

# Usporedba učinkovitosti Kegelovih vježbi i vanjske magnetske inervacije mišića dna zdjelice u liječenju bolesnica sa statičkom urinarnom inkontinencijom

---

Mikuš, Mislav

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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:105:215008>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mislav Mikuš**

**Usporedba učinkovitosti Kegelovih  
vježbi i vanjske magnetske inervacije  
mišića dna zdjelice u liječenju  
bolesnica sa statičkom urinarnom  
inkontinencijom**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2023.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mislav Mikuš**

**Usporedba učinkovitosti Kegelovih vježbi  
i vanjske magnetske inervacije mišića  
dna zdjelice u liječenju bolesnica sa  
statičkom urinarnom inkontinencijom**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2023.**

Disertacija je izrađena u Klinici za ženske bolesti i porode, Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Mario Ćorić

Zahvaljujem svojem mentoru i prijatelju profesoru Mariu Ćoriću na strpljenju, ljudskosti, slobodi, kritici i bezuvjetnoj podršci tijekom mog dosadašnjeg kliničkog, znanstvenog ali i životnog razvoja.

Zahvaljujem vrijednim medicinskim sestrama Hitne ambulante na nesebičnoj pomoći u tehničkoj realizaciji istraživanja. Veliko hvala Bernardi Škegro i Viktoru Domisloviću na pomoći pri obradi podataka.

Zahvaljujem svojoj obitelji i najbližim prijateljima na podršci, ljubavi i razumijevanju koju mi svakodnevno pružaju.

## SADRŽAJ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. UVOD</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Funkcionalna anatomija dna zdjelice</b> .....  | <b>1</b>  |
| 1.1.1. Koštani dio zdjelice .....  | 1         |
| 1.1.2. Zdjelična dijafragma (diaphragma pelvis) .....  | 2         |
| 1.1.3. Perinealna membrana – urogenitalna dijafragma ( <i>diaphragma urogenitale</i> ) .....                                 | 5         |
| 1.1.4. Endopelvična fascija .....  | 6         |
| <b>1.2. Fiziologija mikcije</b> .....  | <b>8</b>  |
| 1.2.1. Mikcijski ciklus – faza mokrenja .....  | 10        |
| 1.2.2. Mikcijski ciklus – faza punjenja.....   | 12        |
| <b>1.3. Mehanizmi održavanja kontinentnosti</b> .....  | <b>13</b> |
| <b>1.4. Epidemiologija urinarne inkontinencije</b> .....   | <b>16</b> |
| <b>1.5. Klinička podjela urinarne inkontinencije</b> .....   | <b>21</b> |
| <b>1.6. Patofiziologija statičke urinarne inkontinencije</b> .....   | <b>27</b> |
| 1.6.1. Promjene vezikouretralne osovine .....  | 27        |
| 1.6.2. DeLanceyeva teorija viseće mreže ("hammock" hipoteza) .....   | 28        |
| 1.6.3. Intrinzična deficijencija sfinktera.....  | 29        |
| 1.6.4. Integralna teorija .....  | 31        |
| <b>1.7. Dijagnostika statičke urinarne inkontinencije</b> .....  | <b>31</b> |
| 1.7.1. Anamneza.....   | 32        |
| 1.7.2. Klinički/ginekološki pregled .....  | 33        |
| 1.7.3. Dnevnik mokrenja .....  | 35        |
| 1.7.4. Urodinamika.....  | 35        |
| 1.7.5. Upitnici samoprocjene težine inkontinencije .....   | 38        |
| 1.7.6. Ultrazvuk u dijagnostici statičke urinarne inkontinencije.....  | 39        |
| <b>1.8. Kvaliteta života pacijentica sa statičkom urinarnom inkontinencijom</b> .....  | <b>42</b> |
| <b>1.9. Konzervativne metode liječenja statičke urinarne inkontinencije</b> .....  | <b>43</b> |
| 1.9.1. Fizikalne metode liječenja.....   | 43        |
| 1.9.2. Farmakoterapija.....  | 46        |
| 1.9.3. Mehanički uređaji.....  | 49        |
| <b>1.10. Učinkovitost Kegelovih vježbi i vanjske magnetske inervacije u liječenju statičke urinarne inkontinencije</b> ..... | <b>50</b> |
| <b>1.11. Svrha rada</b> .....  | <b>51</b> |
| <b>2. HIPOTEZA</b> .....   | <b>52</b> |
| <b>3. CILJEVI RADA</b> .....   | <b>53</b> |
| <b>3.1. OPĆI CILJ</b> .....  | <b>53</b> |
| <b>3.2. SPECIFIČNI CILJEVI</b> .....   | <b>53</b> |
| <b>4. ISPITANICE, MATERIJALI I METODE</b> .....  | <b>54</b> |

|   |     |
|---|-----|
| 4.1. Statistička obrada podataka.....   | 58  |
| 5. <b>REZULTATI</b> .....   | 60  |
| 5.1. Antropometrijski i demografski podaci ispitanica.....  | 60  |
| 5.2. Određivanje intravaginalnog tlaka perineometrom prije, nakon te tri mjeseca od završetka liječenja .....   | 63  |
| 5.3. Analiza ponovljenih mjerenja za varijablu intravaginalni tlak u različitim vremenskim točkama u skupini Magnet i Kegel .....   | 66  |
| 5.4. Usporedba vanjske magnetske inervacije mišića dna zdjelice i Kegelovih vježbi putem validiranog ICIQ-UI SF upitnika prije, nakon te tri mjeseca od završetka liječenja ..... | 68  |
| 5.5. Usporedba kvalitete života putem standardiziranog ICIQ-LUTSqol upitnika u obje skupine bolesnica prije, nakon te tri mjeseca od završetka liječenja.....                     | 72  |
| 5.6. Analiza trodnevnog dnevnika mokrenja (kvantifikacija broja epizoda inkontinencije urina).....  | 76  |
| 5.7. Usporedba ukupnog zadovoljstva liječenjem putem PGI-I ljestvice između skupina .....   | 80  |
| 6. <b>RASPRAVA</b> .....  | 81  |
| 7. <b>ZAKLJUČCI</b> .....   | 92  |
| 8. <b>SAŽETAK</b> .....   | 94  |
| 9. <b>SUMMARY</b> .....   | 95  |
| 10. <b>POPIS LITERATURE</b> .....   | 96  |
| 11. <b>BIOGRAFIJA</b> .....   | 113 |

## POPIS OZNAKA I KRATICA

ATP – adenzin trifosfat

CONSORT –Consolidated Standards of Reporting Trials

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (prema eng. Food and Drug Administration)

GSES – General Self-Efficacy Scale

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

ICIQ-LUTSqol - International Consultation on Incontinence Questionnaire-Lower Urinary Tract Symptoms Quality of Life

ICIQ-UI SF - International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence-Short Form

ICS – Međunarodno društvo za kontinenciju (prema eng. International Continence Society)

ITM – indeks tjelesne mase

KHQ - King's Health Questionnaire

MESA - Medical, Epidemiologic, and Social aspects of Aging

MUCP – maksimalni tlak zatvaranja uretre (prema eng. maximal urethral closure pressure)

NANC - nenadrenergičke nekolinergičke kontrakcije (prema eng. nonadrenergic noncholinergic contractions)

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

PAG – periakveduktalna siva tvar srednjeg mozga

PCM – pontini centar za mikciju

PGI-I – Patient Global Impression of Improvement

POP-Q system - Pelvic Organ Prolapse Quantification system

$Q_{max}$  – maksimalni protok urina

SPIRIT - Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials

SUI – statička urinarna inkontinencija

UDI-6 - Urinary Distress Inventory, Short Form

UI – urinarna inkontinencija

VLPP - Valsava leak point pressure (Vasalvin vršni tlak bijega mokraće)

## 1. UVOD

### 1.1. Funkcionalna anatomija dna zdjelice

Važnost funkcije dna zdjelice kod ljudi očituje se svakodnevno, sprječavanjem inkontinencije urina i prolapsa zdjelčnih organa tijekom aktivnosti koje rezultiraju porastom intraabdominalnog tlaka. S druge strane, evolucijska specifičnost funkcionalne anatomije dna ženske zdjelice je omogućavanje trudnoće i porođaja. Nažalost, za određene žene promjene koje nastaju kao posljedica vaginalnog porođaja kompromitiraju primarnu funkciju dna zdjelice, rezultirajući prolapsom zdjelčnih organa i/ili inkontinencijom mokraće (1). Većina anglosaksonskih autora ove ispade funkcije dna zdjelice skupno imenuje kao disfunkcijske poremećaje zdjelčnog dna (2–4). Disfunkcijski poremećaji dna zdjelice značajno utječu na sve aspekte kvalitete života žena, postaju sve češća indikacija za kirurški zahvat, a obzirom na učestale recidive predstavljaju znatno opterećenje sustava javnog zdravstva (5,6). Dodatan problem predstavlja zasad nedefinirana strategija prevencije disfunkcijskih poremećaja dna zdjelice, kao i stalan porast incidencije u razvijenim državama (7). Radi lakšeg razumijevanja mehanizma nastanka disfunkcijskih poremećaja dna zdjelice važno je poznavati njihove anatomske strukture i međusobne odnose, ali i biomehaničke postulate koji dobivaju sve veće mjesto u tumačenju patogeneze.

#### 1.1.1. Koštani dio zdjelice

Zdjelicu (*pelvis*) prostorno dijelimo na veliku i malu zdjelicu (*pelvis major et minor*), zamišljenom granicom koju nazivamo terminalna linija (*linea terminalis*). Velika zdjelica smještena je između krila obje bočnih kostiju (*os ilium*) i dominantno je ispunjena trbušnim



organima. Mala zdjelica predstavlja uži i donji nastavak velike zdjelice, smješten između donjih dijelova zdjeličnih kostiju, križne (*os sacrum*) i trtične kosti (*os coccygis*). Projekciju terminalne linije od medijalno sprijeda prema lateralno straga čine: *pecten ossis pubis*, *linea arcuata*, sakralni dio linije (*pars sacralis lineae terminalis*) u razini prvog križnog kralješka (S1) te promontorij (*promontorium*). Oblik terminalne linije ovisan je o spolu – kod žena je ta linija zaobljena, šireg promjera i presjekom odgovara obliku stošca. Opisane karakteristike oblika zdjelice ženama omogućavaju ostvarenje reproduktivske funkcije, međutim, širi promjer i izlaz zdjelice predisponira nastanak kasnijeg disfunkcijskog poremećaja dna zdjelice (8).

Koštanu osnovu zdjelice predstavlja zdjelični obruč (*cingulum pelvicum*) kojeg tvore lijeva i desna zdjelična kost (*os coxae*), križna i trtična kost. Zdjelični obruč je uporište donjim udovima i prenosi silu s kralježnice u kostur nogu istodobno pružajući zaštitu zdjeličnim organima i pridruženim velikim krvnim žilama i živcima. Zdjelične kosti straga su spojene s križnom kosti, a sprijeda, u središnjoj liniji spajaju se na preponsku simfizu. Osnovu zdjelične kosti tvore tri kosti: preponska (*os pubis*), sjedna (*os ischii*) i bočna (*os ilium*), a njihova brojna ispupčenja služe kao hvatišta za fascije, ligamente i mišiće. Nakon puberteta dovršen je proces osifikacije koji rezultira mjestom sraštenja svih triju kostiju (*acetabulum*), a ispod nje i medijalno dijelovi zdjelične kosti omeđuju opturatorni otvor (*foramen obturatum*) gdje prolaze opturatorne krvne žile i živac.

### 1.1.2. Zdjelična dijafragma (*diaphragma pelvis*)

Mišići dna male zdjelice zajedno s pripadajućim fascijama zatvaraju donji otvor male zdjelice i združeno oblikuju međicu (*perineum*). Osim spomenute funkcije suprotstavljanja opterećenjima uzrokovanim porastom intraabdominalnog tlaka, međica istodobno ostvaruje prolaz mokraćnoj cijevi, rodnici i rektumu. Tetive mišićja i zdjelične fascije udružene su u

središnjoj ravnini između rodnice i analnog otvora i oblikuju središnje tijelo međice (*corpus perineale*). Ono predstavlja točku ishodišta ili vezanja većine perinealnih mišića (9).

Topografski gledano, međicu dijelimo na veći stražnji dio koji zatvara lateralni i stražnji otvor dna zdjelice – zdjeličnu dijafragmu (*diaphragma pelvis*) i manji prednji dio (*diaphragma urogenitale*) koji zatvara malu zdjelicu ispred medijalnih rubova *mm. levatores ani*, a između donjih grana *os pubis*. Važnost navedenih struktura, a napose mišića, očituje se u sljedećem biomehaničkom scenariju: kada bi ligamenti i fascije unutar male zdjelice bili podvrgnuti kontinuiranoj sili zbog porasta intraabdominalnog tlaka, istegnuli bi se i pritom izgubili suspenzornu funkciju (10). Do tog istežanja ne dolazi jer mišići dna zdjelice (u najvećoj mjeri *m. levator ani*) zatvaraju dno zdjelice i pritom amortiziraju ukupnu silu koja proizlazi iz porasta intraabdominalnog tlaka i težine trbušnih i zdjeličnih organa (11).

Zdjelična dijafragma (*diaphragma pelvis*) mišićna je ploča koju tvore *m. levator ani* (najvećim dijelom), *m. sphincter ani externus* i *m. coccygeus*. Većina istraživanja pokazuju važnost defekta *m. levator ani* u nastanku prolapsa zdjeličnih organa i statičke urinarne inkontinencije (SUI) (12). Više od 50% žena s prolapsom zdjeličnih organa ima predležecu ozljedu levatora, koja rezultira gubitkom snage kontrakcije mišića i većim promjerom procjepa levatora kroz koji prolaze kaudalni dijelovi rodnice, uretra te rektum (*hiatus urogenitalis*) (13). Također postoje dokazi da slaba funkcija *m. levator ani* češće dovodi do recidiva i neuspjeha kirurške korekcije disfunkcijskih poremećaja dna zdjelice (14).

Mišić levator ani predstavlja koso položenu mišićnu ploču s lijeve i desne strane i najvećim dijelom sudjeluje u oblikovanju zdjeličnog dna. Prema polazištu dijelimo ga na tri dijela: *m. puborectalis*, *m. pubococcygeus* (negdje u literaturi *m. pubovisceralis*) i *m. iliococcygeus*. Pubokokcigealni i puborektalni mišići imaju polazište s unutarnje strane stidne kosti, s tim da je polazište pubokokcigealnog mišića smješteno medijalno u odnosu na polazište

puborektalnog mišića. Svaki pubokokcigealni mišić ima tri odvojena, funkcionalna dijela: puboperinealni dio hvata se na središnje tijelo međice (*corpus perineale*), pubovaginalni dio završava sa svojim medijalnim snopovima u stijenci rodnice, dok puboanalni dio svoja vlakna usmjerava prema prostoru između unutarnjeg i vanjskog analnog sfinktera. Puborektalni mišić tvori prednji medijalni i najdonji dio *m. levator ani*. Oba puborektalna mišića oko rektuma tvore omču u razini njegova perinealnog zavoja, kranijalno u odnosu na vanjski analni sfinkter. Lateralni dio mišića levatora ani tvori iliokokcigealni mišić. Njegovo polazište je stražnji dio vezivnog tetivnog luka mišića levatora ani (*arcus tendineus m. levatoris ani*) i zadaća mu je svojim tonusom održavati zdjelične organe u prirodnom položaju time sprječavajući njihov prolaps.

Otvor unutar mišića levatora ani kroz koji prolaze kaudalni dijelovi rodnice, uretra te rektum (i kroz koji se očituje prolaps zdjeličnih organa) nazivamo urogenitalnim procjepom mišića levatora ani (*hiatus urogenitalis*). Prema nekim literaturnim navodima, rektum, iako prolazi kroz urogenitalni procjep, nije uključen u termin *hiatus urogenitalis* zbog izravne insercije mišića levatora ani na rektum (15). Stoga je *hiatus urogenitalis* sprijeda omeđen stidnom kosti, lateralno omeđenje mu je *m. levator ani*, a straga ga omeđuju *corpus perineale* i vanjski analni sfinkter. Zajednička kontrakcija mišića levatora ani zatvara i podiže urogenitalni procjep i na taj način povlači anus i donji dio rektuma prema naprijed i gore, dok rodnicu također povlači naprijed djelujući kao gornji sfinkter vagine suzujući rodnično ušće. Podizanjem hiatusa urogenitalisa, *m. levator ani* sudjeluje u učinku trbušne preše tako što s donje strane podržava trbušne i zdjelične organe. Svi dijelovi koji tvore mišić levator ani stalno su kontrahirani (poput posturalnih mišića) i na taj način održavaju zatvorenim dno zdjelice, rasterećujući endopelvičnu fasciju. Drugi izravni učinci kontrakcije mišića levatora ani je stabilizacija i fiksacija vrata mokraćnog mjehura držeći ga u kranijalnom položaju tijekom mikcije (16). Horizontalno

usmjerena vlakna iliokokcigealnog mišića doprinose sprječavanju nastanka prolapsa zdjeličnih organa (17). Biomehaničke uloge sastavnica mišića levatora ani primarno su determinirane smjerom mišićnih vlakana. Primjerice, kod mišića levatora ani imamo razliku u smjeru mišićnih vlakana od čak 60° (18). Mehanička posljedica takve razlike smjera vlakana očituje se različitim djelovanjem njegove horizontalne, odnosno vertikalne komponente. Pubokokcigealna i puborektalna sastavnica mišića imaju značajno horizontalno usmjerenje vektora sile čime drže *hiatus urogenitalis* zatvorenim i sprječavaju prolaps zdjeličnih organa (19). S druge strane, djelovanje pubokokcigealne sastavnice mišića rezultat je uspravnog vertikalnog vektora sile koji posljedično dovodi do podizanja osnove hiatusa (20). Činjenica da ozljeda mišića levatora ani nakon porođaja zahvaća isključivo pubokokcigealnu sastavnicu važna je u razumijevanju posljedica ozljede levatora i posljedičnog nastanka prolapsa zdjeličnih organa i/ili urinarne inkontinencije (UI) (21).

Normalna funkcija *m. levatora ani* odgovorna je za ravnotežu tlakova u prednjem i stražnjem dijelu vagine. Ozljedom levatora *hiatus urogenitalis* postaje širi, a posljedično vagina biva izložena većoj razlici abdominalnog i atmosferskog tlaka. Ta razlika tlakova prenosi se na kardinalne i sakrouterine ligamente uzrokujući njihovo rastezanje (21). Gubitak utjecaja mišića levatora ani na statiku moguće je kompenzirati funkcijom suspenzornog aparata samo kratko vrijeme, odnosno do gubitka prilagodljivosti kolagenih vlakana. Ovu teoriju podupire rad Songa i suradnika koji pokazuje snažnu korelaciju između smanjenja udjela kolagena tipa III kod premenopauzalnih žena i nastanka SUI (22).

### 1.1.3. Perinealna membrana – urogenitalna dijafragma (*diaphragma urogenitale*)

Ispod zdjelične dijafragme, a ispred prednjeg izlaza zdjelice nalazimo gustu, vezivno-mišićnu trapezoidnu membranu koju zovemo urogenitalna dijafragma (u novijim tekstovima perinealna

membrana). U uspravnome stavu je postavljena ukoso prema gore i unatrag, a sprijeda dopire do *lig. transversum perinei*, a straga spaja obje sjedne kvrge i nastavlja se u zdjeličnu dijafragmu. Obzirom na strukturnu povezanost između perinealne membrane i mišića levatora ani, kontrakcije mišića levatora ani utječu na smještaj i ulogu perinealne membrane. Uloga perinealne membrane je spajanje kaudalnih dijelova mokraćne cijevi, rodnice i perinealnog tijela na ishiopubični ramus. Na taj način ona zatvara urogenitalni hijatus uz pružanje strukturne podrške distalnom dijelu mokraćne cijevi (23).

Termin "urogenitalna dijafragma" polako se napušta obzirom da topografski nije dovoljno dobro određen. Koncept urogenitalne dijafragme podrazumijevao je dubinski poprječni mišić međice (*m. transversus perinei profundus*) između dva sloja fascija što je u velikim histološkim studijama opovrgnuto (24). Također se pod tim pojmom pogrešno podrazumijevalo da se radi o mišićnoj membrani, a ne o gustoj ploči vezivnog tkiva.

Topografski, perinealnu membranu možemo podijeliti na prednju i stražnju regiju. Prednji dio je gusta ploča vezivnog tkiva koja se spaja s čvrstim strukturama zdjelične dijafragme te s uretrovaginalnim sfinkterom distalne uretre i mišićem kompresorom uretre. U prednjem dijelu dolazi i do uspostave kontinuiteta između zdjelične dijafragme i perinealne membrane, preko produžetka tetivnog luka zdjelične fascije (*arcus tendineus fasciae pelvis*). Stražnji dio perinealne membrane podrazumijeva vlaknaste niti koje spajaju lateralnu stijenkicu rodnice, središnje tijelo međice i ishiopubični ramus.

#### 1.1.4. Endopelvična fascija

Endopelvična fascija temeljna je zdjelična ovojnica koja učvršćuje mokraćni mjehur, mokraćnu cijev, rodnicu i maternicu, te uvelike pojačava perinealnu membranu i zdjeličnu dijafragmu. Ona se sastoji od dva dijela: središnji visceralni koji izravno prekriva zdjelične organe

(mokraćni mjehur, dio vrata maternice i rodnice te rektum) i parijetalni koji oblaže mišićje zdjeličnih stijenki, a u području zdjelična dna s dva lista oblaže mišićje međice. Osnova građe endopelvične fascije je trodimenzionalna gusta mreža kolagena, fibroblasta, elastina i glatkomišićnih stanica s uključenim vaskularnim strukturama (25).

Endopelvična fascija predstavlja jedan od najvažnijih elemenata u održavanju adekvatnih anatomskih odnosa organa u maloj zdjelici što se odražava i kroz njenu ulogu zaštite krvnih i limfnih žila te inervacije pripadajućih organa. Osim važnosti pravilne funkcije i anatomskog integriteta endopelvične fascije, važno je i međudjelovanje s mišićima dna zdjelice, prvenstveno s mišićnim grupama koje čine m. levator ani. Kod očuvane ravnoteže endopelvične fascije i mišića dna zdjelice, m. levator ani kontinuirano je povišenog tonusa i time održava pravilan položaj zdjeličnih organa i sprječava razvoj UI kao odgovor na porast intraabdominalnog tlaka, tj. SUI (26).

Nadalje, važno je istaknuti tri razine potpore endopelvičnoj fasciji prema DeLanceyju (13). Prva razina potpore (gornja okomita os) sastoji se od kardinalnih i sakrouterinih ligamenata koji održavaju zdjelične organe vodoravno iznad mišićne ploče levatora i istovremeno omogućuju pokretljivost rodnice držeći je u visini spine ischiadice. Druga razina potpore (vodoravna os od spine ischiadice do stražnje stijenke pubične kosti) sinonim je za paravaginalnu i lateralnu potporu mokraćnog mjehura, gornje dvije trećine rodnice i rektuma. Straga je podržava rektovaginalni septum, a sprijeda pubocervikalna fascija. Treća razina potpore smještena je okomito na urogenitalni trokut i omogućuje okomit položaj mokraćne cijevi, donje trećine rodnice i anusa. Donja trećina rodnice prolazi kroz otvor unutar m. levatora ani i tako tvori gotovo pravi kut s pubocervikalnom fascijom sprijeda i m. puborectalisem straga. Ovakav anatomski odnos omogućava da se mokraćna cijev spušta gotovo pod pravim kutem, što pridonosi mehanizmu kontinencije mokraće.

## 1.2. Fiziologija mikcije

Donji urinarni trakt sastoji se od mokraćnog mjehura, uretre i vanjskog uretralnog sfinktera, koji je integriran u dno zdjelice. Mokraćni mjehur se sastoji od tri različita sloja: adventicijski sloj vezivnog tkiva s vanjske strane, mukozni sloj na strani lumena i glatki mišićni sloj (m. detrusor) koji se nalazi između. Anatomski gledano, mokraćni mjehur može se podijeliti na tri dijela: tijelo (i fundus), trigonum i vrat mjehura. Mišić detruzor fundusa i tijela mjehura često se opisuje kao da se sastoji od tri sloja, s mišićnim vlaknima orijentiranim uzdužno u unutarnjem i vanjskom sloju i cirkularno u srednjem sloju (27). Glatki mišić trigonuma sastoji se od dva sloja. Duboki trigonalni mišić nastavlja se na mišić detruzor tijela. Površinski trigonalni mišić, na strani lumena mjehura, prilično je tanak i sastoji se od mišićnih snopova malog promjera koji su u kontinuitetu s mišićnim snopovima intramuralnog dijela uretera i s glatkim mišićem proksimalnog dijela uretre. Sluznica koja oblaže mokraćni mjehur sastoji se od suburotelnog sloja i urotelnog epitela. Suburotelni sloj sadrži vezivno tkivo, mrežu krvnih žila i glatkih mišićnih stanica, te različitih vrsta stanica koje se trenutno klasificiraju pod pojmom "intersticijske stanice". Urotel ima debljinu do najviše šest staničnih slojeva. Na trigonumu je njegova debljina ograničena na najviše tri sloja. Postoji sve više dokaza koji pokazuju da urotel funkcionira kao mehano- i kemosenzor te da intraluminalni sadržaj može utjecati na skladištenje i oslobađanje urina (28).

Vrat mjehura znatno se razlikuje u muškaraca i žena (29). Glatki mišići u muškom vratu mjehura kružno su usmjereni i čine unutarnji uretralni sfinkter te se spajaju s muskulaturom prostate. Mišićni snopovi u vratu mokraćnog mjehura žene usmjereni su koso ili uzdužno i ne čine morfološki prepoznatljiv sfinkter. Međutim, budući da vrat mokraćnog mjehura kod žena obično ostaje zatvoren sve dok ne dođe do kontrakcija detruzora, on se ponaša kao sfinkter i stoga se naziva i unutarnji sfinkter. Upitan je značaj doprinosa vrata mokraćnog mjehura

ženskoj kontinenciji, jer se smatra da je u mnogih asimptomatskih pacijentica funkcionalno nevažan (30).

Poprečno-prugasta mišićna vlakna koja čine vanjski uretralni sfinkter malih su dimenzija i predstavljaju mišićna vlakna sporog tipa. Posljedično, vanjski uretralni sfinkter sposoban je za kontinuiranu kontrakciju tijekom relativno dugih vremenskih razdoblja i tako doprinosi održavanju kontinencije (31). Medijalni ili periuretralni dijelovi m. levatora ani, najvažnije komponente zdjelice dna, pružaju dodatnu okluzivnu silu na zid uretre. Levator ani sastoji se od stanica većih od onih u vanjskom sfinkteru i ima morfološka obilježja tipičnog voljnog mišića (32). Njegove stanice mješavina su stanica sporog i brzog tipa. Potonji su sposobni odgovoriti na brzo povećanje intraabdominalnog tlaka, primjerice tijekom kašlja. Zdjelice dna u čovjeka sadrži relativno veliku količinu vezivnog tkiva, što je vjerojatno također od značaja za potporu zdjelice organa. Dodatne potporne strukture kod muškaraca i žena su puboprostatični i pubouretralni ligamenti. Ovi ligamenti, koji također sadrže snopove glatkih mišića, pričvršćuju prostatu kod muškaraca, odnosno vrat mokraćnog mjehura i prednju stijenkicu uretre na pubičnu simfizu kod žena. Adekvatna potpora proksimalne uretre iznad razine dna zdjelice neophodna je za dobar prijenos abdominalnog pritiska, tako da se okluzija uretre može održati tijekom aktivnosti koje rezultiraju porastom intraabdominalnog tlaka (33).

Funkcija donjeg urinarnog trakta je privremeno skladištenje kontinuirano rastuće količine urina pod niskim tlakom i njegovo izlučivanje u primjerenim uvjetima. Funkciji rezervoara mokraćnog mjehura pogoduje trajno nizak intravezikalni tlak u širokom rasponu volumena i izlaz iz mokraćnog mjehura koji ostaje čvrsto zatvoren, čak i u uvjetima porasta intraabdominalnog tlaka. Nasuprot tome, tijekom mokrenja, mjehur bi trebao moći razviti trajnu kontrakciju dovoljne snage uz istovremeno smanjen otpor protoku urina u izlaznom dijelu mjehura kako bi se mokrenje rezultiralo izostankom rezidualnog urina (34).



### 1.2.1. Mikcijski ciklus – faza mokrenja

Mikcijski ciklus sastoji se od faze mokrenja i faze punjenja, odnosno zadržavanja mokraće. Mokrenje je složen fiziološki proces koji se obično pokreće dobrovoljno i automatski se nastavlja sve dok se mjehur ne isprazni. Karakterizira ga trajna kontrakcija mišića detruzora i opuštanje vanjskog uretralnog sfinktera. Koordinacija između dviju skupina motoneurona koji inerviraju ova dva mišića (motoneurona detruzora u S2-S4 i somatskih motoneurona u Onufovoj jezgri) odvija se u području blizu lokusa ceruleusa u tegmentumu ponsa integracijom uzlaznih informacija iz parasimpatičkog, simpatičkog i somatskog živčanog sustava (35). U literaturi je ovo koordinirajuće područje poznato i kao Barringtonova jezgra, M regija ili pontini centar za mikciju (PCM) (36). Ono je pod kontrolom nekoliko viših centara, kako na svjesnoj tako i na nesvjesnoj razini. Lokacije tih centara uključuju srednji mozak (periakveduktalna siva tvar, hipotalamus), bazalne ganglije (amigdala), cerebralni korteks (frontalni režanj, cingularni girus, insula), a neki autori smatraju da je uključen i mali mozak (37).

Do početka mokrenja, PCM je inhibiran. Većina autora slaže se da se informacije o stupnju ispunjenosti mjehura šalju od neurona smještenih u lumbosakralnom dijelu kralježnične moždine do periakveduktalne sive tvari srednjeg mozga (PAG) (38). Ovi aferentni signali potječu od mehanoreceptora i receptora istezanja u stijenci mokraćnog mjehura. Novije teorije uključuju i suburotelna živčana aferentna vlakna čija se senzorna i integrativna funkcija u kontroli donjeg urinarnog trakta još istražuje (39). PAG, kojeg vjerojatno kontrolira hipotalamus, aktivira PCM kada se mokrenje smatra prikladnim. To rezultira i ekscitacijom motoneurona detruzora u S2-S4 i, putem ekscitacije inhibicijskih interneurona, inhibicijom motoneurona u Onufovoj jezgri (40). Obzirom na navedeno, mokrenje smatramo spinobulbospinalnim refleksom.

Skupinu motoneurona u sakralnom dijelu kralježnične moždine koja inervira mišić detruzor tradicionalno nazivamo sakralnim centrom mikcije (41). Budući da ovaj centar ne koordinira mokrenje na način na koji to radi PCM, potrebna su dodatna istraživanja koja bi ispitala njegovu važnost. Međutim, vjerojatno je da potpuno pražnjenje mokraćnog mjehura uvelike ovisi o živčanoj interakciji na razini sakruma i perifernih ganglija (42).

Normalna kontrakcija mokraćnog mjehura kod ljudi uglavnom je posredovana stimulacijom muskarinskih receptora smještenih u detruzoru. Kontrakcija izoliranog mišića detruzora kao odgovor na električnu živčanu stimulaciju nakon prethodnog tretmana atropinom dokazana je kod većine životinjskih vrsta, ali čini se da je od malog značaja za normalan ljudski mišić detruzora (43). Međutim, nenadrenergičke nekolinergičke kontrakcije (NANC) zabilježene su u normalnom ljudskom detruzoru i mogu biti uzrokovane adenozin trifosfatom (ATP) (44). Značajan stupanj ovakvih kontrakcija može postojati u morfološki i/ili funkcionalno promijenjenim mjehurima, a zabilježeno je da se javljaju u hipertrofičnim mjehurima, intersticijskom cistitisu, neurogenim mjehurima i u mjehuru starijih osoba (45). Važnost komponente NANC-a za kontrakciju detruzora *in vivo*, u normalnom stanju i kod različitih poremećaja mokrenja tek treba utvrditi.

Istraživanja temeljena na molekularnom kloniranju otkrila su pet različitih gena za muskarinske acetilkolinske receptore kod štakora i ljudi, a sada je općenito prihvaćeno da pet podtipova receptora odgovara tim genskim produktima (receptori M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>) (46). Glatki mišić detruzora sadrži muskarinske receptore podtipova M<sub>2</sub> (2/3 ukupne površine) i M<sub>3</sub> (1/3 ukupne površine) (47). Općenito se smatra da su M<sub>3</sub> receptori odgovorni za normalnu mikciju tako što potiču kontrakciju detruzora, dok je uloga M<sub>2</sub> receptora i dalje nejasna (47). Neki autori smatraju da aktivacija M<sub>2</sub> receptora inhibira relaksaciju izazvanu simpatičkim sustavom, a u određenim patološkim stanjima, M<sub>2</sub> receptori mogu pridonijeti kontrakciji mokraćnog mjehura (48).

Funkcije muskarinskih receptora u mokraćnom mjehuru mogu biti promijenjene u različitim poremećajima, kao što su opstruktivski ili neurološki poremećaji. Međutim, ostaje nejasno što te promjene znače u smislu promjena u funkciji detruzora.

### 1.2.2. Mikcijski ciklus – faza punjenja

Intravezikalni tlak ili, točnije, njegova komponenta uzrokovana aktivnošću mišića detruzora, tzv. tlak detruzora, normalno ostaje nizak tijekom faze punjenja mikcijskog ciklusa. Tijekom faze punjenja mjehur se rasteže, zadržavajući niski intravezikalni tlak, do najviše 15 cm H<sub>2</sub>O, uz maksimalni normalni cistometrijski kapacitet koji iznosi od 400 do 600 mL urina (49). To nije samo zbog pasivnih svojstava stijenke mokraćnog mjehura, već uključuje i neurološke mehanizme na nekoliko razina. Cerebralna inhibicija PCM-a vjerojatno je glavni faktor (50). Spinalni mehanizmi uključuju povratnu inhibiciju motoneurona detruzora u S2-S4 interneuronima, djelovanje filtera parasimpatičkih ganglija (što znači da se impulsi ne prenose kada je preganglijska aktivnost niska) i povećanu simpatičku aktivnost koja inhibira prijenos u parasimpatičkim ganglijima (51). Simpatičku inhibiciju provocira aferentna aktivnost u zdjeličnim i pudendalnim živcima, koja potječe iz senzornih aferentnih vlakana kao što je gore opisano. Postoje dokazi da uloga simpatičkog živčanog sustava nije ograničena na lokalne spinalne reflekse, već uključuje i središnje putove – uočena je aktivacija inzularnog korteksa tijekom punjenja mjehura kod ispitanika kojima nije bilo dopušteno mokriti (51). Otprije je poznato da je aktivacija desnog inzularnog korteksa povezana s povišenim tonusom simpatikusa (52). Međutim, i dalje su prisutne kontroverze glede važnosti simpatičkog sustava. Kontinencija se održava na vratu mokraćnog mjehura, ali je neuralna kontrola vrata mokraćnog mjehura slabo poznata. Moguće je da je pasivna okluzija vrata mjehura, koja je posljedica okolnog kolagena i elastičnog tkiva te njegove mišićne i ligamentarne suspenzije, važnija u

ovoj fazi mikcijskog ciklusa (53). Neadekvatna funkcija vrata mokraćnog mjehura ne mora nužno dovesti do inkontinencije zbog okluzije distalnog uretralnog sfinktera. Presudnu ulogu u ovoj okluziji vjerojatno ima takozvana L regija, područje koje se nalazi ventrolateralno od PCM-a (54). Neuronima iz ove regije projiciraju se obostrano na Onufovu jezgru i električna stimulacija ovog područja izaziva kontrakciju dna zdjelice i povećanje uretralnog tlaka. Budući da se L regija pokazala posebno aktivnom kod ispitanika koji su pokušali mokriti, ali, vjerojatno zbog emocionalnih razloga, to nisu mogli učiniti, može se pretpostaviti da aferentna vlakna ove regije potječu iz struktura povezanih s limbičkim sustavom (55).

### 1.3. Mehanizmi održavanja kontinentnosti

Kontinenciju mokraće definiramo kao sposobnost zadržavanja mokraće u mokraćnom mjehuru između voljnih epizoda mikcije. Kontinencija će biti održana samo ako su održani mehanizmi koji uzrokuju da intrauretralni tlak zatvaranja premašuje intravezikalni tlak, i to u mirovanju i tijekom razdoblja povišenog intraabdominalnog tlaka. Kao i kod mikcijskog ciklusa, kontrola mehanizama kontinencije integrira središnje, neuralne i periferne čimbenike. Drugim riječima, uspješna koordinacija središnjih i perifernih čimbenika dovodi do pravilnog zatvaranja mokraćne cijevi neovisno o vanjskim uvjetima. Središnji čimbenici u mehanizmu održavanja kontinentnosti idealno rezultiraju ravnotežom između simpatikusa i parasimpatikusa koja se postiže funkcijama za koje su odgovorni već opisani centri koji sudjeluju u mikcijskom ciklusu – PCM, PAG, cerebralni korteks, lumbosakralni dio kralježnične moždine. Periferni čimbenici u mehanizmu održavanja kontinentnosti uključuju mokraćni mjehur, uretru, suspenzorni aparat, mišiće i fascije dna zdjelice – njih smatramo efektorima na koje djeluju središnji impulsi te hormonalne i dobne promjene (56).

Jedna od najpoznatijih teorija koja slikovito opisuje mehanizam održavanja kontinencije je DeLanceyeva "hammock" hipoteza, čija osnova je identifikacija struktura koje stvaraju potporu (eng. *hammock*) ispod uretre i vrata mokraćnog mjehura (57). Anatomski gledano, ključne strukture u potpori uretre i vrata mjehura su m. levator ani, pubouretralni ligament te endopelvična fascija (zajedno sa svojim hvatištima za zidove zdjelice i uretru). Slabost mišića, puknuće fascije ili kombinacija oba navedena elementa dovodi do manjkavosti potpornog mehanizma što rezultira hiperomobilnošću uretre i vrata mokraćnog mjehura (29,33,57). Ovisno o težini defekta, vrat mokraćnog mjehura postaje destabiliziran i spušten, a to dovodi do gubitka pozitivnog gradijenta tlaka između mokraćnog mjehura i unutarnjeg ušća uretre. Rezultat ovih promjena gradira od otvaranja ušća kod iznenadnog porasta intraabdominalnog tlaka do stalno otvorenog unutarnjeg ušća uretre što se klinički manifestira kao UI. Novija istraživanja pokazala su da neke žene mogu ostati kontinentne usprkos opisanom slijedu događaja koji rezultiraju gubitkom uretralne potpore – time se ističe važnost unutarnjih čimbenika mehanizma održavanja kontinencije, prvenstveno submukozni venski pleksus uretre koji doprinosi koaptacijskim mehanizmima uretralne sluznice. Istaknuta je i važnost poprečnoprugastih i glatkih mišića stijenke uretre kod žena koje su ostale kontinentne usprkos uretralnoj hiperomobilnosti (58,59).

Biomehanička istraživanja promatrala su razliku u distribuciji sila u slučajevima kada je proksimalna uretra ispod zdjelične dijafragme i kada je ona intraabdominalno pozicionirana (33). Prve spoznaje rezultirale su konceptom koji naglašava važnost anatomske pozicije proksimalnog dijela uretre u etiologiji SUI-a (60). Kasnija istraživanja pobijaju ovu teoriju tako što je ustanovljen velik postotak žena koje su ostale kontinentne usprkos descenzusu uretre i vrata mokraćnog mjehura (61).

Integralna teorija Petrosa i Ulmstena početkom 90ih godina prošlog stoljeća dala je velik doprinos razumijevanju anatomske i funkcionalne osnove inkontinencije urina u žena (62). Njihova teorija uključuje međudjelovanje velikog broja različitih čimbenika: anatomske defekti (ponajviše ističu mlohavost rodnice), hormonska neravnoteža (hipoestrogeno stanje), utjecaj dobi i ijtrogeno nastalih ožiljaka, npr. kod zdjelice radioterapije i brahiterapije (63). Nadalje, Petros i Ulmsten su u sklopu integralne teorije postavili zanimljivu biomehaničku hipotezu kojom su promijenili dotadašnja shvaćanja o nastanku inkontinencije koja su isticala proksimalni dio uretre i vrat mokraćnog mjehura kao kritične točke zapornog mehanizma (63). Njihova teorija ističe važnost potpore pubouretralnog ligamenta i prednje vaginalne stijenke u razini srednje trećine uretre, koju su nazvali zonom kritičnog elasticiteta, temeljenoj na ravnoteži dviju rezultanti svih vektora koji opisuju sile mišićno-vezivnih dijelova dna zdjelice (64). Integralnu teoriju možemo objasniti na jednom kliničkom primjeru. Kod žena liječenih brahiterapijom postoji velika vjerojatnost ekstenzivnog ožiljkavanja prednje vaginalne stijenke, što uzrokuje gubitak njene elastičnosti. To stanje rezultira prevladavanjem jačih stražnjih vektora (odnosno sila), posljedično slabi pubouretralni ligament i skraćuje se vaginalna stijenka ispod zone kritičnog elasticiteta (tj. ispod srednje trećine uretre) te uretra ostaje otvorena. Integralna teorija kasnije je postala osnova za uvođenje i razvoj modernih sling metoda u liječenju UI-a koje su temeljene na potpori srednje trećine uretre i pubouretralnog ligamenta. Može se reći da su mehanizmi održavanja kontinencije složeni, ali da se najbolje mogu obuhvatiti značajkama integralne teorije Petrosa i Ulmstena i DeLanceyev "hammock" hipoteze. Usprkos navedenim teorijama, etiologija UI ostaje i dalje nepotpuno razjašnjena.

#### 1.4. Epidemiologija urinarne inkontinencije

Urinarna inkontinencija vrlo je rašireno stanje s značajnim utjecajem na dobrobit i kvalitetu života, a ujedno predstavlja i veliki javnozdravstveni i ekonomski problem. Populacijska istraživanja pokazala su da je UI češća kod žena nego muškaraca i da približno 10% svih žena pati od UI (65). Stopa prevalencije UI među ženama uvelike varira u različitim istraživanjima zbog nedostatka konsenzusa oko definicije stanja, heterogenosti istraživanih populacija i nejednolikog uzorkovanja. Zbog toga je Međunarodno društvo za kontinenciju (ICS, prema eng. International Continence Society) definiralo UI kao svako nevoljno, nenamjerno otjecanje urina (66). Neki su autori odlučili ograničiti prevalenciju na način da definiraju učestalost pojave otjecanja urina, stoga je jasno zašto postoje proturječni podaci i visok raspon prevalencije, čime se zapravo podcjenjuje ovo stanje. Drugi veliki problem u proučavanju UI je činjenica da ovo stanje obuhvaća širok spektar simptoma i znakova, da ono može biti prolazno i da se može pojaviti i kod mladih žena iako je nedvojbeno da prevalencija UI raste s dobi (67). Konačno, postoji i određen udio žena koje primjećuju simptome inkontinencije ali ih ne prijavljuju svome liječniku.

Prevalencija UI-a definira se kao vjerojatnost inkontinencije unutar definirane skupine stanovništva tijekom određenog razdoblja. Tijekom 80ih godina prošlog stoljeća, Diokno i suradnici napravili su prvo sveobuhvatno epidemiološko istraživanje inkontinencije u svijetu kojim su pokazali da prevalencija inkontinencije među ženama starijima od 60 godina, a da pritom nisu institucionalizirane, iznosi 38% (68). Analiza podataka jednog većeg presječnog istraživanja pokazala je da svaka treća žena u dobi između 62 do 87 godina ima barem jednom mjesečno epizodu UI, dok njih 7% ima udružene simptome i znakove urinarne i fekalne inkontinencije (69). Prevalencija UI-a u domovima za starije i nemoćne još je veća. Offermans

i suradnici sumirali su rezultate 16 istraživanja i dobili medijan prevalencije od 58% u populaciji štićenika domova (70).

U preglednom radu Milsoma i suradnika prikazani su rezultati populacijskih studija iz brojnih europskih zemalja (65). Prikazan je velik raspon stope prevalencije UI-a (od 5% do 70%), pri čemu većina uključenih istraživanja navodi prevalenciju bilo koje vrste UI u rasponu od 25% do 45%. Distribuciju prevalencije UI-a ovisno o dobi prikazuje rad Thomasa i suradnika u kojem je pokazana gotovo nikakva promjena u ukupnoj stopi u žena do 35 godina (do 5%) (71). Međutim, u dobnoj skupini 35-44 godine stopa prevalencije raste na približno 10%, a novi trend porasta prevalencije uočen je kod žena starijih od 75 godina (oko 16%). Norveško istraživanje pokazalo je izmijenjen trend rasta stope prevalencije. Naime, najveća prevalencija uočena je kod žena u perimenopauzalnoj dobi, što implicira da je veći udio ispitivanih žena bolovao od SUI (72). Tablica 1 prikazuje približnu dobnu distribuciju prevalencije UI-a u žena.

Tablica 1. Prevalencija urinarne inkontinencije po dobnim skupinama [prema podacima iz (70)]

| Dobna skupina (godine) | Ukupna prevalencija urinarne inkontinencije (%) |
|------------------------|---|
| 15-24                  | 15.9  |
| 25-34                  | 25.5  |
| 35-44                  | 30.9  |
| 45-54                  | 32.9  |
| 55-64                  | 30.5  |
| 65-74                  | 22.4  |
| 75-84                  | 29.6  |
| >85                    | 32.4  |



Uvjeti i organiziranost javnozdravstvenog sustava u Kraljevini Švedskoj (integrirani registri osiguranika, sučelja koja omogućavaju stalno ažuriranje podataka, kvalitetno implementirani algoritmi) izuzetno su povoljni za provedbu epidemioloških, longitudinalnih istraživanja. Takav je slučaj i u istraživanju prevalencije i rizičnih čimbenika nastanka UI. Dobro je usporediti rezultate dvaju neovisnih švedskih istraživanja UI-a kod žena (73,74). U oba istraživanja, prevalencija je bila ograničena na žene koje su imale nevoljno otjecanje urina barem jednom tjedno, dakle kriterij je bio ujednačen. Jedno je istraživanje provedeno na populaciji žena u urbanom području (74), a drugo na populaciji žena u ruralnom području (73). Zanimljivo je da postoje velike sličnosti između rezultata navedenih istraživanja, s linearnim porastom prevalencije UI-a koji se nastavlja tijekom perimenopauzalnih godina. Nasuprot tome, Milsomovo istraživanje nije dokazalo povećanje prevalencije UI-a u dobnom intervalu od 46 do 56 godina (prevalencija je stalna i iznosi oko 12%) što implicira da menopauzalni status ne bi trebao biti čimbenik koji bi utjecao na stopu prevalencije UI (75). Nakon evaluacije dostupne literature, "IV. međunarodno savjetovanje o inkontinenciji" dolazi do zaključka da menopauza nije rizični čimbenik nastanka UI (66). Međutim, to nije nužno sinonim za činjenicu da smanjenje cirkulirajućih estrogena nije povezano s povećanjem prevalencije UI kod žena koje su ušle u menopauzu.

Čimbenici rizika za nastanak UI dosad opisani u literaturi prikazani su u Tablici 2. Utjecaj različitih čimbenika na stopu prevalencije UI prikazan je u istraživanju na populaciji žena u dobi od 46 do 86 godina putem upitnika samoprocjene (75). Dob, paritet i prethodna histerektomija korelirali su s prevalencijom UI, koja se linearno povećala s 12.1% u žena u dobi od 46 godina na 24.6% u žena u dobi od 86 godina (75). Prevalencija UI bila je veća u žena koje su rađale nego u onih koje nisu, a stopa prevalencija rasla je s povećanjem broja rođene djece. Također, stopa prevalencije UI-a bila je viša u žena koje su bile podvrgnute zahvatu

histerektomije. Na ukupnu prevalenciju UI-a nije utjecalo trajanje prethodne uporabe oralnih kontraceptiva kao ni menopauzalni status. Nekoliko istraživanja naglašava komponentu pozitivne obiteljske anamneze kao mogućeg prediktora nastanka UI (76–78). Takva istraživanja utvrdila su gotovo trostruko veću prevalenciju SUI-a kod članova obitelji. Ovu činjenicu podupire i veliko epidemiološko istraživanje u Norveškoj gdje je uočeno da kćeri majki s UI imaju značajno povećani rizik za sve moguće oblike UI (79).

Tablica 2. Čimbenici rizika za nastanak urinarne inkontinencije.

|   |
|---|
| starija dob   |
| ženski spol   |
| pušenje   |
| kronični bronhitis, astma   |
| debljina  |
| trudnoća, paritet   |
| vaginalni porod   |
| defekt sinteze kolagena   |
| prethodna histerektomija  |
| demencija, Parkinsonova bolest, prethodni cerebrovaskularni inzult        |
| pojačana fizička aktivnost, teški fizički poslovi                         |
| učestale epizode konstipacije   |
| korištenje određenih lijekova (diuretici, alfa-adrenergički blokatori...) |

Mnogobrojna istraživanja procijenila su utjecaj trudnoće, a posebno vaginalnog poroda, na rizik za razvoj UI-a (80–83). Smatra se da je prevalencija UI kod žena generativne dobi koje nisu

rađale od 10 do 15% (75). Čini se da je trudnoća *per se*, neovisno o tome da li je dovršena vaginalno ili carskim rezom, čimbenik rizika za nastanak poslijeporođajne UI, osobito ako su postojale epizode UI tijekom prvog trimestra trudnoće (80). Tijekom trudnoće, prevalencija UI-a raste s gestacijskom dobi, tako da više od polovice svih trudnica navodi nevoljno otjecanje urina tijekom trećeg trimestra trudnoće (80). Tijekom trudnoće predominantno raste učestalost statičke i mješovite inkontinencije u odnosu na razdoblje prije trudnoće, dok je stopa urgentne inkontinencije nepromijenjena (80). U prva tri poslijeporođajna mjeseca, svaka treća žena navodi epizode SUI-a, međutim smatra se da je to dio normalnog poslijeporođajnog procesa koji će se normalizirati posebno u slučaju nekomplikiranog tijeka trudnoće i poroda (80). Međutim, nekoliko longitudinalnih istraživanja pokazuje da je poslijeporođajna UI čimbenik rizika za kasniji razvoj statičke i mješovite inkontinencije tijekom duljih razdoblja praćenja (medijan oko 6 godina) (84). Većina istraživanja naglašava važnost pariteta u kasnijem nastanku UI, dok neka presječna i longitudinalna istraživanja naglašavaju protektivni učinak carskog reza u nastanku UI (84). Sve više istraživanja podupire tezu da povišeni indeks tjelesne mase (ITM) predisponira nastanku statičke i mješovite urinarne inkontinencije (85).

Zanimljivi su rezultati istraživanja prevalencije UI kod različitih rasnih skupina (86–88). Niže stope statičke i mješovite inkontinencije prisutne su kod Afroamerikanki u odnosu na bjelkinje (86). Nadalje, pokazano je da pripadnice latinoameričke populacije imaju gotovo identičnu pojavnost SUI-a u odnosu na bjelkinje, dok su Afroamerikanke imale više stope prevalencije prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura u odnosu na žene drugih rasa (88). Također je utvrđeno da Afroamerikanke imaju statistički značajno manji maksimalni cistometrijski kapacitet i veći maksimalni tlak zatvaranja uretre (MUCP, eng. *maximal urethral closure pressure*) u usporedbi s bjelkinjama (86). Navedene tvrdnje potvrđuje istraživanje Fennera i suradnika koji su promatrali stope inkontinencije u Afroamerikanki i bjelkinja u jugoistočnom

dijelu savezne države Michigan (89). Uočene su gore navedene rasne razlike u prevalenciji, vrsti inkontinencije i količini gubitka urina, ali nisu utvrđene razlike u rizičnim čimbenicima za UI.

### 1.5. Klinička podjela urinarne inkontinencije

Međunarodno uroginekološko društvo (IUGA) u suradnji s Međunarodnim društvom za kontinenciju (ICS) predstavili su 2010. godine terminološki priručnik disfunkcijskih poremećaja dna zdjelice (90). Time je proširena jednostavna klinička klasifikacija koja je UI dijelila na tri tipa: SUI, urgentnu i mješovitu UI. U Tablici 3 prikazani su tipovi UI uz pripadajuće definicije prema konsenzusu IUGA-e i ICS-a koji su do danas ostali nepromijenjeni.

Tablica 3. Tipovi urinarne inkontinencije (prema podacima iz [90])

|  |
|--|
| <b>kronična urinarna retencija</b> – nenamjerno otjecanje urina udruženo s neadekvatnim pražnjenjem mjehura (prisutan izražen volumen rezidualnog urina)   |
| <b>koitalna urinarna inkontinencija</b> – nenamjerno otjecanje urina tijekom koitusa   |
| <b>kontinuirana urinarna inkontinencija</b> – kontinuirano nenamjerno otjecanje urina  |
| <b>ekstrauretralna urinarna inkontinencija</b> – nenamjerno otjecanje urina koje ne uključuje prolazak kroz uretralni meatus (npr. kod ektopičnog uretera, vezikovaginalnih, uretrovaginalnih ili ureterovaginalnih fistula) |
| <b>funkcionalna urinarna inkontinencija</b> – nenamjerno otjecanje urina zbog kognitivnih ili drugih funkcionalnih defekata gdje je donji urinarni trakt intaktan  |

|   |
|---|
| <b>miješana urinarna inkontinencija</b> – nenamjerno otjecanje urina povezano s urgencijom i s aktivnostima koje uzrokuju porast intraabdominalnog tlaka  |
| <b>neosjetljiva urinarna inkontinencija</b> – nenamjerno otjecanje urina kojeg pacijentica nije svjesna   |
| <b>noćna enureza</b> – nenamjerno otjecanje urina koje se javlja tijekom spavanja   |
| <b>okultna statička urinarna inkontinencija</b> – statička urinarna inkontinencija koja se klinički manifestira nakon kirurškog liječenja prolapsa zdjeličnih organa  |
| <b>posturalna urinarna inkontinencija</b> – nenamjerno otjecanje urina udruženo s promjenom položaja (npr. prilikom ustajanja)  |
| <b>sindrom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura</b> – urgencija, tipično udružena s nokturijom i učestalim mokrenjem, s ili bez urgentne urinarne inkontinencije, a u odsutnosti dokazane infekcije ili druge očigledne patologije koja bi mogla rezultirati istim simptomima |
| <b>statička urinarna inkontinencija</b> – nenamjerno otjecanje urina koje se javlja tijekom fizičke aktivnosti, kašljanja ili smijanja, odnosno aktivnosti koja dovodi do porasta intraabdominalnog tlaka   |
| <b>urgentna urinarna inkontinencija</b> – nenamjerno otjecanje urina udruženo s osjećajem hitnosti (urgencije) ili iznenadnom, uvjerljivom željom za mokrenjem koju je teško odgoditi   |

Obzirom na patofiziološke odrednice SUI-a, jasno je da definicija iz 2010. godine nije u potpunosti točna. Iako se klinički žene sa SUI-em mogu podijeliti na one s hipermobilnom uretrom i na one s intrinzičnom deficijencijom sfinktera, priroda strukture i funkcije uretre toliko je široka da može poprimiti bilo koji oblik između visoko smještene i mobilne uretre s dobrom intrinzičnom funkcijom do gotovo nepomične uretre sa slabom intrinzičnom funkcijom.

Stoga je zanimljiv prijedlog Blaivasa (91), čija je podjela SUI-a temeljena na kliničkoj procjeni nekoliko odrednica:

- tip 0: tipična anamneza SUI-a, ali inkontinenciju nije moguće potvrditi kliničkim pregledom. Vrat mjehura i uretre descendiraju tijekom kašlja ili naprezanja, uretra je otvorena, ali nema otjecanja urina. MUCP je normalan. Kod ove vrste inkontinencije pacijentica vjerojatno može spriječiti otjecanje urina trenutnom kompresijom vanjskog uretralnog sfinktera
- tip I: prisutan je minimalan descensus vrata mjehura i uretre tijekom naprezanja s vidljivim istjecanjem urina. MUCP je normalan. Nema prisutne cistokele.
- tip II: kliničkim pregledom evidentno je otjecanje urina tijekom naprezanja uz vidljivu cistouretrokelu. MUCP je normalan.
- tip III: vrat mjehura otvoren je tijekom punjenja mjehura bez popratne kontrakcije detruzora. Evidentno je otjecanje urina čak i bez popratnog naprezanja ili uz minimalan napor. MUCP je vrlo nizak.

Postoji i klasifikacija SUI-a temeljena na nalazima videourodinamike koja je prikazana u Tablici 4 (92). Ukratko, odrednice ove klasifikacije uključuju: hipermobilnost proksimalne uretre s gubitkom njene intraabdominalne pozicije tijekom naprezanja (povezanost s promjenama u vezikouretralnom kutu), fiksacija stražnje uretre i gubitak efektivne duljine uretre (92).

Tablica 4. Klasifikacija statičke urinarne inkontinencije prema parametrima videourodinamike [prema podacima iz (93)].

| Tip | Nalaz u mirovanju                           | Nalaz prilikom naprezanja   |
|-----|---|---|
| 0   | Ravna baza mjehura iznad<br>pubične simfize | Rotacijski descensus uretre i<br>baze mokraćnog mjehura,<br>bez otjecanja urina   |
| I   | Ravna baza mjehura iznad<br>pubične simfize | Descensus baze mjehura,<br>vrat mokraćnog mjehura i<br>uretra otvoreni uz otjecanje<br>urina                                      |
| IIA | Ravna baza mjehura iznad<br>pubične simfize | Naznačen descensus i<br>rotacija mjehura i uretre<br>ispod pubične simfize, uretra<br>široko otvorena uz otjecanje<br>urina       |
| IIB | Ravna baza mjehura iznad<br>pubične simfize | Teži descensus i rotacija<br>mjehura i uretre ispod<br>pubične simfize, uretra se<br>široko otvara uz prisutno<br>otjecanje urina |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| III | Baza mjehura iznad simfize,<br>otvoren vrat mokraćnog<br>mjehura i uretra | Baza mjehura iznad simfize,<br>otvoren vrat mokraćnog<br>mjehura i uretra |
|-----|---|---|

SUI možemo klasificirati i prema nalazima urodinamske obrade, točnije uz pomoć dva objektivna parametra. Profilometrijom uretre dobivamo informacije o maksimalnom uretralnom tlaku, MUCP-u i funkcijskoj duljini uretre, odnosno sfinkterskog segmenta (94). Informacije možemo interpretirati u stanju mirovanja i tijekom naprezanja. Dugo je vrijednost MUCP-a predstavljala referentnu točku u odabiru liječenja SUI-a, pri čemu je vrijednost viša od 20 cmH<sub>2</sub>O ukazivala na težu kliničku sliku (94). Danas je uloga vrijednosti MUCP-a u predviđanju ishoda nakon *slings* operacije diskutabilna, ponajviše zbog neujednačenih rezultata istraživanja praćenja ishoda (95). Danas je profilometrija uretre rijetko korištena metoda u dijagnostičkim algoritmima zbog relativno niske osjetljivosti i previsoke cijene i invazivnosti, stoga je MUCP kao parametar u odabiru liječenja napušten.

Valsalvin vršni tlak bijega mokraće (VLPP, od eng. *Valsava leak point pressure*) je intravezikalni tlak pri kojem dolazi do otjecanja urina zbog povećanja intraabdominalnog tlaka u odsutnosti kontrakcije detruzora (96). Vrijednosti VLPP-a možemo procijeniti tijekom cistometrije, pri čemu se intrinzična deficijencija sfinktera pripisuje ženama s kliničkom slikom SUI-a i vrijednostima VLPP-a ispod 60 cmH<sub>2</sub>O, dok je SUI zbog uretralne hipermobilnosti povezan s vrijednostima VLPP-a iznad 90 cmH<sub>2</sub>O (97–99). Ovaj parametar zahtijeva veći broj validacijskih kliničkih istraživanja kako bi dobio pozornost u rutinskom kliničkom radu.

Recentna istraživanja proučavaju mogućnosti ultrazvuka u određivanju težine kliničke slike i praćenju pacijentica sa SUI. Iako formalno nema dostupne klasifikacije težine SUI na osnovu



ultrazvučnih parametara, ultrazvuk može biti koristan u dobivanju sljedećih informacija (100–103):

- descensus, pokretljivost i otvaranje vrata mokraćnog mjehura
- položaj vrata mokraćnog mjehura tijekom kontrakcije mišića dna zdjelice
- retrovezikalni kut (kut između proksimalne uretre i trigonuma mjehura)
- rotacija uretre (rotacija proksimalne uretre prilikom Valsalvinog manevra)
- gama-kut (kut između inferioposteriornog ruba simfize i vrata mjehura, mjereno tijekom naprezanja i u mirovanju)
- znak uretralnog lijevka (otvaranje proksimalne trećine uretre tijekom Valsalvinog manevra)
- gubitak urina (potpuno otvaranje uretre tijekom Valsalvinog manevra)

Neke od ovih odrednica jednostavno se mogu procijeniti i pratiti ultrazvučno. U ovom trenutku ne postoje smjernice koje bi preporučile rutinsko praćenje ultrazvukom, međutim, obzirom na neinvazivnost, cijenu i reproducibilnost, samo je pitanje vremena kada će se inicijalna procjena težine kliničke slike i praćenje pacijentica temeljiti na ultrazvuku.

## 1.6. Patofiziologija statičke urinarne inkontinencije

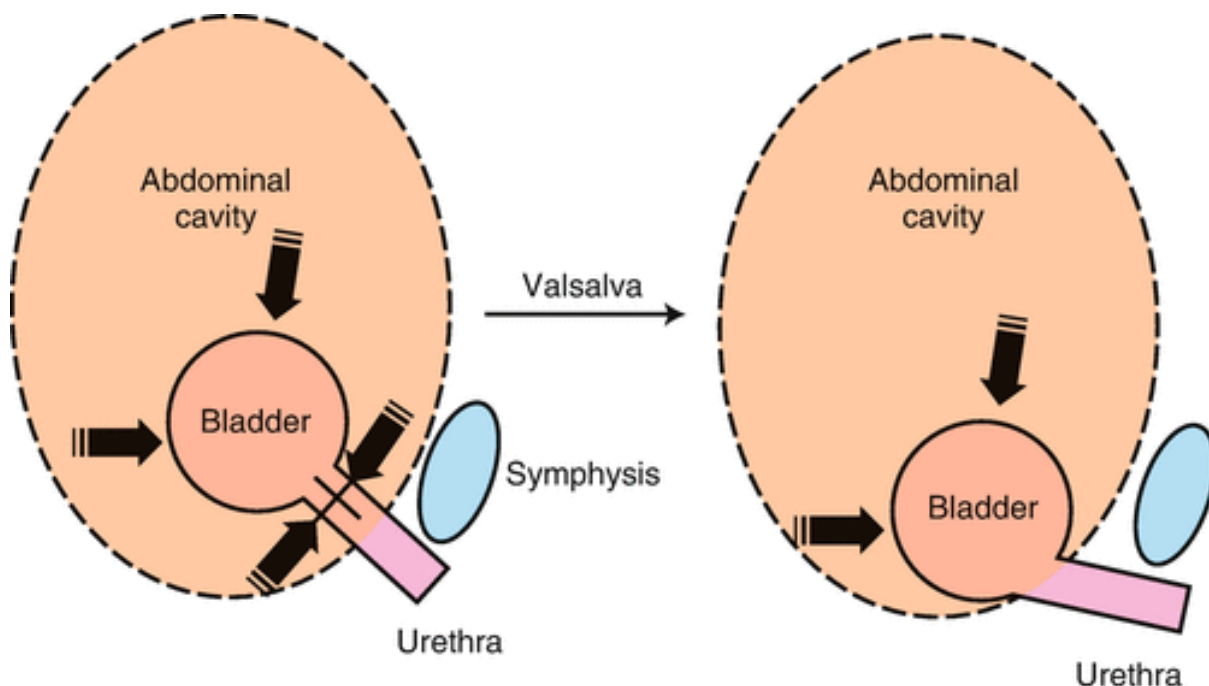
Tijekom prošlog stoljeća, brojni istraživači predložili su patofiziološke teorije nastanka SUI kod žena. Predložene teorije temeljene su na tadašnjem razumijevanju fiziologije kontinencije, kliničkim opažanjima i publiciranim istraživanjima. Obzirom na važnost, očitovanu u kliničkoj primjeni kroz povijest, ističu se četiri teorije koje objašnjavaju patofiziologiju SUI-a:

- 1) Promjene vezikouretralne osovine
- 2) DeLanceyeva "hammock" hipoteza (teorija viseće mreže)
- 3) Intrinzična deficijencija sfinktera
- 4) Integralna teorija

### 1.6.1. Promjene vezikouretralne osovine

Prvotne teorije o nastanku SUI bile su usredotočene na nedostatak fizičke kompresije i promjenu položaja uretre. Početkom 20. stoljeća, Howard Kelly objavio je kiruršku tehniku za liječenje "osebujnog oblika inkontinencije urina kod žena koja ili slijedi nakon poroda ili se javlja oko srednje dobi, a nije povezana s nikakvim vidljivim oštećenjima urinarnog trakta" (104). Kelly je otkrio da mnoge od tih žena imaju zjapeći otvor unutarnjeg sfinktera koji se sporo zatvara. Kako bi ispravio navedeni nedostatak, Kelly je kirurški jednostavno zašio oštećena tkiva na vratu mokraćnog mjehura (105). Prema tome, Kelly je vjerovao da je SUI uzrokovana otvorenim vratom mokraćnog mjehura. Nekoliko godina kasnije, Bonney je predložio teoriju u kojoj je naglasio da je SUI rezultat gubitka normalne potpore i položaja uretre, odnosno da inkontinencija na neki način ovisi o "iznenadnom i nenormalnom pomaku uretre i vezikouretralnog spoja odmah iza pubične simfize" (106). Bonneyevu teoriju popularizirao je švedski ginekolog Enhorning, početkom 1960ih (107). On je proučavao i uspoređivao tlakove uretre i mokraćnog mjehura kod inkontinentnih žena i zdravih kontrola. Na temelju svojih istraživanja zaključio je da za uretralnu kompetentnost uretra mora biti

smještena iznad dna zdjelice tako da se tlak prenesen na mokraćni mjehur jednako prenosi na uretru, uzrokujući kompenzacijsko povećanje pritiska zatvaranja, čime je istaknuta važnost vezikouretralnog kuta i njegove promjene u nastanku SUI (Slika 1) (108).

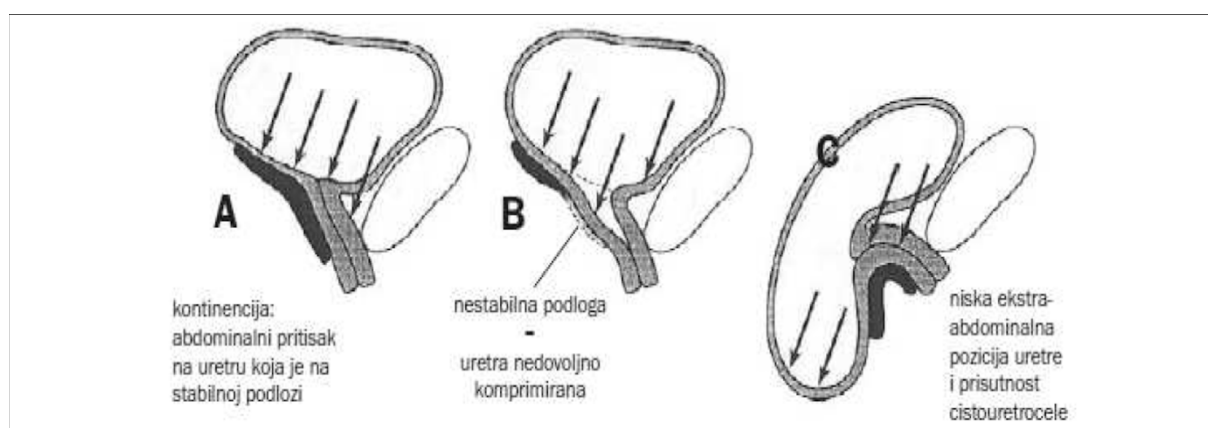


Slika 1. Utjecaj promjene vezikouretralnog kuta na nastanak statičke urinarne inkontinencije [Preuzeto uz dozvolu iz (65)].

#### 1.6.2. DeLanceyeva teorija viseće mreže ("hammock" hipoteza)

John DeLancey, ginekolog pionir u proučavanju anatomije i biomehanike dna zdjelice, postavio je 1994. godine tzv. "hammock" hipotezu (teorija viseće mreže) (57). Njegova istraživanja uglavnom su bila vezana na proučavanju tkiva kadavera. On je prvi opisao potporni sloj uretre kojeg čine endopelvična fascija i prednja vaginalna stijenka. Ovaj potporni sloj dodatno je stabiliziran kroz svoje lateralne spojeve s arcus tendineusom zdjelice i m. levator ani.

Tijekom razdoblja povećanog intraabdominalnog tlaka, uretra je zatvorena visećom mrežom ("hammock") potpore koju stvaraju gore navedene strukture, što povećava uretralni otpor i posljedično dovodi do kontinencije (Slika 2). Dakle, DeLancey smatra da visina uretre u odnosu na dno zdjelice ne određuje pojavnost inkontinencije već je za to presudna stabilnost potpornog sloja proksimalnog dijela uretre (33,57). Klinčki gledano, čak i diskretna oštećenja u pubocervikalnoj ili periuretralnoj fasciji ili odvajanje ovih struktura od arcusa tendineusa rezultirat će gubitkom potpore proksimalnoj uretri i vratu mokraćnog mjehura i posljedičnoj hiperomobilnosti uretre. Ovakav slijed događaja rezultirat će različitom stupnju SUI-a.



Slika 2. Teorija viseće mreže koju je predložio DeLancey. Pri naglom porastu intraabdominalnog tlaka, primjerice kod kašlja, dolazi do refleksne kontrakcije pubokokcigealnog mišića koja posljedično uzrokuje rastezanje i kontrakciju prednje vaginalne stijenke koja u ovom slučaju igra ulogu viseće mreže. Takav slijed događaja facilitira zatvaranje uretralnog sfinktera [Adaptirano prema (57)].

### 1.6.3. Intrinzična deficijencija sfinktera

Alternativni koncept u kojem je nastanak SUI-a nešto više od promjene položaja uretre predstavio je Edward McGuire 1976. godine (109). U svojim publikacijama, McGuire je

predstavio važnost intrinzične deficijencije sfinktera u patofiziologiji SUI-a što je potvrdio na primjeru studije učinaka sakralne denervacije na funkciju uretre i mokraćnog mjehura (110). Potpuna sakralna denervacija rezultirala je gubitkom funkcije analnog sfinktera i mišićne aktivnosti uretre, ali ne i tonusa glatkih mišića uretre u mirovanju. Nadalje, sakralna denervacija nije imala utjecaja na tlak uretre i funkciju glatkih mišića uretre u mirovanju. Zaključno, nijedna proučavana pacijentica nije razvila kliničku sliku SUI-a što potvrđuje važnost glatkih mišića uretre u održavanju kontinencije. Kasnije je McGuire, uz pomoć videurodinamike, primjetio da pacijentice kod kojih retropubični operativni zahvati nisu pokazali uspješnost imaju manjkav sfinkterski mehanizam karakteriziran otvorenim vratom mokraćnog mjehura i otvorenim proksimalnim dijelom uretre u mirovanju, uz minimalan ili nikakav descensus uretre tijekom stresa (111,112). Ova zapažanja rezultirala su jednom od najcitiranijih publikacija u području uroginekologije, gdje je koncept intrinzične sfinkterske deficijencije istražen i potvrđen na 125 inkontinentnih žena (111). Istraživanje je temeljeno na urodinamskim parametrima, kao što su MUCP i VLPP. Kod žena s intrinzičnom deficijencijom sfinktera postojala je obrnuta korelacija između VLPP-a potrebnog da izazove SUI i stupnja inkontinencije procijenjene prema broju korištenih uložaka (112). Na taj način je pokazana bolja osjetljivost VLPP-a od MUCP-a u procjeni težine SUI-a. Temeljem vrijednosti VLPP-a u ovom istraživanju dobivena je nova klasifikacija SUI-a: SUI u bolesnica s VLPP-om manjim od 60 cmH<sub>2</sub>O smatra se rezultatom intrinzične deficijencije sfinktera, dok se SUI u bolesnica s VLPP-om višim od 90 cmH<sub>2</sub>O smatrao povezanim s anatomskim uzrokom. Smatra se da je SUI u pacijentica s VLPP-om između 60 i 90 cmH<sub>2</sub>O uzrokovan kombinacijom anatomskih defekata i intrinzične deficijencije sfinktera (113).

#### 1.6.4. Integralna teorija

Ulmsten i Petros su 1990. godine predstavili integralnu teoriju prema kojoj mlohavost prednje vaginalne stijenke dovodi do aktivacije receptora osjetljivih na istežanje u vratu mokraćnog mjehura, izazivajući neodgovarajući refleks mokrenja, što rezultira pretjeranom aktivnošću detruzora (63). Mlohavost vaginalne stijenke također je uzrok SUI-a zbog disipacije tlaka zatvaranja uretre. U normalnim okolnostima m. pubococygeus podiže prednju vaginalnu stijenku kako bi komprimirao uretru, zatvarajući vrat mokraćnog mjehura trakcijom donje vaginalne stijenke unatrag i prema dolje, dok mišići dna zdjelice povlači viseću mrežu (tzv. *hammock*) kranijalno. Mlohavost pubouretralnog ligamenta i prednje stijenke rodnice uzrokuje hipermobilnost vrata mokraćnog mjehura i disipaciju tlaka, što rezultira kliničkom pojavom SUI-a (64).

#### 1.7. Dijagnostika statičke urinarne inkontinencije

Kod svake pacijentice s inkontinencijom važno je definirati točan funkcionalni poremećaj i pokušati identificirati točne etiološke čimbenike. Ovo je osobito važno kada postoji više od jedne abnormalnosti, budući da nepravilno indicirano liječenje može pogoršati simptome umjesto da rezultira izlječenjem. Stoga dijagnostički postupak treba biti pravilno usmjeren i standardiziran.

Dijagnostika SUI-a uključuje: anamnezu, klinički/ginekološki pregled, dnevnik mokrenja, urodinamske pretrage u sklopu urodinamike, upitnike samoprocjene, slikovne metode (ponajprije ultrazvuk) (61).

### 1.7.1. Anamneza

Neupitna je važnost dobre interpretacije kvalitetno uzetih anamnestičkih podataka. Istaknute značajke trebale bi biti: početak i trajanje otjecanja urina, vrsta otjecanja urina i događaji koji ga izazivaju, ozbiljnost otjecanja urina i stupanj neugodnosti koje ono izaziva, utjecaj otjecanja urina na kvalitetu života, korištenje dnevnih uložaka i simptomi koji se javljaju u mikcijskom ciklusu (61). Važno je raspitati se o promjenama urinarnih simptoma tijekom menstrualnog ciklusa i zabilježiti menopauzalni status obzirom na zasićenost donjeg urinarnog trakta estrogenskim receptorima. Prethodne operacije zbog inkontinencije imaju važan utjecaj na uspjeh liječenja, budući da uretralni sfinkter može biti promijenjen ožiljcima i oštećenjem inervacije sfinktera prethodnim vaginalnim operacijama, kao i distorzijom i suženjem vrata mjehura. Histerektomija može utjecati na inervaciju mjehura, posebno kod radikalne histerektomije i adjuvantne radioterapije zbog karcinoma (114). Važno je pitati za sve prethodne veće operacije u području abdomena i male zdjelice te pokušati istražiti da li su postojale ikakve poslijeoperacijske komplikacije mokraćnog sustava (je li je tijekom bio kompliciran kateterizacijom). Takvi podatci ukazuju na produljenu prekomjernu istegnutost mjehura koja može dovesti do poteškoća s mokrenjem zbog neadekvatne aktivnosti detruzora. Potrebno je evidentirati eventualne operativne zahvate na kralježnici i u području debelog crijeva. Stanja koja povećavaju intraabdominalni tlak, poput kroničnog kašlja ili konstipacije, mogu također dovesti do simptoma SUI. Znakovi zatajenja srca i bubrega mogu povećati učestalost dnevnog mokrenja zbog poliurije. Endokrini poremećaji kao što su dijabetes melitus ili dijabetes insipidus mogu dovesti do poliurije i polidipsije. Potrebno je evidentirati broj dokazanih infekcija mokraćnog sustava tijekom zadnjih godinu dana (66).

Opstetrička anamneza treba uključivati podatke o paritetu, načinu porođaja, težinu najvećeg djeteta, podatke o eventualnoj epiziotomiji i korištenju vakuuma i forcepsa tijekom poroda.

Važno je i znati interpretirati podatke o eventualnoj kroničnoj terapiji koju pacijentica uzima. Primjerice, alfa-adrenergički blokatori koji se koriste za liječenje arterijske hipertenzije, kao što je doksazosin mogu uzrokovati opuštanje glatkih mišića mokraćnog mjehura ili uretre i posljedičnu SUI (115).

### 1.7.2. Klinički/ginekološki pregled

Nakon bilježenja visine i tjelesne mase, pregled treba započeti inspekcijom abdomena kako bi se otkrili eventualni ožiljci koji bi upućivali na prethodne operacije, potom palpacijom donjeg abdomena kako bi se utvrdile eventualne tvorbe u abdomenu i zdjelici ili prošireni mokraćni mjehur. Inspekcijom međice možemo otkriti kožne promjene kao što su ekzorijacije zbog inkontinencije i korištenja uložaka ili pelena. U spekulima prikazujemo prednju vaginalnu stijenku te zamolimo pacijenticu da se nakašlje ili napregne čime postavljamo kliničku sumnju na SUI. Stupanj mobilnosti uretre tijekom naprezanja također se bilježi pomoću POP-Q vrijednosti (Aa) koja se nalazi na 3 cm proksimalno od razine vrata mokraćnog mjehura ili putem tzv. Q-tip testa (116). Ovaj test moguće je napraviti uz namočeni vateni štapić obložen anestetikom koji se postavlja kroz vanjsko ušće uretre do vrata mokraćnog mjehura. Potom se mjeri kut između štapića u mirovanju i tijekom naprezanja i vodoravne osi, a vrijednosti kuta veće od  $30^\circ$  u odnosu na vodoravnu os upućuju na hiperobilnost uretre i vrata mokraćnog mjehura. Ovaj test ima solidnu pouzdanost, ali diskutabilnu osjetljivost stoga je više orijentacijskog karaktera u dijagnostičkom postupku (117). Tijekom izvođenja testa moguće je učiniti i palpacijski pregled kako bi se utvrdila snaga mišića dna zdjelice (iskazano u Oxfordovoj skali) (118). Na taj način može se pretpostaviti je li pacijentica adekvatan kandidat za liječenje Kegelovim vježbama.



Nakon postavljene sumnje, pristupa se ambulantnoj cistometriji i provokacijskom stres-testu zbog potvrde dijagnoze SUI. Prvotno se mokraćni mjehur retrogradno napuni s 250 mL fiziološke otopine. Potom pacijenticu zamolimo da se nakašlje i ako dođe do bijega urina radi se o pozitivnom stres-testu. Ovaj test pacijentica izvodi u litotomijskom te u stojećem položaju, a u starijoj literaturi ovaj postupak se naziva Bonneyev test. U litotomijskom položaju može se provesti i modifikacija Bonneyevog testa ukoliko je originalni Bonneyev test pozitivan (119). Uz pomoć dva prsta podignemo prednju vaginalnu stijenku u području gornje trećine uretre, pacijentica se ponovno nakašlje i nakon toga ne dođe do otjecanja urina. Na taj način klinički dokazujemo da su spuštenost baze mokraćnog mjehura i gornjeg dijela uretre uzrok SUI-a. Kod ambulantne cistometrije, tijekom faze punjenja mokraćnog mjehura možemo utvrditi maksimalni cistometrijski kapacitet mjehura. Ovi su parametri korisniji u dijagnostici nestabilnog detruzora i urgencije jer tijekom faze punjenja mjehura pacijentica navodi prerani nagon na mokrenje i žurnost. Nekad je korisno napraviti i cistoskopiju radi vizualizacije sluznice uretre i mokraćnog mjehura, a čime se može procijeniti suficijentnost unutarnjeg ušća uretre te otkriti neoplazme mokraćnog mjehura, intersticijski i postradijacijski cistitis.

Tijekom ambulantnog pregleda poželjno je napraviti i tzv. pad (podložak) test. Riječ je o jednostavnoj, neinvazivnoj i objektivnoj metodi za otkrivanje i kvantifikaciju otjecanja urina. Iako postoji nekoliko verzija testa, 20-minutna verzija smatra se najboljim omjerom točnosti i ekonomičnosti (pitanje ukupnog trajanja pregleda). Prije početka testa izvaže se uložak, zatim se pacijentici napuni mjehur te se tijekom 20 minuta pacijentici daju upute za vježbanje (primjerice 5-10 ustajanja sa stolice u minuti). Nakon toga uložak se izvaže, a test je pozitivan pri porastu težine uloška većem od 2 g. Kućni pad test koji traje 24-48 sati bolja je opcija u otkrivanju urinarne inkontinencije, a normalna gornja granica u 24-satnom testu je težina uloška od 8 g (120). Ovakav test nije dovoljno praktičan stoga se klinički rijetko upotrebljava.

### 1.7.3. Dnevnik mokrenja

Jedna od najčešće korištenih metoda za ispitivanje simptoma i praćenja učinka liječenja je dnevnik mokrenja. Obično ga ispunjava pacijentica nekoliko dana prije posjeta liječniku i bilježi podatke o vremenu mokrenja, izmokrenom volumenu, unosu tekućine, korištenju uložaka i epizodama inkontinencije. Svjetska udruženja, poput NICE-a (eng. National Institute for Health and Care Excellence), u svojim smjernicama preporučuju upotrebu dnevnika mokrenja kod početne procjene težine kliničke slike pacijentica koje imaju bilo koji oblik UI (121). Studije koje su istraživale optimalno trajanje dnevnika mokrenja nisu pokazale ujednačene rezultate – optimalno trajanje dnevnika mokrenja varira od 24 sata do 7 dana. Trenutne NICE smjernice preporučuju trajanje dnevnika mokrenja od minimalno 3 dana. Stoga je Međunarodno društvo za savjetovanje o inkontinenciji (ICIQ) razvilo trodnevni dnevnik mokrenja koji je naknadno podvrgnut protokolu psihometrijske validacije i prihvaćen kao ICIQ-dnevnik mokrenja (122). Novost je i uvođenje elektroničkog dnevnika mokrenja koji olakšava unos podataka i omogućuje automatski izračun količine izmokrenog urina i broja epizoda inkontinencije u trodnevnom razdoblju (123).

### 1.7.4. Urodinamika

Liječenje UI praćeno je konceptom "mokraćni mjehur – nepouzdan svjedok", tj. da simptomi vezani uz mokraćni mjehur ne koreliraju uvijek s osnovnom patologijom (124). Stoga je u posljednjih nekoliko desetljeća urodinamska obrada predstavljala zlatni standard u dijagnostici simptoma donjeg urinarnog trakta, ponajprije zbog objektivnosti nalaza i mogućnosti ponovne reprodukcije pretrage. S druge strane, upravo zato što je mokraćni mjehur "nepouzdan svjedok", postoji značajna varijabilnost u rezultatima urodinamske obrade među pacijenticama

koje se klinički slično prezentiraju, a klinička dijagnoza SUI ne mora korelirati s nalazima urodinamske obrade (125). Iako su neka istraživanja pokazala da je primjena urodinamike u dijagnostičkom postupniku dovela do izbjegavanja beskorisnih kirurških zahvata, druga su istraživanja pokazala da vrijednosti VLPP-a i MUCP-a slabo koreliraju s težinom inkontinencije (126,127). Nadalje, rutinska upotreba urodinamike podrazumijeva dodatno vrijeme, značajne financijske troškove te invazivnost u dijagnostičkom postupku koja sa sobom nosi povećan morbiditet pacijentica uslijed mogućih komplikacija (125). Ova su pitanja pokrenula raspravu o važnosti urodinamske obrade u dijagnostici SUI-a. Iz toga su proizašla brojna recentna istraživanja uloge urodinamske obrade u pacijentica koje imaju SUI, a kandidat su za kirurški zahvat (126). Prema posljednjim preporukama ICS-a iz 2016. godine, urodinamska obrada smatra se nepotrebnom u slučajevima nekomplikiranog SUI-a, kojeg još zovemo i čistim (eng. *pure*) SUI-jem (128,129). Na ovu preporuku snažno su utjecala dva randomizirano-kontrolirana istraživanja u žena s čistim oblikom SUI-a objavljena 2012. godine (ValUE i VUSIS-II) (130–132). Iako su rezultati ovih istraživanja nedvosmisleno marginalizirali kliničku primjenu urodinamske obrade kod žena s nekomplikiranom SUI, neki autori javno su uputili kritiku na dizajn i zaključke istraživanja. Prvi očiti problem je nedostatak standardizirane definicije nekomplikiranog SUI-a, a drugo i glavno pitanje odnosi se na činjenicu da su u obje studije velika većina pacijentica u obje istraživane skupine primile istu intervenciju – sintetski *sling* postavljen pod srednju trećinu uretre.

Cistometrija i mikciometrija najčešće su izvođene pretrage u sklopu urodinamske obrade, a rjeđe se izvode urodinamski testovi gornjeg urinarnog trakta, videourodinamika, elektromiografija sfinktera i profilometrija uretre (133).

Cistometrijom mjerimo tlakove u mokraćnom mjehuru, senzacije tijekom punjenja, kapacitet mjehura i prisutnost nevoljnih kontrakcija detruzora. Mikcijskom cistometrijom označavamo

kombinaciju cistometrije i mikciometrije s usporednim bilježenjem tlakova i volumena u mokraćnom mjehuru te krivulje protoka urina tijekom mokrenja. Na taj način dodatno procjenjujemo kontraktilnost detruzora, pražnjenje mjehura te odnos tlaka i protoka. Nakon postavljanja cistometrijskog, dvokanalnog katetera i posebnog rektalnog katetera kojim se mjeri intraabdominalni tlak, slijedi punjenje mokraćnog mjehura fiziološkom otopinom. Punjenje mora imitirati fiziološki proces, stoga se mora provoditi brzinom od 30 do 50 mL/s. Tijekom punjenja uređaj registrira i zapisuje intravezikalni i intraabdominalni tlak (iz čijih vrijednosti se automatski izračunava tlak detruzora) te eventualne nevoljne kontrakcije detruzora. Jako je važno ispitivati pacijenticu o osjetu tijekom punjenja mjehura i zapisati pri kojem volumenu se javljaju prvi osjet punjenja mjehura, prvi, normalni i snažni nagon na mokrenje te urgencija. Volumen mokraće pri kojem pacijentica javlja urgenciju nazivamo maksimalnim cistometrijskim kapacitetom mokraćnog mjehura i kod zdravih osoba iznosi 300-500 mL. Nakon javljene urgencije slijedi faza mikcijske cistometrije, kada se pacijentica u istom položaju pomokri te se bilježi protok urina i tlakovi tijekom faze mikcije. Pritom se mogu bilježiti i nevoljne kontrakcije detruzora u obliku naglog porasta intravezikalnog tlaka. Njih dijelimo na nestabilni detruzor i hiperrefleksiju detruzora. Osnovna razlika između navedenih entiteta je etiologija – nestabilni detruzor nije posljedica neurološkog oštećenja, dok je hiperrefleksija detruzora rezultat oštećenja gonjih motoneurona, multiple skleroze ili preboljenog cerebrovaskularnog infarkta (134).

Mikciometrija (uroflow) je neinvazivna urodinamska pretraga koja se izvodi nakon cistometrije ili zasebno i kojom prikazujemo izmokreni volumen urina u jedinici vremena. Koncept mikciometrije je jednostavan i podrazumijeva krivulju mikcije. Ona se izračunava uz pomoć mikciometrijskog aparata koji se sastoji od spremnika za urin i mjernog uređaja i to na način da se mjeri težina izmokrenog urina u jedinici vremena. Prije izvođenja pretrage volumen urina

u mjehuru mora biti veća od 150 mL kako bi interpretacija rezultata pretrage bila valjana. Protok urina ovisit će ne samo o početnom volumenu mokraće nego i o dobi, psihološkom statusu i korištenju pomoćne (abdominalne) muskulature prilikom mokrenja. Normalan izgled krivulje mikcije ima oblik Gaussove krivulje (135). Mikciometrijom možemo odrediti maksimalni protok urina ( $Q_{\max}$ ) i on je ovisan o spolu i dobi te će najsporiji biti kod starijih muškaraca. Kod žena  $Q_{\max}$  normalno iznosi 30-35 mL/s, a kod muškaraca 25 mL/s (135). Ukoliko je  $Q_{\max}$  manji od 15 mL/s treba posumnjati na opstrukciju protoka (135). Osim normalne, Gaussove krivulje mokrenja, možemo imati krivulju koja ukazuje na isprekidani i opstrukcijski protok. Kod isprekidanog protoka imamo krivulju mokrenja koja je u više navrata isprekidana, a kod opstrukcije imamo niski maksimalni protok kroz produljeno vrijeme stoga je krivulja gotovo izravnata. Mikciometrijom možemo ustanoviti je li obrazac mokrenja uredan, međutim njome ne možemo točno odrediti uzrok poremećaja mokrenja, stoga mikciometrija ima ulogu u probiru pacijenata koji zahtijevaju daljnju urodinamsku obradu.

#### 1.7.5. Upitnici samoprocjene težine inkontinencije

Posebno konstruirani upitnici samoprocjene mogu se koristiti za otkrivanje simptoma inkontinencije i utjecaja na kvalitetu života, a psihometrijske karakteristike velikog broja upitnika prethodno su validirane. Primjer jednostavnog upitnika o urinarnim simptomima je kratki oblik upitnika UDI-6 (eng. *Urogenital Distress Inventory Short Form-6*) koji je validiran i u Republici Hrvatskoj na populaciji inkontinentnih žena (136). Od mnoštva dostupnih upitnika o kvaliteti života kod žena s inkontinencijom, upitnik KHQ (eng. *King's Health Questionnaire*) dostupan je u 27 različitih jezičnih varijanti i smatra se jednim od najkorištenijih upitnika kvalitete života (137). Svjetska zdravstvena organizacija promovirala je kratki upitnik o težini inkontinencije Međunarodnog društva za savjetovanje o inkontinenciji (ICIQ-UI SF prema eng.

*The International Consultation on Incontinence Questionnaire–Urinary Incontinence Short Form*) kao "jednostavnim za korištenje" s obzirom na visoku osjetljivost koju pruža samo pet pitanja koliko upitnik sadrži (138). ICIQ-UI SF pokazao je vrlo dobre psihometrijske karakteristike i u našoj populaciji (136).

Može li rezultat ovakvih upitnika pomoći u razlikovanju simptoma statičke i urgentne urinarne inkontinencije? Upitnik MESA (eng. *Medical, Epidemiologic, and Social aspects of Aging*) ciljano je osmišljen u tu svrhu čime se pomaže u kategorizaciji pacijenata s čistom stresnom ili urgentnom komponentom te mješovitom inkontinencijom s predominacijom stresne/urgentne komponente (139). Mnogi autori smatraju da liječnici kliničari često podcjenjuju simptomatologiju bolesnika, stoga ne čudi sve učestalija klinička primjena upitnika samoprocjene u praćenju pacijentica. Iako se uloga upitnika sve više naglašava, problem je heterogenost područja koje svaki upitnik pokriva. Primjerice, neki upitnici usmjereni su na specifičnost simptoma, a neki na utjecaj na kvalitetu života te još uvijek nedostaje univerzalno prihvaćen, jasan, kratak i jednostavan instrument dobre prediktivne vrijednosti koji bi ušao u rutinski dijagnostički algoritam.

#### 1.7.6. Ultrazvuk u dijagnostici statičke urinarne inkontinencije

Za adekvatnu interpretaciju kliničkog nalaza kod prvog pregleda ili prilikom praćenja odgovora na liječenje potrebno je poznavati ultrazvučne karakteristike pojedinih organa donjeg urinarnog trakta i njihove međusobne odnose. Pritom se može koristiti transuretralni, perinealni, transvaginalni i transrektalni pristup ultrazvučnom sondom. Ehogenost fibroznih i mišićnih struktura ovisi o upadnom kutu ultrazvučne zrake i orijentacije mišićnih i fibroznih vlakana. Primjerice, kod transperinealnog pristupa normalnoj ženskoj uretri, ultrazvučne zrake paralelne su sa strukturama, a unutarnji sfinkter daje hipoehogen odjek, a kada su ultrazvučne zrake

okomite na strukture (kao kod transvaginalnog/transrektalnog pristupa) onda su glatka mišićna vlakna hiperehogena. To je razlog zašto je teško ultrazvučno procijeniti moguće promjene u uretralnom tkivu (npr. fibrozu) (100). Nadalje, moguće su promjene tijekom tzv. *real time* snimanja obzirom na mogućnost rotacije struktura pri naprezanju. Vanjski sfinkter daje hiperehogen odjek i teže ga je vizualizirati. Stoga su neki autori postavili hipotezu da su mjere debljine i volumena ženske uretre kod SUI povezani i zato bi mjerenje volumena sfinktera moglo zamijeniti invazivno određivanje profila tlaka uretre. Kasnija istraživanja pokazala su da mjerenje volumena poprečno-prugastog sfinktera vrlo dobro korelira sa simptomima i znakovima SUI te je značajno povezan s ishodom kirurškog liječenja SUI (101).

Ultrazvuk se često koristi i za kvantifikaciju pokretljivosti vrata mokraćnog mjehura. Izlazni otvor mjehura lako se ultrazvučno prikazuje, neovisno o stupnju ispunjenosti mjehura. Uglavnom se mjeri položaj vrata mokraćnog mjehura u odnosu na donji rub pubičnih kostiju u mirovanju i tijekom Valsalvinog manevra. Tijekom Valsalvinog manevra dolazi do rotacije vrata mjehura i uretre prema straga i dolje, a taj pomak se može mjeriti ultrazvučno u realnom vremenu. Nažalost, klinička primjena je limitirana zbog otežane generalizacije rezultata – pokazano je da uretra kod kontinentnih žena koje nisu rađale ima veliku varijabilnost pokretljivosti (od 1 do 40 mm) (102). Poznato je da žene koje su rodile imaju veći stupanj pokretljivosti vrata mokraćnog mjehura od žena koje nisu rađale. Osjetljivost i specifičnost ultrazvučnog snimanja pokretljivosti vrata mokraćnog mjehura u postavljanju dijagnoze SUI-a varira između 92% i 96%, odnosno 68% i 83% (102). Analiza pomicanja vezikouretralne jedinice transperinealnim ultrazvukom nije rezultirala karakterističnim obrascem pokreta koji bi bio značajan za postavljanje dijagnoze SUI. Unatoč brojnim istraživanjima, nisu pokazane prednosti ultrazvučnog snimanja vrata mokraćnog mjehura u liječenju i praćenju pacijentica sa SUI.

Ultrazvučna procjena rezidualnog urina u pacijentica sa SUI smatra se dijelom rutinske procjene nakon kirurškog liječenja SUI. Pojava rezidualnog urina povezana je s povećanim rizikom za infekciju donjeg i gornjeg urinarnog trakta. Ovo stanje može se razviti *de novo* nakon operacije zbog SUI (140). U odnosu na primjenu katetera, ultrazvuk se smatra zlatnim standardom procjene rezidualnog urina. Kako bi se doskočilo geometrijskim nedostacima mokraćnog mjehura predložene su različite formule s različitim faktorima korekcije. Jedno istraživanje usporedilo je ukupno 12 predloženih formula, a formula u kojoj umnožak visine, širine i dubine (iskazane u centimetrima) dijelimo sa 6 i dobiveni rezultat množimo s vrijednosti  $\pi$  ( $n=3.14$ ) pokazala je najtočniju vrijednost ultrazvučno određenog volumena u odnosu na vrijednosti kateteriziranog volumena urina (141). U svakodnevnoj kliničkoj praksi rezidualni urin najbolje se aproksimira polovicom vrijednosti umnoška visine, širine i dubine u centimetrima. Asimptomatske žene u peri- i postmenopauzi imaju medijan vrijednosti rezidualnog urina od 19 mL, a veće količine rezidualnog urina povezane su s dobi, višim stupnjem prolapsa zdjelčnih organa i povećanom prevalencijom rekurentnih infekcija urinarnog trakta (142).

Ultrazvučna procjena integriteta mišića dna zdjelice (ponajprije se tu misli na m. levator ani) zasad uživa eksperimentalni karakter, a eventualnu kliničku primjenu moguće je očekivati kod procjene stupnja i etiologije prolapsa zdjelčnih organa. U pojedinim monocentričnim istraživanjima na ograničenom broju pacijentica istraživao je utjecaj debljine m. levatora ani u procjeni uspješnosti konzervativnog liječenja SUI, međutim, potrebna su veća, multicentrična istraživanja kako bi se ovakva praksa primjenjivala u rutinskom kliničkom radu (143). U obzir treba uzeti i rasnu razliku u debljini mišića dna zdjelice što uvelike otežava usporedbu rezultata. Ultrazvuk je također najbolja slikovna metoda prikaza polipropilenskih mrežica koje se koriste u minimalno invazivnom liječenju SUI-a, a pokazuje i dobru pouzdanost kod praćenja kliničkog



ishoda nakon suburetralne aplikacije biomaterijala. Jedno istraživanje pokazalo je da najbolje kliničke ishode možemo očekivati kod volumena kolagena od 2.8 mL (143).

#### 1.8. Kvaliteta života pacijentica sa statičkom urinarnom inkontinencijom

Posljednjih godina klinički i istraživački fokus pomaknuo se s patofiziologije i etiologije UI-a na pitanje kako UI, a posebno kako različiti tipovi UI-a utječu na kvalitetu života žene. Današnje preporuke idu u smjeru važnosti procjene utjecaja inkontinencije na kvalitetu dnevnih, poslovnih, društvenih i seksualnih aktivnosti. U prijevodu, većinu pacijentica danas manje zanima imaju li povišen tlak zatvaranja u uretri nego mogu li obavljati svakodnevne aktivnosti bez bojazni da će doživjeti epizodu inkontinencije.

Kvaliteta života za svaku pacijenticu ima svoj značaj, a odrednice su široke – kvaliteta obiteljskog života i odnosa između partnera, financijski aspekt, zadovoljstvo poslom, tjelesno ili psihičko zdravlje. UI itekako može utjecati na sve navedene odrednice, a ponajprije na osobnu higijenu, radne i rekreacijske aktivnosti te spolni život. Zato je važno u ovom smislu pristupiti individualno – svaka pacijentica ima svoje prioritete. Osnovna procjena kvalitete života uvijek će uključivati jednostavan razgovor s pacijenticom i uzimanje cjelokupne anamneze, ali uz to su dvije vrste instrumenata postale *de facto* standardi u procjeni pacijentice s UI: dnevnik mokrenja i standardizirani upitnici. Općenito, simptomi urgencije, a posebno urgentne inkontinencije, imaju veći negativan učinak na kvalitetu života od SUI-a jer kod potonje, žene znaju kada očekivati epizode otjecanja i mogu zadržati urin onda kada ga je malo u mjehuru. UI utječe na kvalitetu života pacijentica u tri široka područja: dnevne aktivnosti, rekreaciju i spolni život. Teško je dati jednostavnu mjeru učinka UI na kvalitetu svakodnevnog života zbog brojnosti čimbenika koji na to utječu: vrsta profesionalnih i kućanskih aktivnosti koje pacijentica obavlja, stupanj težine inkontinencije i mogućnost vođenja brige o osobnoj

higijeni tijekom radnog vremena. Primjerice, žena koja je vozač mora satima biti na svom radnom mjestu bez mogućnosti da ode u zahod. Mnoge žene s UI ističu da, iako je njihovo opće zdravstveno stanje možda zadovoljavajuće, im nedostaje činjenica da više nisu u mogućnosti baviti se svojim omiljenim sportom ili sudjelovati u društvenim aktivnostima što svakako treba uzeti u obzir prilikom prvog pregleda i evaluacije. Svakako ne treba zanemariti kvalitetu spolnog života ovih pacijentica. Ova varijabla jako je ovisna o težini kliničke slike, o vrsti inkontinencije i osobnom stavu pacijentice. Neke pacijentice mogu ići toliko daleko da u potpunosti izbjegavaju seksualne odnose, čak i ako klinička slika nije izrazito teška. Upravo zbog različitih odrednica kvalitete života i utjecaja koje na njih UI ima, važno je pravilno strukturirati i usmjeriti anamnestička pitanja.

UI ima značajan utjecaj na kvalitetu života žene. Fultz i suradnici proveli su odlično strukturirano istraživanje kvalitete života žena s znakovima SUI (144). Više od tri četvrtine ispitanica osjeća neugodu zbog simptoma SUI-a, 42.7% žena je uočilo negativan utjecaj na samopouzdanje, 39% na dnevne aktivnosti, a 36.5% na društvene aktivnosti. Ove brojke ukazuju na potrebu praćenja kvalitete života tijekom liječenja UI i važnost komunikacije na razini liječnik – pacijent tijekom liječenja i razdoblja praćenja.

## 1.9. Konzervativne metode liječenja statičke urinarne inkontinencije

Trenutne konzervativne opcije liječenja SUI podrazumijevaju fizikalnu terapiju, farmakoterapiju i mehanička sredstva (npr. pesari, intra- i ekstrauretralni okluzivni uređaji).

### 1.9.1. Fizikalne metode liječenja

Najčešće fizikalne metode liječenja SUI su Keglove vježbe, vanjsku magnetska inervacija, funkcionalna elektrostimulacija i *biofeedback* (145).

Biološko obrazloženje primjene Kegelovih vježbi u liječenju SUI jest da će snažna i brza kontrakcija mišića dna zdjelice komprimirati uretru i posljedičnim povećanjem tlaka spriječiti otjecanje urina u situacijama u kojima dolazi do naglog porasta intraabdominalnog tlaka. Ako su mišići dna zdjelice normalno inervirani i dovoljno snažno pričvršćeni za endopelvičnu fasciju, onda uz pravilno i kontinuirano vježbanje može doći do znatnog poboljšanja stanja (146). Smatra se da je ovaj mehanizam u zdravih, kontinentnih žena naučena reakcija, primjerice prije ili tijekom tjelesnog napora dolazi do nesvjesne kontrakcije čime se prevenira otjecanje urina. Pojedina istraživanja potvrdila su gubitak ovog refleksa kod žena sa SUI-em. Bø je također predložio da pravovremena, brza i snažna kontrakcija mišića dna zdjelice može spriječiti spuštanje uretre tijekom porasta intraabdominalnog tlaka (147). Stoga Kegelove vježbe nisu samo vježbe za snagu i izdržljivost mišića dna zdjelice, nego i njihovu koordinaciju. Preporuča se izvođenje vježbi od tri do četiri puta na tjedan s tri ponavljanja dnevno od 8 do 10 kontrakcija zadržanih barem tri sekunde (148). Važno je već prilikom prvog pregleda palpacijom procijeniti može li pacijentica ispravno izvoditi kontrakcije mišića dna zdjelice. Radi što boljih rezultata, neophodan je individualno prilagođen program vježbanja kod kuće koji se može provoditi uz svakodnevne životne aktivnosti (146). Budući da mehanizam zatvaranja uretre također ovisi i o kompetentnom intrinzičnom sfinkteru uretre, nema jamstva da će adekvatno i dovoljno dugo izvođenje Kegelovih vježbi dovesti do poboljšanja kliničke slike. Usprkos ovoj činjenici, postoji dovoljno dokaza koji potvrđuju uspješnost Kegelovih vježbi, i to u dugoročnom smislu (148–150).

Vanjska magnetska inervacija prvi puta je primijenjena u liječenju UI-a krajem 20. stoljeća (151). Ova metoda temelji se na neizravnoj kontrakciji mišića dna zdjelice postignutoj vanjskim magnetskim poljem. Elektromagnetska zavojnica uklopljena je u sjedalicu te proizvodi promjenljivo magnetsko polje. Rezultat ovakvog djelovanja su ponavljane i kontrolirane

kontrakcije mišića dna zdjelice te inhibicija nevoljnih kontrakcija detruzora uz istovremeno povećanje tonusa unutarnjeg uretralnog sfinktera. Sukladno navedenome, vanjska magnetska inervacija mišića dna zdjelice kombinira značajke Kegelovih vježbi i neuromodulacije (152). Konvencionalne stolice daju, na frekvencijama od 10-50 Hz, ponavljajuće impulse energije u trajanju od 100 do 275 ms (151). Veličina i snaga magnetskog polja može se mijenjati prema individualnim potrebama i ciljevima liječenja. Goldberg je ukazao da, za razliku od električne struje, na provođenje magnetske energije ne utječe impedancija tkiva, što stvara veliku prednost u njegovoj kliničkoj primjeni u usporedbi s električnom stimulacijom (153). Stoga nije potrebno nikakvo umetanje sonde kao kod električne stimulacije što je za pacijenticu svakako ugodnije. Inherentni nedostatak ove metode liječenja je potreba za ambulantnim ponavljanjem tretmana. Većina autora smatra da je vanjska magnetska inervacija učinkovita u liječenju SUI-a iako mehanizam djelovanja do danas nije u potpunosti razjašnjen (151,154–156).

Funkcionalna elektrostimulacija indicirana je kod pacijentica koje nisu u stanju samostalno kontrahirati mišiće dna zdjelice, pod uvjetom da inervacija barem djelomično nije oštećena (157). Iako relevantna istraživanja slabo objašnjavaju kliničku pozadinu koja podupire primjenu funkcionalne elektrostimulacije u liječenju SUI, većina se slaže da ova metoda poboljšava funkciju mišića dna zdjelice obnavljajući refleksne aktivnosti kroz stimulaciju vlakana pudendalnog živca (157). Čini se da je funkcionalna elektrostimulacija učinkovitija od placeba, međutim zbog nedosljednosti u protokolima istraživanja, nije jasno kolika je korisnost u liječenju SUI (158). Iako do danas još uvijek nema dovoljno dokaza o učinkovitosti, svjetska uroginekološka društva izdala su parametre liječenja koji bi mogli biti korisni u odabranoj populaciji pacijentica. Preporučeno je da oblik pulsa bude bipolarni pravokutni val, frekvencije 50 Hz uz trajanje impulsa od 200 ms (157). Jakost struje potrebno je podesiti do maksimalne tolerancije pacijenta, a terapiju je potrebno provoditi dva puta tjedno u ambulantnim uvjetima

te dva puta tjedno u kućnim uvjetima (159). Trenutno ne postoji podatak o optimalnoj duljini trajanja funkcionalne elektrostimulacije.

Biofeedback je metoda koja podrazumijeva specijaliziranu, bežičnu opremu koja proizvodi vizualni, zvučni ili taktilni signal o nevoljnim kontrakcijama detruzora čime se potiče relaksacija detruzora kako bi se intenzitet signala smanjio i posljedično rezultira inhibicijom nevoljnih kontrakcija detruzora (160). Biofeedback možemo tumačiti kao dodatak treningu mišića dna zdjelice i jednoj vrsti kognitivnog učenja. Pacijentica s inkontinencijom može se naučiti, uz pomoć biofeedbacka, selektivnosti korištenja mišića dna zdjelice. Problem ove metode je cijena koja ne uvjetuje bolje rezultate obzirom da je dokazana uspješnost Kegelovih vježbi s ili bez biofeedbacka (161).

### 1.9.2. Farmakoterapija

Iako Američka agencija za hranu i lijekove (eng. Food and Drug Administration – FDA) ne preporuča sustavnu farmakoterapiju SUI-a, te sukladno tome nije odobrila nijedan lijek za ovu indikaciju, postoji niz opcija koje se propisuju pacijentima kao komplementarno ili samostalno liječenje. Prema dosad objavljenoj literaturi, farmakoterapijske opcije u liječenju SUI su: hormonski pripravci, adrenergički agonisti i triciklički antidepresivi (162). Antimuskarinski lijekovi, iako djeluju na kontraktilnost detruzora, smatraju se indiciranim samo kod urgentne inkontinencije (ili ako je urgentna komponenta u sklopu miješane inkontinencije dominantna) stoga neće biti detaljnije prikazivani.

### 1.9.2.1. Hormonsko liječenje

Istraživanja na receptorima dokazala su pojačanu ekspresiju estrogenskih receptora u području uretre, mišiću detruzoru i pubokokcigealnom mišiću. Uloga estrogena u poremećajima donjeg urinarnog trakta pretpostavljena je na temelju citoloških i kliničkih promjena uočenih nakon menopauze i visoke incidencije inkontinencije kod žena u postmenopauzi (163). Estrogen se može primijeniti u obliku estradiolnih implantata, konjugiranog oralnog estrogena, monoterapije estriolom ili u kombinaciji s visokom dozom estradiola ili intravaginalne estradiolne kreme (164). Topička primjena estradiolne kreme može imati pozitivan učinak na kliničku sliku SUI-a, uglavnom kod postmenopauzalnih pacijentica, i to na sljedeće načine: podizanjem senzornog praga mjehura i uretre, povećanjem osjetljivosti  $\alpha$ -adrenergičkih receptora u glatkim mišića uretre te ispravljanjem temeljne urogenitalne atrofije (163). Iako rezultati monocentričnih studija podupiru primjenu topičkih estrogena, objavljeni sistemski pregledni članci ne podržavaju preporuku utemeljenu na dokazima za rutinsku upotrebu estrogena kod liječenja SUI-a (164).

### 1.9.2.2. Adrenergički agonisti

Uretra i vrat mjehura sadrže značajnu koncentraciju  $\alpha_1$ -adrenergičkih receptora čijom stimulacijom dolazi do mišićne kontrakcije koja povećava maksimalni uretralni tlak zatvaranja i na taj način osigurava kontinentnost. Brojni lijekovi iz skupine  $\alpha$ -adrenergičkih agonista proučavani su u liječenju SUI. Dosad je objavljeno nekoliko randomiziranih istraživanja u kojima je potvrđena učinkovitost fenil-propanolamina u liječenju SUI u odnosu na placebo. Smanjenje inkontinencije varira od 20 do 60%, pojava štetnih učinaka prisutna je u do 33% pacijentica, a svega 4% pacijentica odustaje od uzimanja terapije (165). Međutim, nedavna studija na ovom lijeku (u liječenju prekomjerne tjelesne težine) ukazala je na povećani rizik od

hemoragičnog moždanog udara što je rezultiralo povlačenjem fenil-propanolamina s tržišta (166). Ipak, na tržištu još postoje slične varijante, kao efedrin i pseudoefedrin. Oni su pokazali dobre rezultate kod pacijentica s blagom simptomatologijom, a zaključci su uglavnom temeljeni bez usporedbe s placebo (167). Dakle,  $\alpha$ -adrenergički agonisti rezervirani su uglavnom kod pacijentica s blagom kliničkom slikom, ali zbog potencijalnih nuspojava (povišeni krvni tlak, anksioznost, nesanica, palpitacije i slabost) valja ih koristiti s oprezom kod pacijentica s arterijskom hipertenzijom, kardiovaskularnim bolestima ili hipertireozom (165).

Iako paradoksalno, istraživanje Yasude i suradnika sugerira da bi agonisti  $\beta$ -receptora mogli imati određenu učinkovitost u liječenju SUI-a, kroz još nedefiniran mehanizam djelovanja (168). Njihovo dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje terapije s  $\beta_2$ -adrenergičkim agonistom, klenbuterolom, pokazalo je znatno učinkovitost u odnosu na placebo na uzorku od 165 žena koje boluju od SUI. Klenbuterol je pokazao bolji učinak od placeba na subjektivnu procjenu učestalosti inkontinencije i ukupnog broja korištenih dnevnih uložaka, a pokazan je i statistički značajan porast MUCP-a u skupini liječenoj klenbuterolom (168).

### 1.9.2.3. Triciklički antidepressivi

Većina kliničara smatra da su triciklički antidepressivi korisni u liječenju SUI-a zbog toga što smanjuju kontraktilnost detruzora i povećavaju MUCP (169). Farmakodinamski gledano, možemo očekivati povećanje MUCP-a zbog inhibicije ponovne pohrane norepinefrina i posljedičnog pojačanog  $\alpha$ -adrenergičkog učinka (163). Kod pacijentica s hiperaktivnim detruzorom i inkontinencijom sfinktera imipramin hidroklorid i duloksetin pokazali su kliničku učinkovitost u odnosu na placebo. Nuspojave primjene ovih lijekova uglavnom su blage – najčešća nuspojava su mučnina (22.7%), zatim umor, suhoća usta i nesanica (170).

### 1.9.3. Mehanički uređaji

U ovom trenutku postoji nekoliko mehaničkih uređaja u komercijalnoj upotrebi za liječenje SUI. Neka istraživanja (uglavnom sponzorirana od strane proizvođača uređaja) pokazala su visok stupanj uspješnosti liječenja i zadovoljstva pacijentica. Određeni broj ovih uređaja su proizvodi za jednokratnu upotrebu što znatno poskupljuje liječenje, a prilikom seksualne aktivnosti uređaj treba ukloniti što dovodi do problema koitalne inkontinencije (171). Nadalje, upotreba ovih uređaja može biti problematična kod žena s prolapsom i postmenopauzalnom genitalnom atrofijom. Problem ovakvog modaliteta liječenja je i ovisnost o uređaju – onda kad se uređaj ukloni inkontinencija se odmah vraća. Ovog trenutka u komercijalnoj upotrebi postoje tri ekstrauretralna (Miniguard<sup>®</sup>, CapSure<sup>™</sup>, FemAssist<sup>®</sup>) i jedan intrauretralni okluzivni uređaj (FemSoft<sup>®</sup>) (148,171). Ekstrauretralni uređaji moraju se ukloniti prije mokrenja, mogu se koristiti do najviše dva tjedna, a nuspojave korištenja uglavnom su prolazne i uključuju vaginalnu iritaciju i infekcije mokraćnog sustava (172). Intrauretralni uređaji dovoljno su tanki i fleksibilni da se mogu umetnuti izravno u uretru i uz pomoć balona na napuhavanje uspješno se zadržavaju u uretri bez migracije u mokraćni mjehur. Njihovi nedostaci su jednokratnost primjene i štetni učinci koji uključuju nelagodu, infekcije mokraćnog sustava i hematuriju (172). Vaginalni pesari rezervirani su uglavnom za liječenje pacijentica kod kojih postoje kontraindikacije za kirurški zahvat zbog lošeg općeg stanja ili dobi, a prezentiraju se udruženim defektom prednje vaginalne stijenke, prolapsom zdjeličnih organa i SUI (173). Ovakav oblik liječenja možemo smatrati privremenim, palijativnim rješenjem.



#### 1.10. Učinkovitost Kegelovih vježbi i vanjske magnetske inervacije u liječenju statičke urinarne inkontinencije

Dosad objavljena randomizirana istraživanja procjenjuju uspješnost Kegelovih vježbi u smanjenju broja epizoda inkontinencije u rasponu od 15 do 75% (148,150,174). Ovako širok raspon uspješnosti liječenja Kegelovim vježbama ovisan je o ispravnom, redovitom i dovoljno dugom izvođenju vježbi, ali isto tako i nedostatku objektivne ocjene njihovog učinka. Zbog metodoloških nedostataka dosad provedenih istraživanja, a time i manjka kvalitetnih dokaza, suglasje o načinu i dužini izvođenja Kegelovih vježbi na razini svjetskih uroginekoloških društava nije postignuto (148). Najčešće se preporučuje izvođenje Kegelovih vježbi u trajanju od minimalno 6 tjedana i 3 treninga tjedno koji pojedinačno ne traju duže od 45 minuta (175). Brojne su prednosti ovakvog načina liječenja: neinvazivnost, vremenska i financijska ekonomičnost te izvrstan sigurnosni profil praćen zadovoljavajućim rezultatima (146). Kontroverzna stavka u liječenju Kegelovim vježbama je suradljivost pacijentica. Ispravna edukacija pacijentice može nadomjestiti nedostatak kontinuiranog nadzora fizioterapeuta ili liječnika i pružiti jednako dobru uspješnost u smanjenju broja epizoda inkontinencije urina (150,176).

Prema dosadašnjim spoznajama, uspješnost vanjske magnetske inervacije kreće se između 60 i 75% (152,177). Kao i kod Kegelovih vježbi, procjena terapijske uspješnosti ovisna je o suradljivosti pacijentica, ali i kriterijima poboljšanja koji su većinom subjektivne prirode (178). Iako ne postoji suglasje oko optimalne dužine trajanja liječenja, većina autora predlaže 6 tjedana za postizanje zadovoljavajućeg kliničkog učinka (154,179–181).

### 1.11. Svrha rada

Iako Keglove vježbe i vanjska magnetska inervacija imaju sličan patofiziološki mehanizam djelovanja, u ovom trenutku ne postoji objavljeno randomizirano kliničko istraživanje koje izravno uspoređuje ove dvije metode po pitanju kliničkog poboljšanja SUI-a i jačine mišića dna zdjelice mjerene perineometrom (145). Važnost ovakvog istraživanja proizlazi iz činjenice da se radi o dva najčešće korištena konzervativna modaliteta liječenja SUI-a u referentnom centru za uroginekologiju Republike Hrvatske. S obzirom da je trenutna evaluacija navedenih modaliteta konzervativnih liječenja SUI-a ovisna o kliničkoj samoprocjeni pacijentice, svrha ovog istraživanja je pokušaj uspostave objektivne ocjene učinka provedenog liječenja.

## 2. HIPOTEZA

U bolesnica sa statičkom urinarnom inkontinencijom liječenih vanjskom magnetskom inervacijom mišića dna zdjelice smanjen je broj epizoda inkontinencije urina i poboljšana kvaliteta života u odnosu na bolesnice sa statičkom inkontinencijom liječene Kegelovim vježbama.

### 3. CILJEVI RADA

#### 3.1. OPĆI CILJ

Opći cilj istraživanja je procjena učinkovitosti i usporedba vanjske magnetske inervacije mišića dna zdjelice i Kegelovih vježbi u liječenju statičke urinarne inkontinencije.

#### 3.2. SPECIFIČNI CILJEVI

1. Odrediti intravaginalni tlak perineometrom prije i nakon provedenog liječenja vanjskom magnetskom inervacijom mišića dna zdjelice ili Kegelovim vježbama.
2. Usporediti terapijski učinak u pacijentica liječenih vanjskom magnetskom inervacijom mišića dna zdjelice i pacijentica podvrgnutih Kegelovim vježbama putem validiranog ICIQ-UI SF upitnika prije i nakon provedenog liječenja.
3. Usporediti ukupno zadovoljstvo liječenjem putem PGI-I ljestvice u obje skupine pacijentica tri mjeseca nakon provedenog liječenja.
4. Usporedba kvalitete života putem standardiziranog ICIQ-LUTSqol upitnika u obje skupine pacijentica prije, nakon te tri mjeseca od završetka liječenja.

#### 4. ISPITANICE, MATERIJALI I METODE

Istraživanje je provedeno u Klinici za ženske bolesti i porode, Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Provedeno istraživanje je prospektivni klinički randomizirani pokus sukladan revidiranim CONSORT i SPIRIT smjernicama (182,183). S istraživanjem su upoznate bolesnice koje su redovno upućene na prvi pregled u uroginekološku ambulantu Klinike za ženske bolesti i porode, a da pritom ispunjavaju kriterije uključivanja. Sve one bolesnice koje su odlučile sudjelovati u istraživanju dale su svoj pristanak potpisivanjem obrazca informirane suglasnosti. Istraživanje je ukupno trajalo 14 mjeseci. Kriteriji uključivanja su: bolesnice dobi između 18 i 65 godina kod kojih je pozitivan klinički test procjene SUI-a (Bonneyev test, tj. stres test), barem jedan vaginalni porođaj u anamnezi (a da je bio minimalno prije 12 mjeseci), bolesnice s kliničkom slikom u trajanju od barem 6 mjeseci i kojima rezultat validiranog ICIQ-UI SF upitnika kod inicijalnog pregleda iznosi 6 ili više. Na inicijalnom pregledu koji prethodi liječenju uzeta je detaljna anamneza i opći podaci, učinjen detaljan ginekološki pregled te je izmjerena snaga mišića dna zdjelice uz pomoć perineometra (Peritron™, Laborie, Canada). Inicijalno je svaka ispitanica ispunila upitnike evaluacije simptoma i kvalitete života (ICIQ-UI SF, ICIQ-LUTSqol) i obrazac za trodnevni dnevnik mokrenja. Potom je svaka ispitanica randomizirana uz pomoć bacanja novčića (pismo-glava) u jednu od dvije promatrane skupine: prva skupina je provodila liječenje Kegellovim vježbama u trajanju od 8 tjedana (pismo), dok je druga skupina u jednakom vremenskom intervalu provodila vanjsku magnetsku inervaciju mišića dna zdjelice (glava). Pacijentice u skupini liječenih Kegellovim vježbama provele su osmotjedni, kućni režim Kegellovih vježbi visokog intenziteta s ciljem povećanja snage, izdržljivosti i koordinacije mišićne aktivnosti. Tijekom prvog pregleda pacijentice su dobile upute za izvođenje 5 brzih (3 sekunde)

kontrakcija i 10 stalnih (vremenski neograničenih) kontrakcija, s razdobljima opuštanja od 10 sekundi između njih. Vježbe su provodile 3 puta dnevno, s minimalnim ciljem od 150 kontrakcija tjedno (pacijentice su donosile na uvid broj kontrakcija na kontrolnom pregledu ili su na tjednoj bazi dostavljale podatke mailom). Preporučeni omjer brzih i trajnih kontrakcija iznosio je 1:2, a pacijentice se motiviralo na progresivno povećanje broja tjednih kontrakcija. Pacijentice su, između ostalog, dobile upute da koriste preventivne kontrakcije mišića dna zdjelice pri naporima kao što su kašalj, kihanje ili podizanje tereta. Učinkovitost Kegelovih vježbi nije poboljšavana uređajima ili utezima. Vanjska magnetska inervacija je provedena prema shemi Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb i u skladu s trenutnim regulativama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO). Pacijentice su dolazile dva puta tjedno na tretmane tijekom ukupno 8 tjedana. Svaki tretman pojedinačno je trajao 30 minuta, dok je intenzitet tretmana podešen na maksimalnu razinu koju pacijentica može tolerirati (do maksimalno 50 Hz).

Po završenom liječenju, kod ispitanica je ponovljeno mjerenje perineometrom, ocjenjivanje upitnicima evaluacije simptoma i kvalitete života (ICIQ-UI SF, ICIQ-LUTSqol) i kvantifikacija broja epizoda inkontinencije urina dnevnikom mokrenja. Idućim kontrolnim pregledom, 3 mjeseca po završetku liječenja, ocijenjeno je zadovoljstvo ispitanica provedenim liječenjem putem PGI-I ljestvice i kvaliteta života putem ICIQ-LUTSqol upitnika.

Kriteriji isključenja iz istraživanja su: trudnoća, neurološki poremećaji (epilepsija, Parkinsonova bolest, multipla skleroza itd.), pozitivan nalaz urinokulture, prethodno konzervativno ili kirurško liječenje SUI-a, prethodno provedena zdjelična radioterapija, implantirani metalni uređaji (npr. pacemaker), kronična terapija digoksinom ili lijekovima koji izravno utječu na mehanizme kontinencije (npr.  $\alpha$ -adrenergični antagonisti, diuretici), tip III SUI-a prema Blaivasu (91) te POP-Q stupanj veći od 2 (184).

Kako bismo objektivizirali odgovor na liječenje, u obje ispitivane skupine smo koristili perineometar (Peritron™, Laborie, Canada) (Slika 3). Radi se o validiranom, neinvazivnom uređaju koji se sastoji od silikonske sonde osjetljive na promjenu tlaka u rodnici i središnje jedinice koja registrira promjene tlaka, izražene u stupcima cmH<sub>2</sub>O (185). Nakon obavljenog mokrenja, svaka ispitanica je zamoljena da kontrahira zdjelične mišiće i pritom je registriran tlak koji je rezultat maksimalne voljne kontrakcije mišića dna zdjelice. Konačna upisana vrijednost je aritmetička sredina tri zabilježene maksimalne voljne kontrakcije uz intervale odmora od 30 sekundi između svakog mjerenja.



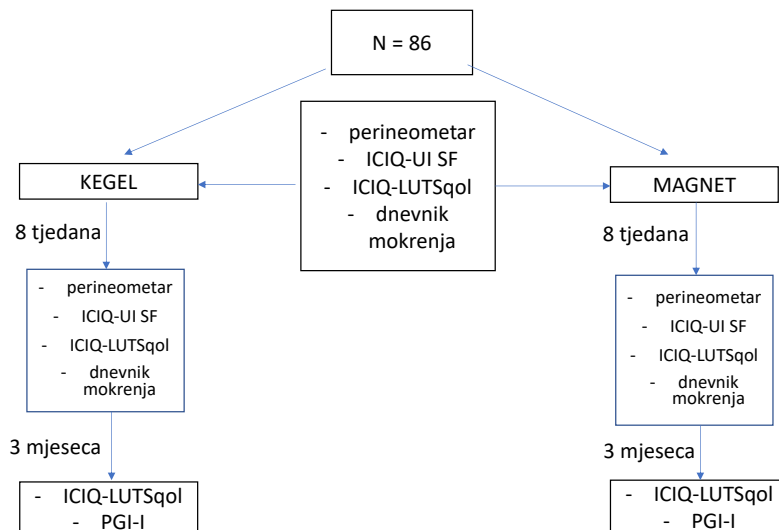
Slika 3. Perineometar (Peritron™, Laborie, Canada) za neinvazivno mjerenje intravaginalnog tlaka. Na slici su prikazani središnja jedinica, sonde za mjerenje vaginalnog (veća) i analnog tlaka (manja) te par silikonskih nastavaka koji spajaju odgovarajuću sondu sa središnjom jedinicom (izvorna slika autora).

Subjektivni alati za evaluaciju kliničkih znakova i simptoma SUI-a te odgovora na provedeno liječenje temelje se na samoprocjeni bolesnice. ICIQ-UI SF predstavlja jedan od najkorištenijih upitnika samoprocjene UI (138). ICIQ-UI SF upitnik sastoji se od šest čestica, pri čemu su prve dvije čestice demografski podaci, a preostale četiri su čestice samoprocjene (138). Rezultat na upitniku kreće se od minimalnih 0 do maksimalnih 21 bod, pri čemu veći broj bodova označava i lošiju samoprocjenu inkontinencije. Predložene kritične vrijednosti kategoriziraju rezultate na sljedeći način:  $\leq 5$  = blaga UI, 6-12 = umjerena, 13-18 = teška,  $\geq 19$  = vrlo teška UI (138). Kako bi rezultati ovog istraživanja bili što vjerodostojniji, ICIQ-UI SF upitnik je prethodno validiran pokazavši vrlo dobre psihometrijske karakteristike u našoj populaciji (136).

Upitnik ICIQ-LUTSqol (eng. *International Consultation on Incontinence Questionnaire Lower Urinary Tract Symptoms Quality of Life Module*) sastoji se od ukupno 20 čestica te pruža informaciju o utjecaju SUI na kvalitetu života pacijentica, s posebnim osvrtom na socijalne aspekte (186). Samoprocjena zadovoljstva liječenjem verificirana je uz pomoć PGI-I (eng. *Patient Global Impression of Improvement*) ljestvice u rasponu od 1 do 7, gdje niži rezultat ukazuje na veće zadovoljstvo liječenjem (187). Dizajn istraživanja prikazan je na Slici 4.



## DIZAJN ISTRAŽIVANJA



Slika 4. Dizajn istraživanja provedenog u Klinici za ženske bolesti i porode (N označava broj pacijentica predviđen *power* analizom napravljenom prije početka istraživanja).

(ICIQ-LUTSqol - *International Consultation on Incontinence Questionnaire Lower Urinary Tract Symptoms Quality of Life Module*; ICIQ-UI SF - *International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form*; PGI-I - *Patient Global Impression of Improvement*).

### 4.1. Statistička obrada podataka

Prije samog početka istraživanja izračunali smo minimalan potreban broj ispitanica za dokazivanje statistički značajne razlike pomoću analize statističke snage, koristeći G-Power 3.1.9.4 program. Tako smo pronašli da kod ponovljenih mjerenja uz srednju veličinu učinka  $f=0,25$ , 80% snage, 2 skupine, 3 mjerenja, korelaciju  $r=0,5$  između mjerenja te 5% razinu značajnosti ( $\alpha$ ), potreban uzorak iznosi 86 ispitanica. Svi podatci uneseni su u tablicu načinjenu u programu Microsoft Excel. U statističkoj analizi opisale su se skupine i rabile su se analitičke

statističke metode. Kategorijske varijable prikazane su proporcijama postotcima, kontinuirane varijable prikazane su medijanom i interkvartilni rasponom (25. i 75. percentil) kod nepravilne distribucije ili pak srednjom vrijednosti i standardnom devijacijom kod pravilne distribucije. Pravilnost raspodjele numeričkih varijabla testirana je Shapiro Wilkovim testom i grafički te su se naknadno primijenili parametrijski ili neparametrijski statistički testovi, ovisno o distribuciji. Razlike u razdiobi kategoričkih varijabli i proporcija između skupina testirane su  $\chi^2$ -testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Za testiranje razlika između dviju nezavisnih skupina primijenjen je Studentov t-test ili Mann-Whitney U-test. Za analizu ponovljenih mjerenja kontinuiranih varijabli koristena je Friedmanova analiza varijance. Za ispitivanje razlika između pojedinih skupina korištena je *post hoc* analiza pomoću Wilcoxon t-testa, uz primjenu Bonferonijeve korekcije za višestruke usporedbe. U statističkoj analizi korišten je IBM SPSS Statistics 25.0, Armonk, NY, IBM Corp., dok je za izradu grafičkih prikaza korišten statistički program R. U svim je testovima vrijednost  $p < 0.05$  predstavljala razinu statističke značajnosti.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Antropometrijski i demografski podaci ispitanica

Ukupno su analizirane 94 ispitanice, od toga 46 ispitanica u skupini Magnet i 48 ispitanica u skupini Kegel. Tijek istraživanja prikazan je u obliku dijagrama koji je standard za randomizirana istraživanja (Slika 5).

Antropometrijski i demografski podaci ispitanica u skupini Magnet i Kegel prikazani su u Tablici 5.

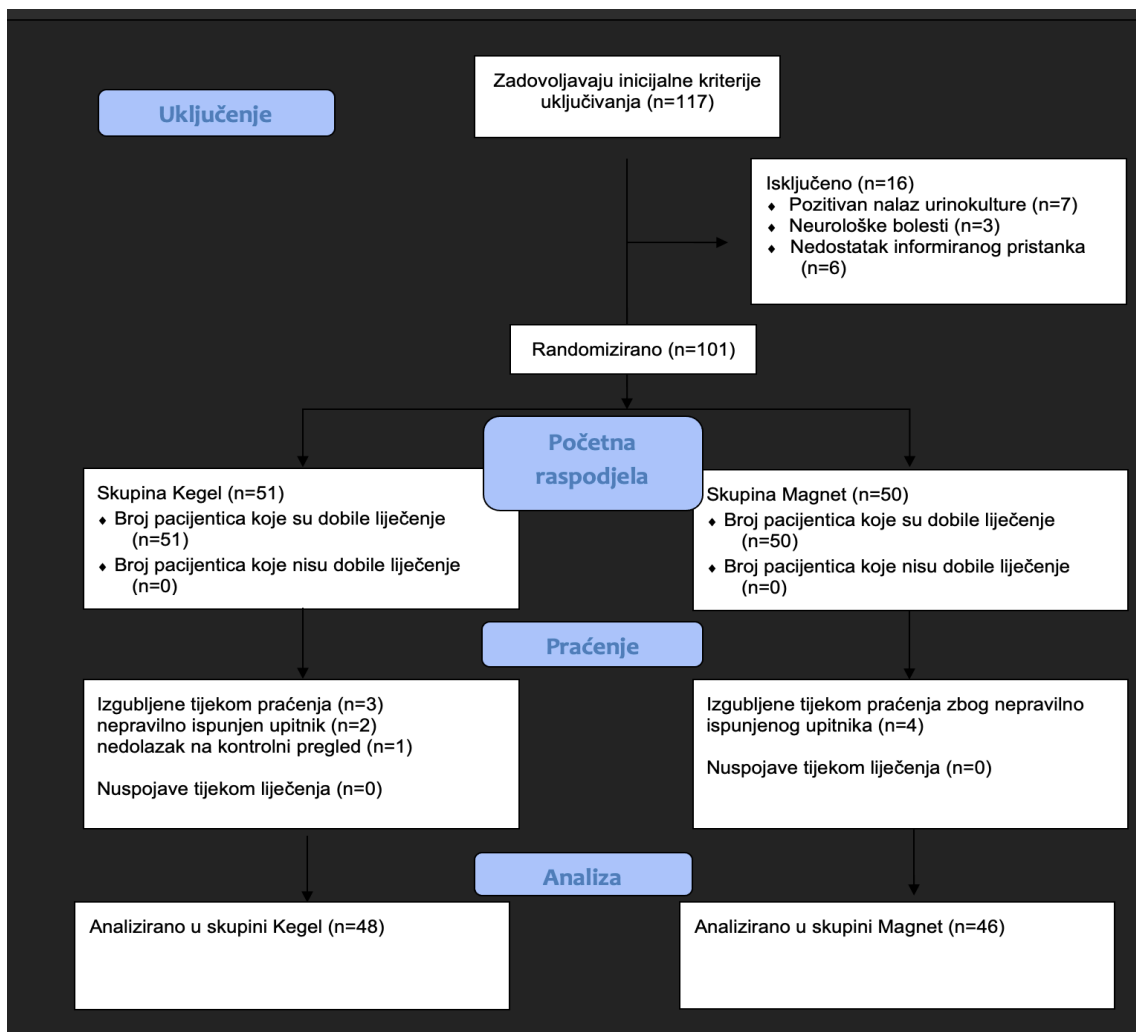
Ispitanice u skupini Magnet imale su prosječnu dob  $47,45 \pm 7,4$  godina i prosječni ITM  $25,74 \pm 5,46$  kg/m<sup>2</sup> te udio pušača od 58,7% i osoba koje su konzumirale alkohol 6,2%. Prosječno trajanje simptoma u skupini Magnet bilo je 12 (12,0-24,0) mjeseci. Ukupno je u toj skupini bilo 41,3% pacijentica u menopauzi i 17,4% sa stanjem nakon histerektomije te 97,8% roditelja s prosječnim paritetom 2,0 (2,0-3,0), brojem vaginalnih poroda 2,0 (2,0-3,0), 66,7% sa stanjem nakon epiziotomije te 17,8% sa stanjem nakon korištenja vakuuma ili forcepsa. Prosječan udio žena s carskim rezom bio je 11,1%, a udio žena s djetetom rođenim iznad 4000g 42,2%. Nadalje, većina ispitanica bile su udane (80,4%) i zaposlene (87,0%), s pretežno srednjom i višom stručnom spremom (45,7% i 32,6%).

Ispitanice u skupini Kegel imale su prosječnu dob  $49,16 \pm 7,6$  godina i prosječni ITM  $26,83 \pm 5,7$  kg/m<sup>2</sup> te udio pušača od 43,7% i osoba koje su konzumirale alkohol 10,9%. Prosječno trajanje simptoma u skupini Kegel bilo je 15,00 (12,0-27,0) mjeseci. Ukupno je u toj skupini bilo 41,7% žena u menopauzi i 8,3% sa stanjem nakon histerektomije te 97,9% roditelja s prosječnim paritetom 2,0 (1,75-3,0), brojem vaginalnih poroda 2,0 (1,0-3,0), 66,0% sa stanjem nakon epiziotomije te 6,4% sa stanjem nakon korištenja vakuuma ili forcepsa. Prosječan udio žena s carskim rezom bio je 12,8%, a udio žena s djetetom rođenim iznad 4000g 38,3%. Nadalje,

većina ispitanica bile su udane (85,4%) i zaposlene (75,0%), s pretežno srednjom i višom stručnom spremom (47,9% i 16,9%).

Usporedbom antropometrijskih i demografskih karakteristika varijabli između skupina Magnet i Kegel statistički značajna razlika uočena je jedino u distribuciji varijable zaposlenosti. Naime, u skupini Kegel bio je značajno viši udio umirovljenica (20,8%) u odnosu na skupinu Magnet (20,8% vs 2,2%,  $p=0,012$ ), što je dovelo i do razlike u distribuciji u udjelu zaposlenih i nezaposlenih u skupini Kegel i Magnet (74,2% vs 87%, te 4,2 vs 10,9%). Obzirom da se ispitanice među skupinama dobnog ne razlikuju, ovaj podatak ne utječe na kvalitetu randomizacije.

Slika 5. Tijek istraživanja (uključenje – početna raspodjela – praćenje – analiza).



Tablica 5. Antropometrijski i demografski podaci ispitanica.

| Varijabla                    | Ukupno<br>(n=94)  | Magnet<br>(n=46)  | Kegel<br>(n=48)   | p     |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Dob, godine                  | 48,33±7,5         | 47,45±7,4         | 49,16±7,6         | 0,272 |
| Visina, cm                   | 166,29±6,9        | 167,21±6,9        | 165,41±6,9        | 0,211 |
| Težina, kg                   | 71,00 (62,0-81,0) | 69,00 (61,0-81,0) | 73,00 (62,7-80,5) | 0,612 |
| ITM, kg/m <sup>2</sup>       | 26,30±5,6         | 25,74±5,46        | 26,83±5,7         | 0,348 |
| Pušači, n (%)                | 48 (51,1)         | 27 (58,7)         | 21 (43,7)         | 0,214 |
| Alkohol, n (%)               | 8 (8,5)           | 3 (6,2)           | 5 (10,9)          | 0,665 |
| Menopauza, n (%)             | 39 (41,5)         | 19 (41,3)         | 20 (41,7)         | 0,826 |
| Histerektomija, n (%)        | 12 (12,8)         | 8 (17,4)          | 4 (8,3)           | 0,314 |
| Trajanje simptoma, mjeseci   | 12,00 (12,0-24,0) | 12,00 (12,0-24,0) | 15,00 (12,0-27,0) | 0,373 |
| Rodilja, n (%)               | 92 (97,9)         | 45 (97,8)         | 47 (97,9)         | 0,999 |
| Paritet, broj                | 2,0 (2,0-3,0)     | 2,0 (2,0-3,0)     | 2,0 (1,75-3,0)    | 0,128 |
| Vaginalni porodi, broj       | 2,0 (2,0-3,0)     | 2,0 (2,0-3,0)     | 2,0 (1,0-3,0)     | 0,282 |
| Epiziotomija, n (%)          | 61 (66,3)         | 30 (66,7)         | 31 (66,0)         | 0,882 |
| Vakuum/forceps, n (%)        | 11 (12,0)         | 8 (17,8)          | 3 (6,4)           | 0,096 |
| Carski rez, n (%)            | 11 (11,9)         | 5 (11,1)          | 6 (12,8)          | 0,806 |
| Rođeno dijete >4000 g, n (%) | 37 (40,2)         | 19 (42,2)         | 18 (38,3)         | 0,701 |
| Bračni status, n (%)         |                   |                   |                   | 0,174 |
| Udana                        | 78 (83,0)         | 37 (80,4)         | 41 (85,4)         |       |
| Neudana                      | 2 (2,1)           | 2 (4,3)           | 0 (0)             |       |
| Rastavljena                  | 9 (9,6)           | 6 (13,0)          | 3 (6,2)           |       |

|                       |           |           |           |        |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|--------|
| Udovica               | 1 (2,2)   | 1 (2,2)   | 4 (8,3)   |        |
| Zaposlenost, n (%)    |           |           |           | 0,012* |
| Zaposlena             | 76 (80,9) | 40 (87,0) | 36 (75,0) |        |
| Nezaposlena           | 7 (7,4)   | 5 (10,9)  | 2 (4,2)   |        |
| Umirovljenica         | 11 (11,7) | 1 (2,2)   | 10 (20,8) |        |
| Stručna sprema, n (%) |           |           |           | 0,246  |
| OSS                   | 2 (2,1)   | 1 (2,2)   | 1 (2,1)   |        |
| SSS                   | 44 (46,8) | 21 (45,7) | 23 (47,9) |        |
| VŠS                   | 23 (24,5) | 15 (32,6) | 8 (16,7)  |        |
| VSS                   | 25 (26,6) | 9 (19,6)  | 16 (33,3) |        |

\*p<0.05; ITM - indeks tjelesne mase; OSS – osnovna stručna sprema; SSS – srednja stručna sprema; VŠS – viša stručna sprema; VSS – visoka stručna sprema

## 5.2. Određivanje intravaginalnog tlaka perineometrom prije, nakon te tri mjeseca od završetka liječenja

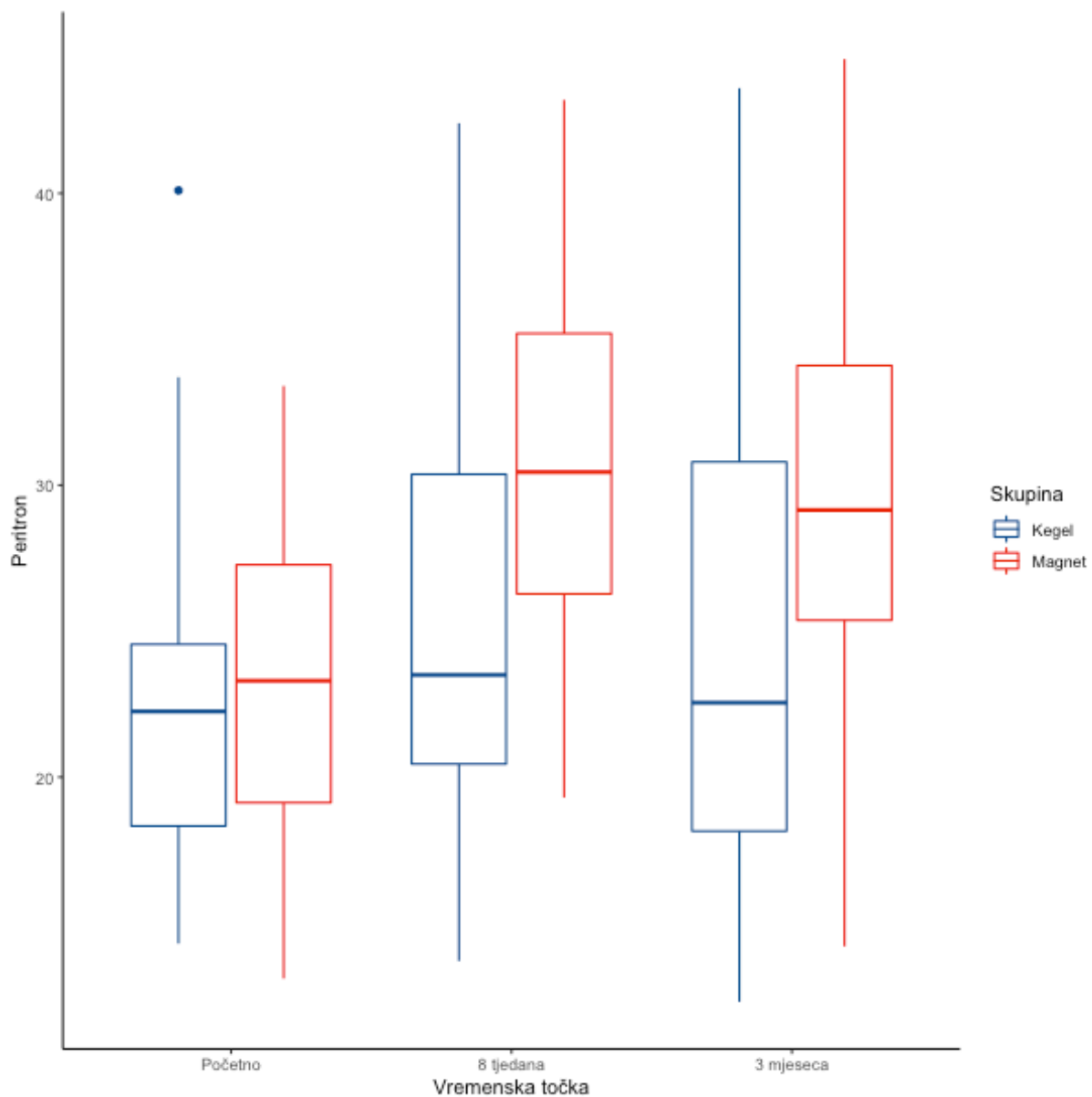
Određivanje intravaginalnog tlaka perineometrom i usporedba između skupina Magnet i Kegel prikazani su u Tablici 6, a grafički prikaz nalazi se na Slici 6. U početnoj točki mjerenja vrijednosti intravaginalnog tlaka u ukupnoj populaciji iznosila je 22,85 cmH<sub>2</sub>O (18,8-26,6 cmH<sub>2</sub>O), odnosno u skupini Magnet 23,30 cmH<sub>2</sub>O (19,1-27,3 cmH<sub>2</sub>O), a u skupini Kegel 22,25 cmH<sub>2</sub>O (18,1-24,6 cmH<sub>2</sub>O). Usporedbom vrijednosti intravaginalnog tlaka između skupina Magnet i Kegel u početnoj točki mjerenja nije bilo statistički značajne razlike (p=0,354). Nakon 8 tjedana praćenja vrijednosti intravaginalnog tlaka u skupini Magnet iznosile su 30,45 cmH<sub>2</sub>O (26,2-35,2 cmH<sub>2</sub>O), što je statistički značajno više u usporedbi sa skupinom Kegel čije su

vrijednosti iznosile 23,50 cmH<sub>2</sub>O (20,3-30,6 cmH<sub>2</sub>O) (p=0,001). Nakon 3 mjeseca praćenja razlika je i dalje uočena između skupina Magnet i Kegel, odnosno vrijednosti intravaginalnog tlaka u skupini Magnet iznosile su 29,15 cmH<sub>2</sub>O (25,3-34,2 cmH<sub>2</sub>O) i bile su statistički značajno više u odnosu na skupinu Kegel čije su vrijednosti iznosile 22,55 cmH<sub>2</sub>O (18,0-31,0 cmH<sub>2</sub>O) (p=0,001).

Tablica 6. Određivanje intravaginalnog tlaka perineometrom i usporedba između skupina Magnet i Kegel

|                               | Ukupno<br>(n=92)  | Magnet<br>(n=46)  | Kegel<br>(n=48)   | p      |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Početak, cmH <sub>2</sub> O   | 22,85 (18,8-26,6) | 23,30 (19,1-27,3) | 22,25 (18,1-24,6) | 0,354  |
| 8 tjedana, cmH <sub>2</sub> O | 27,65 (22,6-33,8) | 30,45 (26,2-35,2) | 23,50 (20,3-30,6) | 0,001* |
| 3 mjeseca, cmH <sub>2</sub> O | 26,35 (21,1-33,2) | 29,15 (25,3-34,2) | 22,55 (18,0-31,0) | 0,001* |

\*p<0.05



Slika 6. Prikaz prosječnih rezultata intravaginalnog tlaka određenog perineometrom kod ispitanica u skupini Kegel i skupini Magnet.



### 5.3. Analiza ponovljenih mjerenja za varijablu intravaginalni tlak u različitim vremenskim točkama u skupini Magnet i Kegel

Analiza ponovljenih mjerenja u različitim vremenskim točkama za varijablu intravaginalni tlak u skupini Magnet prikazana je u Tablici 7. Testiranjem prosječnih vrijednosti perineometrom prvog, drugog i trećeg mjerenja za skupinu Magnet uočava se kako postoji statistički značajna razlika između različitih vremenskih točaka mjerenja. Post-hoc testiranjem uočila se razlika između prvog i drugog mjerenja, te prvog i trećeg mjerenja ( $p < 0,05$ ). Nije bilo razlike u mjerenjima između druge i treće vremenske točke ( $p > 0,05$ ).

Tablica 7. Analiza ponovljenih mjerenja za varijablu intravaginalni tlak za skupinu Magnet

|   |   | $M_1 - M_2$ |
|---|---|-------------|
| 1 | 2 | -7.176*     |
|   | 3 | -6.411*     |
| 2 | 1 | 7.176*      |
|   | 3 | .765        |
| 3 | 1 | 6.411*      |
|   | 2 | -.765       |

\*  $p < 0,05$ , 1 – prvo mjerenje (početna točka praćenja), 2 – drugo mjerenje (8 tjedana), 3 – treće mjerenje (3 mjeseca),  $M_1 - M_2$  – razlika srednjih vrijednosti mjerenja

Analiza ponovljenih mjerenja u različitim vremenskim točkama za varijablu intravaginalni tlak u skupini Kegel prikazana je u Tablici 8. Testiranjem prosječnih vrijednosti perineometrom prvog, drugog i trećeg mjerenja za skupinu Kegel uočava se kako ne postoji statistički značajna razlika između različitih vremenskih točaka mjerenja ( $p=0,15$ ).

Tablica 8. Analiza ponovljenih mjerenja za varijablu intravaginalni tlak za skupinu Kegel

|   |   | M <sub>1</sub> -M <sub>2</sub> |
|---|---|--------------------------------|
| 1 | 2 | -3.350                         |
|   | 3 | -2.394                         |
| 2 | 1 | 3.350                          |
|   | 3 | .956                           |
| 3 | 1 | 2.394                          |
|   | 2 | -.956                          |

\*  $p<0.05$ , 1 – prvo mjerenje (početna točka praćenja), 2 – drugo mjerenje (8 tjedana), 3 – treće mjerenje (3 mjeseca), M<sub>1</sub>-M<sub>2</sub> – razlika srednjih vrijednosti mjerenja

#### 5.4. Usporedba vanjske magnetske inervacije mišića dna zdjelice i Kegellovih vježbi putem validiranog ICIQ-UI SF upitnika prije, nakon te tri mjeseca od završetka liječenja

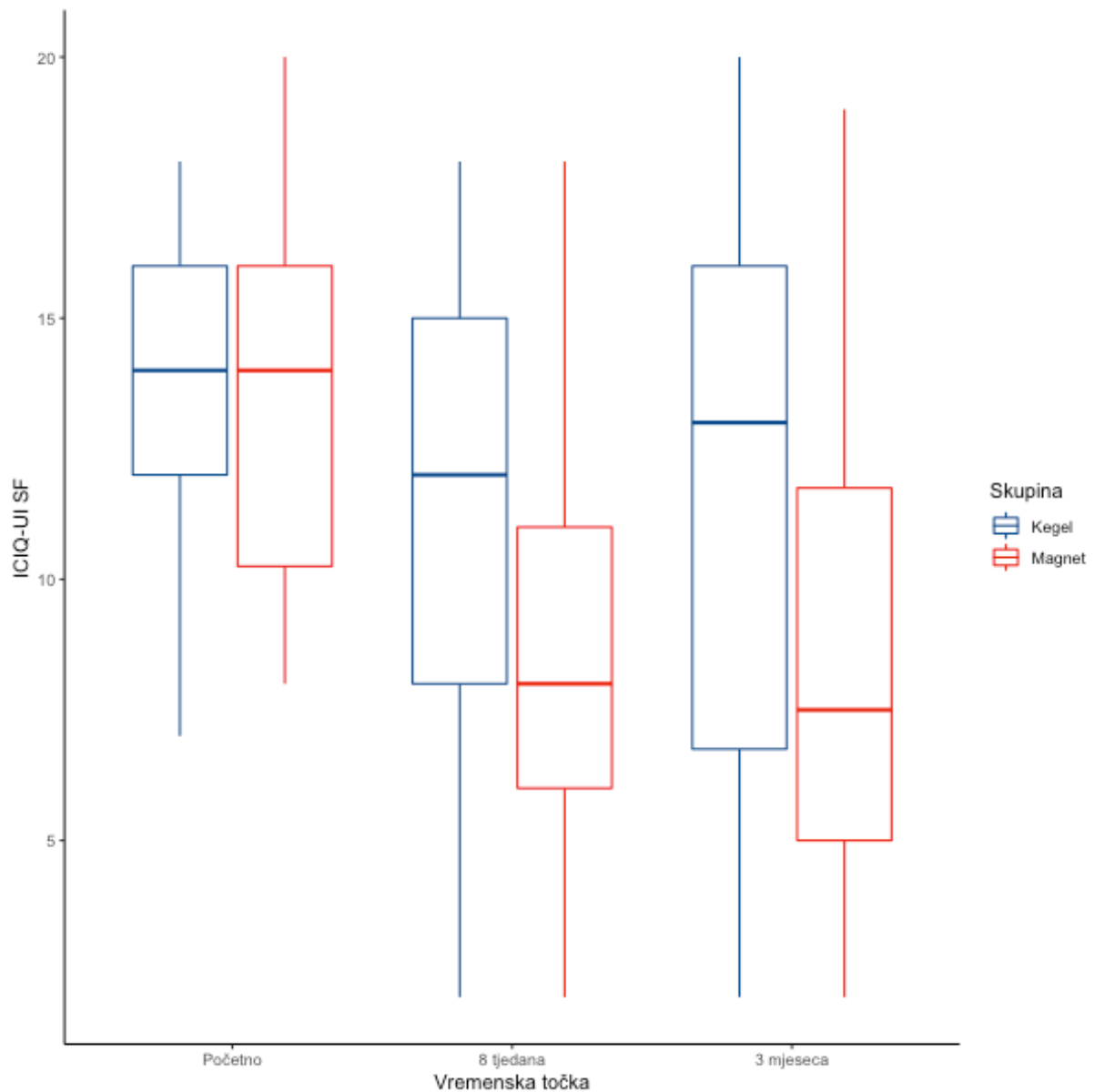
Određivanje vrijednosti ICIQ-UI SF upitnika i usporedba između skupina Magnet i Kegell prikazani su u Tablici 9, a grafički prikaz nalazi se na Slici 7. U početnoj točki mjerenja vrijednosti ICIQ-UI SF upitnika u ukupnoj populaciji iznosila je 14,00 bodova (11,0-16,0 bodova) odnosno u skupini Magnet 14,00 bodova (10,0-16,0) a u skupini Kegell 14,00 bodova (12,0-16,0 bodova). Usporedbom vrijednosti ICIQ-UI SF upitnika između skupina Magnet i Kegell u početnoj točki mjerenja nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,984$ ). Nakon 8 tjedana praćenja vrijednosti ICIQ-UI SF upitnika u skupini Magnet iznosile su 8,00 bodova (6,0-11,0), što je statistički značajno niže u usporedbi sa skupinom Kegell čije su vrijednosti iznosile 12,00 bodova (8,0-15,0) ( $p<0,001$ ). Nakon 3 mjeseca praćenja razlika je i dalje uočena između skupina Magnet i Kegell, odnosno vrijednosti ICIQ-UI SF upitnika u skupini Magnet iznosile su 7,50 bodova (5,0-12,0) i bile su statistički značajno niže u odnosu na skupinu Kegell čije su vrijednosti iznosile 13,00 bodova (6,5-16,0) ( $p=0,001$ ).

Tablica 9. Bodovne vrijednosti ICIQ-UI SF upitnika u ukupnoj populaciji i između promatranih skupina kroz razdoblje praćenja.

|         | Ukupno<br>(n=94)  | Magnet<br>(n=46)  | Kegell<br>(n=48)  | p     |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Početak | 14,00 (11,0-16,0) | 14,00 (10,0-16,0) | 14,00 (12,0-16,0) | 0,984 |

|           |                  |                 |                  |         |
|-----------|------------------|-----------------|------------------|---------|
| 8 tjedana | 10,00 (7,0-14,0) | 8,00 (6,0-11,0) | 12,00 (8,0-15,0) | <0,001* |
| 3 mjeseca | 9,50 (6,0-14,0)  | 7,50 (5,0-12,0) | 13,00 (6,5-16,0) | 0,001*  |

\* p<0.05



Slika 7. Prikaz prosječnih rezultata na ICIQ-UI SF upitniku kod ispitanica tretiranih Kegelom te ispitanica tretiranih magnetom.

Analiza ponovljenih mjerenja u različitim vremenskim točkama za varijablu ICIQ-UI SF u skupini Magnet prikazana je u Tablici 10. Testiranjem prosječnih vrijednosti ICIQ-UI SF upitnika u tri vremenske točke za skupinu Magnet uočava se kako postoji statistički značajna razlika između različitih vremenskih točaka mjerenja. Post-hoc testiranjem uočila se razlika između prvog i drugog mjerenja, te prvog i trećeg mjerenja ( $p < 0.05$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u mjerenjima između druge i treće vremenske točke ( $p > 0,05$ ).

Tablica 10. Analiza ponovljenih mjerenja za varijablu ICIQ-UI SF za skupinu Magnet

|   |   | $M_1 - M_2$ |
|---|---|-------------|
| 1 | 2 | 5.065*      |
|   | 3 | 5.543*      |
| 2 | 1 | -5.065*     |
|   | 3 | .478        |
| 3 | 1 | -5.543*     |
|   | 2 | -.478       |

\*  $p < 0.05$ , 1 – prvo mjerenje (početna točka praćenja), 2 – drugo mjerenje (8 tjedana), 3 – treće mjerenje (3 mjeseca),  $M_1 - M_2$  – razlika srednjih vrijednosti mjerenja

Analiza ponovljenih mjerenja u različitim vremenskim točkama za varijablu ICIQ-UI SF u skupini Kegel prikazana je u Tablici 11. Testiranjem prosječnih vrijednosti ICIQ-UI SF upitnika u tri vremenske točke za skupinu Kegel uočava se kako postoji statistički značajna razlika između različitih vremenskih točaka mjerenja. Post-hoc testiranjem uočila se razlika između prvog i drugog mjerenja ( $p < 0.05$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u mjerenjima između prve i treće te druge i treće vremenske točke ( $p > 0,05$ ).

Tablica 11. Analiza ponovljenih mjerenja za varijablu ICIQ-UI SF za skupinu Kegel

|   |   | $M_1 - M_2$ |
|---|---|-------------|
| 1 | 2 | 2.083*      |
|   | 3 | 1.813       |
| 2 | 1 | -2.083*     |
|   | 3 | -.271       |
| 3 | 1 | -1.813      |
|   | 2 | .271        |

\*  $p < 0.05$ , 1 – prvo mjerenje (početna točka praćenja), 2 – drugo mjerenje (8 tjedana), 3 – treće mjerenje (3 mjeseca),  $M_1 - M_2$  – razlika srednjih vrijednosti mjerenja

### 5.5. Usporedba kvalitete života putem standardiziranog ICIQ-LUTSqol upitnika u obje skupine bolesnica prije, nakon te tri mjeseca od završetka liječenja

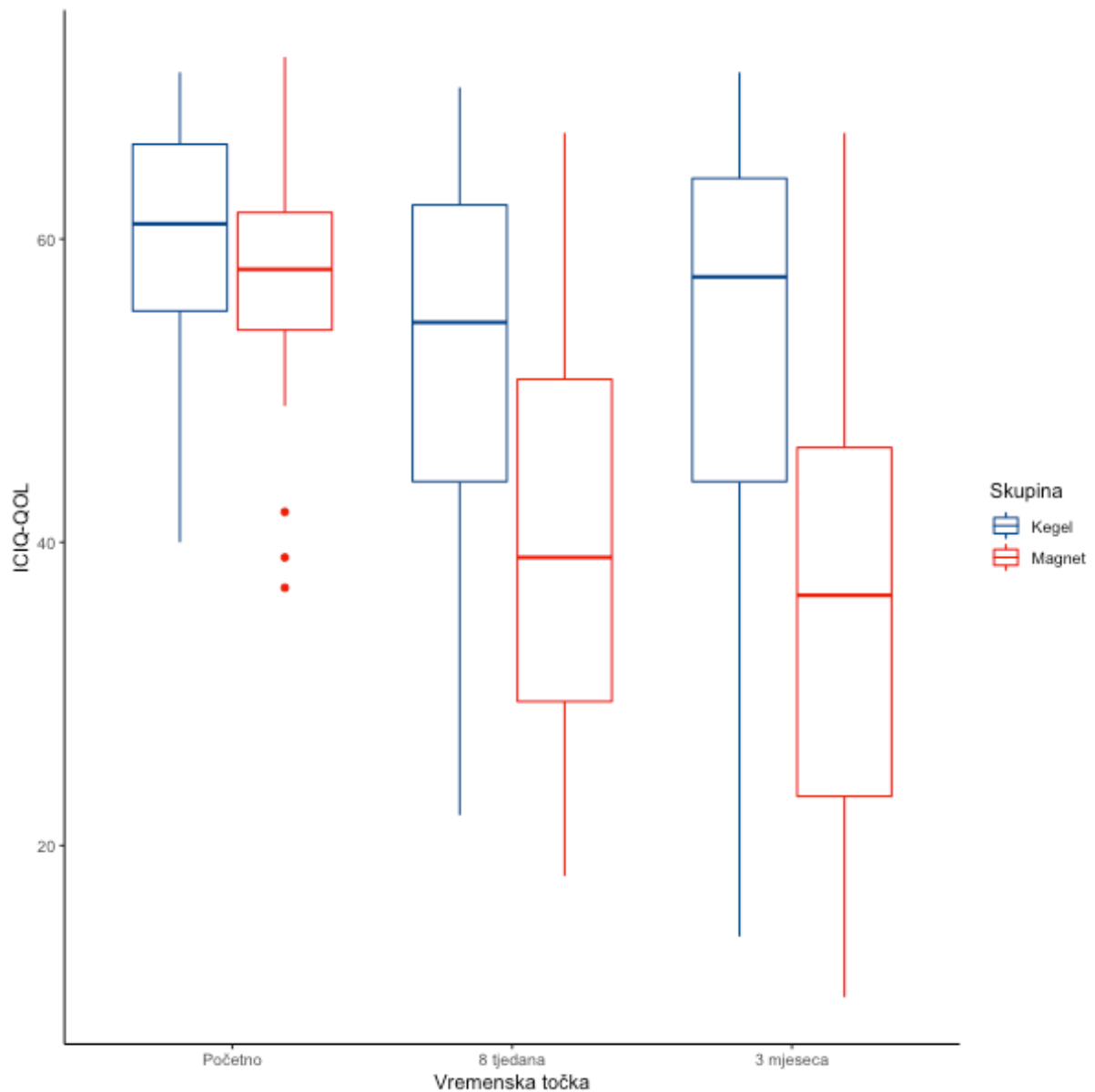
Određivanje vrijednosti ICIQ-LUTSqol upitnika i usporedba između skupina Magnet i Kegel prikazani su u Tablici 12, a grafički prikaz nalazi se na Slici 8. U početnoj točki mjerenja vrijednost ICIQ-LUTSqol upitnika u ukupnoj populaciji iznosila je 60,00 bodova (54,0-64,0) odnosno u skupini Magnet 58,00 bodova (54,0-62,0), a u skupini Kegel 61,00 bodova (54,5-66,5). Usporedbom vrijednosti ICIQ-LUTSqol upitnika između skupina Magnet i Kegel u početnoj točki mjerenja nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,162$ ). Nakon 8 tjedana praćenja, vrijednosti ICIQ-LUTSqol upitnika u skupini Magnet iznosile su 39,00 bodova (29,0-51,0), što je statistički značajno niže u usporedbi sa skupinom Kegel čije su vrijednosti iznosile 54,50 bodova (44,0-62,5) ( $p<0,001$ ). Nakon 3 mjeseca praćenja razlika je i dalje uočena između skupina Magnet i Kegel, odnosno vrijednosti ICIQ-LUTSqol upitnika u skupini Magnet iznosile su 36,50 bodova (23,0-47,0) i bile su statistički značajno niže u odnosu na skupinu Kegel čije su vrijednosti iznosile 57,50 bodova (44,0-64,0) ( $p<0,001$ ).

Tablica 12. Bodovne vrijednosti ICIQ-LUTSqol upitnika u ukupnoj populaciji i između promatranih skupina kroz razdoblje praćenja.

|         | Ukupno<br>(n=94)  | Magnet<br>(n=46)  | Kegel<br>(n=48)   | p     |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Početak | 60,00 (54,0-64,0) | 58,00 (54,0-62,0) | 61,00 (54,5-66,5) | 0,162 |

|           |                   |                   |                   |         |
|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|
| 8 tjedana | 47,50 (37,0-57,0) | 39,00 (29,0-51,0) | 54,50 (44,0-62,5) | <0,001* |
| 3 mjeseca | 44,50 (28,0-62,0) | 36,50 (23,0-47,0) | 57,50 (44,0-64,0) | <0,001* |

\* p<0.05



Slika 8. Prikaz prosječnih rezultata na ICIQ-LUTSqol upitniku kod ispitanica tretiranih Kegelom te ispitanica tretiranih magnetom.



Analiza ponovljenih mjerenja u različitim vremenskim točkama za varijablu ICIQ-LUTSqol u skupini Magnet prikazana je u Tablici 13. Testiranjem prosječnih vrijednosti ICIQ-LUTSqol upitnika prvog, drugog i trećeg mjerenja za skupinu Magnet uočava se kako postoji statistički značajna razlika između različitih vremenskih točaka mjerenja. Post-hoc testiranjem uočila se razlika između prvog i drugog mjerenja te prvog i trećeg mjerenja ( $p < 0.05$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u mjerenjima između druge i treće vremenske točke ( $p > 0,05$ ).

Tablica 13. Analiza ponovljenih mjerenja za varijablu ICIQ-LUTSqol za skupinu Magnet.

|   |   | $M_1 - M_2$ |
|---|---|-------------|
| 1 | 2 | 17.370*     |
|   | 3 | 21.196*     |
| 2 | 1 | -17.370*    |
|   | 3 | 3.826       |
| 3 | 1 | -21.196*    |
|   | 2 | -3.826      |

\*  $p < 0.05$ , 1 – prvo mjerenje (početna točka praćenja), 2 – drugo mjerenje (8 tjedana), 3 – treće mjerenje (3 mjeseca),  $M_1 - M_2$  – razlika srednjih vrijednosti mjerenja

Analiza ponovljenih mjerenja u različitim vremenskim točkama za varijablu ICIQ-LUTSqol u skupini Kegel prikazana je u Tablici 14. Testiranjem prosječnih vrijednosti ICIQ-LUTSqol upitnika prvog, drugog i trećeg mjerenja za skupinu Kegel uočava se kako postoji statistički značajna razlika između različitih vremenskih točaka mjerenja. Post-hoc testiranjem uočila se razlika između prvog i drugog mjerenja te između prvog i trećeg mjerenja ( $p < 0,05$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u mjerenjima između druge i treće vremenske točke ( $p > 0,05$ ).

Tablica 14. Analiza ponovljenih mjerenja za varijablu ICIQ-LUTSqol za skupinu Kegel

|   |   | $M_1 - M_2$ |
|---|---|-------------|
| 1 | 2 | 8.021*      |
|   | 3 | 7.771*      |
| 2 | 1 | -8.021*     |
|   | 3 | -.250       |
| 3 | 1 | -7.771*     |
|   | 2 | .250        |

\*  $p < 0.05$ , 1 – prvo mjerenje (početna točka praćenja), 2 – drugo mjerenje (8 tjedana), 3 – treće mjerenje (3 mjeseca),  $M_1 - M_2$  – razlika srednjih vrijednosti mjerenja

## 5.6. Analiza trodnevnog dnevnika mokrenja (kvantifikacija broja epizoda inkontinencije urina)

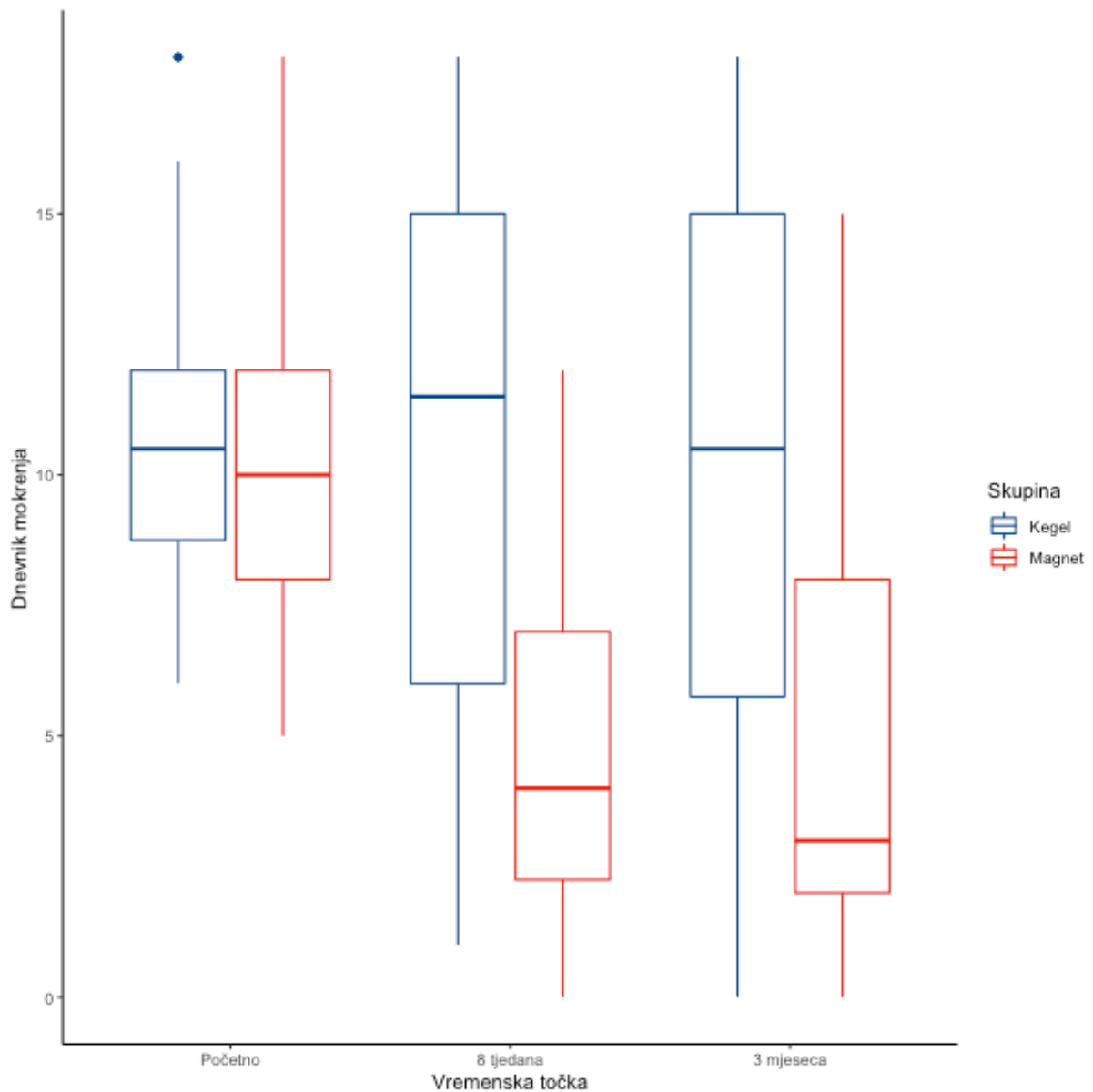
Analiza dnevnika mokrenja i usporedba između skupina Magnet i Kegel prikazani su u Tablici 15, a grafički prikaz nalazi se na Slici 9. U početnoj točki mjerenja vrijednosti dnevnika mokrenja u ukupnoj populaciji iznosile su 10,00 epizoda inkontinencije/3 dana (8,0-12,0), odnosno u skupini Magnet 10,00 epizoda inkontinencije/3 dana (8,0-12,0), a u skupini Kegel 10,50 epizoda inkontinencije/3 dana (8,5-12,0). Usporedbom vrijednosti dnevnika mokrenja između skupina Magnet i Kegel u početnoj točki mjerenja nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,616$ ). Nakon 8 tjedana praćenja vrijednosti dnevnika mokrenja upitnika u skupini Magnet iznosile su 4,00 epizoda inkontinencije/3 dana (2,0-7,0), što je statistički značajno niže u usporedbi sa skupinom Kegel čije su vrijednosti iznosile 11,50 epizoda inkontinencije/3 dana (6,0-15,0) ( $p<0,001$ ). Nakon 3 mjeseca praćenja razlika je i dalje uočena između skupina Magnet i Kegel, odnosno vrijednosti dnevnika mokrenja u skupini Magnet iznosile su 3,00 epizode inkontinencije/3 dana (2,0-8,0) i bile su statistički značajno niže u odnosu na skupinu Kegel čije su vrijednosti iznosile 10,50 epizoda inkontinencije/3 dana (5,5-15,0) ( $p<0,001$ ).

Tablica 15. Analiza trodnevnog dnevnika mokrenja u općoj populaciji te između promatranih skupina kroz razdoblje praćenja.

|         | Ukupno<br>(n=94) | Magnet<br>(n=46) | Kegel<br>(n=48)  | p     |
|---------|------------------|------------------|------------------|-------|
| Početak | 10,00 (8,0-12,0) | 10,00 (8,0-12,0) | 10,50 (8,5-12,0) | 0,616 |

|           |                 |                |                  |         |
|-----------|-----------------|----------------|------------------|---------|
| 8 tjedana | 6,00 (3,0-12,0) | 4,00 (2,0-7,0) | 11,50 (6,0-15,0) | <0,001* |
| 3 mjeseca | 7,00 (2,0-12,0) | 3,00 (2,0-8,0) | 10,50 (5,5-15,0) | <0,001* |

\* p<0.05



Slika 9. Prikaz prosječnih rezultata trodnevnog dnevnika mokrenja kod ispitanica tretiranih Kegelom te ispitanica tretiranih Magnetom.

Analiza ponovljenih mjerenja u različitim vremenskim točkama za trodnevni dnevnik mokrenja u skupini Magnet prikazana je u Tablici 16. Testiranjem prosječnih vrijednosti dnevnika mokrenja kroz razdoblje praćenja za skupinu Magnet uočava se kako postoji statistički značajna razlika između različitih vremenskih točaka mjerenja. Post-hoc testiranjem uočila se razlika između prvog i drugog mjerenja te između prvog i trećeg mjerenja ( $p < 0,05$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u mjerenjima između druge i treće vremenske točke ( $p > 0,05$ ).

Tablica 16. Analiza ponovljenih mjerenja za dnevnik mokrenja u skupini Magnet

|   |   | $M_1 - M_2$ |
|---|---|-------------|
| 1 | 2 | 5.696*      |
|   | 3 | 5.630*      |
| 2 | 1 | -5.696*     |
|   | 3 | -.065       |
| 3 | 1 | -5.630*     |
|   | 2 | .065        |

\*  $p < 0,05$ , 1 – prvo mjerenje (početna točka praćenja), 2 – drugo mjerenje (8 tjedana), 3 – treće mjerenje (3 mjeseca),  $M_1 - M_2$  – razlika srednjih vrijednosti mjerenja

Analiza ponovljenih mjerenja u različitim vremenskim točkama za trodnevni dnevnik mokrenja u skupini Kegel prikazana je u Tablici 17. Testiranjem prosječnih vrijednosti dnevnika mokrenja prvog, drugog i trećeg mjerenja za skupinu Kegel uočava se kako ne postoji statistički značajna razlika između različitih vremenskih točaka mjerenja.

Tablica 17. Analiza ponovljenih mjerenja za varijablu dnevnik mokrenja u skupini Kegel

|   |   | M <sub>1</sub> -M <sub>2</sub> |
|---|---|--------------------------------|
| 1 | 2 | 1.250                          |
|   | 3 | 1.250                          |
| 2 | 1 | -1.250                         |
|   | 3 | .000                           |
| 3 | 1 | -1.250                         |
|   | 2 | .000                           |

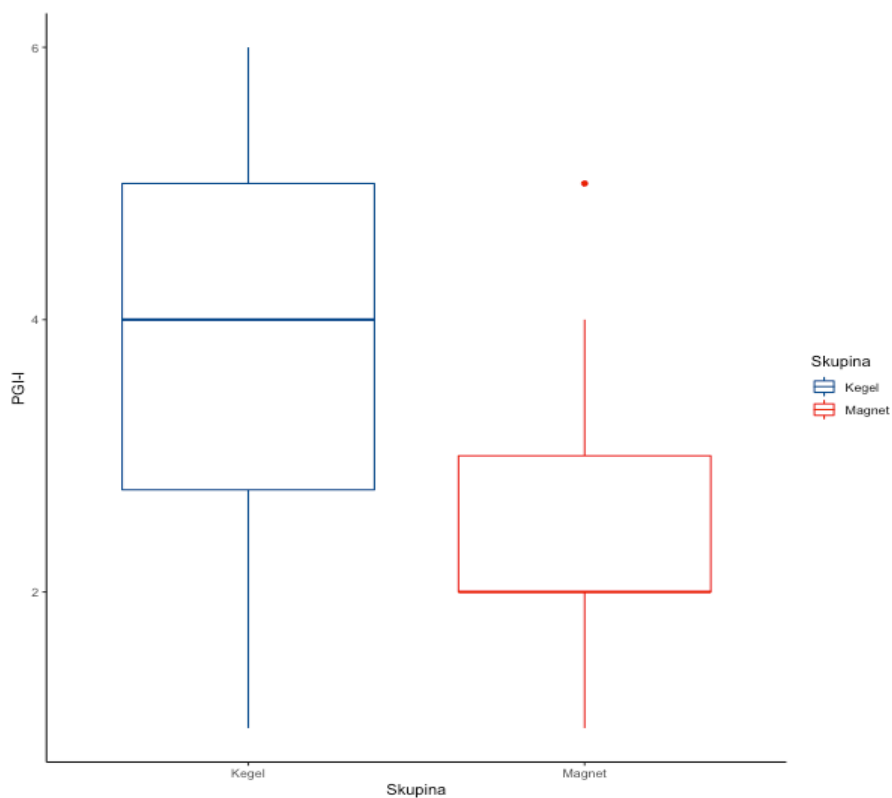
\*  $p < 0.05$ , 1 – prvo mjerenje (početna točka praćenja), 2 – drugo mjerenje (8 tjedana), 3 – treće mjerenje (3 mjeseca), M<sub>1</sub>-M<sub>2</sub> – razlika srednjih vrijednosti mjerenja

### 5.7. Usporedba ukupnog zadovoljstva liječenjem putem PGI-I ljestvice između skupina

Usporedbom vrijednosti PGI-I ljestvice (Tablica 18, Slika 10) uočavaju se statistički značajno više vrijednosti u skupini Kegel ( $3,72 \pm 1,31$ ) bodova u usporedbi sa skupinom Magnet ( $2,30 \pm 1,01$ ) ( $p < 0,001$ ). Prevedeno, prosječan odgovor ispitanica u smislu ukupnog zadovoljstva liječenjem u skupini Magnet je "puno bolje", a u skupini Kegel "neznatno bolje".

Tablica 18. Ukupno zadovoljstvo liječenjem između skupina.

|       | Magnet          | Kegel           | p         |
|-------|-----------------|-----------------|-----------|
| PGI-I | $2,30 \pm 1,01$ | $3,72 \pm 1,31$ | $< 0,001$ |



Slika 10. Grafički prikaz zadovoljstva liječenjem (PGI-I ljestvica) promatranih skupina.

## 6. RASPRAVA

Rezultati ovog randomiziranog kliničkog istraživanja pokazuju bolju učinkovitost vanjske magnetske inervacije u odnosu na Kegelove vježbe, i to u parametrima broja epizoda inkontinencije, kvalitete života i percipiranog zadovoljstva liječenjem. Snaga ovog istraživanja je sadržana u dizajnu istraživanja, prethodnoj validaciji upitnika za ocjenu simptomatologije i kombinaciji subjektivnih i objektivnih parametara u procjeni odgovora na liječenje. Glavni nedostatak provedenog istraživanja je činjenica da je istraživanje provedeno u tercijarnom centru (Referentni centar za uroginekologiju) što *a priori* implicira da su analizirane pacijentice s težom kliničkom slikom i, prema tome, nemoguće je generalizirati dobivene rezultate.

Statička urinarna inkontinencija je važan javnozdravstveni problem sa značajnim osobnim, obiteljskim i ekonomskim opterećenjima. Očekuje se da će prevalencija SUI-a još više porasti s obzirom na trenutne demografske promjene i porast udjela starije populacije. Usprkos napretku kirurških metoda liječenja, smjernice relevantnih svjetskih uroginekoloških udruženja i dalje zagovaraju konzervativne modalitete liječenja u prvoj liniji liječenja blagih do srednje teških oblika bolesti (148). Dosadašnja provedena istraživanja u svijetu o konzervativnim modalitetima liječenja SUI vrlo su heterogena s obzirom na proučavanu populaciju te uspoređivane metode liječenja i korištene dijagnostičke metode (148). **Današnji klinički rad s bolesnicama koje boluju od SUI podrazumijeva konzervativno liječenje uglavnom onda kada je klinička slika blaga do umjerena, a dva najčešće korištena modaliteta liječenja u nas i u svijetu upravo su Kegelove vježbe i vanjska magnetska inervacija. Odabir modaliteta liječenja SUI uvijek bi se trebao temeljiti na omjeru rizika i koristi i osobnim preferencijama bolesnice, a ne samo na stopi izlječenja ili poboljšanja. Dodatan argument konzervativnom liječenju SUI-a rezultati su dvaju presječnih istraživanja mišljenja bolesnica oko idealnog pristupa njihovom liječenju (188,189).** Autori ističu da više od 80% bolesnica inicijalno odbija kirurško liječenje,



ponaprije zbog straha od komplikacija te dostupnosti i jednostavnosti konzervativnih modaliteta liječenja (181).

FDA je odobrio primjenu vanjske magnetske inervacije u liječenju SUI 1998. godine, a u Republici Hrvatskoj je 2006. godine ova metoda uvrštena na listu terapijskih postupaka HZZO-a. Iako ne postoje javno dostupne i jasne indikacije koje propisuju hrvatska stručna društva, HZZO odobrava ovu metodu liječenja u bolesnicima sa SUI koje su mlađe od 65 godina te nisu prethodno operacijski liječene ili histerektomirane, što ne prati u potpunosti Cochraneove preporuke i dostupnu literaturu (148,181). Većina autora smatra da vanjska magnetska inervacija poboljšava snagu i izdržljivost mišića dna zdjelice kroz ponavljajuće kontrakcije (151,152,154,179,190,191). **Također su pokazani i neuromodulacijski učinci koji rezultiraju inhibicijom nevoljnih kontrakcija detruzora što implicira potencijalnu korisnost vanjske magnetske inervacije u bolesnicima s mješovitom i urgentnom urinarnom inkontinencijom** (174,191).

Galloway i suradnici slobodno se mogu smatrati pionirima ove tehnike liječenja s obzirom da su prvi publicirali istraživanje učinkovitosti vanjske magnetske inervacije i predložili potencijalne mehanizme koji dovode do smanjenja epizoda inkontinencije u žena sa SUI (151). Ispitivana populacija sačinjavala je 83 žene s potvrđenom SUI, a liječenje je provedeno tijekom 6 tjedana (2 puta tjedno, 20 minuta po tretmanu). Njihova procijenjena uspješnost vanjske magnetske inervacije bila je oko 66% uz razdoblje praćenja od prosječno tri mjeseca (151). Slične, a ponegdje i više vrijednosti učinkovitosti liječenja vanjskom magnetskom inervacijom pokazane su u većini dosad publiciranih istraživanja i kreću se od 53% do 74% (181,191–193). Nadalje, istraživanje provedeno na starijim ženama s nedovoljno aktivnim mišićima dna zdjelice također je pokazalo klinički benefit što bi hipotetski mogla biti komparacijska prednost u odnosu na Kegelove vježbe (154). S druge strane, dva nizozemska istraživanja navode da

vanjska magnetska inervacija nema povoljan učinak na funkciju mišića dna zdjelice, a samim time ne nudi klinički povoljne učinke bolesnicama s inkontinencijom (194,195). Glavni nedostatak navedenih istraživanja je neujednačenost ispitivane populacije. Naime, u oba istraživanja, uključene su bolesnice neovisno o tipu UI što značajno doprinosi interpretaciji rezultata. Klinička istraživanja koja sugeriraju učinkovitost vanjske magnetske inervacije uglavnom su provedena na bolesnicama sa SUI s obzirom na predloženi mehanizam djelovanja ovog tipa liječenja, što je slučaj i u našem istraživanju. Učinkovitost vanjske magnetske inervacije potvrđena je u smanjenju broja epizoda inkontinencije, poboljšanju snage mišića dna zdjelice i kvalitete života kod pacijentica s blagim ili srednje teškim oblikom SUI (191). Naši rezultati podupiru dosad objavljena istraživanja procjene učinkovitosti u sve tri navedene kategorije. Većina rezultata učinkovitosti liječenja vanjskom magnetskom inervacijom potječu iz istraživanja s relativno kratkim razdobljem praćenja (do najviše 14 mjeseci), dok dugoročna učinkovitost i dalje ostaje nepoznanica (191). Glavna ograničenja istraživanja dugoročne učinkovitosti vanjske magnetske inervacije uglavnom se vežu uz dizajn istraživanja (nedostatak kontrolnih skupina i monocentričnost) i nedovoljan broj uključenih bolesnica. Nadalje, longitudinalna istraživanja predstavljaju veliko financijsko opterećenje za znanstvenu zajednicu. Trogodišnje prospektivno istraživanje turskih autora pokazuje da učinak vanjske magnetske inervacije traje 12 mjeseci, nakon čega dolazi do postupnog opadanja učinkovitosti (196).

Na razini svjetskih uroginekoloških društava ovog trenutka ne postoji konsenzus oko optimalne duljine trajanja liječenja vanjskom magnetskom inervacijom. Istraživanja pokazuju da se učinkovitost poboljšava s ukupnim brojem tretmana, a većina dosad objavljenih protokola predlaže minimalno 12 do 16 tretmana kroz 6 odnosno 8 tjedana (151,197). Yamanishi i sur. pokazali su da već nakon 10 tretmana raspoređenih kroz 5 tjedana možemo očekivati

poboljšanje simptoma SUI-a, ali i simptoma urgencije te prekomjerne aktivnosti detruzora (192). S obzirom na trenutne regulative HZZO-a, ali i dosad publicirane protokole, naše ispitanice imale su ukupno 16 tretmana raspoređenih kroz 8 tjedana što je očito rezultiralo poboljšanjem kliničke slike inkontinencije, održanom i nakon 3 mjeseca od liječenja. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja usmjerena na određivanje optimalnog protokola vanjske magnetske inervacije u liječenju SUI. Također je potrebno utvrditi idealnu frekvenciju magnetskog impulsa tijekom tretmana. Smatra se da su frekvencije od 5 do 20 Hz optimalne za inhibiciju kontrakcija detruzora, dok su frekvencije od 20 do 50 Hz učinkovite u liječenju SUI i značajno povećavaju vrijednosti MUCP-a (181). Takav raspon frekvencija korišten je kod naših ispitanica, a da pritom nismo zabilježili neželjene učinke.

Neželjeni učinci vanjske magnetske inervacije izrazito su rijetki, što potvrđuje sigurnost ovog oblika liječenja. Osim u našem istraživanju, minimalni ili nikakvi neželjeni učinci prijavljeni su u drugim istraživanjima (151,179,189,192). U odnosu na slično koncipirane modalitete liječenja SUI, kao što je funkcionalna elektrostimulacija, vanjska magnetska inervacija je bezbolna i neinvazivna, a ujedno ne uzrokuje nelagodu bolesnici jer ne zahtijeva skidanje odjeće. Zbog visoke impedancije mekih tkiva, funkcionalna elektrostimulacija zahtijeva veću energiju nego vanjska magnetska inervacija što rezultira neugodnim osjetima i bolovima. Međutim, vanjska magnetska inervacija ima i svoje nedostatke. Za razliku od kućnih električnih stimulatora, ovaj oblik liječenja ne može se koristiti u kućnim uvjetima nego zahtijeva dolazak u ambulantu što posebno može biti problematično starijim, slabije pokretnim ženama (191). Prema Cochraneovom pregledu literature, Keglove vježbe trebale bi predstavljati prvu liniju konzervativnog liječenja SUI (148). Prema recentnoj metaanalizi procjene učinkovitosti Keglovih vježbi, redovito i pravilno izvođenje Keglovih vježbi smanjuje epizode inkontinencije urina, jača mišiće dna zdjelice i poboljšava kvalitetu života žene (174).

Literaturni navodi ističu uspješnost Kegelovih vježbi u rasponu od 44% do 80% (145,150,198). Tako visok raspon uspješnosti sugerira heterogenost istraživane populacije, dizajna istraživanja, razlike u suradljivosti bolesnica, različitim režimima treninga i početnoj snazi mišića dna zdjelice. Upravo zbog navedenih ograničenja, naše istraživanje je zamišljeno kao randomizirano uz korištenje objektivnih parametara ocjene snage mišića dna zdjelice. Što se tiče ocjene kliničke slike SUI, većina istraživanja slaže se da je dnevnik mokrenja objektivniji alat u procjeni težine simptoma od upitnika samoprocjene (178). Osim što su kineski autori u svojoj metaanalizi pokazali kliničke benefite Kegelovih vježbi, jedan od glavnih zaključaka je da su žene sa SUI, bez obzira na dob i ITM, imale jednako dobru učinkovitost liječenja (174). Granice postavljene pri analizi iznosile su 56 godina i ITM 26 kg/m<sup>2</sup>. Ovaj zaključak je važan stoga što su dob i debljina dokazani čimbenici rizika za SUI (61).

Trenutno dostupni režimi treninga mišića dna zdjelice razlikuju se prema vrsti mišićne kontrakcije, broju ponavljanja i serija, vremenu odmora između svake kontrakcije, vremenu trajanja kontrakcije i progresivnosti vježbi (147). Većina analiziranih istraživanja pokazuje dosljednost u parametru frekvencije ponavljanja (10 početnih ponavljanja), osim istraživanja Kamela i suradnika čija početna frekvencija iznosi 15, ali bez jasnog kliničkog poboljšanja (199). Nadalje, učestalost izvođenja vježbi u dosad prisutnim programima bila je relativno intenzivna i prosječno je iznosila dva puta tjedno (199). Trenutačni dokazi sugeriraju da je učestalost Kegelovih vježbi od tri puta tjedno dovoljna za mišićnu hipertrofiju (148). Prema nekim autorima, koordinacija između prijevremene, pripremne kontrakcije mišića dna zdjelice i povećanog intraabdominalnog tlaka može biti najrelevantniji čimbenik u smanjenju broja epizoda inkontinencije, što opravdava uspješnost kratkotrajnih programa treninga (149). Važan je i položaj u kojem se vježbe izvode – najčešće su primjenjivani stojeći, sjedeći i bočni dekubitalni položaji prilikom izvođenja vježbi. Većina autora suglasno je da stojeći položaj

prilikom izvođenja vježbi povećava pritisak na mokraćni mjehur i mišiće dna zdjelice i na taj način smanjuje učinkovitost kontrakcija mišića dna zdjelice (147,149,199). U našem istraživanju proveden je osmotjedni režim vježbanja visokog intenziteta kod kuće uz prethodne usmene i pismene upute koje su prezentirane tijekom prvog pregleda. Naš režim treninga je modifikacija onog kojeg su prethodno predložili Wyman i suradnici (200) i uključuje istovremeni razvoj tri komponente – snagu, izdržljivost i koordinaciju mišića dna zdjelice. S obzirom na prethodne radove i naša iskustva, možemo zaključiti da Kegelove vježbe u trajanju od 8 tjedana mogu osigurati dovoljan napredak i pružiti daljnje ohrabrenje bolesnicama za nastavak vježbanja kod kuće i u radnom okruženju. **Apsolutno gledano, skupina Kegel pokazala je poboljšanje u rezultatima upitnika samoprocjene simptoma i kvalitete života te u općenitom zadovoljstvu liječenjem, međutim objektivni parametri (snaga mišića dna zdjelice i parametri dnevnika mokrenja) de facto su ostali nepromijenjeni. Takav ishod tumačimo činjenicom da 8 tjedana možda nije dovoljno za razvoj značajne mišićne hipertrofije.** S druge strane, subjektivno zadovoljstvo bolesnica i njihovo primjećivanje napretka imalo bi veze s razvojem neuralne aktivacije motoričkih jedinica koja je svojstvena početnom razdoblju svake kontinuirane fizičke aktivnosti (201). Iako je početno uvjerenje stručnjaka bilo da je intenzivni režim vježbanja pod nadzorom superiorniji od ostalih modaliteta provedbe Kegelovih vježbi, randomizirana istraživanja nisu poduprla ovu teoriju (150). Osim što nije pronađena razlika u jakosti i izdržljivosti mišića dna zdjelice, pokazano je da je pristup koji uključuje nadzor specijalizirane osobe višestruko skuplji i da ne opravdava tu razliku u cijeni u odnosu na kućno provođenje vježbi bez nadzora (146). Ovime želimo naglasiti važnost pravilne edukacije bolesnica za provođenje Kegelovih vježbi. Prema jednom anketnom istraživanju, razlozi zašto dobar dio liječnika ne odrađuje kvalitetno ovaj dio posla je nedostatak vremena, skepticizam koji je uvjetovan nedostatkom standardiziranog protokola vježbanja te uvjerenje da je kirurško

liječenje jedini pravi izbor u liječenju SUI (146). Pravilan odabir bolesnica za liječenje Kegellovim vježbama također je važan ograničavajući čimbenik, s obzirom da više od polovice žena koje izvode Kegellove vježbe imaju neodgovarajuće kontrakcije akcesornih mišića, ponajprije trbušnih mišića te mišića glutealne regije i aduktora kuka (146).

S obzirom da dosad nije provedeno istraživanje izravne usporedbe ova dva modaliteta liječenja koje bi uključivalo objektivnu procjenu snage mišića dna zdjelice u razdoblju trajanja istraživanja (145), usporedba dobivenih rezultata je otežana. Početkom 2020. godine objavljeno je jedino istraživanje koje izravno uspoređuje vanjsku magnetsku inervaciju i Kegellove vježbe kod žena koje boluju od SUI (202). Riječ je o randomiziranom istraživanju gdje je 128 žena s kliničkom dijagnozom SUI alocirano u tri skupine: jedna je skupina provela 12 tretmana vanjskom magnetskom inervacijom, druga je provela 12 treninga jačanja mišića dna zdjelice, a treća skupina je kontrolna skupina. Cilj istraživanja bio je pokazati utjecaj terapije na posebne aspekte kvalitete života, poglavito mentalno zdravlje. Autori su pokazali statistički značajno poboljšanje simptoma depresije i poboljšanje samoprocjene inkontinencije u obje skupine s intervencijom u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanica (202). Jedina razlika između skupine liječene vanjskom magnetskom inervacijom u odnosu na Kegellove vježbe je veća razina samopouzdanja u skupini Magnet, procijenjena GSES (eng. General Self-Efficacy Scale) upitnikom. Usprkos detaljnoj analizi kvalitete života između skupina, očita su ograničenja istraživanja poljskih autora. Obje skupine liječene su dva tjedna kraće nego što bi bilo očekivano (6 umjesto 8 tjedana) te je izostalo razdoblje praćenja bolesnica i objektivni parametar procjene učinka liječenja. Nadalje, korišteni upitnik procjene težine inkontinencije nije prethodno validiran i adaptiran na poljskom jeziku, kao što je to slučaj u našem istraživanju na hrvatskoj populaciji (136). Vanjska magnetska inervacija dosad je uglavnom uspoređivana s placebom, odnosno s magnetskom stolicom podešenom na izrazito niske frekvencije koje ne

izazivaju terapijski učinak (152,179–181,189). Kao što je već spomenuto, ta istraživanja pokazala su superiornost vanjske magnetske inervacije u liječenju SUI uz nisku pojavnost neželjenih učinaka. Potrebno je istaknuti da trenutno ne postoji istraživanje koje bi procijenilo farmakoekonomske učinke pojedinih konzervativnih modaliteta liječenja SUI što bi svakako trebalo istražiti u budućnosti.

S razvojem istraživanja u ovom području, pojavile su se nove metode kvantifikacije snage mišića dna zdjelice (178). Procjena funkcije i snage skeletnih mišića (npr. mišića dna zdjelice) uključuje razmatranje funkcije i snage sporih i brzih mišićnih vlakana. Spora mišićna vlakna troše kisik i odražavaju aerobni kapacitet mišića, što je od posebne važnosti prilikom procjene snage mišića dna zdjelice jer se snaga m. levator ani sastoji od približno 70% sporih vlakana (16). S druge strane, brza mišićna vlakna imaju anaerobni metabolizam i postižu vršnu napetost dva puta brže od sporih vlakana (56). Iako su brza mišićna vlakna odgovorna za postizanje snažnih mišićnih kontrakcija, spora mišićna vlakna također doprinose izdržljivosti mišića održavanjem ponovljenih kontrakcija na određenim razinama intenziteta tijekom vremena. Stoga, da bi se odredila ukupna količina sile koju mišićna skupina može generirati, potrebno je procijeniti maksimalnu voljnu kontrakciju mišića. Pri procjeni snage mišića dna zdjelice u žena, maksimalna voljna kontrakcija rezultat je izometrijske kontrakcije koja je generirana voljnim stiskanjem mišića dna zdjelice. Ovaj fenomen klinički možemo registrirati inspekcijski tijekom kliničkog pregleda. Međutim, uvlačenje međice samo potvrđuje prisutnost kontrakcije, a ne određuje snagu mišića (175). Osim subjektivne procjene inspekcijom i palpacijom (putem tzv. Oxford ljestvice jakosti mišića zdjelice), moguća je neizravna procjena snage mišića dna zdjelice uz pomoć perineometra. Ovaj neinvazivni uređaj koristi vaginalnu sondu za bilježenje promjena intravaginalnog tlaka nastalih tijekom kontrakcije mišića dna zdjelice. Nekoliko istraživanja pokazalo je dobru do izvrsnu pouzdanost ponavljajućeg mjerenja s koeficijentom

korelacije u rasponu od 0.88 do 0.97 za parametar maksimalne voljne kontrakcije (185,203,204). Iako ne postoji konsenzus o broju potrebnih kontrakcija mišića dna zdjelice u procjeni snage i praćenju liječenja, obično se za procjenu koriste tri kontrakcije uz dovoljno vrijeme odmora (185). Ovakav pristup može se objasniti činjenicom da je ženama često potrebno više od jednog pokušaja za ispravnu kontrakciju mišića dna zdjelice. Diskutabilan je način analize ovako dobivenih podataka – treba li uzeti u konačnu analizu prosječnu vrijednost triju kontrakcija ili samo vrijednost one najjače. Mi smo se odlučili za pristup koji obuhvaća analizu srednje vrijednosti triju kontrakcija uz dovoljno vrijeme odmora između svake kontrakcije i na taj način smanjili mogućnost precjenjivanja ili podcjenjivanja prikupljenih podataka, čineći tako analizu reprezentativnijom. Prednosti perineometra kao dijagnostičkog alata su relativno niska cijena, praktičnost, neinvazivnost i sigurnost kod primjene. S druge strane, glavni nedostatak perineometrije je otežana reproducibilnost rezultata obzirom da u ovom trenutku postoji barem pet različitih modela perineometra na tržištu (185,203). Iako su palpacija i perineometrija trenutno najčešće upotrebljavane metode procjene snage mišića dna zdjelice, trenutno ne postoji zlatni standard za kvantifikaciju snage mišića dna zdjelice.

Dnevnik mokrenja je, uz perineometar, drugi dijagnostički alat iz kategorije objektivnih parametara u ovom istraživanju. To je zapis kojeg ispunjava pacijentica i predstavlja objektivan pokazatelj unosa tekućine te broja epizoda mokrenja i volumena izmokrenog urina po epizodi mokrenja. Moguće su i proširene varijante dnevnika mokrenja, pa bolesnica može navesti eventualne epizode noćnog mokrenja i ukupno izmokreni volumen. ICS preporučuje rutinsko korištenje dnevnika mokrenja u kliničkoj procjeni bolesnica s UI, neovisno o njenom tipu (178,205). S obzirom na rast broja parametara od važnosti u kliničkom radu i odlučivanju, uvedeni su primjeri elektronskih dnevnika mokrenja (123). Vođenje dnevnika mokrenja uključuje pacijentice u upravljanje njihovim stanjem i pomaže im da postanu aktivni partner u



procesu liječenja. Štoviše, omogućuje im objektivnu procjenu njihovog stanja tijekom i nakon liječenja. McCormack i suradnici pokazali su iznimno slabu korelaciju između subjektivne procjene učestalosti i obrazaca mokrenja i podataka unesenih u dnevnik mokrenja (206). Trajanje dnevnika mokrenja visoko je varijabilna stavka, istraživani su dnevници mokrenja od 1 do 10 dana ukupnog trajanja. Istraživanja su pokazala da složeni, dugotrajni obrazac dnevnika mokrenja smanjuje suradljivost bolesnica te da je trodnevni dnevnik dovoljno dug da bi bio pouzdan i dovoljno kratak da poveća suradljivost bolesnica (121). Dnevnik mokrenja također je koristan u razlikovanju urgentne i statičke inkontinencije (207). Ukupni izmokreni volumeni, srednja vrijednost izmokrenih volumena i najveći pojedinačni izmokreni volumeni bili su manji u skupinama s urgentnom inkontinencijom u odnosu na SUI (178). Osim toga, pokazana je značajno veća učestalost epizoda noćnih mokrenja u skupini s urgentnom inkontinencijom. Dnevnik mokrenja ima središnju vrijednost u našem istraživanju s obzirom da je riječ o najboljem objektivnom parametru koji se temelji na procjeni bolesnice i da većina uroginekoloških društava podupire njegovu primjenu, čak i ispred puno sofisticiranijih dijagnostičkih alata kao što je urodinamika (61,208). Iako neki autori tvrde da urodinamska obrada pruža bolje razumijevanje cjelokupne patofiziologije SUI, i na taj način razlikuje intrinzičnu sfinktersku deficijenciju od hiper mobilnosti uretre, urodinamska obrada je invazivna, skupa i ne utječe znatno na donošenje kliničkih odluka ukoliko su podaci iz dnevnika mokrenja i anamneze jasni. Nadalje, u istraživanju Nortona i suradnika procijenjeno je da bi se u žena s nekomplikiranom SUI moglo uštedjeti do 33 milijuna američkih dolara godišnje izostavljanjem urodinamske obrade (125).

Analizom demografskih podataka ustanovili smo da je ukupno 97% bivših roditelja u ispitivanoj populaciji, a pritom ih je svega 11% rodilo carskim rezom. Randomizacijom smo postigli ravnopravnost distribucije uzorka stoga nije bilo razlika u ispitivanim skupinama. Na ovaj način



## 7. ZAKLJUČCI

Temeljem navedenih rezultata prospektivnog randomiziranog kliničkog pokusa procjene učinkovitosti i usporedbe vanjske magnetske inervacije mišića dna zdjelice i Kegelovih vježbi u liječenju SUI, utvrdili smo sljedeće zaključke:

1. Pacijentice liječene vanjskom magnetskom inervacijom imale su smanjeni broj epizoda inkontinencije urina u usporedbi s pacijenticama koje su u istom vremenskom intervalu provodile Keglove vježbe, što je potvrđeno analizom podataka trodnevnog dnevnika mokrenja prije i poslije liječenja te tri mjeseca od njegovog završetka.
2. Usporedbom vrijednosti ICIQ-LUTSqol upitnika između skupina pokazali smo da je liječenje vanjskom magnetskom inervacijom rezultiralo poboljšanom kvalitetom života u odnosu na provođenje Keglovih vježbi, i to nakon provedenog liječenja i na kontrolnom pregledu tri mjeseca kasnije.
3. Usporedbom vrijednosti intravaginalnog tlaka perineometrom između skupina pokazan je veći relativni porast snage mišića dna zdjelice u skupini liječenoj vanjskom magnetskom inervacijom u odnosu na skupinu koja je provodila Keglove vježbe.
4. Praćenjem vrijednosti perineometrije pokazan je trend očuvanja učinkovitosti liječenja na snagu mišića dna zdjelice u kratkom razdoblju praćenja za obje ispitivane skupine.
5. Usporedbom vrijednosti ICIQ-UI SF upitnika (nakon provedenog liječenja i tijekom razdoblja praćenja) pokazali smo značajno poboljšanje simptoma inkontinencije urina u skupini Magnet u odnosu na skupinu Kegel.
6. Praćenjem vrijednosti ICIQ-UI SF i ICIQ-LUTSqol upitnika te analizom podataka trodnevnog dnevnika mokrenja pokazan je trend očuvanja učinkovitosti liječenja

vanjskom magnetskom inervacijom na simptome i kvalitetu života čak i u kratkom razdoblju nakon provedenog liječenja.

7. Ukupno zadovoljstvo provedenim liječenjem, mjereno PGI-I ljestvicom, kod obje ispitivane skupine je vrlo dobro.
8. Iako perineometrija može biti korisna u pokušaju objektivizacije kliničke slike prije i poslije liječenja, ne smiju se izostaviti dijagnostički alati temeljeni na procjeni bolesnice (standardizirani upitnici, dnevnik mokrenja).
9. S obzirom da u ovom trenutku ne postoje referentne apsolutne vrijednosti intravaginalnih tlakova i da je snaga mišića dna zdjelice individualna karakteristika svake bolesnice, perineometriju nije moguće koristiti u trenutnoj identifikaciji kandidata za kirurško liječenje.

## 8. SAŽETAK

Usprkos napretku minimalno invazivnih kirurških tehnika, konzervativne metode su i dalje prvi izbor liječenja statičke urinarne inkontinencije (SUI). Većina danas dostupnih konzervativnih metoda liječenja temelji se na jačanju mišića dna zdjelice čime se poboljšava njihov odgovor na porast intraabdominalnog tlaka. Dva najčešće korištena konzervativna modaliteta liječenja kod nas i u svijetu su Kegelove vježbe i vanjska magnetska inervacija mišića dna zdjelice. Iako imaju sličan patofiziološki mehanizam djelovanja, u ovom trenutku ne postoji objavljeno randomizirano kliničko istraživanje koje izravno uspoređuje ove dvije metode po pitanju kliničkog poboljšanja SUI-a i jačine mišića dna zdjelice mjerene perineometrom. Pretpostavili smo da će u bolesnica liječenih vanjskom magnetskom inervacijom mišića dna zdjelice biti smanjen broj epizoda inkontinencije urina i poboljšana kvaliteta života u odnosu na Kegelove vježbe. Istraživanje je provedeno na ukupno 94 bolesnice, randomizirane u skupine Magnet i Kegel. Bolesnice liječene vanjskom magnetskom inervacijom imale su smanjeni broj epizoda inkontinencije urina, bolju kvalitetu života i veće ukupno zadovoljstvo liječenjem u usporedbi s bolesnicama koje su u istom vremenskom intervalu provodile Kegelove vježbe, što je potvrđeno analizom podataka trodnevnog dnevnika mokrenja i specifičnog upitnika kvalitete života i zadovoljstva liječenjem. Usporedbom vrijednosti intravaginalnog tlaka perineometrom između skupina pokazan je veći relativni porast snage mišića dna zdjelice u skupini liječenoj vanjskom magnetskom inervacijom u odnosu na skupinu koja je provodila Kegelove vježbe. Iako perineometrija kao nova metoda može biti korisna u pokušaju objektivizacije kliničke slike prije i poslije liječenja, ne smiju se izostaviti dijagnostički alati temeljeni na procjeni bolesnice.

Ključne riječi: statička urinarna inkontinencija, perineometrija, kvaliteta života, dnevnik mokrenja.

## 9. SUMMARY

### **Efficacy comparison between Kegel exercises and extracorporeal magnetic innervation in treatment of female patients with stress urinary incontinence**

Mislav Mikuš, 2023.

Despite advances in minimally invasive surgical techniques, conservative methods are still the first choice in the treatment of stress urinary incontinence (SUI). Most of the conservative treatments available today are based on strengthening the pelvic floor muscles, improving their response to increased intraabdominal pressure. The two most commonly used conservative treatments in Croatia and worldwide are Kegel exercises and external magnetic innervation of the pelvic floor muscles. Although they have a similar pathophysiological mechanism of action, there is currently no published randomised clinical trial that directly compares the two methods in terms of clinical improvement of SUI and pelvic floor muscle strength measured with the perineometer. We hypothesized that patients treated with external magnetic innervation of the pelvic floor muscles would have a reduction in the number of urinary incontinence episodes and improved quality of life compared with Kegel exercises. The study was conducted on a total of 94 patients who were randomly assigned to group Magnet or group Kegel. Patients treated with external magnetic innervation had a lower number of urinary incontinence episodes, better quality of life, and higher overall treatment satisfaction compared to patients who performed Kegel exercises during the same time period. This was confirmed by analyzing data from a three-day bladder diary and a specific questionnaire on quality of life and treatment satisfaction. Comparison of intravaginal pressure values with a perineometer between the groups showed a greater relative increase in pelvic floor muscle strength in the group treated with external magnetic innervation compared to the group performing Kegel exercises. Although perineometry may be useful as a new method in attempting to objectify the disease burden before and after treatment, diagnostic tools based on patients' self-assessment should not be disregarded.

Keywords: stress urinary incontinence, perineometry, quality of life, bladder diary.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Abdool Z, Dietz HP, Lindeque BG. Prolapse symptoms are associated with abnormal functional anatomy of the pelvic floor. *Int Urogynecol J*. 2017 Sep;28(9):1387–91.
2. Wallace SL, Miller LD, Mishra K. Pelvic floor physical therapy in the treatment of pelvic floor dysfunction in women. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2019 Dec;31(6):485–93.
3. Louis-Charles K, Biggie K, Wolfinbarger A, Wilcox B, Kienstra CM. Pelvic Floor Dysfunction in the Female Athlete: *Current Sports Medicine Reports*. 2019 Feb;18(2):49–52.
4. Kam HA, Yagel S, Eisenberg VH. Ultrasonography in Pelvic Floor Dysfunction. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2019 Dec;46(4):715–32.
5. Berghmans B. Physiotherapy for pelvic pain and female sexual dysfunction: an untapped resource. *Int Urogynecol J*. 2018 May;29(5):631–8.
6. Mahoney C, Smith A, Marshall A, Reid F. Pelvic floor dysfunction and sensory impairment: Current evidence: *Pelvic Floor Dysfunction and Sensory Impairment. Neurourol Urodynam*. 2017 Mar;36(3):550–6.
7. Chen GD. Pelvic Floor Dysfunction in Aging Women. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007 Dec;46(4):374–8.
8. Rocca Rossetti S. Functional anatomy of pelvic floor. *Arch Ital Urol Androl*. 2016 Mar 31;88(1):28.
9. Corton MM. Anatomy of Pelvic Floor Dysfunction. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2009 Sep;36(3):401–19.
10. Eickmeyer SM. Anatomy and Physiology of the Pelvic Floor. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2017 Aug;28(3):455–60.
11. Ashton-Miller JA, Delancey JOL. Functional Anatomy of the Female Pelvic Floor. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007 Feb 15;1101(1):266–96.
12. El Sayed RF. Magnetic Resonance Imaging of the Female Pelvic Floor. *Radiologic Clinics of North America*. 2020 Mar;58(2):291–303.
13. DeLancey JOL. What’s new in the functional anatomy of pelvic organ prolapse? *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2016 Oct;28(5):420–9.
14. Labrie J, Berghmans BLCM, Fischer K, Milani AL, van der Wijk I, Smalbraak DJC i sur. Surgery versus Physiotherapy for Stress Urinary Incontinence. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19;369(12):1124–33.

15. English EM, Chen L, Sammarco AG, Kolenic GE, Cheng W, Ashton-Miller JA i sur. Mechanisms of hiatus failure in prolapse: a multifaceted evaluation. *Int Urogynecol J*. 2021 Jun;32(6):1545–53.
16. Alketbi MSGh, Meyer J, Robert-Yap J, Scarpa R, Gialamas E, Abbassi Z i sur. Levator ani and puborectalis muscle rupture: diagnosis and repair for perineal instability. *Tech Coloproctol*. 2021 Aug;25(8):923–33.
17. Kearney R, Sawhney R, DeLancey JOL. Levator Ani Muscle Anatomy Evaluated by Origin-Insertion Pairs: *Obstetrics & Gynecology*. 2004 Jul;104(1):168–73.
18. Němec M, Horčíčka L, Krofta L, Feyereisel J, Dibonová M. Anatomy and biomechanic of the musculus levator ani. *Ceska Gynekol*. 2019;84(5):393–7.
19. Handa VL, Blomquist JL, Roem J, Muñoz A, Dietz HP. Levator Morphology and Strength After Obstetric Avulsion of the Levator Ani Muscle. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2020 Jan;26(1):56–60.
20. Nyangoh Timoh K, Bessede T, Lebacle C, Zaitouna M, Martinovic J, Diallo D i sur. Levator ani muscle innervation: Anatomical study in human fetus. *Neurourology and Urodynamics*. 2017 Aug;36(6):1464–71.
21. Gonzalez-Díaz E, Biurrun GP. Levator ani muscle avulsion: a risk factor for persistent postpartum voiding dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2020 Nov;31(11):2327–35.
22. Song Y, Hong X, Yu Y, Lin Y. Changes of collagen type III and decorin in paraurethral connective tissue from women with stress urinary incontinence and prolapse. *Int Urogynecol J*. 2007 Nov 2;18(12):1459–63.
23. Muavha DA, Ras L, Jeffery S. Laparoscopic surgical anatomy for pelvic floor surgery. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2019 Jan;54:89–102.
24. Roch M, Gaudreault N, Cyr MP, Venne G, Bureau NJ, Morin M. The Female Pelvic Floor Fascia Anatomy: A Systematic Search and Review. *Life*. 2021 Aug 30;11(9):900.
25. Stone DE, Quiroz LH. Ultrasound Imaging of the Pelvic Floor. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2016 Mar;43(1):141–53.
26. Betschart C, Singer A, Scheiner D. Beckenboden der Frau: Anatomie und normale Funktion. *Therapeutische Umschau*. 2018 Sep;75(9):529–34.
27. DeLancey JO. Anatomy and embryology of the lower urinary tract. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1989 Dec;16(4):717–31.
28. Damaser MS, Lehman SL. The effect of urinary bladder shape on its mechanics during filling. *Journal of Biomechanics*. 1995 Jun;28(6):725–32.
29. Delancey JOL, Ashton-Miller JA. Pathophysiology of adult urinary incontinence. *Gastroenterology*. 2004 Jan;126:S23–32.



30. Dwyer PL, Glenning PP. Anatomy and neurology of the lower urinary tract. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1990 Aug;2(4):573–9.
31. Howard D. Differential effects of cough, valsalva, and continence status on vesical neck movement. *Obstetrics & Gynecology*. 2000 Apr;95(4):535–40.
32. Bharucha AE. Pelvic floor: anatomy and function. *Neurogastroenterol Motil*. 2006 Jul;18(7):507–19.
33. DeLancey JOL. Why do women have stress urinary incontinence? *Neurourol Urodyn*. 2010;29(S1):S13–7.
34. Griffiths D. Neural control of micturition in humans: a working model. *Nat Rev Urol*. 2015 Dec;12(12):695–705.
35. Arya NG, Weissbart SJ. Central control of micturition in women: Brain-bladder pathways in continence and urgency urinary incontinence: Central Control of Micturition in Women. *Clin Anat*. 2017 Apr;30(3):373–84.
36. Chai TC, Steers WD. Neurophysiology of micturition and continence in women. *Int Urogynecol J*. 1997 Mar;8(2):85–97.
37. Kinder MV, Bastiaanssen EHC, Janknegt RA, Marani E. The Neuronal Control of the Lower Urinary Tract: A Model of Architecture and Control Mechanisms. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 1999 Jan;107(3):203–22.
38. de Groat WC, Wickens C. Organization of the neural switching circuitry underlying reflex micturition. *Acta Physiol*. 2013 Jan;207(1):66–84.
39. de Groat WC. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective: Neural control of the lower urinary tract. *British Journal of Pharmacology*. 2006 Feb;147(S2):S25–40.
40. Lee CL, Lee J, Park JM, Na HS, Shin JH, Na YG i sur. Sophisticated regulation of micturition: review of basic neurourology. *J Exerc Rehabil*. 2021 Oct 26;17(5):295–307.
41. Kim JW, Kim SJ, Kim KH. Past, Present, and Future in the Study of Neural Control of the Lower Urinary Tract. *Int Neurourol J*. 2020 Sep 30;24(3):191–9.
42. Nishii H. A Review of Aging and the Lower Urinary Tract: The Future of Urology. *Int Neurourol J*. 2021 Dec 31;25(4):273–84.
43. Andersson KE, Arner A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews*. 2004 Jul;84(3):935–86.
44. Valentini FA, Marti BG, Robain G, Nelson PP. Detrusor after-contraction: a new insight. *Int braz j urol*. 2015 Jun;41(3):527–34.
45. Longhurst P. Developmental aspects of bladder function. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2004 Jan 1;38(215):11–9.

46. Ishii M, Kurachi Y. Muscarinic Acetylcholine Receptors. *CPD*. 2006 Oct 1;12(28):3573–81.
47. Giglio D, Tobin G. Muscarinic Receptor Subtypes in the Lower Urinary Tract. *Pharmacology*. 2009;83(5):259–69.
48. Sellers DJ, Chess-Williams R. Muscarinic Agonists and Antagonists: Effects on the Urinary Bladder. In: Fryer AD, Christopoulos A, Nathanson NM, editors. *Muscarinic Receptors* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [cited 2022 Aug 23]. p. 375–400. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 208). Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-23274-9\\_16](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-23274-9_16)
49. Brandt ASV, Jensen JB, Brandt SB, Kirkeby HJ. Clam augmentation enterocystoplasty as management of urge urinary incontinence and reduced bladder capacity. *Scandinavian Journal of Urology*. 2019 Nov 2;53(6):417–23.
50. Van Batavia JP, Butler S, Lewis E, Fesi J, Canning DA, Vicini S i sur. Corticotropin-Releasing Hormone from the Pontine Micturition Center Plays an Inhibitory Role in Micturition. *J Neurosci*. 2021 Aug 25;41(34):7314–25.
51. Yao J, Zhang Q, Liao X, Li Q, Liang S, Li X i sur. A corticopontine circuit for initiation of urination. *Nat Neurosci*. 2018 Nov;21(11):1541–50.
52. Karnath HO, Baier B. Right insula for our sense of limb ownership and self-awareness of actions. *Brain Struct Funct*. 2010 Jun;214(5–6):411–7.
53. Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Ogawa Y. Central nervous control of micturition and urine storage. *J Smooth Muscle Res*. 2005;41(3):117–32.
54. de Groat WC, Araki I, Vizzard MA, Yoshiyama M, Yoshimura N, Sugaya K i sur. Developmental and injury induced plasticity in the micturition reflex pathway. *Behavioural Brain Research*. 1998 May;92(2):127–40.
55. Holstege G. The emotional motor system and micturition control. *Neurol Urodyn*. 2010 Jan;29(1):42–8.
56. Silva WA, Karram MM. Anatomy and physiology of the pelvic floor. *Minerva Ginecol*. 2004 Aug;56(4):283–302.
57. DeLancey JOL. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994 Jun;170(6):1713–23.
58. Swift S. Intrinsic sphincter deficiency: what is it and does it matter anymore? *Int Urogynecol J*. 2013 Feb;24(2):183–4.
59. Karasu AFG, Aydın S, Kalkan S, Ersoz C. Association of intrinsic sphincter deficiency with urine flow acceleration measurement. *Lower Urinary Tract Symptoms*. 2021 Jan;13(1):154–9.

60. Pregazzi R, Sartore A, Bortoli P, Grimaldi E, Troiano L, Guaschino S. Perineal ultrasound evaluation of urethral angle and bladder neck mobility in women with stress urinary incontinence. *BJOG: An International Journal of Obs Gyn.* 2002 Jul;109(7):821–7.
61. Nygaard IE, Heit M. Stress Urinary Incontinence: *Obstetrics & Gynecology.* 2004 Sep;104(3):607–20.
62. Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1993;153:1–93.
63. Petros PEP, Ulmsten UI. AN INTEGRAL THEORY OF FEMALE URINARY INCONTINENCE: Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990 Jan;69(S153):7–31.
64. Petros P. THE CASE AGAINST urethral failure is not a critical factor in female urinary incontinence. Now what? The integral theory system. *Neurourology and Urodynamics.* 2022 Aug;41(6):1270–80.
65. Milsom I, Gyhagen M. The prevalence of urinary incontinence. *Climacteric.* 2019 May 4;22(3):217–22.
66. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C i sur. Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international scientific committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010 Jan;29(1):213–40.
67. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S i sur. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006 Dec;50(6):1306–14; discussion 1314-1315.
68. Diokno AC, Brock BM, Brown MB, Herzog AR. Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly. *J Urol.* 1986 Nov;136(5):1022–5.
69. Matthews CA, Whitehead WE, Townsend MK, Grodstein F. Risk Factors for Urinary, Fecal, or Dual Incontinence in the Nurses' Health Study: *Obstetrics & Gynecology.* 2013 Sep;122(3):539–45.
70. Offermans MPW, Du Moulin MFMT, Hamers JPH, Dassen T, Halfens RJG. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in nursing home residents: A systematic review. *Neurourol Urodyn.* 2009 Apr;28(4):288–94.
71. Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Meade TW. Prevalence of urinary incontinence. *BMJ.* 1980 Nov 8;281(6250):1243–5.

72. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000 Nov;53(11):1150–7.
73. Samuelsson E, Victor A, Tibblin G. A population study of urinary incontinence and nocturia among women aged 20-59 years. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 Jan;76(1):74–80.
74. Simeonova Z, Milsom I, Kullendorff AM, Molander U, Bengtsson C. The prevalence of urinary incontinence and its influence on the quality of life in women from an urban Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999 Jul;78(6):546–51.
75. Milsom I, Ekelund P, Molander U, Arvidsson L, Areskoug B. The Influence of Age, Parity, Oral Contraception, Hysterectomy and Menopause on the Prevalence of Urinary Incontinence in Women. *Journal of Urology*. 1993 Jun;149(6):1459–62.
76. Alnaif B, Drutz HP. The Prevalence of Urinary and Fecal Incontinence in Canadian Secondary School Teenage Girls: Questionnaire Study and Review of the Literature. *Int Urogynecol J*. 2001 Apr;12(2):134–8.
77. Wennberg AL, Altman D, Lundholm C, Klint A, Iliadou A, Pecker R i sur. Genetic influences are important for most but not all lower urinary tract symptoms: a population-based survey in a cohort of adult Swedish twins. *Eur Urol*. 2011 Jun;59(6):1032–8.
78. Altman D, Forsman M, Falconer C, Lichtenstein P. Genetic influence on stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Eur Urol*. 2008 Oct;54(4):918–22.
79. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG*. 2003 Mar;110(3):247–54.
80. Patel K, Long JB, Boyd SS, Kjerulff KH. Natural history of urinary incontinence from first childbirth to 30-months postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Sep;304(3):713–24.
81. Giugale LE, Moalli PA, Canavan TP, Meyn LA, Oliphant SS. Prevalence and Predictors of Urinary Incontinence at 1 Year Postpartum. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2021 Feb;27(2):e436–41.
82. Wuytack F, Moran P, Daly D, Begley C. Is there an association between parity and urinary incontinence in women during pregnancy and the first year postpartum?: A systematic review and meta-analysis. *Neurourology and Urodynamics*. 2022 Jan;41(1):54–90.
83. Zhou HH, Shu B, Liu TZ, Wang XH, Yang ZH, Guo YL. Association between parity and the risk for urinary incontinence in women: A meta-analysis of case–control and cohort studies. *Medicine*. 2018 Jul;97(28):e11443.

84. Wang K, Xu X, Jia G, Jiang H. Risk Factors for Postpartum Stress Urinary Incontinence: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci.* 2020 Dec;27(12):2129–45.
85. Lamerton TJ, Mielke GI, Brown WJ. Urinary incontinence, body mass index, and physical activity in young women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2021 Aug;225(2):164.e1-164.e13.
86. Duong TH, Korn AP. A comparison of urinary incontinence among African American, Asian, Hispanic, and white women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2001 May;184(6):1083–6.
87. Graham CA, Mallett VT. Race as a predictor of urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2001 Jul;185(1):116–20.
88. Akbar A, Liu K, Michos ED, Brubaker L, Markossian T, Bancks MP i sur. Racial differences in urinary incontinence prevalence and associated bother: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jan;224(1):80.e1-80.e9.
89. Fenner DE, Trowbridge ER, Patel DL, Fultz NH, Miller JM, Howard D i sur. Establishing the Prevalence of Incontinence Study: Racial Differences in Women’s Patterns of Urinary Incontinence. *Journal of Urology.* 2008 Apr;179(4):1455–60.
90. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J i sur. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2010 Jan;21(1):5–26.
91. Blaivas JG. Classification of stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 1983;2(2):103–4.
92. Kalejaiye O, Vij M, Drake MJ. Classification of stress urinary incontinence. *World J Urol.* 2015 Sep;33(9):1215–20.
93. Blaivas JG. Classifying stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 1999;18(2):71–2.
94. Kapoor DS, Housami F, White P, Swithinbank L, Drake M. Maximum urethral closure pressure in women: normative data and evaluation as a diagnostic test. *Int Urogynecol J.* 2012 Nov;23(11):1613–8.
95. Vij M, Dua A, Freeman RM. Should maximal urethral closure pressure be performed before midurethral sling surgery for stress incontinence? A time to revisit. *Int Urogynecol J.* 2016 Oct;27(10):1491–5.
96. Daneshgari F. Valsalva leak point pressure: Steps toward standardization. *Curr Urol Rep.* 2001 Sep;2(5):388–91.

97. Ajay D, Kahokehr AA, Lentz AC, Peterson AC. Valsalva leak point pressure (VLPP) greater than 70 cm H<sub>2</sub>O is an indicator for sling success: a success prediction model for the male transobturator sling. *Int Urol Nephrol*. 2022 Jul;54(7):1499–503.
98. Rodrigues P, Afonso Y, Hering FO, Campagnari JC, Azoubel A. Valsalva Leak Point Pressure to Determine Internal Sphincter Deficiency in Stress Urinary Incontinence. *Urol Int*. 2006;76(2):154–8.
99. Panza J, Hill B, Heft J, Biller D. Influence of the urethral pressure transducer in measuring Valsalva leak point pressure in women undergoing multichannel urodynamic testing. *Neurourology and Urodynamics*. 2020 Feb;39(2):682–7.
100. Dalpiaz O, Curti P. Role of perineal ultrasound in the evaluation of urinary stress incontinence and pelvic organ prolapse: A systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2006;25(4):301–6.
101. Antonazzo P, di Bartolo I, Parisi F, Cetin I, Savasi VM. Preoperative and postoperative ultrasound assessment of stress urinary incontinence. *Minerva Ginecol* [Internet]. 2019 Jul [cited 2022 Aug 24];71(4).
102. Xiao T, Xiao T, Chen Y, Gan Y, Xu J, Huang W i sur. Can Stress Urinary Incontinence Be Predicted by Ultrasound? *American Journal of Roentgenology*. 2019 Nov;213(5):1163–9.
103. Keshavarz E, Pouya EK, Rahimi M, Bozorgan TJ, Saleh M, Tourzani ZM i sur. Prediction of Stress Urinary Incontinence Using the Retrovesical ( $\beta$ ) Angle in Transperineal Ultrasound. *J Ultrasound Med*. 2021 Aug;40(8):1485–93.
104. Kelly HA, Dumm WM. Urinary incontinence in women, without manifest injury to the bladder. *Int Urogynecol J*. 1998 Jun;9(3):158–64.
105. Barnett RM. The modern Kelly plication. *Obstet Gynecol*. 1969 Nov;34(5):667–9.
106. Bonney V. On Diurnal Incontinence of Urine in Women.\*. *BJOG:An international journal of O&G*. 1923 Sep;30(3):358–65.
107. 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.
108. Enhorning G, Miller ER, Hinman F. URETHRAL CLOSURE STUDIED WITH CINEROENTGENOGRAPHY AND SIMULTANEOUS BLADDER-URETHRA PRESSURE RECORDING. *Surg Gynecol Obstet*. 1964 Mar;118:507–16.
109. McGuire EJ, Lytton B, Pepe V, Kohorn EI. Stress Urinary Incontinence. *Obstet Gynecol*. 1976 Mar;47(3):255–64.
110. McGuire EJ. Pathophysiology of Stress Urinary Incontinence. :7.

111. McGuire EJ, Cespedes RD, Cross CA, O'Connell HE. VIDEOURODYNAMIC STUDIES. *Urologic Clinics of North America*. 1996 May;23(2):309–21.
112. McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE. LEAK-POINT PRESSURES. *Urologic Clinics of North America*. 1996 May;23(2):253–62.
113. Dompeyre P, Pizzoferrato A, Le Normand L, Bader G, Fauconnier A. Valsalva urethral profile (VUP): A urodynamic measure to assess stress urinary incontinence in women. *Neurourology and Urodynamics*. 2020 Jun;39(5):1515–22.
114. Wang S, Wang R, Wen H, Gao Y, Lv Q, Li H i sur. Association of pelvic floor function with postoperative urinary incontinence in cervical cancer patients after the radical hysterectomy. *Neurourology and Urodynamics*. 2021 Jan;40(1):483–92.
115. Marshall HJ, Beevers DG. alpha-adrenoceptor blocking drugs and female urinary incontinence: prevalence and reversibility. *Br J Clin Pharmacol*. 1996 Oct;42(4):507–9.
116. Wu CJ, Ting WH, Lin HH, Hsiao SM. Clinical and Urodynamic Predictors of the Q-Tip Test in Women With Lower Urinary Tract Symptoms. *Int Neurourol J*. 2020 Mar 31;24(1):52–8.
117. D'Alessandro G, Palmieri S, Cola A, Barba M, Manodoro S, Frigerio M. Clinical and urodynamic predictors of Q-tip test urethral hypermobility. *Minerva Obstet Gynecol [Internet]*. 2022 Apr [cited 2022 Aug 24];74(2).
118. Romero-Cullerés G, Jané-Feixas C, Vilaseca-Grané A, Arnau A, Montesinos J, Abenoza-Guardiola M. Inter-rater reliability of the digital palpation of pelvic floor muscle by the modified Oxford Grading Scale in continent and incontinent women. *Arch Esp Urol*. 2019 Jul;72(6):602–7.
119. Miyazaki FS. The Bonney test: A reassessment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997 Dec;177(6):1322–9.
120. Wu WY, Hsiao SM, Wu PC, Lin HH. Test–retest reliability of the 20-min pad test with infusion of strong-desired volume in the bladder for female urodynamic stress incontinence. *Sci Rep*. 2020 Dec;10(1):18472.
121. Khandelwal C, Kistler C. Diagnosis of urinary incontinence. *Am Fam Physician*. 2013 Apr 15;87(8):543–50.
122. Bright E, Cotterill N, Drake M, Abrams P. Developing and Validating the International Consultation on Incontinence Questionnaire Bladder Diary. *European Urology*. 2014 Aug;66(2):294–300.
123. Park GH, Kim SJ, Cho YS. Development of a voiding diary using urination recognition technology in mobile environment. *J Exerc Rehabil*. 2020 Dec 28;16(6):529–33.
124. Blaivas JG. The bladder is an unreliable witness. *Neurourol Urodyn*. 1996;15(5):443–5.

125. Norton PA, Nager CW, Brubaker L, Lemack GE, Sirls LT, Holley R i sur. The cost of preoperative urodynamics: A secondary analysis of the ValUE trial: Cost of Preoperative Urodynamics. *Neurourol Urodynam*. 2016 Jan;35(1):81–4.
126. Padilla-Fernández B, Ramírez-Castillo GM, Hernández-Hernández D, Castro-Díaz DM. Urodynamics Before Stress Urinary Incontinence Surgery in Modern Functional Urology. *European Urology Focus*. 2019 May;5(3):319–21.
127. Finazzi-Agro E, Gammie A, Kessler TM, van Koeveringe G, Serati M, Solomon E i sur. Urodynamics Useless in Female Stress Urinary Incontinence? Time for Some Sense—A European Expert Consensus. *European Urology Focus*. 2020 Jan;6(1):137–45.
128. Serati M, Braga A, Torella M, Soligo M, Finazzi-Agro E. The role of urodynamics in the management of female stress urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics* [Internet]. 2019 Aug [cited 2022 Aug 25];38(S4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nau.23865>
129. Serati M, Tarcan T, Finazzi-Agrò E, Soligo M, Braga A, Athanasiou S i sur. The bladder is an unreliable witness: The case for urodynamic investigations in female stress urinary incontinence. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020 Jan;244:35–7.
130. Clements MB, Zillioux JM, William Pike C, Rapp DE. Has the use of preoperative urodynamics for stress urinary incontinence surgery changed following the VALUE study? *Neurourology and Urodynamics*. 2020 Aug;39(6):1824–30.
131. Mengerink BB, Nelen WLDM, van Leijssen SAL, Heesakkers JPFA, Kluivers KB. De-implementation of urodynamics in The Netherlands after the VALUE/VUSIS-2 results: a nationwide survey. *Int Urogynecol J*. 2018 Sep;29(9):1261–77.
132. van Leijssen SA, Kluivers KB, Mol BWJ, Broekhuis SR, Milani FL, Vaart CH van der i sur. Protocol for the value of urodynamics prior to stress incontinence surgery (VUSIS) study: a multicenter randomized controlled trial to assess the cost effectiveness of urodynamics in women with symptoms of stress urinary incontinence in whom surgical treatment is considered. *BMC Women's Health*. 2009 Dec;9(1):22.
133. McLellan A, Cardozo L. Urodynamic Techniques: *Int Urogynecol J*. 2001 Aug;12(4):266–70.
134. Bulmer P, Abrams P. The Unstable Detrusor. *Urol Int*. 2004;72(1):1–12.
135. Sorel MR, Reitsma HJB, Rosier PFWM, Bosch RJLHR, de Kort LMO. Uroflowmetry in healthy women: A systematic review: Uroflowmetry in Women. *Neurourol Urodynam*. 2017 Apr;36(4):953–9.
136. Mikuš M, Ćorić M, Matak L, Škegro B, Vujić G, Banović V. Validation of the UDI-6 and the ICIQ-UI SF – Croatian version. *Int Urogynecol J* [Internet]. 2020 Aug 21



137. Luz R, Pereira I, Henriques A, Ribeirinho AL, Valentim-Lourenço A. King's Health Questionnaire to assess subjective outcomes after surgical treatment for urinary incontinence: can it be useful? *Int Urogynecol J*. 2017 Jan;28(1):139–45.
138. Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: A brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(4):322–30.
139. Sun Y, Liu Y, Su T, Yuan J, Liu Z. Medical, epidemiologic, and social aspects of aging urinary incontinence questionnaire: Study protocol for the translation and validation of a Chinese language version. *Medicine*. 2019 Nov;98(44):e17719.
140. Ross JH, Carter-Brooks CM, Ruppert KM, Giugale LE, Shepherd JP, Zyczynski HM. Assessing the Performance of the De Novo Postoperative Stress Urinary Incontinence Calculator. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2021 Jan;27(1):23–7.
141. Yamaguchi Y, Kamai T, Kobayashi M. Comparative accuracy of the Liliun  $\alpha$ -200 portable ultrasound bladder scanner and conventional transabdominal ultrasonography for postvoid residual urine volume measurement in association with the clinical factors involved in measurement errors. *Neurourology and Urodynamics*. 2021 Jan;40(1):183–92.
142. Kaplan SA, Wein AJ, Staskin DR, Roehrborn CG, Steers WD. Urinary Retention and Post-Void Residual Urine in Men: Separating Truth From Tradition. *Journal of Urology*. 2008 Jul;180(1):47–54.
143. Notten KJB, Vergeldt TFM, van Kuijk SMJ, Weemhoff M, Roovers JPWR. Diagnostic Accuracy and Clinical Implications of Translabial Ultrasound for the Assessment of Levator Ani Defects and Levator Ani Biometry in Women With Pelvic Organ Prolapse: A Systematic Review. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*. 2017;23(6):420–8.
144. Fultz NH, Burgio K, Diokno AC, Kinchen KS, Obenchain R, Bump RC. Burden of stress urinary incontinence for community-dwelling women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003 Nov;189(5):1275–82.
145. Moroni R, Magnani P, Haddad J, Castro R, Brito L. Conservative Treatment of Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review with Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016 Jan 29;38(02):097–111.
146. Nguyen MLT, Armstrong AA, Wieslander CK, Tarnay CM. Now Anyone Can Kegel: One-Time Office Teaching of Pelvic Floor Muscle Exercises. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*. 2019;25(2):149–53.
147. Bø K. Pelvic floor muscle training in treatment of female stress urinary incontinence, pelvic organ prolapse and sexual dysfunction. *World J Urol*. 2012 Aug;30(4):437–43.
148. Ayeleke RO, Hay-Smith EJC, Omar MI. Pelvic floor muscle training added to another active treatment versus the same active treatment alone for urinary incontinence in

- women. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013
149. Bø K, Herbert RD. There is not yet strong evidence that exercise regimens other than pelvic floor muscle training can reduce stress urinary incontinence in women: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*. 2013 Sep;59(3):159–68.
  150. Felicíssimo MF, Carneiro MM, Saleme CS, Pinto RZ, da Fonseca AMRM, da Silva-Filho AL. Intensive supervised versus unsupervised pelvic floor muscle training for the treatment of stress urinary incontinence: a randomized comparative trial. *Int Urogynecol J*. 2010 Jul;21(7):835–40.
  151. Galloway NTM, El-Galley RES, Sand PK, Appell RA, Russell HW, Carlan SJ. Extracorporeal magnetic innervation therapy for stress urinary incontinence. *Urology*. 1999 Jun;53(6):1108–11.
  152. Lim R, Liong ML, Leong WS, Karim Khan NA, Yuen KH. Pulsed Magnetic Stimulation for Stress Urinary Incontinence: 1-Year Followup Results. *Journal of Urology*. 2017 May;197(5):1302–8.
  153. Goldberg RP, Sand PK. Extracorporeal Electromagnetic Stimulation for Urinary Incontinence and Bladder Disease. In: Atala A, Slade D, editors. *Bladder Disease, Part A* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2003 [cited 2022 Aug 25]. p. 453–65.
  154. Bakar Y, Cinar Özdemir Ö, Özençin N, Duran B. The use of extracorporeal magnetic innervation for the treatment of stress urinary incontinence in older women: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Nov;284(5):1163–8.
  155. Hou W, Lin P, Lee P, Wu J, Tai T, Chen S. Effects of extracorporeal magnetic stimulation on urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2020 Jul 16;jan.14450.
  156. Mikuš M, Fišter K, Škegro B, Buzzaccarini G, Noventa M, Simone Laganá A i sur. Comparison of efficacy of extracorporeal magnetic innervation and Kegel exercises for stress urinary incontinence in adult women: study protocol for a randomized controlled trial. *Prz Menopauzalny*. 2021;20(4):193–200.
  157. Stewart F, Berghmans B, Bø K, Glazener CM. Electrical stimulation with non-implanted devices for stress urinary incontinence in women. Cochrane Incontinence Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Dec 22 [cited 2022 Aug 26];2017(12).
  158. Allon EF. The role of neuromuscular electrical stimulation in the rehabilitation of the pelvic floor muscles. *Br J Nurs*. 2019 Aug 8;28(15):968–74.
  159. Hwang U jae, Lee M seok, Jung S hoon, Ahn S hee, Kwon O yun. Effect of pelvic floor electrical stimulation on diaphragm excursion and rib cage movement during tidal and forceful breathing and coughing in women with stress urinary incontinence: A randomized controlled trial. *Medicine*. 2021 Jan 8;100(1):e24158.

160. Burton CS, Korsandi S, Enemchukwu E. Current State of Non-surgical Devices for Female Stress Urinary Incontinence. *Curr Urol Rep* [Internet]. 2022 Aug 23 [cited 2022 Aug 26];
161. Chmielewska D, Stania M, Kucab–Klich K, Błaszczak E, Kwaśna K, Smykla A i sur. Electromyographic characteristics of pelvic floor muscles in women with stress urinary incontinence following sEMG-assisted biofeedback training and Pilates exercises. Fatouros IG, editor. *PLoS ONE*. 2019 Dec 2;14(12):e0225647.
162. Zinner NR, Koke SC, Viktrup L. Pharmacotherapy for Stress Urinary Incontinence: Present and Future Options. *Drugs*. 2004;64(14):1503–16.
163. Capobianco G, Madonia M, Morelli S, Dessole F, De Vita D, Cherchi PL i sur. Management of female stress urinary incontinence: A care pathway and update. *Maturitas*. 2018 Mar;109:32–8.
164. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV i sur. Vaginal Estrogen for Genitourinary Syndrome of Menopause: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology*. 2014 Dec;124(6):1147–56.
165. Alhasso A, Glazener CM, Pickard R, N’Dow JM. Adrenergic drugs for urinary incontinence in adults. Cochrane Incontinence Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2005 Jul 20 [cited 2022 Aug 26];2010(12).
166. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E i sur. Phenylpropanolamine and the Risk of Hemorrhagic Stroke. *N Engl J Med*. 2000 Dec 21;343(25):1826–32.
167. Diokno AC, Taub M. Ephedrine in treatment of urinary incontinence. *Urology*. 1975 May;5(5):624–5.
168. Yasuda K, Kawabe K, Takimoto Y, Kondo A, Takaki R, Imabayashi K i sur. A double-blind clinical trial of a  $\alpha$ 2-adrenergic agonist in stress incontinence. *Int Urogynecol J*. 1993;4(3):146–51.
169. Cipullo LMA, Zullo F, Cosimato C, Di Spiezio Sardo A, Troisi J, Guida M. Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*. 2014 Jul;20(4):185–202.
170. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016;85(5):270–88.
171. Lipp A, Shaw C, Glavind K. Mechanical devices for urinary incontinence in women. Cochrane Incontinence Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 Dec 17.

172. Cilluffo S, Terzoni S, Destrebecq A, Lusignani M. Efficacy, effectiveness, useability and acceptability of devices for female urinary incontinence: A scoping review. *Journal of Clinical Nursing*. 2022 Jul 18;jocn.16457.
173. Al-Shaikh G, Syed S, Osman S, Bogis A, Al-Badr A. Pessary use in stress urinary incontinence: a review of advantages, complications, patient satisfaction, and quality of life. *IJWH*. 2018 Apr;Volume 10:195–201.
174. Nie XF, Ouyang YQ, Wang L, Redding SR. A meta-analysis of pelvic floor muscle training for the treatment of urinary incontinence. *Int J Gynecol Obstet*. 2017 Sep;138(3):250–5.
175. García-Sánchez E, Ávila-Gandía V, López-Román J, Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias JÁ. What Pelvic Floor Muscle Training Load is Optimal in Minimizing Urine Loss in Women with Stress Urinary Incontinence? A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJERPH*. 2019 Nov 8;16(22):4358.
176. Cavkaytar S, Kokanali MK, Topcu HO, Aksakal OS, Doğanay M. Effect of home-based Kegel exercises on quality of life in women with stress and mixed urinary incontinence. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015 May 19;35(4):407–10.
177. Yamanishi T, Suzuki T, Sato R, Kaga K, Kaga M, Fuse M. Effects of magnetic stimulation on urodynamic stress incontinence refractory to pelvic floor muscle training in a randomized sham-controlled study. *Lower Urinary Tract Symptoms*. 2019 Jan;11(1):61–5.
178. Ghoniem G, Stanford E, Kenton K, Achantari C, Goldberg R, Mascarenhas T i sur. Evaluation and outcome measures in the treatment of female urinary stress incontinence: International Urogynecological Association (IUGA) guidelines for research and clinical practice. *Int Urogynecol J*. 2007 Nov 27;19(1):5–33.
179. Gilling PJ, Wilson LC, Westenberg AM, McAllister WJ, Kennett KM, Frampton CM i sur. A double-blind randomized controlled trial of electromagnetic stimulation of the pelvic floor vs sham therapy in the treatment of women with stress urinary incontinence. *BJU International*. 2009 May;103(10):1386–90.
180. Culligan PJ, Blackwell L, Murphy M, Ziegler C, Heit MH. A randomized, double-blinded, sham-controlled trial of postpartum extracorporeal magnetic innervation to restore pelvic muscle strength in primiparous patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005 May;192(5):1578–82.
181. Lim R, Liong ML, Leong WS, Khan NAK, Yuen KH. Magnetic stimulation for stress urinary incontinence: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Dec;16(1):279.
182. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ i sur. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery*. 2012;10(1):28–55.

183. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K i sur. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 2013 Feb 5;158(3):200.
184. Bump RC, Mattiasson A, DeLancey JOL, Klarskov P, ShuU BL, Smith ARB. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *AmJ ObstetGynecol.* 1996;8.
185. Ribeiro J dos S, Guirro EC de O, Franco M de M, Duarte TB, Pomini JM, Ferreira CHJ. Inter-rater reliability study of the Peritron™ perineometer in pregnant women. *Physiotherapy Theory and Practice.* 2016 Apr 2;32(3):209–17.
186. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *BJOG:An international journal of O&G.* 1997 Dec;104(12):1374–9.
187. Karmakar D, Mostafa A, Abdel-Fattah M. A new validated score for detecting patient-reported success on postoperative ICIQ-SF: a novel two-stage analysis from two large RCT cohorts. *Int Urogynecol J.* 2017 Jan;28(1):95–100.
188. Diokno A, Yuhico M. Preference, compliance and initial outcome of therapeutic options chosen by female patients with urinary incontinence. *J Urol.* 1995 Nov;154(5):1727–30; discussion 1731.
189. Lim R, Liong ML, Leong WS, Khan NAK, Yuen KH. Patients' perception and satisfaction with pulsed magnetic stimulation for treatment of female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2018 Jul;29(7):997–1004.
190. Lim R, Liong ML, Leong WS, Khan NAK, Yuen KH. Effect of Stress Urinary Incontinence on the Sexual Function of Couples and the Quality of Life of Patients. *Journal of Urology.* 2016 Jul;196(1):153–8.
191. Peng L, Zeng X, Shen H, Luo D yi. Magnetic stimulation for female patients with stress urinary incontinence, a meta-analysis of studies with short-term follow-up: *Medicine.* 2019 May;98(19):e15572.
192. Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, Hattori T, Suda S. Randomized, double-blind study of electrical stimulation for urinary incontinence due to detrusor overactivity. *Urology.* 2000 Mar;55(3):353–7.
193. Yokoyama T, Fujita O, Nishiguchi J, Nozaki K, Nose H, Inoue M i sur. Extracorporeal magnetic innervation treatment for urinary incontinence. *Int J Urol.* 2004 Aug;11(8):602–6.
194. Voorham-Van Der Zalm PJ, Pelger RCM, Stiggelbout AM, Elzevier HW, Lycklama A Nijeholt GAB. Effects of magnetic stimulation in the treatment of pelvic floor dysfunction. *BJU Int.* 2006 May;97(5):1035–8.

195. Groenendijk PM, Halilovic M, Chandi DD, Heesakkers JPFA, Voorham-Van Der Zalm PJ, Lycklama Ànijeholt AAB. Extracorporeal magnetic innervation therapy: Assessment of clinical efficacy in relation to urodynamic parameters. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2008 Jan 1;42(5):433–6.
196. Doğanay M, Kilic S, Yilmaz N. Long-term effects of extracorporeal magnetic innervations in the treatment of women with urinary incontinence: results of 3-year follow-up. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Jul;282(1):49–53.
197. Almeida FG, Bruschini H, Srougi M. URODYNAMIC AND CLINICAL EVALUATION OF 91 FEMALE PATIENTS WITH URINARY INCONTINENCE TREATED WITH PERINEAL MAGNETIC STIMULATION: 1-YEAR FOLLOWUP. *Journal of Urology*. 2004 Apr;171(4):1571–5.
198. Zanetti MRD, Castro R de A, Rotta AL, Santos PD dos, Sartori M, Girão MJBC. Impact of supervised physiotherapeutic pelvic floor exercises for treating female stress urinary incontinence. *Sao Paulo Med J*. 2007 Sep;125(5):265–9.
199. Oliveira M, Ferreira M, Azevedo MJ, Firmino-Machado J, Santos PC. Pelvic floor muscle training protocol for stress urinary incontinence in women: A systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2017 Jul;63(7):642–50.
200. Wyman JF, Fantl JA, McClish DK, Bump RC. Comparative efficacy of behavioral interventions in the management of female urinary incontinence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998 Oct;179(4):999–1007.
201. Škarabot J, Brownstein CG, Casolo A, Del Vecchio A, Ansdell P. The knowns and unknowns of neural adaptations to resistance training. *Eur J Appl Physiol*. 2021 Mar;121(3):675–85.
202. Weber-Rajek M, Strączyńska A, Strojek K, Piekorz Z, Pilarska B, Podhorecka M i sur. Assessment of the Effectiveness of Pelvic Floor Muscle Training (PFMT) and Extracorporeal Magnetic Innervation (ExMI) in Treatment of Stress Urinary Incontinence in Women: A Randomized Controlled Trial. *BioMed Research International*. 2020 Jan 17;2020:1–7.
203. Frawley HC, Galea MP, Phillips BA, Sherburn M, Bø K. Reliability of pelvic floor muscle strength assessment using different test positions and tools: Reliability of Pelvic Floor Muscle Assessment. *Neurourol Urodyn*. 2006;25(3):236–42.
204. Rahmani N, Mohseni-Bandpei MA. Application of perineometer in the assessment of pelvic floor muscle strength and endurance: A reliability study. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2011 Apr;15(2):209–14.
205. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U i sur. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003 Jan;61(1):37–49.

206. McCORMACK M, Infante-Rivard C, Schick E. Agreement between Clinical Methods of Measurement of Urinary Frequency and Functional Bladder Capacity. *British Journal of Urology*. 1992 Jan;69(1):17–21.
207. Fink D, Perucchini D, Schaer GN, Haller U. The role of the frequency-volume chart in the differential diagnostic of female urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999 Mar;78(3):254–7.
208. Krishna Dass A, Lo TS, Khanuengkitkong S, Tan YL. Diagnosis and conservative management of female stress urinary incontinence. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2013 May;2(2):48–51.
209. Goldsmith LT, Weiss G. Relaxin in Human Pregnancy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009 Apr;1160(1):130–5.
210. Elenskaia K, Thakar R, Sultan AH, Scheer I, Beggs A. The effect of pregnancy and childbirth on pelvic floor muscle function. *Int Urogynecol J*. 2011 Nov;22(11):1421–7.
211. Sigurdardottir T, Steingrimsdottir T, Arnason A, Bø K. Pelvic floor muscle function before and after first childbirth. *Int Urogynecol J*. 2011 Dec;22(12):1497–503.
212. Hilde G, Stær-Jensen J, Siafarikas F, Engh ME, Brækken IH, Bø K. Impact of childbirth and mode of delivery on vaginal resting pressure and on pelvic floor muscle strength and endurance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013 Jan;208(1):50.e1-50.e7.

## 11. ŽIVOTOPIS

Mislav Mikuš rođen je 19. siječnja 1992. godine u Splitu. Završio je opću gimnaziju u Splitu. Nakon mature u Općoj gimnaziji "Marko Marulić" Split, 2010. godine upisao je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem je diplomirao 2016. godine s odličnim uspjehom. Tijekom studija nagrađen je Dekanovom nagradom za najboljeg studenta 3. godine studija, Dekanovom nagradom za najbolji znanstveni rad "Povezanost duljine perioda od isključenja klopidogrela do operacije s aktivnosti trombocitnih adenoziin-difosfatnih receptora te opsegom krvarenja i potrebe za transfuzijskim liječenjem kod bolesnika koji se podvrgavaju operaciji koronarnog premoštenja". Bio je demonstrator na Katedri za fiziku i biofiziku i voditelj studentske teniske sekcije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Od 2017. do ožujka 2018. zaposlen je kao liječnik u Timu T1 Hitne medicinske pomoći Splitsko-dalmatinske županije (Ispostava Šestanovac i Makarska), a od ožujka 2018. godine zaposlen je kao specijalizant ginekologije i porodništva Klinike za ženske bolesti i porode KBC Zagreb. Autor je 50 znanstvenih radova od kojih je njih 35 publicirano u časopisima indeksiranim u *Current Contents* bibliografskoj bazi. Trenutno je član uredništva četiri međunarodna časopisa (*Journal of Ovarian Research*, *BMC Women's Health*, *Trials* i *Reproductive Health*) koja su indeksirana u bibliografskoj bazi *Web of Science*. Znanstveni i stručni interesi su mu minimalno invazivna ginekološka kirurgija, endometrioza i liječenje neplodnosti.