics and prevalence of urinary incontinence in nursing homes in the Southeastern United States. *Nurs Res.* 2007 Mar-Apr;56(2):97–107. doi: 10.1097/01.NNR.0000263969.08878.51.
5. Hagstad A, Janson PO, Lindstedt G. Gynaecological history, complaints and examinations in a middle-aged population. *Maturitas.* 1985 Jul;7(2):115–28. doi: 10.1016/0378-5122(85)90017-9.
6. Hunskaar S, Burgio K, Diokno A, Herzog AR, Hjälmsås K, Lapitan MC. Epidemiology and natural history of urinary incontinence in women. *Urology.* 2003 Oct;62(4 Suppl 1):16–23. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00755-6.

7. Committee Opinion No. 603: Evaluation of uncomplicated stress urinary incontinence in women before surgical treatment. *Obstet Gynecol.* 2014 Jun;123(6):1403–7. doi: 10.1097/01.AOG.0000450759.34453.31.
8. Orešković S. Contemporary approach to diagnosis and treatment of women with urinary incontinence and pelvic defects. *Medicus.* 2006;15(2_UG infekcije):257–68.
9. ACOG Practice Bulletin No. 155: Urinary incontinence in women. *Obstet Gynecol.* 2015 Nov;126(5):e66–81. doi: 10.1097/AOG.0000000000001148.
10. Enhorning G. Simultaneous recording of intravesical and intra-urethral pressure. A study on urethral closure in normal and stress incontinent women. *Acta Chir Scand Suppl.* 1961;Suppl 276:1–68.
11. McGuire EJ. Urodynamic findings in patients after failure of stress incontinence operations. *Prog Clin Biol Res.* 1981;78:351–60.
12. DeMaagd GA, Davenport TC. Management of urinary incontinence. *Pharm Ther.* 2012 Jun;37(6):345–361H.
13. Kobashi KC, Albo ME, Dmochowski RR, Ginsberg DA, Goldman HB, Gomelsky A, i sur. Surgical treatment of female stress urinary incontinence: AUA/SUFU guideline. *J Urol.* 2017 Oct;198(4):875–83. doi: 10.1016/j.juro.2017.06.061.
14. Dokmeci F, Cetinkaya SE. An overview of surgical treatment for female stress urinary incontinence. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2018;7(2):84–91. doi: 10.1007/s13669-018-0239-1.
15. Kirchin V, Page T, Keegan PE, Atiemo KO, Cody JD, McClinton S, i sur. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 25;7(7):CD003881. doi: 10.1002/14651858.CD003881.pub4.

16. Medina CA, Costantini E, Petri E, Mourad S, Singla A, Rodríguez-Colorado S, i sur. Evaluation and surgery for stress urinary incontinence: a FIGO working group report. *Neurourol Urodyn*. 2017 Feb;36(2):518–28. doi: 10.1002/nau.22960.
17. Zullo MA, Ruggiero A, Montera R, Plotti F, Muzii L, Angioli R, i sur. An ultra-miniinvasive treatment for stress urinary incontinence in complicated older patients. *Maturitas*. 2010 Mar;65(3):292–5. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.11.022.
18. Elmelund M, Sokol ER, Karram MM, Dmochowski R, Klarskov N. Patient characteristics that may influence the effect of urethral injection therapy for female stress urinary incontinence. *J Urol*. 2019 Jul;202(1):125–31. doi: 10.1097/JU.000000000000176.
19. Plotti F, Zullo MA, Sansone M, Calcagno M, Bellati F, Angioli R, i sur. Post radical hysterectomy urinary incontinence: a prospective study of transurethral bulking agents injection. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan;112(1):90–4. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.09.022.
20. Krhut J, Martan A, Jurakova M, Nemec D, Masata J, Zvara P. Treatment of stress urinary incontinence using polyacrylamide hydrogel in women after radiotherapy: 1-year follow-up. *Int Urogynecol J*. 2016 Feb;27(2):301–5. doi: 10.1007/s00192-015-2834-2.
21. Cespedes RD, Serkin FB. Is injection therapy for stress urinary incontinence dead? No. *Urology*. 2009 Jan;73(1):11–3. doi: 10.1016/j.urology.2008.05.048.
22. Tulokas SA, Rahkola-Soisalo P, Gissler M, Mikkola TS, Mentula MJ. Pregnancy and delivery after mid-urethral sling operation. *Int Urogynecol J*. 2021 Jan;32(1):179–86. doi: 10.1007/s00192-020-04497-w.
23. Mamut A, Carlson KV. Periurethral bulking agents for female stress urinary incontinence in Canada. *Can Urol Assoc J*. 2017 Jun;11(6Suppl2):S152–4. doi: 10.5489/cuaj.4612.

24. Živković K, Hodžić D, Živković N, Soldo D, Kordić M, Mišković B, i sur. Periurethral bulking agents in the treatment of female stress urinary incontinence. *Gynaecologia et Perinatologia*. 2017;26(2):89–97.
25. Lucas MG, Bosch RJL, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, i sur. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):1118–29. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.023.
26. Davis NF, Kheradmand F, Creagh T. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. *Int Urogynecol J*. 2013 Jun;24(6):913–9. doi: 10.1007/s00192-012-2011-9.
27. Chapple C, Dmochowski R. Particulate versus non-particulate bulking agents in the treatment of stress urinary incontinence. *Res Rep Urol*. 2019 Nov;11:299–310. doi: 10.2147/RRU.S220216.
28. Kotb AF, Campeau L, Corcos J. Urethral bulking agents: techniques and outcomes. *Curr Urol Rep*. 2009 Sep;10(5):396–400. doi: 10.1007/s11934-009-0062-3.
29. Kocjancic E, Mourad S, Acar O. Complications of urethral bulking therapy for female stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2019 Aug;38 Suppl 4:S12–20. doi: 10.1002/nau.23877.
30. Murless BC. The injection treatment of stress incontinence. *BJOG*. 1938;45(1):67–73. doi: 10.1111/j.1471-0528.1938.tb12430.x
31. Quackels R. [Two cases of incontinence after adenomectomy cured by paraffine injection into the perineum]. *Acta Urol Belg*. 1955 Jul;23(3):259–62.

32. Sachse H. [Treatment of urinary incontinence with sclerosing solutions. Indications, results, complications]. *Urol Int*. 1963;15:225–44. doi: 10.1159/000279016.
33. Berg S. Polytef augmentation urethroplasty: correction of surgically incurable urinary incontinence by injection technique. *Arch Surg*. 1973 Sep;107(3):379–81. doi: 10.1001/archsurg.1973.01350210017006.
34. Politano VA, Small MP, Harper JM, Lynne CM. Periurethral teflon injection for urinary incontinence. *J Urol*. 1974 Feb;111(2):180–3. doi: 10.1016/s0022-5347(17)59921-8.
35. Kiilholma PJ, Chancellor MB, Makinen J, Hirsch IH, Klemi PJ. Complications of Teflon injection for stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 1993;12(2):131–7. doi: 10.1002/nau.1930120206.
36. Appell RA. Collagen injection therapy for urinary incontinence. *Urol Clin North Am*. 1994 Feb;21(1):177–82.
37. Dmochowski RR, Appell RA. Injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence in women: where are we now? *Urology*. 2000 Dec;56(6 Suppl 1):32–40. doi: 10.1016/s0090-4295(00)01019-0.
38. Cross CA, English SF, Cespedes RD, McGuire EJ. A followup on transurethral collagen injection therapy for urinary incontinence. *J Urol*. 1998 Jan;159(1):106–8. doi: 10.1016/s0022-5347(01)64027-8.
39. Ghoniem GM, Miller CJ. A systematic review and meta-analysis of Macroplastique for treating female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2013 Jan;24(1):27–36. doi: 10.1007/s00192-012-1825-9.

40. Christensen LH. Host tissue interaction, fate, and risks of degradable and nondegradable gel fillers. *Dermatol Surg.* 2009 Oct;35 Suppl 2:1612–9. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01338.x.
41. Radley SC, Chapple CR, Lee JA. Transurethral implantation of silicone polymer for stress incontinence: evaluation of a porcine model and mechanism of action in vivo. *BJU Int.* 2000 Apr;85(6):646–50. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00515.x.
42. Lightner DJ. Review of the available urethral bulking agents. *Curr Opin Urol.* 2002 Jul;12(4):333–8. doi: 10.1097/00042307-200207000-00012.
43. Lightner D, Calvosa C, Andersen R, Klimberg I, Brito CG, Snyder J, et al. A new injectable bulking agent for treatment of stress urinary incontinence: results of a multicenter, randomized, controlled, double-blind study of Durasphere. *Urology.* 2001 Jul;58(1):12–5. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01148-7.
44. Andersen RC. Long-term follow-up comparison of duraspHERE and contigen in the treatment of stress urinary incontinence. *J Low Genit Tract Dis.* 2002 Oct;6(4):239–43. doi: 10.1097/00128360-200210000-00009.
45. Madjar S, Sharma AK, Waltzer WC, Frischer Z, Secrest CL. Periurethral mass formations following bulking agent injection for the treatment of urinary incontinence. *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1408–10. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00679-8.
46. Ghoniem GM, Khater U. Urethral prolapse after duraspHERE injection. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006 May;17(3):297–8.

47. Mayer RD, Dmochowski RR, Appell RA, Sand PK, Klimberg IW, Jacoby K, i sur. Multicenter prospective randomized 52-week trial of calcium hydroxylapatite versus bovine dermal collagen for treatment of stress urinary incontinence. *Urology*. 2007 May;69(5):876–80. doi: 10.1016/j.urology.2007.01.050.
48. Palma PCR, Riccetto CLZ, Martins MHT, Herrmann V, de Fraga R, Billis A, i sur. Massive prolapse of the urethral mucosa following periurethral injection of calcium hydroxylapatite for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006 Nov;17(6):670–1. doi: 10.1007/s00192-005-0038-x.
49. Lai HH, Hurtado EA, Appell RA. Large urethral prolapse formation after calcium hydroxylapatite (Coaptite) injection. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008 Sep;19(9):1315–7. doi: 10.1007/s00192-008-0604-0.
50. Ghoniem G, Corcos J, Comiter C, Bernhard P, Westney OL, Herschorn S. Cross-linked polydimethylsiloxane injection for female stress urinary incontinence: results of a multicenter, randomized, controlled, single-blind study. *J Urol*. 2009 Jan;181(1):204–10. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.032.
51. ter Meulen PH, Berghmans LCM, van Kerrebroeck PEVA. Systematic review: efficacy of silicone microimplants (Macroplastique) therapy for stress urinary incontinence in adult women. *Eur Urol*. 2003 Nov;44(5):573–82. doi: 10.1016/s0302-2838(03)00374-9.
52. Tamanini JTN, D’Ancona CAL, Netto NR. Macroplastique implantation system for female stress urinary incontinence: long-term follow-up. *J Endourol*. 2006 Dec;20(12):1082–6. doi: 10.1089/end.2006.20.1082.

53. Lose G, Mouritsen L, Nielsen JB. A new bulking agent (polyacrylamide hydrogel) for treating stress urinary incontinence in women. *BJU Int.* 2006 Jul;98(1):100–4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06205.x.
54. Lose G, Sørensen HC, Axelsen SM, Falconer C, Lobodasch K, Safwat T. An open multicenter study of polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) for female stress and mixed urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2010 Dec;21(12):1471–7. doi: 10.1007/s00192-010-1214-1.
55. Christensen LH, Nielsen JB, Mouritsen L, Sørensen M, Lose G. Tissue integration of polyacrylamide hydrogel: an experimental study of periurethral, perivesical, and mammary gland tissue in the pig. *Dermatol Surg.* 2008 Jun;34 Suppl 1:S68-77; discussion S77. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34246.x.
56. Brahm J, Lessel R, Ditlev S, Schmidt R. Flux of selected body fluid constituents and benzylpenicillin in polyacrylamide hydrogel (PAAG). *J Tissue Eng Regen Med.* 2012 Nov;6(10):793–802. doi: 10.1002/term.485.
57. Sokol ER, Karram MM, Dmochowski R. Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for the treatment of female stress incontinence: a randomized, prospective, multicenter North American study. *J Urol.* 2014 Sep;192(3):843–9. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.109.
58. Kasi AD, Pergialiotis V, Perrea DN, Khunda A, Doumouchtsis SK. Polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) for stress urinary incontinence in women: a systematic review of the literature. *Int Urogynecol J.* 2016 Mar;27(3):367–75. doi: 10.1007/s00192-015-2781-y.
59. Capobianco G, Azzena A, Saderi L, Dessole F, Dessole S, Sotgiu G. Urolastic®, a new bulking agent for treatment of stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2018 Sep;29(9):1239–47. doi: 10.1007/s00192-018-3703-6.

60. Futyma K, Miotła P, Gałczyński K, Baranowski W, Doniec J, Wodzisławska A, i sur. An open multicenter study of clinical efficacy and safety of urolastic, an injectable implant for the treatment of stress urinary incontinence: one-year observation. *BioMed Res Int* [Internet]. 2015 [pristupljeno 01. 06. 2021.];2015:851823. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4461699/>
61. Kowalik CR, Casteleijn FM, van Eijndhoven HWF, Zwolsman SE, Roovers J-PWR. Results of an innovative bulking agent in patients with stress urinary incontinence who are not optimal candidates for mid-urethral sling surgery. *Neurourol Urodyn*. 2018 Jan;37(1):339–45. doi: 10.1002/nau.23299.
62. de Vries AM, van Breda HMK, Fernandes JG, Venema PL, Heesakkers JPFA. Para-urethral injections with Urolastic® for treatment of female stress urinary incontinence: subjective improvement and safety. *Urol Int*. 2017;99(1):91–7. doi: 10.1159/000452450.
63. Lemperle G, Lappin PB, Stone C, Lemperle SM. Urethral bulking with polymethylmethacrylate microspheres for stress urinary incontinence: tissue persistence and safety studies in miniswine. *Urology*. 2011 Apr;77(4):1005.e1–1005.e7. doi: 10.1016/j.urology.2010.12.021.
64. Bent AE, Tutrone RT, McLennan MT, Lloyd K, Kennelly MJ, Badlani G. Treatment of intrinsic sphincter deficiency using autologous ear chondrocytes as a bulking agent. *Neurourol Urodyn*. 2001;20(2):157–65. doi: 10.1002/1520-6777(2001)20:2<157::aid-nau18>3.0.co;2-a.

65. Oh SH, Bae JW, Kang JG, Kim IG, Son JY, Lee JY, i sur. Dual growth factor-loaded in situ gel-forming bulking agent: passive and bioactive effects for the treatment of urinary incontinence. *J Mater Sci Mater Med*. 2015 Jan;26(1):5365. doi: 10.1007/s10856-014-5365-3.
66. Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Ogah J. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 1;(7):CD006375. doi: 10.1002/14651858.CD006375.pub3.
67. Kayigil Ö, Iftekhar Ahmed S, Metin A. The coexistence of intrinsic sphincter deficiency with type ii stress incontinence. *J Urol*. 1999 Oct;162(4):1365–6.
68. Falconer C, Ekman-Ordeberg G, Hilliges M, Johansson O. Decreased innervation of the paraurethral epithelium in stress urinary incontinent women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997 Apr;72(2):195–8. doi: 10.1016/s0301-2115(96)02685-1.
69. Kushner L, Mathrubutham M, Burney T, Greenwald R, Badlani G. Excretion of collagen derived peptides is increased in women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(3):198–203. doi: 10.1002/nau.10174.
70. Cardozo L. Neurobiology of stress urinary incontinence: new insights and implications for treatment. *J Obstet Gynaecol*. 2005 Aug;25(6):539–43. doi: 10.1080/01443610500227961.
71. Kerr LA. Bulking agents in the treatment of stress urinary incontinence: history, outcomes, patient populations, and reimbursement profile. *Rev Urol*. 2005;7 Suppl 1:S3–11.
72. Klarskov N, Lose G. Urethral injection therapy: what is the mechanism of action? *Neurourol Urodyn*. 2008;27(8):789–92. doi: 10.1002/nau.20602.

73. Unger CA, Barber MD, Walters MD. Ultrasound evaluation of the urethra and bladder neck before and after transurethral bulking. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2016 Mar-Apr;22(2):118–22. doi: 10.1097/SPV.0000000000000250.
74. Dmochowski R, Appell RA. Advancements in minimally invasive treatments for female stress urinary incontinence: radiofrequency and bulking agents. *Curr Urol Rep*. 2003 Oct;4(5):350–5. doi: 10.1007/s11934-003-0005-3.
75. Reynolds WS, Dmochowski RR. Urethral bulking: a urology perspective. *Urol Clin North Am*. 2012 Aug;39(3):279–87. doi: 10.1016/j.ucl.2012.05.002.
76. Kershen RT, Dmochowski RR, Appell RA. Beyond collagen: injectable therapies for the treatment of female stress urinary incontinence in the new millennium. *Urol Clin North Am*. 2002 Aug;29(3):559–74. doi: 10.1016/s0094-0143(02)00066-6.
76. Ghoniem G, Boctor N. Update on urethral bulking agents for female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency. *J Urol Res*. 2014;1(2):1009.
78. Ramsden M, Williams E, Siegel S. Female stress urinary incontinence: office-based urethral bulking agent procedure. *Urol Nurs*. 2010 Sep-Oct;30(5):297–305.
79. Faerber GJ, Belville WD, Ohl DA, Plata A. Comparison of transurethral versus periurethral collagen injection in women with intrinsic sphincter deficiency. *Tech Urol*. 1998 Sep;4(3):124–7.
80. Schulz JA, Nager CW, Stanton SL, Baessler K. Bulking agents for stress urinary incontinence: short-term results and complications in a randomized comparison of periurethral and transurethral injections. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2004 Jul-Aug;15(4):261–5. doi: 10.1007/s00192-004-1148-6.

81. Yune JJ, Quiroz L, Nihira MA, Siddighi S, O’Leary DE, Santiago A, i sur. The location and distribution of transurethral bulking agent: 3-dimensional ultrasound study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2016 Mar-Apr;22(2):98–102. doi: 10.1097/SPV.0000000000000217.
82. Kuhn A, Stadlmayr W, Lengsfeld D, Mueller MD. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008 Jun;19(6):817–21. doi: 10.1007/s00192-007-0535-1.
83. de Vries AM, Wadhwa H, Huang J, Farag F, Heesakkers JPFA, Kocjancic E. Complications of urethral bulking agents for stress urinary incontinence: an extensive review including case reports. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2018 Nov-Dec;24(6):392–8. doi: 10.1097/SPV.0000000000000495.
84. Siddiqui ZA, Abboudi H, Crawford R, Shah S. Intraurethral bulking agents for the management of female stress urinary incontinence: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2017 Sep;28(9):1275–84. doi: 10.1007/s00192-017-3278-7.
85. Capobianco G, Saderi L, Dessole F, Petrillo M, Dessole M, Piana A, i sur. Efficacy and effectiveness of bulking agents in the treatment of stress and mixed urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2020 Mar;133:13–31. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.12.007.
86. Lee PE, Kung RC, Drutz HP. Periurethral autologous fat injection as treatment for female stress urinary incontinence: a randomized double-blind controlled trial. *J Urol*. 2001 Jan;165(1):153–8. doi: 10.1097/00005392-200101000-00037.

87. ter Meulen PhH, Berghmans LCM, Nieman FHM, van Kerrebroeck PhEVA. Effects of Macroplastique® Implantation System for stress urinary incontinence and urethral hypermobility in women. *Int Urogynecol J pelvic Floor Dysfunct.* 2009 Feb;20(2):177–83. doi: 10.1007/s00192-008-0741-5.
88. Corcos J, Collet JP, Shapiro S, Herschorn S, Radomski SB, Schick E, et al. Multicenter randomized clinical trial comparing surgery and collagen injections for treatment of female stress urinary incontinence. *Urology.* 2005 May;65(5):898–904. doi: 10.1016/j.urology.2004.11.054.
89. Maher CF, O'Reilly BA, Dwyer PL, Carey MP, Cornish A, Schluter P. Pubovaginal sling versus transurethral Macroplastique for stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a prospective randomised controlled trial. *BJOG.* 2005 Jun;112(6):797–801. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00547.x.
90. Giarenis I, Thiagamoorthy G, Zacchè M, Robinson D, Cardozo L. Management of recurrent stress urinary incontinence after failed midurethral sling: a survey of members of the International Urogynecological Association (IUGA). *Int Urogynecol J.* 2015 Sep;26(9):1285–91. doi: 10.1007/s00192-015-2696-7.
91. Gaddi A, Guaderrama N, Bassiouni N, Bebhuk J, Whitcomb EL. Repeat midurethral sling compared with urethral bulking for recurrent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 2014 Jun;123(6):1207–12. doi: 10.1097/AOG.0000000000000282.
92. Dray EV, Hall M, Covalschi D, Cameron AP. Can urethral bulking agents salvage failed slings? *Urology.* 2019 Feb;124:78–82. doi: 10.1016/j.urology.2018.09.019.

9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 10.04.1996. godine u Zagrebu. Osnovnu te osnovnu glazbenu školu završio sam 2011. godine u Karlovcu, te sam 2015. završio prirodoslovno-matematički smjer u Gimnaziji Karlovac. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem 2015. godine, a tijekom studiranja sudjelovao sam u nastavi kao demonstrator pri katedri iz fiziologije i katedri iz imunologije. Od 2017. do 2020. sam član organizacijskog odbora Croatian Student Summita (CROSS-a), te sam za doprinose 15. CROSS-u 2019. godine nagrađen rektorovom nagradom. Tijekom studiranja aktivno sam sudjelovao na više kongresa i skupova te prezentirao sažetke svojih radova.

Od svoje pete godine aktivno se bavim karateom, do početka studiranja aktivno natjecateljski gdje bi istaknuo 3. mjesto na ekipnom juniorskom prvenstvu Hrvatske 2013. godine, te također 5. mjesto na pojedinačnom juniorskom prvenstvu Hrvatske 2013. godine. Tijekom natjecateljskog perioda sam sudjelovao u ispomoći svojim trenerima u Karate klubu Karlovac 1969 dokle god mi je to zakon dopuštao, a trenutno se karateom bavim rekreativno, u svakoj slobodnoj prilici koju dobijem. Tijekom školovanja u osnovnoj glazbenoj školi sam redovito pohađao Ljetnu školu gitare pod vodstvom prof.dr.sc. Miroslava Lončara.