

Uloga postavljanja biomaterijala oko uretre u liječenju statičke inkontinencije mokraće u žena

Živković, Krešimir

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

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:105:612538>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-30**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Krešimir Živković

**Uloga postavljanja biomaterijala oko
uretre u liječenju statičke inkontinencije
mokraće u žena**

Završni specijalistički rad



Zagreb, listopad, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Krešimir Živković

**Uloga postavljanja biomaterijala oko
uretre u liječenju statičke inkontinencije
mokraće u žena**

Završni specijalistički rad

Zagreb, listopad, 2017.

Završni specijalistički rad je izrađen u Zavodu za ginekološku kirurgiju i urologiju Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Slavko Orešković

Redni broj rada: _____

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Slavku Oreškoviću, na savjetima i pomoći tijekom izrade ovog rada.

POPIS KRATICA

SUI – stress urinary incontinence

ALPP - abdominal leak point pressure

MUCP - maximal urethral closure pressure

VLPP - valsalva leak point pressure

FDA - Food and Drug Administration

ISD - internal sphincter deficiency

MRI – magnetic resonance imaging

TVT - tension-free vaginal tape

Urethral bulking agents – biomaterijali za primjenu oko uretre (parauretralni biomaterijali).

MMPs - metalloproteinases

TIMPs - tissue inhibitors of metalloproteinases

ICS - International Continence Society

G - gauge

NASHA/Dx - non-animal, stabilized hyaluronic acid/dextranomer

SADRŽAJ

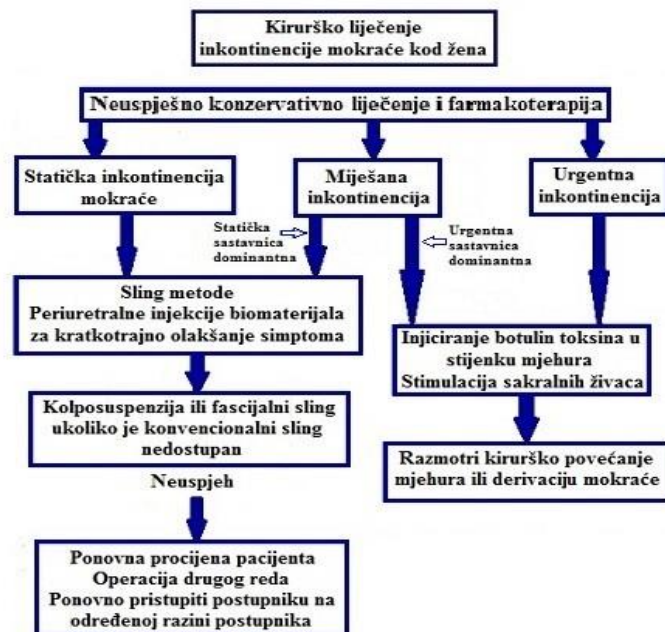
1. UVOD	1
1.1. Statička inkontinencija mokraće i biomaterijali za primjenu oko uretre	1
1.2. Mehanizam nastanka deficijencije unutarnjeg sfinktera i djelovanja parauretralnih biomaterijala	5
1.3. Idealni parauretralni biomaterijal	8
1.4. Indikacije za primjenu <i>bulking</i> sredstava	9
1.5. Obrada pacijentice	10
1.6. Povijest uporabe biomaterijala za primjenu oko uretre	10
2. CILJ RADA.....	11
3. MATERIJALI I METODE	12
4. RAZLIČITI BIOMATERIJALI ZA PRIMJENU OKO URETRE U LIJEČENJU STATIČKE INKONTINENCIJE MOKRAĆE	12
4.1. Zrnca cirkonija obložena ugljikom (Durasphere®).....	12
4.2. Kalcijev hidroksiapatit (Coaptite®)	13
4.3. Silikon (Macroplastique®)	14
4.4. Kolagen.....	16
4.5. Poliakrilamid hidrogel (Bulkamid®).....	17
4.6. Kopolimer hijaluronska kiselina/dextranomer (Zuidex®)	18
4.7. Ostali biomaterijali	19

5. TEHNIKE PRIMJENE BIOMATERIJALA OKO URETRE	21
6. PRIPREMA ZA ZAHVAT I POSLIJEOPERACIJSKI TIJEK	22
7. NEŽELJENI UČINCI PRIMJENE BIOMATERIJALA OKO URETRE	22
8. UČINKOVITOST <i>BULKING</i> SREDSTAVA	23
9. USPOREDBE RAZLIČITIH BIOMATERIJALA	25
10. <i>BULKING</i> METODE I KIRURŠKE TEHNIKE LIJEČENJA STATIČKE INKONTINENCIJE MOKRAĆE	26
11. ZAKLJUČAK	28
12. SAŽETAK	31
13. SUMMARY	32
14. LITERATURA	33
15. ŽIVOTOPIS	46

1. UVOD

1.1. Statička inkontinencija mokraće i biomaterijali za primjenu oko uretre

Statička inkontinencija mokraće (stress urinary incontinence – SIU) je najčešći tip inkontinencije mokraće u žena te zahvaća veliki broj žena srednje i starije životne dobi. U slučaju neuspjeha konzervativnih metoda liječenja statičke inkontinencije mokraće, najčešće pristupamo kirurškom liječenju. Kirurško liječenje najčešće se sastoji u postavljanju vaginalnih suburetralnih polipropilenskih suspenzijskih traka (TVT-tension free vaginal tape). Navedene tehnike se također zovu *sling* metode u svjetskoj ginekološkoj zajednici. *Sling* metode su minimalno invazivne kirurške tehnike koje zahtijevaju kraću hospitalizaciju. Također *sling* metode predstavljaju zlatni standard u liječenju statičke inkontinencije u žena (1,2). Postupnik kirurškog pristupa liječenju inkontinencije mokraće kod žena je prikazan na slici 1.



Slika 1. Postupnik kirurškog liječenja inkontinencije mokraće. Prema: Lucas i sur. (2012), str. 1120.

Bulking tehnike su nastale kao alternativna opcija naspram standardnih kirurških tehnika u liječenju inkontinencije mokraće u žena te mogu biti prva linija terapije u određenih pacijentica (3). *Bulking* tehnike označavaju postavljanje biomaterijala/biosredstava oko uretre. Biomaterijali za primjenu oko uretre u liječenju statičke inkontinencije mokraće mogu biti sintetski ili biološki te nadomještaju nedostatno periuretralno tkivo. Biološki materijali su najčešće decelularizirane membrane dok su sintetska sredstva najčešće interni polimeri. Sredstvo se aplicira u podsluznicu mokraćne cijevi te se time nastoji poboljšati koaptacija stijenki mokraćne cijevi tijekom povišenja intraabdominalnog tlaka. Postoje više vrsta *bulking* sredstava: kolagen, polidimetilsiloksan, silikon, zrnca cirkonija obložena ugljikom, hidrogel poliakrilamid, hijaluronska kiselina/dekstranomer i autologna tkiva poput masti i hrskavice (4,5). 1938. Murless je opisao uporabu natrijevog tetradecil sulfata oko uretre u liječenju inkontinencije mokraće (6). Od 1990. godine u kliničku praksu su uvedena mnoga *bulking* sredstva različitih kemijskih sastava. Neka sredstva su se zadržala u uporabi dok su određeni preparati povučeni s tržišta radi nuspojava. Idealno peri-uretralno sredstvo za liječenje statičke inkontinencije je: biokompatibilno, ne izaziva imunološku reakciju, treba zadržati *bulking* karakteristike dulji vremenski period, ne smije degenerirati i migrirati, mora biti sigurno, efikasno te izazivati minimalnu tkivnu reakciju. Dva su načina aplikacije ovih sredstava: transuretralni te parauretralni, a *bulking* sredstvo se aplicira uglavnom najčešće pod kontrolom cistouretrioskopa (7). *Bulking* sredstva se ne bi trebala preporučiti kao metoda konačnog izlječenja jer dovode samo do kratkotrajnog poboljšanja iako su minimalno invazivna metoda koja se radi ambulantno (8). Parauretralni injekcijski biomaterijali koji se najčešće upotrebljavaju u svijetu kao i tehnike apliciranja su prikazani u tablici 1.

Tablica 1. Parauretralni biomaterijali.

<u>Parauretralni biomaterijal</u>	<u>Tehnika apliciranja</u>
Glutaraldehid križnim vezama povezan s kolagenom (Contigen®)	Cistoskopija
Polidimetilsiloksan (Macroplastique®)	Cistoskopija Macroplastique® sustav za injiciranje
Zrnca cirkonija obložena ugljikom (Durasphere®)	Cistoskopija
Poliakrilamid hidrogel (Bulkamid®)	Cistoskopija
Etilen vinil alkohol ko-polimer u dimetil sulfoksid gelu (Tegress®, Uryx®)	Cistoskopija
Kalcijev hidroksiapatit u karboksimetil celuloznom gelu (Coaptite®)	Cistoskopija
Kopolimer hijaluronska kiselina/dextranomer (Zuidex®, Urodex®)	Uređaj za injiciranje

Inkontinencija mokraće je nevoljni bijeg mokraće te je socijalni i higijenski problem. Srednje teška i teška inkontinencija mokraće zahvaća 7 % žena u dobi 20 do 39 godina, 17 % žena u dobi 40 do 59 godina, 23 % žena u dobi 60 do 79 godina i 32 % žena starijih od 80 godina (9). Može se klasificirati u tri glavna tipa: statička inkontinencija, urgentna inkontinencija te miješana inkontinencija (tablica 2).

Tablica 2. Klasifikacija inkontinencije mokraće u žena.

Vrsta inkontinencije urina	Uzroci	Simptomi	Pacijenti
Urgentna inkontinencija urina	Prekomjerna aktivnost detrusora Neurološki poremećaji Ozljeđa leđne moždine	Bijeg urina koji prati ili mu prethodi snažna želja za mokrenjem te može biti popraćen frekvencijom i nokturijom	Najčeća vrsta u starijih žena Povezana s moždanim udarom, dijabetesom, Parkinsonovom bolešću te multiplom sklerozom
Statička inkontinencija urina	Povećana pokretljivost uretre Deficijencija unutarnjeg sfinktera uretre	Bijeg urina povezan s tjelesnim naporom ili povećanjem intra- abdominalnog tlaka (npr. kihanje, kašljanje, smijeh)	Češća je u mlađih žena. Najčešća vrsta inkontinencije urina u starijih žena
Miješana inkontinencija urina	Kombinacija statičke i urgentne inkontinencija urina	Simptomi i statičke i urgentne inkontinencije	Općenito gledajući najčešća vrsta inkontinencije urina
Preljevajuća inkontinencija urina	Anatomska opstrukcija Pogoršana kontraktilnost detruzora zbog neuroloških poremećaja, uključujući dijabetičku neuropatiju	Kapanje ili kontinuirano curenje urina povezano s nepotpunim pražnjenjem mjehura	Opstrukcija izlaznog dijela mokraćnog mjehura nije česta kod žena. Češće se javlja zbog neuroloških poremećaja
Funkcijska inkontinencija	Kognitivno, psihičko oštećenje te poremećaji pokretljivosti pacijenta	Gubitak mokraće povezan s nemogućnošću odlaska na WC zbog oštećene kognitivne, psihičke ili fizičke funkcije	Češće se pojavljuje u bolesnika s artritisom, poremećajima hoda i demencijom

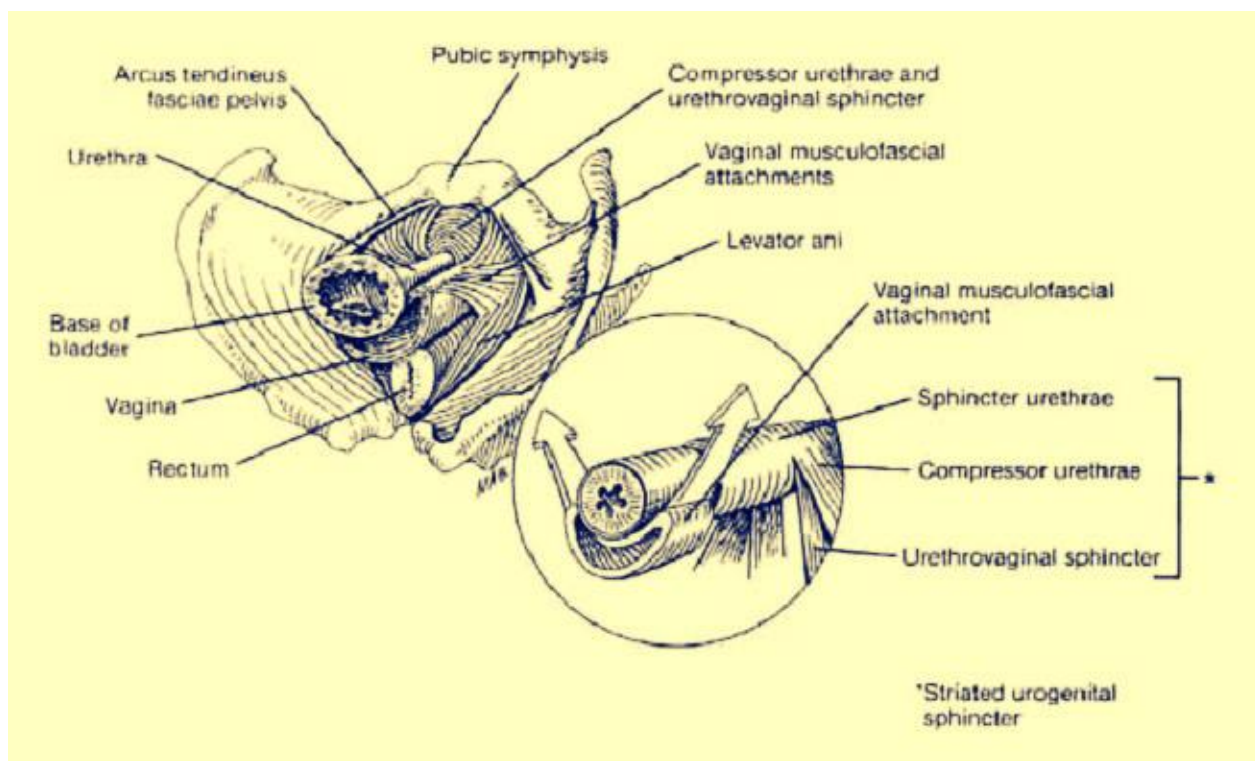
Statička inkontinencija mokraće je definirana kao bijeg mokraće tijekom fizičke aktivnosti, kašlja te bilo koje aktivnosti tijekom koje dolazi do porasta intraabdominalnog tlaka prema Međunarodnom društvu za kontinenciju (*International Continence Society - ICS*) (10). Statička inkontinencija je uzrokovana slabljenjem mišića zdjeličnog dna te oštećenjima endopelvične fascije. Rizični čimbenici za nastanak statičke inkontinencije su: porođaj, lijekovi koji relaksiraju uretralni sfinkter, debljina, plućne bolesti koje uzrokuju kronični kašalj te prijašnji zahvati u maloj zdjelici (11). Najčešće nastaje zbog gubitka anatomske potpore uretro-vezikalnom spoju tj. radi nastanka hiper mobilnosti uretre te deficijencije unutarnjeg uretralnog sfinktera. Statička inkontinencija mokraće zahvaća 86 % inkontinentnih žena, sama u 50 % inkontinentnih žena ili u kombinaciji s urgentnom inkontinencijom (36 %) (12).

Govoreći urodinamskim rječnikom, statička inkontinencija nastaje kad intravezikalni tlak premaši maksimalni uretralni tlak zatvaranja uretre (13). Po McGuire klasifikaciji, tip I i tip II statičke inkontinencije nastaju radi uretralne hiper mobilnosti, dok tip III nastaje radi deficijencije unutarnjeg uretralnog sfinktera (*Intrinsic sphincter deficiency-ISD*) (14). Određeni autori navode da je stratifikacija u navedena 3 tipa upitne vrijednosti i arbitrarna te da su uroci nastanka statičke inkontinencije mokraće višestruki i zahtijevaju daljnja istraživanja (10).

1.2. Mehanizam nastanka deficijencije unutarnjeg sfinktera i djelovanja parauretralnih biomaterijala

Postoje dva pretpostavljena mehanizma nastanka statičke inkontinencije: 1. slabost u potpornim tkivima uretre što rezultira uretralnom hiper mobilnošću i 2. deficijentni mehanizam zatvaranja uretralnog sfinktera (ISD). Važno je znati da ova dva mehanizma nisu dihotomna nego predstavljaju kontinuum, te mnogi pacijenti mogu imati karakteristike oba mehanizma (15). ISD je uzrokovan oštećenjem sustava inervacije sfinktera ili struktura koji čine mehanizam uretralnog sfinktera, a koji se sastoji od poprečno-prugastog mišića, glatkog mišića i vaskularnih jastuka (sluznica i podsluznica) (15). Uzroci deficijencije unutarnjeg sfinktera uretre uključuju ozljede povezane s porođajem, uključujući ishemiju, neuralnu ozljedu ili drugu patologiju uretre. Osim toga, ISD je obično povezan s prethodnom operacijom za statičku inkontinenciju, što može rezultirati značajnom periuretralnom fibrozom i erozijama suburetralne trake. Neurogeni uzroci nastanka ISD-a uključuju ozljede kralježničke moždine, kaude equine i rjeđe zdjelčnih živaca. Deficijencija unutarnjeg sfinktera je stanje u kojem sfinkter uretre nije sposoban postići dovoljan tonus kojim bi mogao nadvladati intravezikalni tlak, posebice tijekom faze punjenja mjehura. Uzrokovana je nedostatnim zapornim mehanizmom uretre. Takvim bolesnicama mokraća često otjeće neprestano ili kod minimalnog napora.

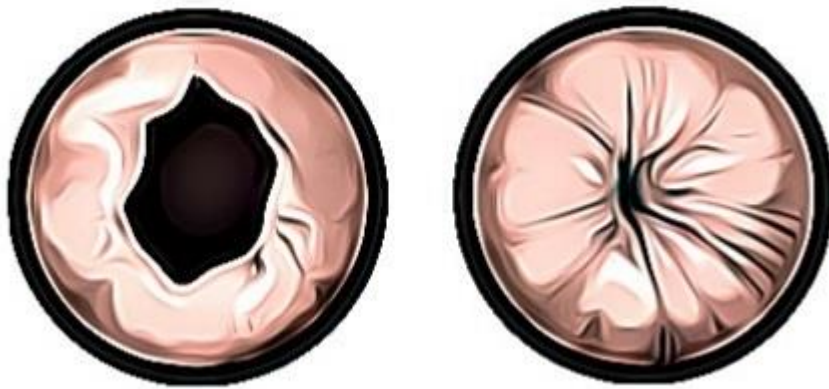
Inervacija vanjskog uretralnog sfinktera je osigurana od strane pudendalnog živca iz korijena S2-S4. Eferentni živci koji inerviraju uretralni sfinkter potječu iz područja prednje sakralne moždine poznate kao Onufova jezgra, koja je pod utjecajem pontinih centara mokrenja. Poprečno-prugasti uretralni mišić se sastoji od pretežno vlakana tipa I (spora) vlakana koji održavaju tonus uretre u odmoru, dok vlakna tip II (brza) održavaju kontinentnost pri naglom porastu trbušnog tlaka (npr. kašalj). Glatki unutarnji mišić uretre leži duboko ispod poprečno-prugastog mišića i u kontinuitetu je s detruzorom mokraćnog mjehura. Sastoji se od unutarnjeg uzdužnog sloja i vanjskog kružnog sloja i proteže se kroz četiri petine duljine uretre (proksimalne do distalne). Pod autonomnom je kontrolom, koja podržava toničke kontrakcije ovog glatkog mišića tijekom pohrane urina. Ispod glatkog mišića je istaknuti mukozni i submukozni vaskularni pleksus za koji se smatra da pomaže kontinenciji dajući vodonepropusnu brtvu pomažući time koaptaciju površina sluznice uretre. Anatomija sfinkterskog mehanizma uretre je prikazana na slici 2.



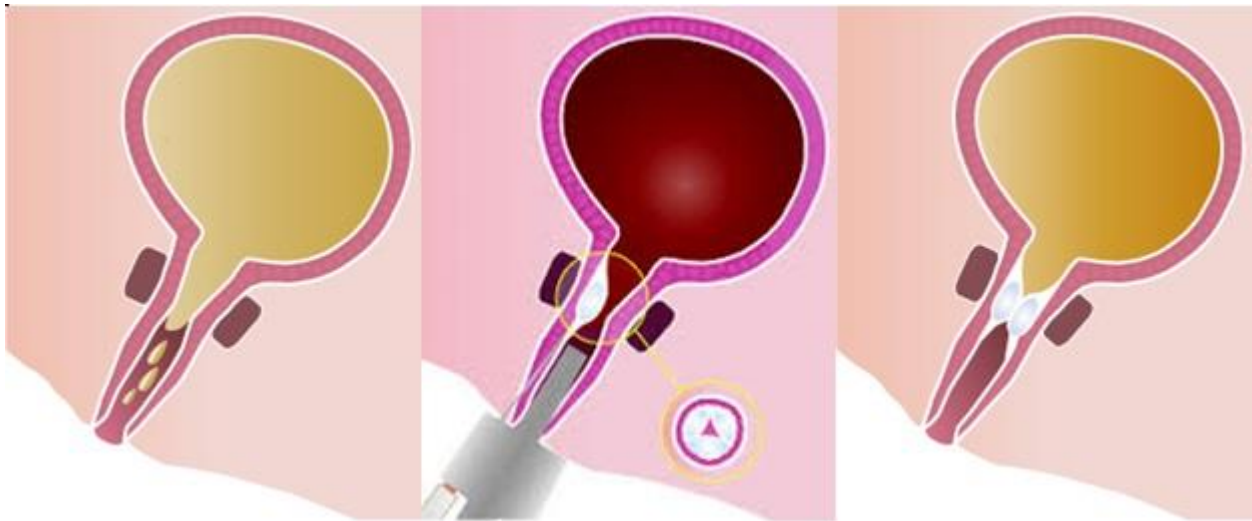
Slika 2. Sfinkterski mehanizam uretre

Mehanička svojstva i strukturno jedinstvo mišićja zdjeličnog dna, vezivnog tkiva i ligamenata su odgovorni za održavanje kontinentnosti žene (16, 17). Vjeruje se da je oštećenje i gubitak mehaničkih svojstava endopelvične fascije značajan čimbenik u nastanku statičke inkontinencije mokraće kod žena. Oštećenje pubocervikalne fascije kao dijela endopelvične fascije je ključni moment pri nastanku hipermobilnosti uretre tj. statičke inkontinencije tip II. Mehanički integritet endopelvične fascije je održan i kontroliran od strane matriks metaloproteinaza (metalloproteinases - MMPs) i njihovih tkivnih inhibitora (tissue inhibitors of metalloproteinases - TIMPs). Metaloproteinaze stimuliraju remodeliraju vezivnog tkiva i genetske mutacije koje su povezane s smanjenjem snage i oštećenjima endopelvične fascije (18). Traumatski događaji i dugotrajna disregulacija veziva rezultira sa slabljenjem pubouretralnih ligamenata te mogućom denervacijom (19). Djelomična ili potpuna denervacija može dovesti do pojave deficijencije unutarnjeg sfinktera tj. do pojave statičke inkontinencije mokraće tip III (20).

Biomaterijali za primjenu oko uretre nakon što se injiciraju djeluju tako da pojačavaju koaptaciju stijenki uretre tijekom faze punjenja mokraćnog mjehura kao i tijekom razdoblja s povišenim intraabdominalnim tlakom (21). Ovaj mehanizam vraća kontinentnost uz pomoć povišenja uretralnog otpora. *Bulking* sredstva povećavaju volumen periuretralnih tkiva podržavajući time uretru i angulaciju uretre te na taj način olakšavaju zatvaranje uretre uz povišenje maksimalnog tlaka zatvaranja uretre (slika 3 i 4). Materijal ubrizgan pored uretre bubrenjem suzuje lumen uretre i time povisuje intrauretralni tlak (5, 26).



Slika 3. Cistoskopski pogled na proksimalnu uretru i deficijento ušće mokraćnog mjehura prije i nakon injiciranja parauretralnog biomaterijala.



Slika 4. Sfinkter uretre prije, tijekom i nakon ubrizgavanja injekcijskog biomaterijala. Ljubaznošću zastupnika Urolasic® sredstva.

1.3. Idealni parauretralni biomaterijal

Tradicionalno su se biomaterijali za primjenu oko uretre koristili u pacijentica s ISD-om s popustljivim mokraćnim mjehurom te urednom anatomskom potporom. Nadalje, postoje i

razmišljanja da se *bulking* metode mogu primijeniti za sve vrste statičke inkontinencije, pogotovo u svijetlu razvoja novih biomaterijala (22). Važna karakteristika uretralnih biomaterijala je biokompatibilnost te ne-imunogenost. Nakon injiciranja ovih sredstava ne bi trebalo doći do pojave fibroze. Biološki biomaterijali bi trebali biti ne-antigeni, acelularni i sterilni da se smanji mogućnost odbacivanja i poslijeoperacijskih upala. Konačno, mikropolimerne čestice nebioloških sredstava bi trebale biti veće od 110 μm da se spriječi njihova dislokacija i migracija (23).

1.4. Indikacije za primjenu *bulking* sredstava

Kod nekih pacijentica konvencionalna *sling* kirurgija nije primarni izbor unatoč napretku u liječenju statičke inkontinencije mokraće koje je postignuto *sling* metodama. Indikacije za primjenu *bulking* sredstava su: žene s deficiencijom unutrašnjeg uretralnog sfinktera, žene s kontraindikacijom za primjenu *sling* tehnika zbog komorbiditeta, žene generativne dobi koje još žele rađati te ne žele primjenu *sling* metode, žene kod kojih nije uspjelo liječenje statičke inkontinencije *sling* metodom te žene koje imaju želju za primjenom *bulking* metode kao prvog modaliteta liječenja (24). Pri indiciranju *bulking* zahvata treba prije svega individualno pristupiti pacijentici te također postupiti sukladno njenim željama i očekivanjima u liječenju statičke inkontinencije mokraće. Sam zahvat treba biti u potpunosti objašnjen pacijentici, a poglavito učinkovitost, dugotrajnost, vrste sredstava te komplikacije.

Sredstva za primjenu oko uretre se ne bi trebala koristiti u slučaju urgentne inkontinencije, u pacijentica s opstruktivnim smetnjama mokrenja. Kod pacijentica s miješanom inkontinencijom gdje dominira urgentna sastavnica prvo bi se trebala liječiti urgentna sastavnica te tek nakon korekcije urgentne sastavnice pristupiti kirurškom liječenju statičke inkontinencije, u ovom

slučaju *bulking* metodama. Također bi se u slučaju infekcije donjih mokraćnih putova trebalo izbjegavati postavljanje parauretralnih implantata radi velikog rizika nastanka apscesa.

1.5. Obrada pacijentice

Obrada prije liječenja *bulking* sredstvima se sastoji od uzimanja detaljne anamneze, uroginekološkog pregleda, mjerenja postmikcijskog rezidualnog urina, urinokulture. Često obradu upotpunjujemo s dnevnikom mokrenja i urodinamskom obradom da se ustanovi dijagnoza ISD-a. Dnevnik mokrenja i mjerenje izmokrenog urina daje nam podatke o kapacitetu mokraćnog mjehura. Mikciometrija nam daje podatke o maksimalnoj brzini protoka mokraće. Cistometrijom možemo dobiti podatke o eventualno prekomjerno aktivnom mokraćnom mjehuru, kapacitetu mokraćnog mjehura te ALPP-u (*abdominal leak point pressure*). Uretralni profil tlaka nam daje informacije o maksimalnom uretralnom tlaku zatvaranja koji nam može pomoći pri dijagnosticiranju ISD-a. MUCP (*maximal urethral closure pressure*) i VLPP (*Valsalva leak point pressure*) ne koreliraju, ali su MUCP <20 cm H₂O te VLPP <60 cm H₂O indikativni za ISD. VLPP u vrijednostima 90 cm H₂O i više je većinom indikativna mjera za postojanje hiper mobilnosti uretre (25). Dodatna pretraga koja nam pomaže pri dijagnosticiranju ISD-a je cistouretroskopija kojom vizualiziramo vrat mokraćnog mjehura i proksimalnu uretru te gledamo koaptaciju/zatvaranje vrata mokraćnog mjehura i proksimalne uretre (26).

1.6. Povijest uporabe biomaterijala za primjenu oko uretre

Prvo objavljeno izvješće injekcijskog biomaterijala za liječenje SUI opisano je 1938. godine kada je Murless ubrizgavao natrij tetradecil sulfat u prednji vaginalni zid u 20 pacijenatica (6). Cilj ovog sklerozirajućeg sredstva je bio stimulirati fibrozu podležućeg uretralnog vezivnog tkiva i ograničiti pokretljivost uretre. Godine 1963. Sachse je izvijestio o ubrizgavanju drugog

sklerozirajućeg agensa (Dondren) u žensku uretru s određenim stupnjem uspjeha (27). Nažalost, Dondren je bio povezan s visokim stopama migracije čestica te je uporaba prekinuta. Tijekom 1980-ih politetrafluoroetilen (PTFE, Teflon®) i autologna mast su se opsežno proučavali kao potencijalno *bulking* sredstvo za liječenje statičke inkontinencije. Međutim, uporaba oba biomaterijala je otkazana (28). U devedesetim godinama glutaraldehid križnim vezama povezan s kolagenom (Contigen®) i silikon (polimetil-siloksan, Macroplastique®) pokazali su obećavajuće rezultate zbog povoljnog sigurnosnog profila (29). Međutim, njihova trajnost ostaje uporni klinički izazov. Također su u upotrebu uvedeni kalcij hidroksilapatit (Coaptite®) i zrnca cirkonija obložena ugljikom (Durasphere®) s impresivnim sigurnosnim profilima, no zabrinutost zbog njihove dugotrajne učinkovitosti i dalje postoji (29).

2. CILJ RADA

Hipoteza ovog pregleda literature je da većina dostupnih navoda u literaturi upućuje na ograničenu ulogu *bulking* metoda u liječenju inkontinencije mokraće u žena.

Opći cilj ovog rada je pregled dostupne literature u polju liječenja statičke inkontinencije *bulking* sredstvima. Također, opći cilj je prikazati osnovne stručne smjernice u ovome polju.

Specifični ciljevi pregleda literature:

1. istražiti učinkovitost liječenja pri primjeni različitih *bulking* sredstava.
2. istražiti ishode različitih putova aplikacije *bulking* sredstava.
3. istražiti učinkovitost *bulking* sredstava u usporedbi s konvencionalnim kirurškim metodama.

3. MATERIJALI I METODE

Napravila se pretraga literature kroz online bazu PubMed. Koristili su se pojmovi „*Bulking agents*“, „*Females*“, „*Urinary incontinence*“ i „*Urethral bulking*“. Također su se korisile kombinacije pojmova: „*Bulking agents*“ i „*Urinary incontinence*“; „*Urethral bulking*“ i „*Urinary incontinence*“ i „*Females*“ te „*Urethral bulking*“ i „*Urinary incontinence*“. Pretraživano je vremensko razdoblje do danas. Za pregled literature uzelo se u obzir 130 rezultata koji su bili dostupni u punom tekstu uključujući: randomizirane kontrolirane studije, kliničke studije, sistematske preglede, meta-analize kao i pregledne radove. Pregled literature u bazi PubMed za potrebe pregleda literature je izvršen 20.5.2017. godine.

4. RAZLIČITI BIOMATERIJALI ZA PRIMJENU OKO URETRE U LIJEČENJU STATIČKE INKONTINENCIJE MOKRAĆE

4.1. Zrnca cirkonija obložena ugljikom (Durasphere®)

Durasphere® je odobren od strane FDA (*Food and Drug Administration*) 1999. godine. Ovo sredstvo se sastoji od cirkonijevih zrnaca koja su obložena ugljikom te su raspršena u polisaharidnom gelu. Učinkovitost u liječenju deficijencije unutarnjeg sfinktera uretre je dokazana godinu dana nakon aplikacije u usporedbi s aplikacijom goveđeg kolagena (30). Stopa poboljšanja inkontinencije je bila 80,3 % za Durasphere®, dok je za goveđi kolagen stopa bila 69,1 %. Nuspojava ovog sredstva je bila veća pojavnost urinarne retencije (30). Durasphere® nema veću dugotrajnost u usporedbi s kolegenom iako su čestice ovoga sredstva veće, a gubitak sredstva nije zabilježen (31). Kod histerektomiranih žena periuretralna aplikacija goveđeg kolagena pokazala se uspješnijom (31). Durasphere® sredstvo se injicira uz pomoć tvorničkih štrcaljki koje sadrže 1 mL preparata i uz pomoć igle 18 G (*Gauge*). Obično se aplicira

transuretralno na razini vrata mokraćnog mjehura te se može aplicirati na više mjesta pod kontrolom cistoskopa. Većinom se cistoskop postavlja u distalni dio mokraćne cijevi tako da srednji dio mokraćne cijevi kao i vrat mokraćnog mjehura budu vidljivi. Igla se provlači kroz radni kanal cistoskopa. Potom se iglom ubada stijenka mokraćne cijevi pod kutem od 45° na pozicije 4 sata ili na 8 sati ovisno o preferenciji kirurga. Igla se nakon toga gura u vodoravnom smjeru 1-2 cm kroz podsluznicu mokraćne cijevi do razine vrata mokraćnog mjehura. Potom se injicira manja količina 1 % solucije Lidokaina čime se napravi hidrodisekcija submukoze i uretralna anestezija, a pod kontrolom cistoskopa se točno prikaže koaptacija stijenki mokraćne cijevi. Tek nakon što je vidljiva apsolutna koaptacija stijenki mokraćne cijevi i zatvoreno unutarnje ušće mokraćne cijevi, aplicira se Durasphere®. Obično su potrebne 2-3 tvorničke štrcaljke da bi se lumen uretre potpuno zatvorio. Na kraju se kroz iglu injicira 1,5 mL fiziološke otopine te se igla zadržava na mjestu aplikacije sredstva još 10 sekundi. Također, injiciranje Durasphere® sredstva se može napraviti i periuretralnom tehnikom pod kontrolom cistoskopa (32). Zabilježena je pojava periuretralnih masa s incidencijom od 2,9 % nakon više od 12 mjeseci nakon aplikacije ovoga sredstva po određenim autorima (33). Također je zabilježena i pojava *de novo* simptoma retencije i iritacije mokraćnog mjehura koje se mogu povezati s tim periuretralnim formacijama (33).

4.2. Kalcijev hidroksiapatit (Coaptite®)

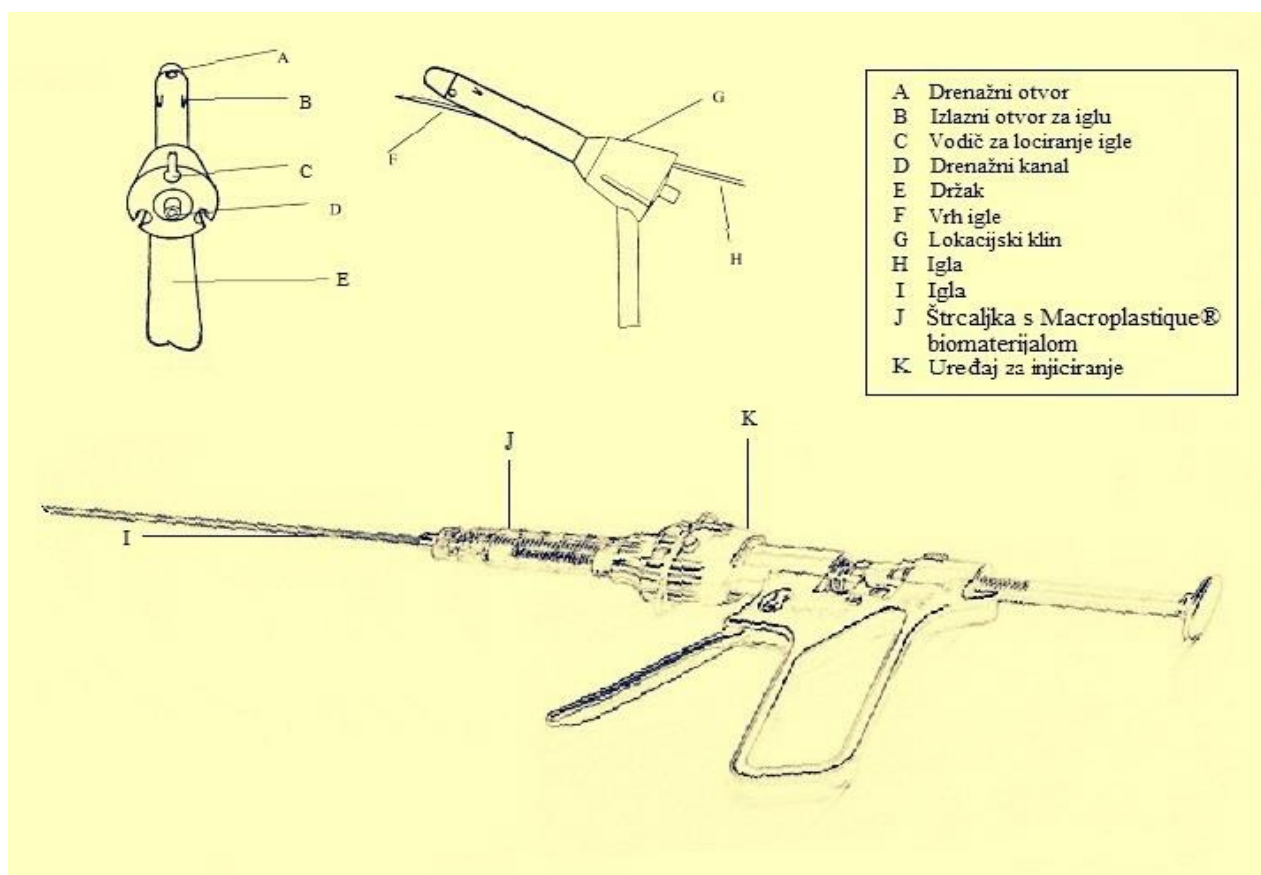
Coaptite® je sintetski biomaterijal koji se sastoji od biokeramičkih čestica kalcijevog hidroksiapatita koje su uronjene u tekući karboksimetil celulozni gel. Učinkovitost ovoga preparata je usporediva s preparatom kolagena u smislu poboljšanja simptoma inkontinencije (34). Nakon 12 mjeseci od injiciranja preparata Coaptite®, 64,3 % ispitanica je imalo značajno poboljšanje kontinencije dok je stopa poboljšanja kod ispitanica kojima je periuretralno injiciran

goveđi kolagen bila 57 % (34). Pacijentice su prije zahvata pažljivo selektirane te je zahvat apliciranja Coaptite® biomaterijala indiciran samo u slučaju deficijencije unutarnjeg uretralnog sfinktera bez hipermobiliteta uretre. Ostvarena je jednaka učinkovitost preparata Coaptite® u usporedbi s goveđim kolagenom, ali uz znatno manji volumen apliciranog sredstva (34). Što se tiče nuspojava, objavljeno je do sad nekoliko izvješća o pojavi granulomatozne reakcije koja je na kraju dovela do prolapsa uretre nakon primjene Coaptite® sredstva (35, 36, 37). Coaptite® sredstvo se aplicira slično kao i Durasphere® sredstvo pod kontrolom cistoskopa transuretralnom tehnikom. Sredstvo se injicira na 2 mjesta najčešće (4 i 8 sati). Zahvat se najčešće radi u lokalnoj anesteziji.

4.3. Silikon (Macroplastique®)

Macroplastique® sredstvo je silikonski polimer, polidimetilsiloksan, čije su čestice uronjene u polivinilpirolidon gel (38). Ovo sredstvo sadrži čestice velikog promjera (>100 µm), a ta osobina smanjuje šansu migriranja sredstva. Polidimetilsiloksan elastomer i polivinilpirolidon imaju vrlo dobra biokompatibilna svojstva (39). Time se postiže dugotrajnost sredstva. Ovo sredstvo u usporedbi s sredstvom križno povezanih kolagenskih vlakana ima veće stope poboljšanja kontinencije (38). Stopa poboljšanja nakon 12 mjeseci je bila 61,5 % za Macroplastique® sredstvo dok je za Contigen® sredstvo bila 48 %. Sama stopa izlječenja u istom vremenskom periodu za Macroplastique® sredstvo je bila 36,9 % (38). Po jednom sustavnom pregledu literature stope izlječenja i poboljšanja za ovaj preparat su bile između 14 % i 66,7 % te između 46 % i 80 %. Stopa retencije mokraće je bila između 5,9 % i 17,5 % (39). Zullo i sur. su izvijestili o stopi izlječenja statičke inkontinencije mokraće od 18 % te stopi poboljšanja od 39 %. Stopa neuspjeha nakon 60 mjeseci poslije zahvata je bila 43 % (40). Nešto više stope ukupnog uspjeha liječenja statičke inkontinencije (84 %) Macroplastique® sredstvom su postignute kod žena

kojima je učinjena radikalna histerektomija (93). Aplikacija ovoga sredstva se radi većinom u lokalnoj anesteziji iako se može raditi u kratkoj općoj anesteziji ili regionalnoj anesteziji. Put aplikacije je transuretralni pod kontrolom cistoskopa, a igla se provlači kroz radni kanal cistoskopa. Tijekom zahvata igla se postavlja u podsluznicu uretre na pozicijama 6, 10 i 2 sata, 1,5 cm distalno od vrata mokraćnog mjehura. Potom se sredstvo nježno aplicira u podsluznicu dok se ne postigne adekvatna koaptacija uretralnih stijenki. Zahvat se također može izvesti periuretralnom tehnikom uz kontrolu cistoskopa. Tijekom zahvata cistoskop se ne smije gurati preko ruba gdje se apliciralo sredstvo zbog mogućnosti ekstruzije sredstva. Osim konvencionalnog pristupa pod kontrolom cistoskopa, razvijen je i tvornički sustav za aplikaciju ovog sredstva koji ne zahtjeva cistouretroskopiju (slika 5).



Slika 5. Macroplastique® sustav za injiciranje.

4.4. Kolagen

Periuretralna injekcija kolagena za liječenje statičke inkontinencije se upotrebljava od 1993. godine (41). Uporaba kolagena zahtjeva imunološko testiranje s obzirom da kolagen ima antigena svojstva. Dokazano je da kolagen kao *bulking* sredstvo ima dobre rezultate u liječenju statičke inkontinencije uzorovane deficijencijom unutarnjeg uretralnog sfinktera (42). U nekim istraživanjima kolagen je korišten u grupi ispitanica s deficijencijom unutarnjeg sfinktera uretre kao i u grupi s hiperomobilnom uretrom, te su u obje grupe postignute slične stope poboljšanja i izlječenja (43). Urodinamski parametri su ukazivali na poboljšanje i izlječenje u 46 % ispitanica u ISD grupi i 40,7 % ispitanica s hiperomobilnom uretrom. Time je dokazano da hiperobilna uretra nije kontraindikacija za primjeru *bulking* sredstava (43). Jedna dugotrajnija studija s praćenjem ispitanica u trajanju 50 mjeseci je prikazala slične rezultate (44). Iako je ovo siguran preparat, s njim se ne postiže dugotrajno poboljšanje simptoma statičke inkontinencije, te većina pacijentica treba dodatne aplikacije sredstva da bi se postigla zadovoljavajuća kontinentnost (43, 44). 3 D ultrazvučne studije su dokazale da većina pacijentica s potrebom za novim aplikacijama kolagena oko uretre ima asimetričnu konfiguraciju apliciranog kolagena ili mali volumen apliciranog sredstva (45). Kombinacija Durasphere® sredstva i kolagena nije polučila veću stopu poboljšanja i izlječenja u usporedbi s primjenom kolagena samog (46). Zanimljivi su navodi pojedinih autora da je anti-inkontinenta kirurgija prije aplikacije kolagena čimbenik dugotrajnijeg uspjeha ovoga biomaterijala (47). Precizno injiciranje ovoga sredstva je ključni čimbenik kliničkog uspjeha liječenja (48). Kolagen se može aplicirati transuretralno pod kontrolom cistoskopa te periuretralnom tehnikom uz pomoć dulje igle koja se ubada oko uretre na introitusu te se potom dosiže ciljno mjesto aplikacije tj. proksimalna uretra. Kolageni implantat je pakiran u štrcaljke koje sadrže 2,5 ml sredstva (49). Transuretralnom tehnikom igla se

pod kontrolom cistoskopa uvodi odmah ispod vrata mokraćnog mjehura te se implantat injicira u submukozu dok se ne postigne dobra koaptacija stijenki distalne uretre. Sredstvo se može injicirati i na više mjesta dok se ne postigne željeni učinak (49). Periuretralna aplikacija ovoga sredstva može smanjiti pojavu mogućih komplikacija kao što su krvarenje i ekstruzija implantata (48). Periuretralnom tehnikom spinalna igla se postavlja se uz uretru na introitusu rodnice te se igla ugurava simultano s cistoskopom do željenog mjesta u proksimalnoj uretri, odmah ispod vrata mokraćnog mjehura. Najčešće se koristi spinalna igla 20 ili 22 G. Igla se postavlja na poziciju 4 sata. Potom se igla gura pod kutem uz lumen uretre kroz uretralne mišiće i uretralnu submukozu cijelo vrijeme ostajući u submukoznom prostoru (48). Igla treba doseći razinu do 0,5 cm ispod vrata mjehura (50). Nakon što se izvadi igla vodilica injicira se sredstvo. Cijelo vrijeme se aplikacija kontrolira s cistoskopom, a kolagen se mora injicirati polako. Nakon što je 50 % lumena uretre okludirano, isti se postupak ponovi na poziciji 8 sati. Cistoskop se ne smije gurnuti preko razine aplikacije sredstva, a također trebamo pripaziti da mjehur ne bude prepunjen (48).

4.5. Poliakrilamid hidrogel (Bulkamid®)

Bulkamid® je sintetički hidrogel koji se sastoji od 2,5 % poliakrilamida i 97,5 % sterilne vode. Ovo sredstvo je biokompatibilno, dugotrajno, netoksično te ima adekvatnu viskoznost kad se injicira. Nakon 24 mjeseca od primjene Bulkamid® injekcije u 94 % ispitanica zadržana je stopa zadovoljstva (odaziv ispitanica je bio 64 %) (51). Jedna retrospektivna studija je utvrdila povoljan učinak Bulkamid® sredstva kod pacijentica koje su podvrgnute anti-inkontinentnoj kirurgiji ali neuspješno te su potom liječene aplikacijom ovog sredstva oko uretre (52). 22 mjeseca nakon kirurškog zahvata, 45,1 % pacijentica koje su liječene Bulkamid® sredstvom imale su konstantno poboljšanje dok je 15,7 % pacijentica bilo bez ikakvog bijega mokraće (52). Kroz jedan veći sistematski pregled literature (8 studija, 767 pacijentica) je utvrđeno da primjena

Bulkamid® biomaterijala zahtjeva ponovnu primjenu u 24,3 % žena da bi se održala primjerena razina učinkovitosti. Najčešće nuspojave su bile bol i infekcije urinarnog trakta. Epizode inkontinencije te volumen bijega mokraće su bili signifikantno smanjeni nakon 1 godine poslije primjene Bulkamid® sredstva te je uvelike poboljšana kvaliteta života ovih žena (53). Usporedbom s kolagenom, Bulkamid® sredstvo je zadržalo visoke stope poboljšanja simptoma i izlječenja (54). Bulkamid® ima povoljan učinak i trajan učinak na simptome statičke inkontinencije mokraće s malim rizikom ozbiljnih nuspojava.

4.6. Kopolimer hijaluronska kiselina/dextranomer (Zuidex®)

NASHA/Dx (Non-animal, stabilized hyaluronic acid/dextranomer) je kopolimer koji sadrži Dekstranomer mikrosfere u gelu nosaču ne-životinjske hijaluronske kiseline. Gel je biokompatibilan, biorazgradiv materijal, bez imunogenih svojstva te je dokazano da ne migrira u druge organe nakon aplikacije u submukozu uretre (49). Dekstranomer (Dekstran 2,3 dihidropropil 2-hidroksi-1,3 propan-dietilester) se sastoji od hidrofilnih dekstranskih polimernih čestica (mikrosfere vel. 80-120 mikrona). Dekstranomer se ponaša kao stanični nosač te privlači vlakna iz okolnog tkiva. Hijaluronska kiselina je 1 % otopina, visoko viskozna, velike molekularne težine polisaharida (49). Jedna multicentrična studija je dokazala da je ovo sredstvo učinkovito i dobro podnošljivo u liječenju statičke inkontinencije mokraće kod pacijenata koji nisu išli na invazivnije liječenje tijekom prve godine po aplikaciji (55). Slični rezultati su predstavljani za ovo sredstvo pod tvornički zaštićenim imenom Zuidex® (56, 57). Do sad su autori prijavili ove komplikacije ovoga sredstva: periuretralne mase, uretralni granulomi, uretralni apscesi, pseudociste (58-61). Zbog navedenih nuspojava preparat nikad nije odobren od FDA za uporabu. Razvijen je specijalni tvornički aplikator za ovo sredstvo te pri aplikaciji nije potreban cistoskop (62). MRI (*magnetic resonance imaging*) studijama je dokazano da se uz

pomoć aplikatora ovo sredstvo postavlja na odgovarajuća mjesta u stijenci mokraćne cijevi bez potrebe za endoskopskim navođenjem (63). Sam tvornički pakiran sustav se sastoji od: 4 napunjene štrcaljke (svaka po 0,7 mL sredstva Zuidex®) te aplikator. Aplikator je plastična vodilica s 4 rupice kroz koje se ubadaju igle štrcaljki. Zahvat se najčešće izvodi ambulantno u lokalnoj anesteziji. Prvi i najvažniji korak je mjerenje duljine uretre uz pomoć Foley-evog katetera. Potom se prema duljini uretre postavi graničnik na aplikatoru. Kroz vodilicu za igle aplikatora koje su pod kutom, pošto smo postavili aplikator u mokraćnu cijev se uvode igle. Po probijanju stijenke uretre vrh igle bi trebao biti točno u submokozi proksimalne mokraćne cijevi. Potom se sredstvo aplicira na 4 mjesta počevši od pozicije 12 ili 2 sata. Pacijenticu se opservira dok se ne izmokri s tim da ne ostane znatnija količina rezidualnog urina.

4.7. Ostali biomaterijali

Etilen vinil alkohol je odobren za uporabu kao *bulking* sredstvo 2004, a učinkovitost je utvrđena u 45 % ispitanica nakon 51 mjesec od injiciranja (64). Postoji određena razina zabrinosti zbog nuspojava kao što su uretralne erozije te je ovo sredstvo povučeno s tržišta (65).

Učinkovitost impantata svinjskog dermisa je uspoređena s Macroplastique® sredstvom te su dokazane veće stope izlječenja nego kod Macroplastique® sredstva nakon 6 mjeseci od aplikacije (66).

Implantati autolognih mioblasta su također istraženi kao potencijalno sredstvo za aplikaciju oko uretre u liječenju statičke inkontinencije. Mioblasti se mogu periuretralno diferencirati u mišićna vlakna kad se postavljaju u malim količinama. Nije dokazana učinkovitost ovoga materijala u smislu povećanja volumena stijenke uretre kao najbitnije odrednice *bulking* sredstva te se ne preporuča daljnja uporaba (67).

Urolastic® je sredstvo vrlo slično Macroplastique® sredstvu po kemijskom sastavu. Urolastic® se sastoji od: vinil dimetil polidimetilsiloksan polimer, tetrapropoksisilan, platina diviniltetrametil siloksan kao katalizator te titanijev dioksid (68). Sredstvo uzrokuje vrlo kvalitetno zadebljanje sluznice uretre i koaptaciju stijenki. Urolastic® se aplicira uz pomoć specijalnog uređaja koji u sebi sadrži dva kontejnera s aktivnom tvari koja se stvrdne nakon što iscure iz uređaja (slika 6). Dva kontejnera (svaki po 2.5 mL) se spajaju na zajedničku štrcaljku, a materijal se injicira preko igle 18 G. Sam uređaj ima izgled pištolja. Najčešće se postavlja uz lokalnu anesteziju periuretralnom tehnikom na pozicije 10, 2, 4 i 8 sati. Aplikacija ne zahtjeva cistoskopski nadzor jer se aparat podešava prema prethodno menzuriranoj duljini uretre tako da se sredstvo aplicira točno u proksimalnu uretralnu submukozu. Nakon aplikacije se radi test kašljem da se vidi je postignuta prihvatljiva kontinentnost. Ciprofloksacin 500 mg se ordinira pacijentici kroz 5 dana. Što se tiče učinkovitosti Urolastic® sredstva, ukupna stopa poboljšanja kontinentnosti je bila nakon 24 mjeseca 66 %, a nakon 12 mjeseci 89 % (69). Posebno dobri rezultati su postignuti kod pacijentica prethodno liječenih *sling* metodom (68).



Slika 6. Urolastic® sustav za injiciranje. Ljubaznošću zastupnika Urolastic® sredstva.

5. TEHNIKE PRIMJENE BIOMATERIJALA OKO URETRE

Transuretralni pristup omogućava direktnu vizualizaciju mokraćne cijevi te pospješuje točniju aplikaciju biomaterijala oko uretre (70). Također po literaturnim navodima kod ove tehnike je potrebna primjena manjeg volumena parauretralnog biomaterijala (71). Kod transuretralne tehnike, cistoskop se postavlja u sredinu uretre, a igla se nalazi u radnom kanalu cistoscopa. Igla probija sluznicu mokraćne cijevi oko 1,5 cm distalno od vrata mokraćnog mjehura. Najčešće točke aplikacije su pozicije 3, 6 i 9 sati (72). Ovom tehnikom se omogućuje da se biomaterijal postavi točno ispod vrata mokraćnog mjehura tj. proksimalne uretre (73). Točnim postavljenjem biomaterijala omogućuje se voluminoznost stijenki uretre, a time se uzrokuje i elongiranje poprečno-prugastih vlakana uretralnog sfinktera što povećava snagu zatvaranja uretralnog lumena (74). Do sad su napravljene i veće studije usporedbe transuretralnog i periuretralnog pristupa (71). Nije nađeno veće razlike u učinkovitosti između 2 tehnike, a pacijenti koji su podvrgnuti transuretralnom pristupu su imali manje urinarne retencije u usporedbi s periuretralnim pristupom (71).

Periuretralni pristup postaje sve privlačniji radi izbjegavanja traume uretre te izbjegavanja otjecanja biomaterijala iz mukoze po aplikaciji (71). Kod ove tehnike igla se uvodi lateralno uz vanjski otvor uretre na introitusu rodnice pod kontrolom cistoscopa te se potom igla pomiče uz uretru prema proksimalnoj uretri i vratu mokraćnog mjehura. Najčešće se sredstvo aplicira na pozicije 3 i 9 sati (72). Uporaba zakrivljenih igala podiže preciznost aplikacije sredstva (73).

Uređaji za aplikaciju koji ne zahtijevaju uporabu cistoscopa su proizvedeni za više preparata kao što su Macroplastique®, Zuidex®, Urolastic® (58, 68, 75). Većinom se ovi uređaji temelje na prethodnom mjerenju uretre kateterom te namještanju uređaja tako da igle dosegnu duljinu nešto

manju od duljine uretre tj. da vrhom dosegnu vrat mokraćnog mjehura i proksimalnu uretru. Uređaji se temelje i na transuretralnom i periuretralnom pristupu. Što se tiče uspješnosti pri primjeni ovih uređaja, navode se slične stope uspješnosti ovih uređaja u usporedbi s cistoskopski navođenim zahvatima (76).

6. PRIPREMA ZA ZAHVAT I POSLIJEOPERACIJSKI TIJEK

Pacijentice bi trebale prestati uzimati antikoagulantne lijekove tijekom 7 dana prije primjene *bulking* materijala. Također nesteroidni protuupalni lijekovi se ne bi trebali uzimati prije zahvata. Profilaktički se primjenjuje antibiotik širokog spektra 3 dana po injiciranju ovih biomaterijala. U slučaju urinarne retencije po zahvatu vrši se samokateterizacija mokraćnog mjehura. Injekcija biomaterijala za primjenu oko uretre se provodi uz lokalnu anesteziju otopine 1 % lidokaina i 8,4 % natrijevog bikarbonata (70). Po injiciranju sredstva vrši se ponovna procjena kontinencije tijekom naprežanja pacijentice da se provjeri da li je koaptacija stijenki uretre kompletna. Preporučuje se dobra hidracija pacijentice, izbjegavanje spolne aktivnosti bar 1 tjedan. Kontrola mikcijskog mehanizma se vrši nakon mjesec dana (72). Najčešće komplikacije primjene ovih sredstava su infekcije mokraćnog sustava. Također su moguće privremena urinarna retencija, pojava urgentne inkontinencije te prolazna hematurija (30, 34). Bol i nelagoda mogu potrajati 24 sata poslije zahvata (70).

7. NEŽELJENI UČINCI PRIMJENE BIOMATERIJALA OKO URETRE

Biomaterijali za primjenu oko uretre moraju biti sigurni za primjenu te ne smije biti naznaka težih nuspojava kao što su pojava granuloma, apscesa te erozija uretralne sluznice. Također ne smije biti migracije sredstva po postavljanju oko uretre. Uporaba autologne masti je naglo prekinuta zbog dokazane migracije čestica te čak prijavljene smrti pacijenta zbog plućne embolije (77).

Teflon kao *bulking* sredstvo nije dobio dozvolu FDA zbog dokazane migracije čestica sredstva u limfne čvorove i udaljene organe, nastanka granuloma i mogućih kancerogenih učinaka (78, 79). Zuidex®, (hijaluronska kiselina sa dekstranomerom) koji je povučen sa američkog tržišta jer je uzrokovao pojavu sterilnih apscesa i infekcija, a nastanak pseudoapscesa je dokazano povezan sa samim materijalom (80). Uretralni prolaps je komplikacija povezana s uporabom nekoliko *bulking* sredstava (81, 82).

8. UČINKOVITOST *BULKING* SREDSTAVA

Bulking sredstva općenito uzrokuju poboljšanje u pacijentica. Što se tiče kvalitete života poslije primjene ovih sredstava razina poboljšanja je usporediva s kirurškim metodama, iako su kirurške metode imale veće objektivne stope izlječenja (83). Kirurške metode za liječenje statičke inkontinencije mokraće imaju dugotrajniji učinak nakon 12 mjeseci u usporedbi s primjenom biomaterijala oko uretre (84). Silikonski preparati, kalcijev hidroksiapatit, etilen vinil alkohol, ugljične čestice, dekstranomer hijaluronske kiseline su pokazali poboljšanje kod pacijentica koje je usporedivo s preparatom kolagena, te nisu ni manje ni više učinkoviti nego kolagen (84). Silikonske čestice su se pokazale da uzrokuju veće poboljšanje nego konzervativno liječenje vježbama zdjeličnog dna (84). Učinkovitost različitih parauretralnih injekcijskih biomaterijala prikazana je u tablici 3.

Studije su pokazale da Macroplastique® sredstvo ima najbolju dugotrajnost nakon 2 godine (85). Nakon 12 mjeseci od zahvata 84 % pacijentica je zadržalo znakovito poboljšanje po Stamey skali. Nakon 24 mjeseca 2/3 pacijentica nije imalo smetnje inkontinencije (85). Metaanaliza učinkovitosti sredstva Macroplastique® je ukazala na 73 % stopu poboljšanja inkontinencije u rasponu od 6-18 mjeseci od zahvata, a 64 % stopu poboljšanja simptoma nakon 18 mjeseci (24).

Tablica 3. Učinkovitost parauretralnih injekcijskih biomaterijala. Prema: Davis i sur. (2013)., str. 916.

Vrsta bulking sredstva	Usporedni podaci
Silikonske čestice (Macroplastique®)	Superioran naspram vježba mišića zdjelice za liječenje statičke inkontinencije, ali lošije stope izlječenja prema konvencionalnoj anti-inkontinentnoj kirurgiji (9 % naspram 81 % respectively, $p < 0.001$) (90, 95)
Kalcijev hidroksiapatit (Coaptite®)	Bolji naspram kolagena za liječenje statičke inkontinencije, ali ima veće stope poslijeoperacijske prolazne retencije mokraće (41 % naspram 33 %, $p > 0.05$) (34)
Svinjski dermis (Permacol®)	Veće stope izlječenja nego Macroplastique sredstvo za liječenje statičke inkontinencije (60 % naspram 41,6 %, $p > 0.05$) (66)
Glutaraldehyd križno vezan s goveđim kolagenom (Contigen®)	Sredstvo koje se najviše upotrebljava u svijetu sa stopama izlječenja od 53 % (91)
Zrnca cirkonija obložena ugljikom (Durasphere®)	Bolji od kolagena za liječenje statičke inkontinencije, ali veće stope poslijeoperacijske prolazne retencije mokraće (17 % naspram 3 %) (30)
Poliakrilamid hidrogel (Bulkamid®)	Subjektivne stope izlječenja ili poboljšanja od 64 % i značajno smanjenje bijega mokraće (g/24 sata) poslije 24 mjeseca (51)

Učinkovitost Durasphere® sredstva je promjenjiva. Veća randomizirana studija je utvrdila 80,3 % poboljšanje nakon 12 mjeseci (30). Nakon više od 2 godine nađeno je poboljšanje 1. stupnja inkontinencije po Stamey-u kod 80 % pacijentica, a 40 % pacijentica uopće više nije bilo inkontinentno (86). Slična studija je utvrdila samo 33 % učinkovitosti Durapshere® sredstva (31).

Učinkovitost sredstva Coaptite® (kalcijev hidroksiapatit) je također proučavana. 12 mjeseci po aplikaciji ovoga sredstva 63,4 % pacijentica je imalo poboljšanje dok je 39 % pacijentica bilo izlječeno (34). Potencijalni utjecaj na rezultate je moguć jer je dio ispitanica primio više puta aplikacije sredstva (do 5) (34).

9. USPOREDBE RAZLIČITIH BIOMATERIJALA

Usporedbom sredstva silikona sa implantatima svinjskog dermisa, dokazano je veće poboljšanje simptoma kod primjene silikona posebice kod pacijentica s inkontinencijom 1. stupnja po Stamey-u (66). Autologna mast kao implantat nema značajnijeg poboljšanja u usporedbi s placeboom (77). Stupanj simptoma po Stamey-u je bio skoro jednak u grupi pacijentica liječenih kalcijevim hidroksiapatitom parautetralno kao i onih liječenih kolagenom (34). Lightner i sur. su našli veći udio žena bez odgovora na terapiju u grupi koja je liječena dekstranomerom hijaluronske kiseline prema grupi koja je liječena s kolagenskim implantatima nakon 1 godine (86). Glavni ishod navedene studije je bilo 50 % smanjenje bijega mokraće na provokacijske testove te je postignuto u 84 % pacijentica iz grupe kolagena i 65 % pacijentica iz grupe dekstranomera hijaluronske kiseline (86). Neki autori su testirali aplikaciju kolagena na dva mjesta, u sredini uretre te u vratu mokraćnog mjehura. Dobivene su približno iste stope kontinentnosti 66,6 % i 60 % za svaku grupu (87). Klinička učinkovitost Durasphere® sredstva za liječenje ISD-a je testirana u usporedbi s kolagenom (88). Izlječenje je postignuto u 40 % pacijentica liječenih Durasphere® sredstvom i 14 % pacijentica liječenih kolagenskim implantatima, a pacijentice su praćene nakon više od 2 godine poslije zahvata (88). Po Anders-u i sur. nema razlike u subjektivnim i objektivnim stopa izlječenja komparacijom grupe liječene silikonskim česticama i grupe liječene kolagenskim implantatima (89).

10. BULKING METODE I KIRURŠKE TEHNIKE LIJEČENJA STATIČKE

INKONTINENCIJE MOKRAĆE

Kirchin i sur. su našli značajno bolje stope objektivnog poboljšanja poslije liječenja konvencionalnim kirurškim metodama naspram primjene *bulking* sredstava (84). U pravilno izabranih pacijenata parauretralni biomaterijali su alternativna opcija prema konvencionalnim kirurškim tehnikama za liječenje statičke inkontinencije mokraće. Stopa izlječenja je niža nego kod kirurških metoda, ali zato *bulking* sredstva imaju manje poslijeoperacijskih komplikacija (29). Objavljena je značajnija meta-analiza koja je uključila samo 3 istraživanja (2 RTC, 1 prospektivna studija) koja uspoređuju kirurške metode (Sling metode, Burch kolposuspenzija, suspenzije vrata mokraćnog mjehura) s *bulking* sredstvima (7). Dokazano je da je razlika u učinkovitosti između *bulking* metoda i kirurških metoda manja nego što se misli, ali ipak uz prednosti kirurških metoda (7). Ishodi liječenja i komplikacije *bulking* metoda i konvencionalnih kirurških tehnika za liječenje statičke inkontinencije mokraće kroz bitnija istraživanja prikazani su u tablicama 4 i 5.

Tablica 4. Ishodi liječenja konvencionalnim kirurškim tehnikama i *bulking* metodama. Prema Leone Roberti Maggiore U i sur. (2015), str. 52.

Autor	Definicija objektivnog uspjeha	Objektivna stopa recidiva (n, %)		Definicija subjektivnog uspjeha	Subjektivna stopa recidiva (n, %)	
		Kirurgija	Bulking		Kirurgija	Bulking
Corcos i sur. (91)	Postojanje suhog 24 satnog uloška i nepostojanje dodatnih intervencija	30/67 (44,8)	32/66 (48,5)	Odgovori "Nešto zadovoljna" ili "Zadovoljna" na pitanje "Koliko ste zadovoljni svojim zahvatom?"	14/67 (20,4)	22/66 (32,8)
Maher i sur. (90)	Nepostojanje bijega mokraće radi statičke inkontinencije tijekom urodinamike	4/21 (19,0)	20/22 (90,9)	Žene bez ili s povremenom statičkom inkontinencijom (manje od jednom tjedno)	2/21 (9,5)	5/22 (22,7)
Gaddi i sur. (92)	Negativan stres test, urodinamski nepostojanje statičke inkontinencije te neponavljanje zahvata	11/98 (11,2)	26/65 (40,0)	Nema simptoma statičke inkontinencije (nevoljan bijeg mokraće tijekom napora, kihanja ili kašljanja)	-	-

Tablica 5. Komplikacije liječenja konvencionalnim kirurškim tehnikama i *bulking* metodama.

Prema Leone Roberti Maggiore U i sur. (2015), str. 53.

Autor	Teškoće izmokravanja (n, %)		Infekcije mokraćnog sustava (n, %)		Prolazna hematurija (n, %)		De novo prekomjerno aktivan mokraćni mjehur (PAMM) (n, %)	
	Kirurgija	Bulking	Kirurgija	Bulking	Kirurgija	Bulking	Kirurgija	Bulking
Corcos i sur. (91)	33/67 (49,3)	12/66 (18,2)	4/67 (6,0)	0/66 (0)	8/67 (11,9)	8/66 (12,1)	-	-
Maher i sur. (90)	4/21 (19,0)	1/22 (4,5)	3/21 (14,3)	2/22 (9,1)	-	-	1/21 (4,8)	0/22 (0)
Gaddi i sur. (92)	1/98 (1,0)	2/65 (3,1)	1/98 (1,0)	0/65 (0)	-	-	-	-

Maher i sur. su istražili učinkovitost Macroplastique® sredstva i *sling* metoda u liječenju deficijencije unutarnjeg sfinktera uretre (90). Objektivna učinkovitost *sling* metoda bila je značajno veća u usporedbi s ovim *bulking* materijalom (81 % naspram 9 %) (12-15 mjeseci po zahvatima). Macroplastique® je imao značajno manji morbiditet i bio je značajno skuplji od *sling* metode. Stopa odaziva nakon 62 mjeseca praćenja je bila 60 % u obje grupe, a *sling* grupa je imala bolju kontinentnost (69% naspram 21%) i stope zadovoljstva (69 % naspram 29 %) (90). Unatoč svemu transuretralna aplikacija Macroplastique® sredstva je dobar zahvat u selektiranih pacijentica (90).

Corcos i sur. su usporedili učinkovitost primjene kolagena parauretralno (n=66) u liječenju statičke inkontinencije mokraće u usporedbi s kirurškim metodama (n=67, 6 suspenzija vrata mokraćnog mjehura iglom, 19 Burch koloposuspenzija i 29 *sling* operacija) (91). Nakon 12 mjeseci od zahvata, stope uspjeha bile su 53,1 % u grupi kolagena, a u grupi kirurških metoda 72,2 %. Razlika uspješnosti je bila 19,1 % (95% CI 36,2% - 2%). Što se tiče kvalitete života, žene koje su bile liječene konvencionalnim kirurškim metodama su bile zadovoljnije (79,6 %)

nego žene liječene parauretralnim injekcijama kolagena (67,2 %), uz nesigificantnu statističku razliku ($P = 0.228$). Komplikacije su bile rjeđe u grupi koja je liječena preparatom kolagena. Rezultati ove studije upućuju da je parauretralna aplikacija kolagena vrijedna alternativa kirurškim metodama u liječenju statičke inkontinencije mokraće (91). Manjak studije su različite kirurške metode s različitim uspjehnostima i komplikacijama koje su uključene u kiruršku grupu te se u grupi kolagena sredstvo apliciralo više puta.

Gaddi i sur. su usporedili učinkovitost i sigurnost ponavljanih *sling* metoda s *bulking* tehnikama nakon neuspjelog liječenja *sling* metodama kroz retrospektivnu kohortnu studiju (92). Od 165 pacijenata koji su podvrgnuti ponavljanim zahvatima, 11 neuspješnih aplikacija je bilo u grupi *sling* metoda (11,2 %), dok je u grupi *bulking* metoda bilo 26 neuspješnih aplikacija (38 %). Nije bilo razlike u stopi perioperacijskih komplikacija i neželjenih pojava između dvije grupe. U multivarijantnoj logističkoj regresiji, rizik neuspjeha je bio značajno veći u grupi ponavljanja aplikacija biomaterijala oko uretre nego u grupi *sling* metoda (OR 3,49, 95% CI 1,34-9,09, $P=,01$) (92).

11. ZAKLJUČAK

Bulking sredstva predstavljaju minimalno invazivni pristup liječenju statičke inkontinencije mokraće. Statička inkontinencija mokraće uvelike smanjuje kvalitetu života žena. U dobro odabranih pacijentica primjena biomaterijala oko uretre je dobra alternativa kirurškim metodama liječenja statičke inkontinencije mokraće kao primarno i sekundarno liječenje. Pokazane su prihvatljive stope poboljšanja i izlječenja parauretralnih biomaterijala u liječenju statičke inkontinencije, iako je deficijencija unutrašnjeg sfinktera najbitnija indikacija za primjenu. Iako su *sling* metode primarni način liječenja i zlatni standard te se najviše koriste za liječenje statičke

inkontinencije mokraće, *bulking* sredstva se danas sve više primjenjuju. Također se očekuje i porast uporabe ovih biomaterijala. Pri odabiru načina kirurškog liječenja statičke inkontinencije bi trebalo poštivati ciljeve i očekivanja pacijenta vezano za ishod. Također bi trebalo ujednačiti učinkovitost i invazivnost zahvata. Biomaterijali za primjenu oko uretre temeljem meta-analiza i kvalitetnijih studija se ne bi trebali preporučiti kao prva linija liječenja u žena koje traže trajno izlječenje kod primarnog nastupa statičke inkontinencije kao i recidiva (7). Samo poboljšanje je kod većine *bulking* sredstava kratkotrajno (7).

Danas su *bulking* sredstva sve popularnija u svijetu s dokazanom učinkovitošću i prihvatljivim morbiditetom. Stope izlječenja *bulking* metodama su niže u usporedbi s kirurškim metodama, ali su povezane uz znatno nižom pojavnošću poslijeoperacijskih komplikacija. Do sad je nekolicina sredstava uvedena u kliničku praksu, kao što su: teflon, cirkonij obložen ugljikom, etilen vinil alkohol, silionska sredstva, implantati svinjskog dermisa, kalcijev hidroksiapatit, polimeri dekstrana, poliakrilamid hidrogel. Goveđi kolagen (Contigen®) ostaje najčešće aplicirani biomaterijal u svijetu sa stopama izlječenja do 53 %, a nedostatak mu je kraća dugotrajnost. Također, poliakrilamid hidrogel (Bulkamid®) je pokazao obećavajuće srednjoročne rezultate a stopom do 64 % nakon 24 mjeseci. Sličnu dugotrajnost i učinkovitost ima i Macroplastique® sredstvo (29). Svi prikazani biomaterijali u ovom radu imaju bolju dugotrajnost nego kolagen, ali imaju neke druge manjkavosti. Duraphere® ima teži način aplikacije, Coaptite® i Zuidex® uzrokuju češću pojavu uretralnih granuloma i apscesa (93). Macroplastique® sredstvo se pokazalo kao dugotrajan materijal s malo komplikacija (39). Temeljem pregleda literature možemo reći da je većina biomaterijala za primjenu oko uretre sigurna.

Svaki biomaterijal bi trebao biti dugotrajan, biološki podnošljiv, lagan za postavljanje te imati i više stope izlječenja i poboljšanja nego do sad. Sve navedeno dovesti će u budućnosti do

istraživanja novih biomaterijala za parauretralnu aplikaciju koji će vjerojatno imati bolju učinkovitosti. Očekuju se i istraživanja dugoročnih stopa učinkovitosti postojećih *bulking* sredstava. Također, biomaterijali za primjenu oko uretre imaju prednost što se mogu postavljati u lokalnoj anesteziji što je posebice prihvatljivo kod pacijentica koji imaju mnoštvo komorbiditeta za konvencionalno kirurško liječenje te kod starijih žena (7). Osim toga, *bulking* sredstva bi trebalo ponuditi kao alternativu pacijenticama koje ne žele konvencionalno kirurško liječenje statičke inkontinencije (7). Učinkovitost ovih biomaterijala će se dodatno povisiti s tehničkim napretkom te s pojavom novijih sredstava u budućnosti.

Što se tiče točne lokacije postavljanja parauretralnih biomaterijala, slični su rezultati ostvareni postavljenjem u sredinu uretre i u vrat mokraćnog mjehura s neznatno boljim rezultatima aplikacije u sredinu uretre. Transuretralna i periuretralna tehnika postavljanja nemaju utjecaj na sam učinak biomaterijala.

Većina studija ima uključene heterogene populacije, različite tehnike dokazivanja kontinentnosti ispitanica te prekratko praćenje. Trenutno nema konsenzusa oko najboljeg biomaterijala te najbolje tehnike primjene te su nužna veća standardizirana randomizirana kontrolirana istraživanja i meta-analize da bi smo dobili informaciju za najbolji *bulking* postupak.

12. SAŽETAK

Cilj ovog rada je bio kroz pregled dostupne literature napraviti korektan prikaz osnovnih smjernica pri uporabi biomaterijala za primjenu oko uretre u liječenju statičke inkontinencije mokraće kod žena. Također je napravljen i prikaz učinkovitosti injekcijskih parauretralnih biomaterijala kao i učinkovitost različitih tehnika postavljanja. Napravila se pretraga literature kroz online bazu Pubmed. Koristili su se pojmovi „*Bulking agents*“, „*Females*“, „*Urinary incontinence*“, i „*Urethral bulking*“. *Bulking* tehnike su nastale su kao alternativna opcija naspram standardnih kirurških tehnika u liječenju statičke inkontinencije mokraće u žena te mogu biti prva linija terapije u određenih pacijentica. *Bulking* sredstva se ne bi trebala preporučiti kao metoda konačnog izlječenja jer dovode samo do kratkotrajnog poboljšanja iako su minimalno invazivna metoda koja se radi većinom ambulantno u lokalnoj anesteziji.

13. SUMMARY

BULKING AGENTS IN THE TREATMENT OF STRESS URINARY INCONTINENCE IN WOMEN

The aim of this paper was to review the available literature in order to make a correct view of basic guidelines for the use of bulking injectable agents for the treatment of stress urinary incontinence in women. Also, a review of the efficacy of injecting parauretral biomaterials has been made as well as the effectiveness of different placement techniques. Literature research was conducted through the Pubmed online database. Terms "Bulking agents", "Females", "Urinary incontinence", and "Urethral bulking" were used. Bulking techniques have been created as an alternative to standard surgical techniques in treatment of stress urinary incontinence in women and may be the first line of therapy in certain patients. Bulking agents should not be recommended as a method of final cure because they only lead to short-term improvement although this is minimally invasive method and is mostly applied ambulatory in local anesthesia.

14. LITERATURA

1. Serati M, Bauer R, Cornu JN, Cattoni E, Braga A, Siesto G et al. TVT-O for the treatment of pure urodynamic stress incontinence: efficacy, adverse effects, and prognostic factors at 5-year follow-up. *Eur Urol* 2013;63:872-8.
2. Nilsson CG, Palva K, Aarnio R, Morcos E, Falconer C. Seventeen years' follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2013;24(8):1265-9.
3. Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Birder D, Bliss L, Brubaker L et al. Recommendation of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. U: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, ur. 5th international consultation on incontinence. Paris: Health Publication Ltd.; 2013. str. 1915.
4. Appell RA, Dmochowski RR, Herschorn S. Urethral injections for female stress incontinence. *BJU Int*. 2006;98(Suppl 1):S27-30.
5. Smith ARB, Dmochowski R, Hilton P, Rovner E, Nilsson CG, Reid FM. Surgery for urinary incontinence in women. U: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, ur. Incontinence, 4rd international consultation on incontinence. Health Publications Ltd; 2009. str. 1191-272.
6. Murless BC. The injection treatment of stress incontinence. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1938;45:67-73.
7. Leone Roberti Maggiore U, Bogani G, Meschia M, Sorice P, Braga A, Salvatore S et al. Urethral bulking agents versus other surgical procedures for the treatment of female stress urinary

incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;189:48-54.

8. Lucas M, Bosch RJJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol.* 2012;62:1118–29.

9. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA.* 2008;300(11):1311-16.

10. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. Standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167-78.

11. Demaagd GA, Davenport TC. Management of urinary incontinence. *P T.* 2012;37(6):345-361

12. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S, Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(11):1150-7.

13. Enhörning G. Simultaneous recording of intravesical and intra-urethral pressure: a study on urethral closure in normal and stress incontinent women. *Acta Chir Scand.* 1961;(Suppl 276):S1-68.

14. McGuire EJ. Urodynamic findings in patients after failure of stress incontinence operations. *Prog Clin Biol Res.* 1981;78:351-60.

15. Kayigil O, Iftekhar Ahmed S, Metin A. The coexistence of intrinsic sphincter deficiency with type II stress incontinence. *J Urol.* 1999;162(4):1365–1366.

16. Delancey JO, Ashton-Miller JA. Pathophysiology of adult urinary incontinence. *Gastroenterology*. 2004;126(Suppl 1):S23–32.
17. Petros PE, Woodman PJ. The integral theory of continence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19:35-40.
18. Kushner L, Mathrubutham M, Burney T, Greenwald R, Badlani G. Excretion of collagen derived peptides is increased in women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2004;23:198-203.
19. Cardozo L. Neurobiology of stress urinary incontinence: new insights and implications for treatment. *J Obstet Gynaecol*. 2005;25:539–543.
20. Falconer C, Ekman-Ordeberg G, Hilliges M, Johansson O. Decreased innervation of the paraurethral epithelium in stress urinary incontinent women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997;72:195-8.
21. Klarskov N, Lose G. Urethral injection therapy: what is the mechanism of action? *Neurourol Urodyn*. 2008;27:789–792.
22. Winters JC, Chiverton A, Scarpero HM, Prats LJ Jr. Collagen injection therapy in elderly women: long-term results and patient satisfaction. *Urology*. 2000;55:856-61.
23. Dmochowski RR, Appell RA. Injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence in women: where are we now? *Urology* 2000;56:32-40.
24. Ghoniem GM, Miller CJ. A systematic review and meta-analysis of Macroplastique for treating female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2013;24(1):27-36.

25. McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J, Bloom D, Sanvordenker J, Ritchey M et al. Clinical assessment of urethral sphincter function. *J Urol*. 1993;150:1452-54.
26. Vaccaro C, Clemons J. Urethral Injection of Bulking Agents for intrinsic Sphincter Deficiency. U: Walters MD, Karram MM. *Urogynecology and pelvic reconstructive surgery*, 4th ed. Philadelphia Mosby, 2015:318-25.
27. Sachse H. Treatment of urinary incontinence with sclerosing solutions. Indications, results, complications. *Urol Int*. 1963;15:225-44.
28. Herschorn S. Current use of injectable agents for female stress urinary incontinence. *Rev Urol*. 2005;7(Suppl 1):S12-21.
29. Davis NF, Kheradmand F, Creagh T. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. *Int Urogynecol J*. 2013;24:913-9.
30. Lightner D, Calvosa C, Andersen R, Klimberg I, Brito CG, Snyder J et al. A new injectable bulking agent for treatment of stress urinary incontinence: results of a multicenter, randomized, controlled, double-blind study of Durasphere. *Urology*. 2001;58(1):12-5.
31. Chrouser KL, Fick F, Goel A, Itano NB, Sweat SD, Lightner DJ. Carbon coated zirconium beads in beta-glucan gel and bovine glutaraldehyde cross-linked collagen injections for intrinsic sphincter deficiency: continence and satisfaction after extended followup. *J Urol*. 2004;171(3):1152-5.
32. Madjar S, Covington-Nichols C, Secrest CL. New periurethral bulking agent for stress urinary incontinence: modified technique and early results. *J Urol*. 2003;170:2327-9.

33. Madjar S, Sharma AK, Waltzer WC, Frischer Z, Secrest CL. Periurethral mass formations following bulking agent injection for the treatment of urinary incontinence. *J Urol.* 2006;175(4):1408-10.
34. Mayer RD, Dmochowski RR, Appell RA, Sand PK, Klimberg IW, Jacoby K et al. Multicenter prospective randomized 52-week trial of calcium hydroxylapatite versus bovine dermal collagen for treatment of stress urinary incontinence. *Urology.* 2007;69(5):876-80.
35. Palma PC, Riccetto CL, Martins MH, Herrmann V, de Fraga R, Billis A et al. Massive prolapse of the urethral mucosa following periurethral injection of calcium hydroxylapatite for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006;17:670-1.
36. Ko EY, Williams BF, Petrou SP. Bulking agent induced early urethral prolapse after distal urethrectomy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:1511-13.
37. Lai HH, Hurtado EA, Appell RA. Large urethral prolapse formation after calcium hydroxylapatite (Coaptite) injection. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19:1315-17.
38. Ghoniem G, Corcos J, Comiter C, Bernhard P, Westney OL, Herschorn S. Cross-linked polydimethylsiloxane injection for female stress urinary incontinence: results of a multicenter, randomized, controlled, singleblind study. *J Urol.* 2009;181: 204-10.
39. ter Meulen PH, Berghmans LC, van Kerrebroeck PE. Systematic review: efficacy of silicone microimplants (Macroplastique) therapy for stress urinary incontinence in adult women. *Eur Urol.* 2003;44(5):573-82.

40. Zullo M, Plotti F, Bellati F, Muzii L, Angioli R, Panici PB. Transurethral polydimethylsiloxane implantation: a valid option for the treatment of stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency without urethral hypermobility. *J Urol*. 2005;173:898-902.
41. Kershner RT, Dmochowski RR, Appell RA. Beyond collagen: injectable therapies for the treatment of female stress urinary incontinence in the new millennium. *Urol Clin North Am*. 2002;29:559-74.
42. McGuire EJ, Appell RA. Transurethral collagen injection for urinary incontinence. *Urology*. 1994;43:413-15.
43. Martins SB, Oliveira RA, Castro RA, Sartori MG, Baracat EC, Lima GR et al. Clinical and urodynamics evaluation in women with stress urinary incontinence treated by periurethral collagen injection. *Int Braz J Urol*. 2007;33:695-703.
44. Corcos J, Fournier C. Periurethral collagen injection for the treatment of female stress urinary incontinence: 4 year follow up results. *Urology*. 1999;54:815-18.
45. Isom-Batz G, Zimmern PE. Collagen injection for female urinary incontinence after urethral or periurethral surgery. *J Urol*. 2009;181:701-4.
46. Sokol ER, Aguilar VC, Sung VW, Myers DL. Combined trans- and periurethral injections of bulking agents for the treatment of intrinsic sphincter deficiency. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19:643-47.
47. Koduri S, Goldberg RP, Kwon C, Dobrez DG, Sand PK. Factors influencing the long-term success of periurethral collagen therapy in the office. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006;17:346-51.

48. Winters JC, Appell R. Periurethral injection of collagen in the treatment of intrinsic sphincter deficiency in the female patient. *Urol Clin North Am.* 1995;22:673-78.
49. Cerruto MA, D'Elia C, Curti P. Injection devices for bulking agents in uro-gynaecology. *Arch Ital Urol Androl.* 2014;86(3):205-7.
50. Groutz A, Blaivas JG, Kesler SS, Weiss JP, Chaikin DC. Outcome results of transurethral collagen injection for female stress incontinence: assessment by urinary incontinence score. *J Urol.* 2000;164:2006-9.
51. Toozs-Hobson P, Al-Singary W, Fynes M, Tegerstedt G, Lose G. Two-year follow-up of an open-label multicenter study of polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) for female stress and stress-predominant mixed incontinence. *Int Urogynecol J.* 2012;23:1373-1378.
52. Martan A, Masata J, Svabik K, Krhut J. Transurethral injection of polyacrylamide hydrogel (Bulkamid) for the treatment of female stress or mixed urinary incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;178:199-202.
53. Kasi AD, Pergialiotis V, Perrea DN, Khunda A, Doumouchtsis SK. Polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) for stress urinary incontinence in women: a systematic review of the literature. *Int Urogynecol J.* 2016;27(3):367-75.
54. Sokol ER, Karram MM, Dmochowski R. Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for the treatment of female stress incontinence: a randomized, prospective, multicenter North American study. *J Urol.* 2014;192(3):843-9.

55. Van Kerrebroeck P, ter Meulen F, Larsson G, Farrelly E, Edwall L, Fianu-Jonasson A. Efficacy and safety of a novel system (NASHA/Dx copolymer using the Implacer device) for treatment of stress urinary incontinence. *Urology*. 2004;4:76-81.
56. Chapple CR, Haab F, Cervigni M, Dannecker C, Fianu-Jonasson A, Sultan AH. An open, multicentre study of NASHA/Dx Gel (Zuidex) for the treatment of stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2005;48:488-94.
57. Kobelt G, Fianu-Jonasson A. Treatment of stress urinary incontinence with non-animal stabilised hyaluronic acid/dextranomer (NASHA/Dx) gel: an analysis of utility and cost. *Clin Drug Investig*. 2006;26:583-91.
58. Castillo-Vico MT, Checa-Vizcaino MA, Paya-Panades A, Rueda-García C, Carreras-Collado R. Periurethral granuloma following injection with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18:95-7.
59. Loisel C, Secco M, Rocher-Barrat A, Caremel R, Grise P. Periurethral pseudocysts following urethral injections of Zuidex: review of the literature. *Prog Urol* 2008;18:1038-43
60. Hagemeyer T, Blau U, Gauruder-Burmester A, Tunn R. Paraurethral abscess developing after mid-urethral Zuidex-injection in women with stress urinary incontinence? Management of complications and retrospective comparison with bladder neck located injection technique. *Zentralbl Gynakol*. 2006;128:68-70.
61. Abdelwahab HA, Ghoniem GM. Obstructive suburethral mass after transurethral injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18:1379-80.

62. van Kerrebroeck P, ter Meulen F, Larsson G, Farrelly E, Edwall L, Fianu-Jonasson A. Efficacy and safety of a novel system (NASHA/Dx copolymer using the implacer device) for treatment of stress urinary incontinence. *Urology*. 2004;64(2):276-81.
63. Fianu-Jonasson A, Edwall L, Wiberg MK. Magnetic resonance imaging to evaluate NASHA/Dx gel (Zuidex) for stress urinary incontinence. *Int J Clin Pract*. 2006;10:1181-86.
64. Kuhn A, Stadlmayr W, Sohail A, Monga A. Long-term results and patients' satisfaction after transurethral ethylene vinyl alcohol (Tegress) injections: a two-centre study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19:503-7.
65. Hurtado E, McCrery R, Appell R. The safety and efficacy of ethylene vinyl alcohol copolymer as an intra-urethral bulking agent in women with intrinsic urethral deficiency. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18:869-73.
66. Bano F, Barrington JW, Dyer R. Comparison between porcine dermal implant (Permacol) and silicone injection (Macroplastique) for urodynamic stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2005;16:147-50.
67. Mitterberger M, Marksteiner R, Schwaiger W, Klima G, Schwentner C, Müller T. Can autologous myoblasts be used as a potential bulking agent? *BJU Int*. 2008;102:1731-36.
68. Futyma K, Miotła P, Gałczyński K, Baranowski W, Doniec J, Wodzislawska A. An Open Multicenter Study of Clinical Efficacy and Safety of Urolastic, an Injectable Implant for the Treatment of Stress Urinary Incontinence: One-Year Observation. *Biomed Res Int*. 2015;2015:851823.

69. Zajda J, Farag F. Urolastic for the treatment of women with stress urinary incontinence: 24-month follow-up. *Cent European J Urol*. 2015;68(3):334-8.
70. Ramsden M, Williams E, Siegel S. Female stress urinary incontinence:office-based urethral bulking agent procedure. *Urol Nurs*. 2010;30:297-305.
71. Schulz JA, Nager CW, Stanton SL, Baessler K. Bulking agents for stress urinary incontinence: short-term results and complications in a randomized comparison of periurethral and transurethral injections. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2004;15:261-265.
72. Ghoniem G, Boctor N. Update on Urethral Bulking Agents for Female Stress Urinary Incontinence due to Intrinsic Sphincter Deficiency. *J Urol Res*. 2014;1(2):1009.
73. Reynolds WS, Dmochowski RR. Urethral bulking: a urology perspective. *Urol Clin North Am*. 2012;39:279-87.
74. Klarskov N, Lose G. Urethral injection therapy: what is the mechanism of action? *Neurourol Urodyn*. 2008;27:789-92.
75. Tamanini JT, D'Ancona CA, Tadini V, Netto NR Jr. Macroplastique implantation system for the treatment of female stress urinary incontinence. *J Urol*. 2003;169(6):2229-33.
76. Henalla SM, Hall V, Duckett JR, Link C, Usman F, Tromans PM, et al. A multicentre evaluation of a new surgical technique for urethral bulking in the treatment of genuine stress incontinence. *BJOG*. 2000;107:1035-39.
77. Lee PE, Kung RC, Drutz HP. Periurethral autologous fat injection as treatment for female stress urinary incontinence: a randomized double-blind controlled trial. *J Urol*. 2001;165:153-8.

78. Malizia AA Jr, Reiman HM, Myers RP, Sande JR, Barham SS, Benson RC Jr. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytetrafluoroethylene (Teflon). *JAMA*. 1984;251:3277-81.
79. Kiilholma PJ, Chancellor MB, Makinen J, Hirsch IH, Klemi PJ. Complications of Teflon injection for stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 1993;12:131-7.
80. Lightner DJ, Fox J, Klingele C. Cystoscopic injections of dextranomer hyaluronic acid into proximal urethra for urethral incompetence: efficacy and adverse outcomes. *Urology*. 2010;75:1310-14.
81. Ghoniem GM, Khater U. Urethral prolapse after duraspHERE injection. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006;17:297-98.
82. Lai HH, Hurtado EA, Appell RA. Large urethral prolapse formation after calcium hydroxylapatite (Coaptite) injection. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19:1315-17.
83. Chapple CR, Brubaker L, Haab F, van Kerrebroeck P, Robinson D. Patient-perceived outcomes in the treatment of stress urinary incontinence: focus on urethral injection therapy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18:199-205.
84. Kirchin V, Page T, Keegan PE, Atiemo K, Cody JD, McClinton S. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD003881.
85. Ghoniem G, Corcos J, Comiter C, Westney OL, Herschorn S. Durability of urethral bulking agent injection for female stress urinary incontinence: 2-year multicenter study results. *J Urol*. 2010;183:1444-9.

86. Lightner D, Rovner E, Corcos J, Payne C, Brubaker L, Drutz H, et al. Randomized controlled multisite trial of injected bulking agents for women with intrinsic sphincter deficiency: mid-urethral injection of Zuidex via the Implacer versus proximal urethral injection of Contigen cystoscopically. *Urology*. 2009;74(4):771-5.
87. Kuhn A, Stadlmayr W, Lengsfeld D, Mueller MD. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(6):817-21
88. Andersen RC. Long-term follow-up comparison of duraspHERE and contigen in the treatment of stress urinary incontinence. *J Low Genit Tract Dis*. 2002;6(4):239-43.
89. Anders K, Khullar V, Cardozo L, Bidmead J, Athanasiou S, Hobson P. Gax collagen or macroplastique, does it make a difference? *Neurourology & Urodynamics*. 1999;18(4):297-8.
90. Maher CF, O'Reilly BA, Dwyer PL, Carey MP, Cornish A, Schluter P. Pubovaginal sling versus transurethral Macroplastique for stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a prospective randomised controlled trial. *BJOG*. 2005;112:797-801.
91. Corcos J, Collet JP, Shapiro S, Herschorn S, Radomski SB, Schick E. Multicenter randomized clinical trial comparing surgery and collagen injections for treatment of female stress urinary incontinence. *Urology*. 2005;65:898-904.
92. Gaddi A, Guaderrama N, Bassiouni N, Bebhuk J, Whitcomb EL. Repeat midurethral sling compared with urethral bulking for recurrent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol*. 2014;123:1207-12.

93. Kotb AF, Campeau L, Corcos J. Urethral bulking agents: techniques and outcomes. *Curr Urol Rep.* 2009;10(5):396-400.

94. Dmochowski R, Appell RA. Advancements in minimally invasive treatments for female stress urinary incontinence: radiofrequency and bulking agents. *Curr Urol Rep.* 2003;4:350-5.

95. ter Meulen PH, Berghmans LC, Nieman FH, van Kerrebroeck PE. Effects of macroplastique implantation system for stress urinary incontinence and urethral hypermobility in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009;20:177-83.

15. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1987. godine u Šibeniku, gdje sam završio osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet u Zagrebu završio sam 2011. godine, a stručni ispit položio sam 2012. godine. 2013. godine započinjem specijalizaciju iz ginekologije i opstetricije u Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Sveti Duh u kojoj sam od tada i zaposlen. 2013. godine sam upisao znanstveni poslijediplomski studij "Biomedicina i zdravstvo" na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Temu doktorske disertacije sam pod nazivom "Učinak lateralne epiziotomije na funkciju zdjeličnog dna i seksualnu funkciju poslije vaginalnog poroda u prvorodilja" obranio 2015. godine. Završio sam nekoliko poslijediplomskih tečajeva stalnog medicinskog usavršavanja iz područja ginekologije i porodništva. Objavio sam ukupno 13 znanstvenih i stručnih radova u međunarodnim indeksnim publikacijama. Kontinuirano sudjelujem na domaćim i međunarodnim stručnim i znanstvenim skupovima na kojima sam prikazao ukupno 10 radova. Aktivno vladam engleskim jezikom te se samostalno služim standardnim računalnim programskim paketima operacijskog sustava Microsoft Windows.