

Duljina funkcionalne uretre prije radikalne prostatektomije kao pokazatelj ranije kontinentnosti nakon operacije

Bakula, Mirko

Doctoral thesis / Disertacija

2022

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:105:204491>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mirko Bakula

**Duljina funkcionalne uretre prije
radikalne prostatektomije kao
pokazatelj ranije kontinentnosti nakon
operacije**

DISERTACIJA



Zagreb, 2022.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mirko Bakula

**Duljina funkcionalne uretre prije
radikalne prostatektomije kao
pokazatelj ranije kontinentnosti nakon
operacije**

DISERTACIJA

Zagreb, 2022.

Disertacija je izrađena u Klinici za urologiju i Centru za urodinamiku, Poliklinike za urologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: doc. dr. sc. Tvrtko Hudolin, dr. med.

Zahvaljujem svome mentoru doc.dr.sc. Tvrtku Hudolinu na strpljenju i stručnoj pomoći tijekom provođenja istraživanja i pisanja disertacije.

Hvala mojoj obitelji, mojim roditeljima i bratu, a posebno Mariji, Jakovu, Juraju i Matiji na podršci, strpljenju i vremenu koje su mi poklonili da bih ovo postigao.

POPIS KRATICA I OZNAKA

PSA – antigen specifičan za prostatu (Prostate-Specific Antigen, engl.)

RP – radikalna prostatektomija

UI – urinarna inkontinencija

PPI – postprostatektomijska inkontinencija

ORRP - otvorena retropubična radikalna prostatektomija

LRP - laparoskopska radikalna prostatektomija

RARP - robotom-asistirana radikalna prostatektomija

DVS – dorzalni venski snop

NVS – neurovaskularni snop

ITT – indeks tjelesne težine

TURP – transuretralna resekcija prostate

EMG – elektromiografija

BPH – benigna hiperplazija prostate (Benign Prostatic Hyperplasia, eng.)

DFU – duljina funkcionalne uretre

MUTZ - maksimalni uretralni tlak zatvaranja

MR – magnetska rezonanca

ICIQ – UI SF - skraćeni oblik upitnika za urinarnu inkontinenciju Međunarodnog savjetovanja za kontinentnost (International Consultation on Incontinence Questionnaire - Urinary Incontinence Short Form, eng.)

ICS – Međunarodno društvo za kontinentnost (International Continence Society, eng.)

GS – Gleasonov zbroj (Gleason score, eng.)

ISUP – Međunarodno udruženje uroloških patologa (International Society of Urological Pathology, eng.)

TNM – klasifikacija stadija tumora (tumor, nodes, metastasis, engl.)

R+ – tumorom zahvaćen rub preparata

PHD – patohistološka dijagnoza

CCI – Charlsonov indeks komorbiditeta (Charlson Comorbidity Indeks, eng.)

HA – povišen krvni tlak (Hypertensio arterialis, lat.)

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Epidemiologija karcinoma prostate i postprostatektomijske inkontinencije	1
1.2.	Anatomija donjeg mokraćnog sustava	3
1.3.	Fiziologija mokrenja	6
1.4.	Kirurško liječenje karcinoma prostate – otvorena retropubična radikalna prostatektomija	7
1.5.	Uzroci urinarne inkontinencije nakon radikalne prostatektomije	10
1.6.	Urodinamika u obradi bolesnika s inkontinencijom	11
1.6.1.	Urodinamika	11
1.6.1.1.	EMG	13
1.6.1.2.	Tlačno - protočna studija i mikciometrija	14
1.6.2.	Profilometrija (tlačni profil uretre)	15
1.7.	Procjena urinarne inkontinencije - upitnici, ulošci	17
1.8.	Profilometrijske vrijednosti kao pokazatelji postprostatektomijske urinarne inkontinencije u dosadašnjim istraživanjima	19
2.	HIPOTEZA	23
3.	CILJEVI RADA	24
3.1.	Opći cilj	24
3.2.	Specifični ciljevi	24
4.	ISPITANICI I METODE	25
4.1.	Ispitanici	25
4.2.	Metode i plan istraživanja	26
4.2.1.	Preoperativno vrijeme istraživanja	28
4.2.1.1.	Osnovni klinički i anamnestički podaci o bolesnicima	28
4.2.1.2.	ICIQ i test uloška	28

4.2.1.3.	Profilometrija	31
4.2.2.	Radikalna prostatektomija i rani postoperativni tijek	34
4.2.3.	Postoperativno praćenje	34
4.2.4.	Statistička analiza	34
5.	REZULTATI	36
5.1	Određivanje potrebna veličine uzorka (broja bolesnika)	36
5.2	Osnovni klinički i anamnestički podaci o bolesnicima, profilometrija i preoperativne vrijednosti ostalih mjerenih parametara	37
5.3	ICIQ - UI SF upitnik i test uložaka	38
5.4	Postoperativne vrijednosti mjerenih parametara	40
5.5	Provjera hipoteze i općeg cilja istraživanja	42
5.6	Provjera specifičnih ciljeva istraživanja	48
5.6.1	Procjena rizika za nastanak UI nakon operativnog liječenja karcinoma prostate	48
5.6.2.	Procjena utjecaja preoperativnih profilometrijskih vrijednosti na kvalitetu života bolesnika s postoperativnom UI	49
5.6.3	Analiza odnosa kroničnih bolesti, demografskih i morfoloških karakteristika bolesnika i postoperativnih komplikacija s naglaskom na UI	60
6.	RASPRAVA	61
7.	ZAKLJUČAK	70
8.	SAŽETAK	72
9.	SUMMARY	73
10.	LITERATURA	75
11.	ŽIVOTOPIS	87

1. UVOD

1.1. Epidemiologija karcinoma prostate i postprostatektomijske inkontinencije

Karcinom prostate je drugi najčešći karcinom kod muškaraca i peti najčešći uzročnik smrti od malignih bolesti (1,2). Incidencija karcinoma prostate veća je u razvijenim zemljama zbog šire upotrebe, odnosno češćeg određivanja PSA (Prostate-Specific Antigen, eng.), odnosno antigena specifičnog za prostatu, čije povišene vrijednosti ($>4\text{ng/mL}$) mogu ukazivati na karcinom prostate, ali i zbog većeg udjela starijeg stanovništva u ovim zemljama (3). Prema podacima iz 2020. godine objavljenim u studiji GLOBOCAN-a (Global Cancer Observatory), dobno standardizirana incidencija karcinoma prostate u sjevernoj Europi je 83.4, zapadnoj Europi 77.6, Australiji 75.8, Sjevernoj Americi 73.0, dok je na globalnoj razini 30.7/100000 stanovnika (1). Također, karcinom prostate je povezan s dobi bolesnika. Bell i sur. našli su karcinom prostate kod 5% obduciranih muškaraca mlađih od 30 godina, odnosno kod 59% obduciranih muškaraca starijih od 79 godina (4). Kada se uzme u obzir očekivano povećanje životnog vijeka, razumljivo je očekivati i daljnje povećanje incidencije karcinoma prostate. Pored određivanja vrijednosti PSA, vrlo je važno napraviti i digitorektalni pregled bolesnika te ukoliko postoji indikacija i biopsiju kojom će se dokazati karcinom prostate.

U Klinici za urologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Zagreb, nakon dobivene dijagnoze karcinoma prostate i učinjene dijagnostičke obrade, bolesnik se prezentira na urološko-onkološkom konziliju gdje se donosi odluka o njegovom aktivnom praćenju, odnosno daljnjem liječenju.

Radikalna prostatektomija (RP) smatra se zlatnim standardom u liječenju bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate koji su dobrog općeg stanja i imaju duže očekivano trajanje života, a može se napraviti otvorenim, laparoskopskim ili robotom asistiranim pristupom.

Urinarna inkontinencija (UI) jedna je od najčešćih komplikacija nakon RP koja bitno utječe na kvalitetu života bolesnika, često zahtjeva naknadno liječenje te stvara dodatno financijsko opterećenje zdravstvenog sustava (5,6). Nesigurnost povezana s predviđenim vremenskim tijekom oporavka i eventualnim ishodom može potencijalno utjecati na odluku o kirurškom liječenju te imati značajan utjecaj na kvalitetu života i psihosocijalnu dobrobit nakon operacije. Skraćivanjem ovog perioda kao i smanjivanjem tegoba mokrenja uvelike bi se pridonijelo poboljšanju kvalitete života bolesnika, ali i smanjenju troškova nakon RP.

UI je najizraženija u ranom postoperativnom tijeku nakon odstranjenja urinarnog katetera te se vremenom postupno smanjuje i smatra se jednom od najvažnijih posljedica operativnog liječenja koje utječu na kvalitetu života (7,8). Studije su pokazale da većina bolesnika postiže zadovoljavajuću kontrolu mokrenja do kraja trećeg mjeseca uz daljnje poboljšanje do unutar godinu dana nakon RP. Prema studiji Ficarre i sur., srednju stopu oporavka kontinentnosti u 3., 6. i 12. postoperativnom mjesecu imalo je 65%, 88%, odnosno 91% bolesnika (7). Međutim, unatoč zadovoljavajućem oporavku kontinentnosti, 8-25% bolesnika ima dugotrajne probleme s inkontinencijom koji zahtijevaju ne samo konzervativno, nego i kirurško liječenje (9,10). Prema Kimu i sur., od 16348 bolesnika kod kojih je učinjena RP, 6% je naknadno bilo podvrgnuto barem jednom operativnom zahvatu radi UI (11). Liječenje postprostatektomijske inkontinencije (PPI) je opterećenje ne samo za bolesnika, nego za zdravstveni sustav u cjelini, a troškovi liječenja mogu biti veći i od liječenja same bolesti (12).

Po definiciji koja je uobičajena u urološkoj praksi, postprostatektomijska kontinentnost je stanje bez urinarne inkontinencije, ali i blaga inkontinencija koja se definira kao korištenje jednog uloška tijekom dana (13). Ovakva definicija PPI nije precizna jer u istu skupinu stavlja bolesnike koji su kontinentni s onima koji koriste uloške. U svrhu što bolje procjene težine UI

nakon operacije, pored podataka o korištenju uložaka, mogu se koristiti i validirani upitnici za procjenu funkcije mokrenja.

1.2. Anatomija donjeg mokraćnog sustava

Mokraćni mjehur je šuplji, mišićni organ smješten u maloj zdjelici koji se prilikom punjenja utiskuje prema trbušnoj šupljini. Najvažnije funkcije mokraćnog mjehura su pohrana mokraće, što čini 99% vremena ciklusa mokrenja, te izmokravanje. Mokraćni mjehur je u bliskom kontaktu s tankim i završnim dijelom debelog crijeva te prostatom i sjemenim mjehurićima kod muškaraca, a kod žena s prednjim zidom rodnice i maternicom. Anatomski je podijeljen na bazu, vrat, tijelo i krov mokraćnog mjehura. Baza je posteroinferiorni, dok je krov anterosuperiorni dio mjehura. Između njih se nalazi tijelo dok je vrat donji, ujedno i najučvršćeniji dio mjehura. U muškaraca, s posteriorne strane, mokraćni mjehur je od rektuma odvojen rektovezikalnom udubinom. S donje strane mokraći mjehur podupiru mišići zdjelice dijafragme, dok se s prednje strane nalazi simfiza. Prostor između simfize i mokraćnog mjehura, ispunjen rahlim vezivnim i masnim tkivom, naziva se retropubičnim prostorom (Retziusov prostor). Kroz ovaj se prostor najčešće pristupa na prostatu prilikom izvođenja RP. Gornja te dijelom stražnja strana mokraćnog mjehura su pokrivene potrbušnicom, dok je inferolateralna te dijelom inferiorna strana pokrivena endopelvičnom fascijom. Posebna struktura unutar mokraćnog mjehura je trigonum. Trigonum je trostrani, uzdignuti dio, s prednje strane omeđen vratom, a lateralno ureterovezikalnim ušćima gdje mokraća ulazi u mokraćni mjehur.

Stijenka mokraćnog mjehura je građena od sluznice i mišićnog sloja. Sluznicu mokraćnog mjehura čini prijelazni epitel (mukoza) i lamina propria (submukoza). Prijelazni epitel u mokraćnom mjehuru zove se urotel i specifičan je za mokraćni sustav. Specifičnost se bazira na više sposobnosti, a jedna od njih je rastezanje povećanjem količine mokraće u

mjehuru kao i nepropusnost za većinu tvari u mokraći. Lamina proprija je izgrađena od rahlog vezivnog tkiva s brojnim krvnim žilama i glatkim mišićnim vlaknima te anatomske i funkcionalno čini podlogu urotelu. Sluznicu, sa suprotne strane od lumena mjehura, oblažu mišićni snopovi koji čine detruzor mokraćnog mjehura, a zatim slijedi adventicija. Detruzor se sastoji od tri sloja mišića poredanih jedan ispod drugog te usmjerenih longitudinalno, cirkularno te ponovno longitudinalno. Ovakva kompozicija mišićnih vlakana omogućuje potpuno pražnjenje sferičnog oblika punog mokraćnog mjehura. U blizini vrata mokraćnog mjehura, unutrašnji longitudinalni sloj mišićnih vlakana prolazi oko unutrašnjeg uretralnog ušća te postaje unutrašnji longitudinalni sloj glatkog mišića mokraćne cijevi. Srednji sloj detruzora tvori cirkularni, preprostatični (unutrašnji) sfinkter za kojeg se smatra da je odgovoran za očuvanje kontinencije na razini vrata mjehura (14), a može čuvati potpunu kontinenciju čak i nakon ozljede vanjskog sfinktera. Zatvaranje vrata mjehura tijekom punjenja posredovano je adrenergičkom stimulacijom. Vanjski se longitudinalni mišićni sloj detruzora u središnjoj liniji baze mjehura isprepliće s vlaknima glatkih mišića prostate te se širi prema trigonumu i podupire ga. Drugi, lateralni dio, proteže se do vrata mjehura, čini formirani snop te na taj način dodatno potpomaže održavati kontinenciju (14).

Glatke mišićne stanice imaju sposobnost kontrahiranja prilikom distenzije, što dovodi do nevoljnih peristaltičkih valova mokraćovoda koji omogućuju kontinuirani tijek mokraće prema mokraćnom mjehuru. Međutim, kod mokraćnog mjehura ne dolazi do apsolutne kontrakcije prilikom punjenja zbog dva razloga. Prvi je mali broj međustaničnih veza glatkih mišića, a drugi je njihovo asinkrono djelovanje. Naime, stanice se zasebno, a ne usklađeno kontrahiraju te zbog toga ne dolazi do kontrakcije mokraćnog mjehura u cjelini (15,16).

Mokraćna cijev (uretra) anatomske se nastavlja na vrat mokraćnog mjehura i proteže se do vanjskog uretralnog ušća te je kod muškaraca dugačka u prosjeku 18-20 cm. Mokraćna cijev ima dva zavoja u medijskoj ravnini; stražnji na mjestu gdje prolazi ispod simfize (subpubični)

te prednji gdje nepomični dio penisa prelazi u pomični (prepubični). Anatomske se dijeli u stražnji (posteriorni) i prednji (anteriorni) segment. Stražnja uretra obuhvaća prednji dio vrata mjehura (preprostatičnu uretru), prostatičnu uretru koja se proteže cijelom dužinom prostate (od vrata mjehura do urogenitalne dijafragme) te membranoznu uretru koja uglavnom obuhvaća područje ispod vanjskog uretralnog sfinktera. U prostatičnu se dio uretre, na samom uzdužnom uzdignuću stražnje stijenke (kolikulus), otvaraju ejakulatorni vodovi. Membranozna uretra je najkraći dio uretre, nastavlja se na prostatičnu uretru, od apeksa prostate, do bulbusa penisa. Iznad dijela membranozne uretre, u obliku potkove, nalazi se vanjski uretralni sfinkter, snažni poprečno-prugasti mišić od iznimne važnosti za kontinenciju. Prednja uretra, koja se dijeli na bulbarnu i penilnu, ne pridonosi u bitnoj mjeri kontinenciji budući da su ovdje tlakovi niži nego u mokraćnom mjehuru.

Prostata je žljezdano-mišićni organ koji okružuje prostatični dio mokraćne cijevi, nalazi se na dnu male zdjelice, ispod mjehura, ispred rektuma te iza simfize. Oblika je obrnutog stošca, s bazom naslonjenom na mjehur, a vrhom na urogenitalnoj dijafragmi. Sastoji se od lijevog i desnog režnja te suženja među njima. Po građi se može podijeliti u tri zone; periferna zona koja sadrži većinu žljezdanog tkiva i u kojoj najčešće nastaje karcinom prostate, središnja zona koja obavlja ejakulatorne vodove i prijelazna zona koja se nalazi uz uretru. U epitelnim stanicama prostate sintetizira se PSA. To je enzim, glikoprotein, čija je glavna funkcija razgradnja ugrušaka u ejakulatu. PSA je vrlo važan marker za bolesti prostate, a posebno za karcinom prostate na što mogu ukazivati njegove povišene vrijednosti. Međutim, povišene vrijednosti se mogu naći i kod drugih poremećaja koji oštećuju citoarhitekturu tkiva prostate kao što je upala ili benigna hiperplazija prostate (BPH, prema eng. Benign Prostatic Hyperplasia), odnosno kod nekih manipulacija poput postavljanja urinarnog katetera ili digitorektalnog pregleda pa čak i vožnje bicikla (17,18). Ovo znači da je PSA specifičan za prostatu, ali ne nužno i za karcinom prostate.

1.3. Fiziologija mokrenja

Donji mokraćni sustav, čija je osnovna zadaća pohrana te otpuštanje urina, specifičan je sustav koji se u mnogočemu razlikuje od ostalih organskih sustava. Iako je refleks mokrenja autonoman refleks, samo mokrenje regulirano je voljnim neuralnim mehanizmima s centrima smještenim u središnjem živčanom sustavu. Funkcionalno je kontroliran parasimpatičkim, simpatičkim te somatskim živcima. Za razliku od drugih organskih sustava u tijelu, donji mokraćni sustav bez ekstrinzične neurološke aktivacije nije u mogućnosti pravilno funkcionirati. Također, budući da je dijelom pod kontrolom i somatskih neuroloških puteva, postoji mogućnost voljnog upravljanja njegovom funkcijom (zadržavanje/otpuštanje mokraće) što nije slučaj s nekim drugim organima, odnosno organskim sustavima.

Eferentni neurološki sklop inervira donji mokraćni sustav putem mješovitih živaca koja se sastoje od parasimpatičkih, simpatičkih te motornih vlakna. Parasimpatički preganglijski neuroni lokalizirani su u sakralnom dijelu kralježničke moždine. Aksoni se protežu do perifernih ganglija gdje otpuštaju neurotransmiter acetilkolin koji aktivira postganglijske neurone smještene u stijenci mokraćnog mjehura te pelvičnom pleksusu (15). Na taj način aktiviraju detruzor te opuštaju unutrašnji uretralni sfinkter. Periferni simpatički živci polaze iz lumbalnog dijela kralježničke moždine te čine kompleksan splet vlakana koji prolazi kroz lanac mezenterijskih i zdjeličnih ganglija. Aktivacijom simpatikusa, postiže se relaksacija detruzora, kontrakcija vrata mjehura i unutrašnjeg uretralnog sfinktera čime se omogućuje pohrana mokraće u mjehuru (19). Somatski motoneuroni inerviraju vanjski uretralni sfinkter čime se postiže voljna kontrola funkcije mokrenja. Polaze iz Onufrove jezgre koja se nalazi u sakralnom dijelu moždine te čine pudendalni živac (20) koji u sebi sadrži i simpatička vlakna. Aktivacijom se otpušta neurotransmiter acetilkolin koji stimulira poprečno-prugasti mišić vanjskog uretralnog sfinktera što uzrokuje zadržavanje mokraće.

Unatoč vrlo kompleksnoj neurološkoj mreži o kojoj ovisi uredna funkcija mokraćnog mjehura, neuralni putevi koji kontroliraju faze pohrane i pražnjenja mokraće organizirani su jednostavnim “on-off” sklopovima. Refleks koji kontrolira cijelu fazu pohrane mokraće pod kontrolom je prvenstveno centara koji su smješteni u leđnoj moždini, dok je faza mokrenja pod kontrolom mozga. Time je osigurano voljno uvjetovano mokrenje ovisno o željama, odnosno socijalnim prilikama u kojima se osoba nalazi.

Prilikom mokrenja, pokrene se kaskadni niz aferentnog intenzivnog neurološkog okidanja u pelvičnom neurološkom spletu čime se aktivira spinobulbospinalni refleksni luk koji prolazi kroz centar za mokrenje u ponsu. Slijedi aktivacija parasimpatikusa koji dovodi do relaksacije uretralnog sfinktera i kontrakcije detruzora čime se podiže intravezikalni tlak i započinje mokrenje. Po završetku mokrenja, mlaz se prekida u razini vanjskog uretralnog sfinktera te intrinzičnim uretralnim mehanizmom, započinje novi ciklus pohrane mokraće (21).

1.4. Kirurško liječenje karcinoma prostate – otvorena retropubična radikalna prostatektomija

RP predstavlja zlatni standard u liječenju lokaliziranog karcinoma prostate. Ciljevi operativnog zahvata su uklanjanje cjelokupne bolesti, odnosno izlječenje bolesnika uz očuvanje kontinencije i potencije, tzv. eng. Trifecta (22,23). Operativni zahvat se može izvesti na nekoliko načina; otvorenom retropubičnom RP (ORRP), laparoskopskom RP (LRP) te u novije vrijeme robotom-asistiranim RP (RARP) (24). Bez obzira koji pristup se koristi i unatoč sve boljoj operativnoj tehnici, postoperativna UI je česta i važna komplikacija nakon RP koja bitno utječe na kvalitetu života bolesnika.

Otvorena prostatektomija vuče svoje korijene iz 1905. godine kada su Hugh, Hampton i Young objavili prve radove o perinealnom pristupu liječenju karcinoma prostate. Millin je prvi 1947. godine opisao retropubični pristup koji je od tada široko prihvaćen zbog lakšeg

pristupa prostati te mogućnosti izvođenja regionalne limfadenektomije. ORRP je značila veliki korak naprijed u liječenju bolesnika s karcinomom prostate, no u svojim je počecima, bila povezana s značajnim intra- i postoperativnim morbiditetom i mortalitetom (5,8). Najznačajnije intraoperativne komplikacije su bile gubitak veće količine krvi, odnosno ozljede okolnih organa (rektum, ureter), dok su se od postoperativnih komplikacija vrlo često javljale UI i erektilna disfunkcija. Ovakvi rezultati su bili posljedica između ostalog i nedovoljnog poznavanja anatomije male zdjelice što je uvelike promijenio Walsh opisavši dorzalni venski snop (DVS) i neurovaskularni snop (NVS) te ukazao na važnost ovih struktura za bolji ishod RP (25). Nije samo napredak u kirurgiji bio važan za uspjeh ove operacije, nego i napredak u radiološkim slikovnim metodama. Uvođenje i korištenje magnetske rezonance (MR) za prikaz bolesti, odnosno prostate, ali i okolnih struktura, te samim time i bolji odabir bolesnika za kirurško liječenje, u konačnici je dovelo do boljih onkoloških i funkcionalnih ishoda.

ORRP se izvodi u općoj anesteziji. Bolesnik je namješten u supinacijskom položaju. Nakon pripreme operativnog polja, donjom medijanom incizijom prikažu se ravni trbušni mišići koji se razdvoje u medijalnoj liniji. Oštro se otvori transversalna fascija i prikaže Retziusov prostor. Fascija se incidira od simfize do umbilikusa. Lateralno i kranijalno se mobilizira peritoneum od vanjskih ilijačnih krvnih žila do bifurkacije zajedničke ilijačne arterije. Učini se obostrana zdjelčna limfadenektomija za čiju indikaciju i opseg se danas koriste nomogrami (26). Mokraćni se mjehur potisne proksimalno te se prikaže endopelvična fascija, puboprostatični ligamenti i površinska grana dorzalne vene. Incidira se endopelvična fascija te se mišići podizača anusa odvoje od prostate. Nakon toga se pomoću stezaljke uhvati tkivo iznad uretre, anteriorno od prostate, koje sadrži DVS, tehnikom po Myersu (27). Slijedi podvezivanje DVS što se smatra ključnim dijelom za kontrolu krvarenja jer njegovo nepotpuno podvezivanje može kompromitirati cijeli operativni zahvat. Drugom stezaljkom prikupi se ostatno tkivo ispred apeksa prostate koje se podveže probodnim šavom. Slijedi incizija tkiva

između postavljenih šava, proksimalno od apikalne ligature, do anteriorne ploštine prostate koja se potom prati prema distalno (28). Prikaže se endopelvični dio mokraćne cijevi čija prednja stijenka se incidira, slijedi povlačenje katetera i postavljanje stezaljki prema proksimalnom i distalnom kraju te njegovo presjecanje. Postave se tri šava u distalni uretralni segment. Potom se prereže i ostali dio mokraćne cijevi te se postave još tri šava za anastomozu.

Pažljiva disekcija prednje i stražnje stijenke mokraćne cijevi smatra se važnim dijelom operacije obzirom da se tamo, odnosno u njezinoj neposrednoj blizini, nalazi NVS, bitna struktura za očuvanje kontinencije (29). Slijedi mobilizacija prostate, incizija Denonvillierove fascije uz prikaz duktusa deferensa koji se podvežu i presjeku. U cijelosti se isprepariraju sjemenski mjehurići, nakon čega se pristupa na vrat mokraćnog mjehura. Odvoji se prostata od mjehura uz maksimalnu poštedu vrata mjehura. Često se uzme manji komadić tkiva (rub) vrata mokraćnog mjehura za patohistološku analizu. Slijedi postavljanje šavova s mokraćne cijevi na vrat mokraćnog mjehura, transuretralno postavljanje katetera i zatezanje šavova. Prekontrolira se hemostaza, postavi se drenažna cijev, a nakon toga slijedi zatvaranje rane po slojevima.

Rani postoperativni tijek najčešće se odvija na odjelu uz redovito previjanje, praćenje vitalnih parametara i laboratorijskih nalaza. Drenažna cijev se izvlači kada u 24 satnom praćenju bude manje od 50 ml drenirane tekućine. Bolesnik se najčešće otpušta na kućno liječenje 5-6 dana nakon operacije s postavljenim urinarnim kateterom i šavovima uz preporuku antiagregacijske terapije kroz mjesec dana. Šavovi se vade 10. postoperativni dan, a urinarni kateter najkasnije 12. postoperativni dan.

1.5. Uzroci urinarne inkontinencije nakon radikalne prostatektomije

Smatra se da je jedan od glavnih uzroka UI nakon RP oštećenje funkcije uretralnog sfinktera. Točan mehanizam oštećenja, kao i mehanizam postoperativnog djelomičnog, odnosno potpunog oporavka kontinentnosti nisu u potpunosti razjašnjeni. Anatomske i biološke preoperativne faktore poput dobi, komorbiditeta, sindroma donjeg urinarnog trakta, indeksa tjelesne težine (ITT) te funkcije mišića dna zdjelice, odnosno operativnog oštećenja zdjelice inervacije i postoperativne fibroze važni su čimbenici PPI (30–33). Analizirajući preoperativne faktore, većina studija je pokazala da mlađi bolesnici ranije (brže) uspostave kontinentnost (34). S druge strane veći ITT, višestruki komorbiditeti, metabolički sindrom kao i šećerna bolest imaju negativan utjecaj na raniju (bržu) uspostavu kontinentnosti (35,36), kao i preoperativno kraća duljina membranoznog dijela uretre mjerena MR-om (34,37–39). Pored toga, prema nekim studijama, prethodni operativni zahvati u području stražnje uretre, pogotovo transuretralna resekcija prostate (TURP), također negativno utječu na oporavak kontinentnosti (30).

Osim preoperativnih faktora, smatra se da operativna tehnika te vrsta operativnog pristupa također imaju značajnu ulogu u nastanku i trajanju PPI. Operativne tehnike kojima se čuvaju anatomske strukture poput NVS, vrata mokraćnog mjehura, membranoznog dijela uretre te mišića dna zdjelice uz rekonstrukciju stražnjeg dijela radosfinktera mogu pridonijeti bržem i boljem oporavku kontinencije (30,38,40–42). Upravo je u ovom segmentu najvažnije iskustvo kirurga, odnosno dobra kirurška tehnika. Kada se pak uspoređuju vrste operativnog pristupa; ORRP, LRP te RARP, u načelu može se reći da su funkcionalni i onkološki rezultati vrlo slični te se u ovom trenutku ne može sa sigurnošću dati prednost jednoj od metoda (43,44). Važno je također napomenuti da prospektivne, multicentrične studije koje bi uključile veliki broj

bolesnika, a koje bi usporedile sve tri metode, još nisu objavljene te da dugotrajni rezultati RARP još uvijek nedostaju budući da se radi o relativno novoj metodi.

U postoperativnom periodu, pokazana je određen utjecaj duljine (trajanje u danima) kateterizacije, postoperativnog bjega urina kao i prisutnosti različitih kolekcija (krv, limfa, mokraća) u postoperativnom području na produljenu UI (45). Etiologija PPI je vrlo složena jer pored navedenih postoje i drugi mogući faktori nastanka te su daljnja istraživanja vrlo bitna. U ovom radu, naglasak je na preoperativnim faktorima, odnosno na duljini funkcionalne uretre kao mogućem pokazatelju brzine oporavka kontrole mokrenja.

1.6. Urodinamika u obradi bolesnika s inkontinencijom

1.6.1. Urodinamika

Urodinamika je kao grana urologije započela svoj razvoj prije stotinjak godina kada su objavljeni prvi radovi o fiziologiji mokrenja. Daljnji napredak omogućen je razvojem tehnologije potrebne za izvođenje specijaliziranih mjerenja, odnosno interdisciplinarnim pristupom problematici mokrenja. Začetnikom moderne urodinamike smatra se Eugen Rehfisch koji je 1897. i 1900. godine objavio dva vrlo značajna znanstvena rada iz područja fiziologije i neurologije mokraćnog mjehura te napravio prvi poznati urodinamski aparat kojim je simultano mjerio tlak u mokraćnom mjehuru i protok urina (46). Prvi sastanak urodinamskog društva, koje uz urologe okuplja i druge struke zainteresirane za urodinamiku, dogodio se 1969.g. u San Franciscu (SAD). Ubrzo nakon toga, već 1971.g., u Exeteru (Eng), održan je sastanak na kojem je dogovoreno osnivanje Međunarodnog društva za kontinentnost (International Continence Society, ICS, eng.), krovne organizacije za urodinamiku i neurourologiju. Ovime je postavljen temelj za budući razvoj urodinamike koja je u 70im i 80im godinama prošlog stoljeća, ne samo zbog pojave novih tehnoloških dostignuća, već i uvođenjem standarda urodinamskih procedura,

nazivlja i opreme značajno napredovala. Uvođenje prvog višekanalnog sustava za urodinamske studije, kojeg su osmislili Hinman i Miller sa Sveučilišta u Kaliforniji (San Francisco, SAD) (47), smatra se jednim od najvažnijih dostignuća u urodinamici čime je, uz razvoj računala, započela era moderne urodinamike. Zanimljivo je napomenuti da je njihov prvi urodinamski uređaj i danas u funkciji.

Najvažnije funkcije donjeg mokraćnog sustava su pohrana urina, koja bi se trebala odvijati pri niskom tlaku, te mokrenje, za što je potreban povišeni tlak u mokraćnom mjehuru. Ukoliko se poremeti normalna, fiziološka dinamika tlakova u mokraćnom mjehuru, često dolazi do pojave tegoba mokrenja zbog kojih se bolesnici javljaju urologu. Ako se standardnim urološkim pregledom i testovima ne može sa sigurnošću utvrditi o kakvom se poremećaju radi, najčešće se izvodi urodinamska studija kojom dobivamo podatke o određenim fazama mokrenja. Na taj način možemo objektivizirati subjektivne tegobe koje se javljaju kod mokrenja, procijeniti težinu simptoma te mogućnost liječenja. Urodinamska studija sadrži nekoliko testova koji zasebno, odnosno zajedno daju podatke o fiziološkim karakteristikama donjeg mokraćnog sustava i neprocjenjiv je alat liječnika za precizno otkrivanje funkcionalnih poremećaja mokrenja.

Suvremeni urodinamski uređaji sastoje se od više dijelova kojima se upravlja integriranim računalom. Osnovu čini višekanalni cistometrijski sustav koji se sastoji od specijaliziranih mjernih katetera, pogonskog sustava za unos tekućine, signalnih pretvarača te računala. Mjerni kateter se postavlja u mokraćni mjehur. Podaci o tlaku (cmH_2O) u mjehuru (P_{ves}), aktivno se i izravno prenose putem zatvorenog sustava vodom do signalnog pretvarača koji pretvara analogni signal u digitalni koji se onda obrađuje u računalu i prikazuje na monitoru. Visinski položaj signalnog pretvarača bi trebao biti u ravnini pubične kosti, odnosno mokraćnog mjehura.

Najčešće se za mjerenje tlaka upotrebljavaju dvo- i troluminalni kateteri. Kod dvoluminalnih katetera, kroz jedan lumen ulazi tekućina u mjehur dok drugi lumen služi za izravno mjerenje tlaka. Ako se koristi troluminalni kateter, treći lumen služi za mjerenje tlaka u uretri, odnosno za dobivanje podataka o duljini funkcionalnog dijela uretre te tlaku u svim točkama dužine uretre. Takav sustav mjerenja se zove profilometrija i predstavlja osnovu ovog istraživanja. Mjerni kateter za abdominalni tlak (P_{abd}) postavlja se u rektum. Radi se o kateteru s balonom koji se puni tekućinom. Tlačnim podražajima balona, tlak se prenosi putem katetera u signalni pretvarač koji, kao i kod mjernog katetera za mjehur, pretvara analogni signal u digitalni koji se zatim obrađuje i prikazuje na monitoru. Razlikom izmjerenog tlaka u mokraćnom mjehuru i abdomenu dobivamo tlak detruzora ($P_{det} = P_{ves} - P_{abd}$). Računalo cijelo vrijeme pretrage prati, odnosno prikazuje ovaj tlak na monitoru.

Pogonski sustav za unos tekućine omogućuje regulaciju njezine brzine. Osnovna brzina unosa tekućine je 30ml/s, a ona se može smanjivati, odnosno povećavati do maksimalno 50ml/s. Iako postoje sustavi koji umjesto tekućine koriste zrak (zračni sustavi), najčešće se koristi tekućina, odnosno sterilna fiziološka otopina.

1.6.1.1. EMG

Perinealna elektromiografija (EMG) je tehnika snimanja električnih potencijala u području perinealnih mišića. Dobiveni podaci koriste se u procjeni funkcije i aktivnosti mišića dna zdjelice, pogotovo poprečno-prugastih mišića, odnosno sfinktera. Mjerenje se vrši postavljanjem površinskih elektroda u području analnog sfinktera te kontrolne elektrode na površinu kože iznad natkoljениčnog mišića. Postoji mogućnost postavljanja iglenih elektroda izravno u područje uretralnog sfinktera. Ovakav način mjerenja je precizniji, ali je razina neugode za bolesnika puno veća. Naime, postavljanje iglenih senzora izaziva bol, a postoji i velika mogućnost pomicanja igala tijekom snimanja, pogotovo prilikom mokrenja što zahtijeva njihovo repozicioniranje. Takva bol dodatno traumatizira bolesnike i na taj način negativno

djeluje na kvalitetu urodinamskog ispitivanja. Upravo se zbog toga najčešće koriste samoljepljive površinske elektrode koje se postavljaju oko analnog sfinktera, budući da analni i uretralni sfinkter imaju sinkrono djelovanje. Snimanje se izvodi tijekom cijele urodinamske studije te se prati na monitoru.

U fazi punjenja mokraćnog mjehura, prati se osnovna elektromiografska aktivnost uretralnog sfinktera s amplitudom od 20 do 100uV. Pri kašljanju ili kihanju, amplituda se povećava. Kako se mokraćni mjehur puni, osnovni intravezikalni tlak polako raste, a s njime se prati i blago povećanje amplitude djelovanja uretralnog sfinktera. U fazi mokrenja, očekuje se izostanak elektromiografske aktivnosti mišića dna zdjelice kako bi se omogućio nesmetan protok urina. U slučaju opstruiranog protoka mokraće uz povećanu amplitudu elektromiografske aktivnosti uretralnog sfinktera, smatra se da se radi o nekoj vrsti neurološkog poremećaja aktivnosti donjeg mokraćnog sustava. EMG je vrlo bitan alat kojim dobivamo informacije o sinergističkom ili dissinergističkom djelovanju mišića dna zdjelice, odnosno uretralnog sfinktera i detruzora.

1.6.1.2. Tlačno - protočna studija i mikciometrija

Opstruktivne tegobe mokrenja kod bolesnika dugo su se smatrale isključivo uzrokovane povećanim volumenom prostate, odnosno BPH. Mikciometrija kao i postmikcijski rezidualni volumen urina su jednostavni i dostupni testovi koji mogu ukazivati na subvezikalnu opstrukciju zbog BPH ili strikture mokraćne cijevi, no ne mogu sa sigurnošću potvrditi ove dijagnoze. Mikciometrijskim mjerenjem dobivamo podatke o maksimalnoj i srednjoj brzini protoka, vremenu potrebnom za izmokravanje i postizanje maksimalne brzine protoka kao i o volumenu izmokrenog urina. Rezultati mikciometrije se prikazuju i grafički, krivuljom, s ciljem postavljanja što točnije dijagnoze. No, sama mikciometrija, zapravo može samo ukazivati na izražene teškoće mokrenja. Kako bismo bili sigurni radi li se o opstrukciji ili je u pitanju neurološki deficit donjeg mokraćnog sustava, posebice kontraktilnosti detruzora, potrebni su

sinkronizirani podaci o tlaku detruzora prije, odnosno tijekom mokrenja (48,49). Zbog toga je upravo urodinamika, odnosno tlačno-protočna studija, zlatni standard u obradi bolesnika s opstruktivnim i iritativnim tegobama mokrenja kojom definiramo tri osnovna stanja: neopstruktivno (nizak tlak detruzora i visoka brzina protoka) i opstruktivno mokrenje (visok tlak detruzora i niska brzina protoka) te smanjena kontraktilnost detruzora (nizak tlak detruzora i niska brzina protoka) (50). Pretraga se izvodi po završetku cistometrije, odnosno u njenom nastavku, kada se dosegne maksimalni kapacitet mjehura te bolesnik javi neodgovorni nagon na mokrenje. Postavljeni kateteri ostaju na mjestu te bolesnika instruiramo da mokri u aparat za mikciometriju kako bi se istodobno mogla analizirati brzina protoka urina i dinamika promjene tlaka detruzora. Po završetku faze mokrenja, urodinamska studija završava. U procjeni funkcije mokrenja mogu se koristiti Abrams-Griffiths i Schaferovi nomogrami koji su razvijeni unazad 30ak godina (51,52).

1.6.2. Profilometrija (tlačni profil uretre)

Donji mokraćni sustav je vrlo kompleksan i uključuje brojne anatomske i fiziološke okvire potrebne za njegovu urednu funkciju. Urodinamskim snimanjem svih faza mokrenja dobiva se uvid u moguću patologiju kojom objašnjavamo simptome bolesnika. Jedna od važnih komponenti urodinamske obrade je i snimanje tlačnog profila uretre (profilometrija). Profilometrija grafički prikazuje dinamičke promjene tlakova u svim točkama uretre, počevši od vrata mokraćnog mjehura. Mjerenje se najčešće vrši tijekom faze pohrane, iako je moguće snimiti i tlačni profil uretre tijekom mokrenja, no to se rijetko radi zbog velike mogućnosti dobivanje rezultata koji nisu realni i adekvatni. Za profilometriju se koristi troluminalni kateter kojeg specijalizirani aparat povlači iz mokraćnog mjehura standardiziranom brzinom te simultano daje podatke o vrijednostima tlaka unutar uretre.

Victor Bonney prvi je 1923. godine upotrijebio manometar za mjerenje visine tlaka potrebnog za transuretralnu instilaciju tekućine u mjehur putem katetera dok su Lapides i sur. 1960. godine objavili rad u kojem opisuju tehniku mjerenja tlakova u specifičnim segmentima uretre koristeći sistem za perfuziju priključen na manometar (53). Ubrzo je uslijedio razvoj metoda za mjerenje tlačnog profila uretre, no mnoga mjerenja su bila opterećena nedosljednošću i slabom reproducibilnošću zbog niza faktora koje je bilo potrebno osigurati kako bi se dobili realni podaci. Jedan od najvažnijih je bio i adekvatan mjerni kateter. Tek razvojem tankih višeluminalnih katetera, kojima se u istom trenutku može mjeriti tlak u mokraćnom mjehuru, tlak u uretri te unijeti tekućina, koje su primarno popularizirali Brown i Wickham, dolazi do snažnijeg prodora profilometrije u rad urologa i uroginekologa (54). Optimalan kateter bi na najmanje 10 cm udaljenosti od vrha, gdje se mjeri tlak u mokraćnom mjehuru, trebao imati multiple otvore za mjerenje tlaka kako bi se mogla obuhvatiti cijela stražnja uretra. Mjerni kateter je povezan sa signalnim pretvaračem koji pretvara analogni signal tlaka u digitalni, pogonskim sustavom za unos tekućine kroz jedan lumen te sustavom pod visokim tlakom koji ujednačenom brzinom unosi tekućinu u uretru kroz drugi lumen katetera. Najčešća brzina postavljena za unos tekućine u uretru je 2ml/s. Time se postiže ravnoteža između tlaka kojeg unesena tekućina čini u uretri te uretralne stijenke koja pritišće na mjerni kateter. Mjerni kateter se potom postavi u uređaj („puller“, eng.) koji ujednačenom brzinom, koja može varirati od 1 do 5 mm/s, izvlači kateter i time mjeri tlak u svim točkama stražnje uretre.

Kod muškaraca, tipična krivulja tlačnog profila uretre započinje porastom tlaka kada mjerni otvori na kateteru prelaze iz mokraćnog mjehura preko vrata mjehura te unutrašnjeg sfinktera. Zatim se vidi plato tlaka koji odgovara prolasku kroz prostatičnu uretru nakon čega dolazi do brzog porasta tlaka koji odgovara membranoznoj uretri, odnosno vanjskom uretralnom sfinkteru. Slijedi pad tlaka, najčešće na razinu od 10 do 20 cmH₂O.

Kako bi profilometrijski podaci bili što vjerodostojniji, potrebno je vrlo precizno postaviti cijeli sustav prije početka studije. Uređaj i mjerni kateteri moraju biti prekontrolirani prije izvođenja profilometrije, a sama profilometrija mora biti izvedena prema pravilima struke. Na ovaj način možemo biti sigurni u kvalitetu dobivenih podataka.

Dva najvažnija podatka dobivena profilometrijskim mjerenjima su duljina funkcionalne uretre (DFU) i maksimalni uretralni tlak zatvaranja (MUTZ). DFU je duljina dužine uretre koja započinje točkom u kojoj je uretralni tlak veći od intravezikalnog tlaka, a završava točkom u kojoj je uretralni tlak niži od intravezikalnog tlaka, dok je MUTZ najveća razlika uretralnog i intravezikalnog tlaka u mirovanju (55).

Nekoliko studija je pokazalo važnost preoperativnih i postoperativnih podataka o djelotvornosti mehanizma zatvaranja uretre u prevenciji postoperativne inkontinencije (56–58), u prvom redu profilometrijom dobivene vrijednosti DFU i MUTZ.

1.7. Procjena urinarne inkontinencije - upitnici, ulošci

Zadnjih tridesetak godina, značajno se povećao broj bolesnika kod kojih je karcinom prostate liječen radikalnim kirurškim zahvatom. Kao što je već navedeno, jedna od najčešćih neželjenih posljedica operacije je UI stresne etiologije koja se može javiti i do čak 87% bolesnika u ranom postoperativnom tijeku (59–62). Zbog smanjenja kvalitete života uzrokovane UI, sve više bolesnika traži pomoć od urologa. Težina same inkontinencije varira od bolesnika do bolesnika što onda zahtijeva i drugačije pristupe liječenju. Kako bi bolje i adekvatnije procijenili težinu UI, razvijene su različite metode ispitivanja, odnosno različite vrste upitnika za njezinu procjenu.

Prema dosadašnjim istraživanjima i objavljenim studijama, povijesno se često koristila metoda testnog uloška („pad test“, eng.). Ovaj test je jednostavan i neinvazivan tijekom kojega bolesnici, nakon 24 satnog korištenja, važu upotrebene uloške kako bi se ustanovila količina

nekontrolirano izmokrenog urina. Budući da je u kućnim, odnosno u ne-kliničkim uvjetima, ponekad vrlo teško dobiti točne podatke od bolesnika obzirom na njihove dnevne, poslovne i druge aktivnosti i obveze te zbog nemogućnost preciznog praćenja inkontinencije, koristi se prosjek broja promijenjenih uložaka u 24 sata kroz određeni broj dana (tjedan dana) kao pokazatelj UI (63) što je korišteno i u ovom istraživanju.

Pored testa ulošcima, odnosno broja korištenih uložaka, u zadnje se vrijeme sve više koriste i validirani upitnici za procjenu inkontinencije. Postoji nekoliko upitnika za procjenu UI nakon RP, pretpostavljajući da se radi o stresnoj UI, između kojih je najkorišteniji ICIQ – UI SF (prema eng. International Consultation on Incontinence Questionnaire - Urinary Incontinence Short Form; na hrv.: skraćeni oblik upitnika za urinarnu inkontinenciju Međunarodnog savjetovanja za kontinentnost). Ovaj upitnik je validiran na hrvatski jezik (64). Radi se o kratkom i vrlo jasnom upitniku koji se često koristi u istraživanjima, a bolesnici ga brzo i jednostavno mogu ispuniti. Njegovu upotrebu preporučuje i Europsko urološko društvo (EAU, prema eng. European Association of Urology) za praćenje bolesnika s PPI, u kojem bolesnici evaluiraju težinu i pojavnost UI te njezin utjecaj na kvalitetu života (65–69). Upitnik sadrži 3 pitanja koja se tiču frekvencije inkontinencije, subjektivne procjene količine izgubljenog urina te utjecaja na kvalitetu života. Četvrto pitanje nudi više odgovora te daje uvid o uvjetima i pojavnosti UI kod bolesnika. Dodijeljeni bodovi svakom od prva 3 pitanja se zbrajaju te daju ukupni zbroj kojim se opisuje težina UI. Četvrto pitanje nema pridodanu bodovnu skalu svojim odgovorima.

U ovom istraživanju, kako bi dobili što preciznije pokazatelje težine UI, koristili smo obje metode procjene.

1.8. Profilometrijske vrijednosti kao pokazatelji postprostatektomijske urinarne inkontinencije u dosadašnjim istraživanjima

Za urologe koji se bave kirurškim liječenjem karcinoma prostate, između ostalog, ključno je dobro poznavanje anatomije male zdjelice, a pogotovo donjeg mokraćnog sustava. Ono se stječe ne samo operativnim iskustvom, već i poznavanjem dijagnostike fizioloških, odnosno patoloških stanja donjeg mokraćnog sustava. Pored različitih metoda koje se za ovo koriste, uz urodinamska ispitivanja, vrlo su važne i slikovne metode, u prvom redu MR (70–72) koji se sve češće koristi za prikaz zapornog mehanizma uretre.

Među autorima postoje razlike u definiciji što predstavlja sfinkteričnu uretru. Prema Myers i sur. ona se odnosi na područje koje se proteže od apeksa prostate do bulbusa penisa, okružena poprečno-prugastim mišićem (72), anatomski definirana kao membranozna uretra, te je dio veće funkcionalne cjeline koja proksimalno započinje u vratu mokraćnog mjehura.

Rudy i sur. su još 1984. godine objavili istraživanje na 17 bolesnika u kojem su pre- i postoperativno analizirali stanje inkontinencije uz usporedbu s patohistološkim nalazom karcinoma prostate te duljinom funkcionalnog dijela uretre. Rezultati su pokazali pozitivnu prediktivnu vrijednost DFU na raniji (brži) oporavak kontinencije te je prema njima postoperativna granična („cut-off“, eng) vrijednost iznosila 28 mm (39). Još je nekoliko studija pokazalo da oštećenje dijela funkcionalne uretre, unutrašnjeg ili vanjskog sfinktera, inervacije ili prokrvljenosti mišića, negativno utječe na oporavak kontinentnosti (56,57).

Kleinhans i sur. su 1999. godine objavili istraživanje na 66 bolesnika kod kojih je prethodno RP te postoperativno (u prosjeku nakon 7.6 mjeseci), učinjena urodinamska obrada s ciljem otkrivanja urodinamskih promjena te identifikacije specifičnih faktora koji bi mogli utjecati na postoperativnu inkontinenciju. Kod svih bolesnika je postoperativno provedena bihevioralna terapija vježbanja mišića dna zdjelice i elektrostimulacija vanjskog uretralnog sfinktera. Postoperativna inkontinencija je analizirana testom uloška. U zaključku studije, autori

nisu mogli identificirati preoperativne prediktore UI, no naglasili su da je kod svih inkontinentnih bolesnika dokazana slabost sfinktera profilometrijski sniženim vrijednostima uretralnog tlaka zatvaranja (73).

Coakley i sur. su istraživali utjecaj preoperativne duljine membranozne uretre na UI nakon RP. Mjerenje je učinjeno endorektalnom MR-om kod 211 bolesnika, prije operativnog zahvata. Multivarijantnom analizom zaključili su da je dulja membranozna uretra prije zahvata povezana s kraćim (bržim) oporavkom kontinencije ($p = 0.02$). U njihovoj studiji, 89% bolesnika s dužinom većom od 12 mm bilo je potpuno kontinentno nakon 12 mjeseci, za razliku od 77% bolesnika s dužinom membranozne uretre kraćom od 12 mm (74).

Oefelein i sur. su 2004. godine objavili istraživanje na 60 bolesnika s ciljem procjene adekvatnih preoperativnih prediktora za oporavak kontinentnosti, uzevši u obzir kiruršku tehniku, iskustvo kirurga, duljinu prostatične uretre, dob, TURP u anamnezi te prisutnost postoperativne striktуре. Duljina prostatične uretre je preoperativno mjerena pomoću ultrazvuka, a postoperativno patohistološkom analizom prostate. Rezultati su pokazali pozitivnu prediktivnu vrijednost duljine prostatične uretre ($p = 0.05$), veličine prostate te kirurške tehnike na oporavak funkcije mokrenja (75).

Dubbelman i sur. su 2012. godine objavili važnu prospektivnu randomiziranu kontroliranu studiju na 66 bolesnika podijeljenih u dvije skupine. Prva skupina je vježbe mišića dna zdjelice izvodila uz pomoć fizioterapeuta, dok je druga skupina pratila pisane upute bez prisustva fizioterapeuta. Profilometrija je učinjena preoperativno te 26 tjedana nakon operativnog zahvata. Analizirani su podaci DFU i MUTZ. Rezultati su pokazali da MUTZ kod bolesnika koji su bili kontinentni unutar prvih 6 mjeseci, u usporedbi s bolesnicima koji su bili inkontinentni i nakon 6 mjeseci, bio značajno veći i prije i nakon operacije. Autori su zaključili da je niži preoperativni MUTZ vjerojatno najvažniji prognostički faktor za dugotrajnu PPI te da je medijan preoperativne vrijednosti od 53.1 cm H₂O granica za postizanje bržeg

postoperativnog oporavka kontinencije. Zbog svega navedenog, preoperativna profilometrija ima značajnu ulogu u savjetovanju bolesnika prije operativnog zahvata s ciljem predviđanja brzine oporavka funkcije mokrenja (33,76).

Zadnjih 10ak godina, sve se više koristi MR prije biopsije, odnosno operacije karcinoma prostate čija je upotreba dovela do boljeg razumijevanja anatomskih, ali i funkcionalnih dijelova mokraćnog sustava. Omogućeno je dodatno analiziranje membranozne uretre, dijela stražnje uretre za koji se smatra da je vrlo bitan prognostički čimbenik oporavka funkcije mokrenja nakon RP. U ranim studijama, koristio se MR jakosti 1.5 T, dok se u novijim studijama koriste podaci dobiveni uređajem jakosti 3 T. S obzirom da je i anatomske i funkcionalno, membranozna uretra dio funkcionalne uretre, važno je navesti bitnije studije ovog područja.

Kadono i sur. su 2016. godine objavili istraživanje u kojem su analizirali preoperativne faktore, uključujući podatke dobivene urođinamikom i operativne tehnike s ciljem predviđanja postoperativnog oporavka funkcije mokrenja kod 111 bolesnika. Vrijednosti MUTZ su dobivene profilometrijom prije RP, dok je duljina membranozne uretre izmjerena preoperativnim MR-om. U zaključku su naveli da preoperativni faktori nisu imali prediktivne vrijednosti za oporavak funkcije mokrenja u vremenskom periodu od 12 mjeseci, no kirurška metoda očuvanja NVS je pridonijela bržem oporavku kontinencije. S obzirom da su profilometrijski rezultati DFU i MUTZ imali bolje vrijednosti kod bolesnika s kirurški očuvanim NVS, autori su naveli da smatraju kako je upravo to mehanizam boljeg oporavka funkcije mokrenja (65). U svom daljnjem istraživanju, Kadono i sur. 2018. godine objavljuju nove rezultate analize kronoloških promjena inkontinencije i uretralne funkcije te pre- i postoperativnih anatomskih promjena. U zaključku navode da je dulji rezidualni uretralni bataljak imao pozitivan prediktivan učinak na oporavak funkcije mokrenja (77).

Mungovan i sur. 2016. godine objavljuju sistematski pregled istraživanja povezanosti preoperativne duljine membranozne uretre i oporavka funkcije mokrenja. Pretragom internetskih baza podataka (PubMed, EMBASE i Scopus) do rujna 2015. godine pronađeno je 13 studija, 1 randomizirana kontrolirana i 12 kohortnih studija, koje su odabrane za analizu prema ključnim kriterijima. Prema dobivenim podacima, autori su zaključili da je svaki milimetar preoperativne duljine membranozne uretre povezan s bržim postoperativnim oporavkom kontinencije (37).

Kao što je vidljivo iz dostupne literature, istraživanja u kojima se analiziraju potpune preoperativne profilometrijske vrijednosti u odnosu na postoperativni oporavak funkcije mokrenja, a pogotovo u ranom postoperativnom tijeku, su oskudna i ne postoje u predviđenom vremenskom obliku praćenja planiranom u ovom istraživanju.

2. HIPOTEZA

Duljina funkcionalne uretre te maksimalni uretralni tlak zatvaranja prognostički su čimbenici brzine oporavka kontinentnosti bolesnika nakon otvorene retropubične radikalne prostatektomije.

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći cilj

Opći cilj istraživanja je odrediti odnos preoperativnih profilometrijskih vrijednosti kod bolesnika s karcinomom prostate i brzine oporavka kontrole mokrenja nakon ORRP.

3.2. Specifični ciljevi

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. Procijeniti rizik za nastanak UI nakon operativnog liječenja karcinoma prostate;
2. Procijeniti utjecaj preoperativnih profilometrijskih vrijednosti na kvalitetu života bolesnika s postoperativnom UI;
3. Utvrditi odnos kroničnih bolesti, demografskih i morfoloških karakteristika bolesnika i postoperativnih komplikacija s naglaskom na UI;
4. Formirati bazu podataka specifične skupine bolesnika koja će poslužiti za buduća istraživanja postoperativnih komplikacija RP;
5. Ukoliko se pokaže uspješnom, profilometrija se može uvesti u protokol preoperativne obrade specifične skupine bolesnika kod kojih se planira RP

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u Klinici za urologiju KBC-a Zagreb na skupini od 43 bolesnika u razdoblju od 01. srpnja 2019. godine do 31. svibnja 2021. godine. Radilo se o kliničkom, prospektivnom, kohortnom istraživanju bolesnika s biopsijom dokazanim lokaliziranim karcinomom prostate kod kojih je indicirano radikalno operativno liječenje i koji su hospitalizirani u Klinici za urologiju zbog planirane ORRP. Isključeni su bolesnici kod kojih su ranije učinjeni operativni zahvati u području prostatične uretre ili zahvati koji mogu oštetiti inervaciju zdjelice, kod kojih je provedena radioterapija u području male zdjelice ili adjuvantno onkološko liječenje zbog karcinoma prostate te bolesnici kod kojih se postoperativno utvrđen T4 stadij bolesti prema nalazu patologa. Bolesnici koji su prije operacije bili inkontinentni ili su koristili uloške za inkontinenciju, odnosno čiji ICIQ zbroj bodova nakon ispunjavanja upitnika za inkontinenciju nije bio 0, također su isključeni iz istraživanja.

Prije operativnog zahvata, bolesnici su upoznati s istraživanjem, načinu na koji se izvodi te njegovim ciljevima. Svi uključeni bolesnici potpisali su informirani pristanak.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod brojem 02/21 AG, Klasa: 8.1-19/147-2.

4.2. Metode i plan istraživanja

Istraživanje se može kronološki podijeliti u 4 dijela. Prvi dio istraživanja se odnosi na preoperativnu obradu te se provodi u Centru za urodinamiku, Poliklinike za urologiju. Prikupljeni su inicijalni podaci o bolesnicima te je učinjena profilometrija. Drugi se dio istraživanja odnosi na planirano operativno liječenje te rani postoperativni tijek do vađenja urinarnog katetera. Treći dio istraživanja odnosi se na postoperativno praćenje oporavka funkcije mokrenja do zaključno 24. tjedna. Potom je slijedila statistička analiza i objava podataka čime završava četvrti i zaključni dio istraživanja.



Slika 1a i 1b. Centar za urodinamiku, Poliklinika za urologiju, KBC Zagreb i uređaj za urodinamiku

4.2.1. Preoperativno vrijeme istraživanja

4.2.1.1. Osnovni klinički i anamnestički podaci o bolesnicima

Prikupljeni su osnovni podaci o kontinentnosti, dobi, tjelesnoj visini, težini, ITT, kroničnim bolestima i redovitoj terapiji bolesnika.

4.2.1.2. ICIQ i test uložka

Bolesniku je predan i objašnjen međunarodni validirani upitnik ICIQ-UI SF kojeg je bolesnik ispunio. ICIQ-UI SF je jednostavan i jasan upitnik za procjenu UI nakon RP, a uključuje subjektivnu evaluaciju UI, utjecaj inkontinencije na kvalitetu života te pojašnjava uzorak pojavnosti inkontinencije tijekom dana i noći. Prvo pitanje se odnosi na frekvenciju inkontinencije i glasi "Koliko često Vam bježi mokraća?" te nudi 6 mogućih odgovora kojima su pridodane brojeve vrijednosti; "nikada" (0), "otprilike jednom tjedno ili rjeđe" (1), "dvaput ili triput tjedno" (2), "otprilike jednom dnevno" (3), "više puta dnevno" (4), "stalno" (5). Drugo pitanje se odnosi na količinu nekontrolirano izmokrenog urina te glasi "Koliko urina prema Vašem mišljenju Vam uobičajeno pobjegne?". Odgovorima su također pridodane brojčane vrijednosti i to za; "ništa" (0), "mala količina" (2), "umjerena količina" (4), "velika količina" (6). Trećim pitanjem se želi dobiti uvid u kvalitetu života bolesnika s inkontinencijom i ono glasi "Ukupno gledano, koliko značajno bježanje mokraće (urinarna inkontinencija) utječe na Vaš svakodnevni život?". Bolesnici odabiru broj između 0 (nimalo) te 10 (značajno). Prva tri pitanja potom daju ukupni zbroj (0 – 21). Što je viši ukupni ICIQ zbroj bodova, to je veća težina UI. Četvrto pitanje glasi "Kada dolazi do nevoljnog bježanja mokraće?". Ponuđeno je 8 odgovora čije dodijeljene brojeve vrijednosti ne ulaze u završni zbroj za prikaz težine inkontinencije, već opisuju situacije u kojima se inkontinencija događa. Ponuđeni odgovori su "nikada – urin mi ne bježi" (1), "prije nego stignem do toaleta" (2), "kada se nakašljem ili kihnem" (3), "dok spavam" (4), "za vrijeme fizičke aktivnosti/za vrijeme vježbanja" (5),

“nakon završetka mokrenja kada sam već odjeven” (6), “mokraća bježi bez očitog razloga” (7) i “mokraća stalno bježi” (8). Također, dodatno se postavi pitanje o eventualnom korištenju uložaka za inkontinenciju.

4.2.1.3. Profilometrija

Prije profilometrije, učinili smo brzu pretragu urina (testiranje testnom trakicom). Analizirao se srednji mlaz urina u sterilnoj posudici pomoću testne trake. Nakon utvrđivanja negativnog nalaza akutne urinarne infekcije, pristupljeno je profilometriji.

Bolesniku su detaljno objašnjene metode sudjelovanja, pretrage te praćenja uz potpisan informativni pristanak.

Profilometriju smo izveli prema smjernicama ICS-a za dobru urodinamsku praksu (78) na uređaju *Nexam Pro Urodynamics System, Laborie Medical Technologies Corp, Portsmouth, SAD*. Uređaj se redovito kontrolira te kalibrira radi sigurnosti dobivenih podataka od strane ovlaštenog serviser.

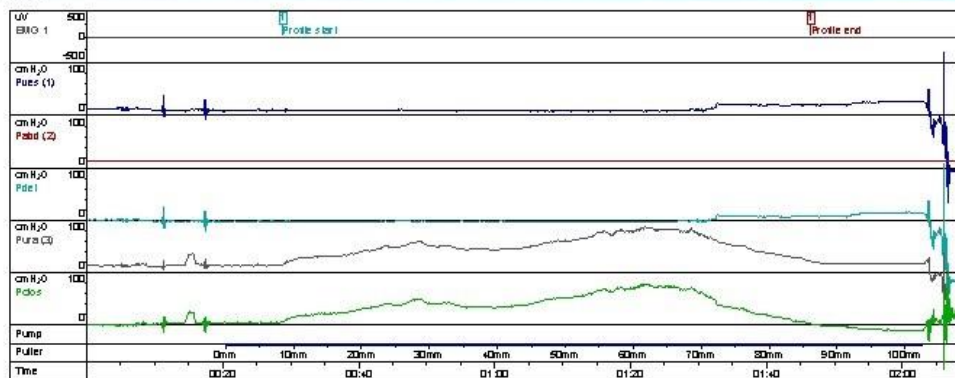
Koristio se vodom instilirani sustav mjernih katetera i pretvarača. Pretvarači su postavljeni u visinu stidne kosti bolesnika, što je anatomske orijentir za položaj mokraćnog mjehura. Pretraga je izvedena u polusjedećem položaju bolesnika s abduciranim i flektiranim nogama. Prvo se jodnim pripravkom steriliziralo vanjsko ušće uretre. Bolesnika se dodatno instruiralo da se opusti kako bi se lakše, atraumatski, uveo mjerni troluminalni kateter 8-F koji se stabilizirao postavljanjem na "puller" (prema eng., ova terminologija je uvriježena u kliničkoj praksi zbog nepostojanja primjerene inačice u hrvatskom jeziku, ponekad se koristi riječ potezač). Na jedan ulaz katetera postavljen je dovod sterilne fiziološke tekućine s pogonskim sustavom. Vezikalni priključak je postavljen na signalni pretvarač predviđen za mjerenje tlaka u mjehuru. Uretralni, profilometrijski, priključak je postavljen na signalni pretvarač predviđen za mjerenje uretralnog tlaka na koji je dodatno priključen spremnik fiziološke tekućine pod tlakom. Brzina protoka je namještena na 2 ml/min. Na taj se način postiže tlak prema uretralnoj stijenci koja pritišće kateter. Špricom napunjenom fiziološkom otopinom i priključenom na signalni pretvarač, isprane su provodne linije kako bi se uklonili eventualno preostali mjehurići zraka iz sustava. Tlakovi se, otvaranjem vodova signalnog

pretvarača, izjednače s atmosferskim tlakom koji postaje osnova za mjerenje. Potom se sustav ponovno zatvori za utjecaj vanjskog tlaka čime smo dobili početni tlak u mjehuru pri minimalnoj napunjenosti, u mirovanju. Računalni sustav se pokrene zbog izvođenja i snimanja studije. Bolesnik je instruiran da zakašlje zbog kontrole postavljenog sustava tlakova, provjere su priključene komponente te računalni sustav. Kada smo utvrdili da je sve uredno namješteno, započeli smo s izvođenjem profilometrije. Potom, elektronski „puller“ standardiziranom brzinom od 60 mm/min započinje izvlačiti mjerni kateter. Prelaskom otvora na mjernom kateteru preko vrata mjehura, odnosno unutrašnjeg uretralnog sfinktera, dolazi do prikaza povišenja tlaka u liniji za uretralni tlak, dok otvor za mjerenje vezikalnog tlaka služi kao kontrola. Točka u kojoj je tlak u uretri prvi put veći od tlaka u mjehuru, početna je točka DFU. Daljnjim kontinuiranim izvlačenjem mjernog katetera, simultano se mjeri i snima tlak u uretri i tlak u mjehuru te se grafički prikazuju na monitoru računala. Nakon platoa visine tlaka u prostatičnoj uretri, najčešće dolazi do naglog povišenja tlaka što označava membranozni dio uretre, odnosno vanjski uretralni sfinkter. Točka u kojoj se tlak u mjehuru i uretri ponovno izjednače, označava završnu točku DFU. Time se profilometrijsko mjerenje završava. Najveća razlika tlakova u mjehuru i uretri, u bilo kojoj točki mjerenja, naziva se MUTZ. Na ovaj način, direktnom metodom dobivamo podatke o DFU i MUTZ. Studija završava nakon potpunog izvlačenja mjernog katetera iz uretre.

Urethral pressure profile

Patient name:		Investigation date:	06.07.2020
Gender:	Male	Investigation nr:	01
Date of birth:	09.09.1965	Hospital:	KBC Zagreb, Klinika za urolo
Investigation age:	54	Investigator:	dr Bakula
Patient number:	-	Referred by:	-

Graph

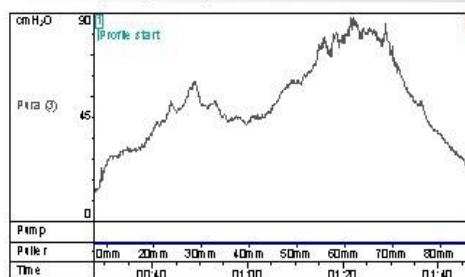


Urethral pressure profile Results

Puller speed 60 mm/min
Bladder filling 0 ml

Profile results

Profile 1 (Rest profile)



Resting bladder pressure 14 cmH₂O
MUCP 80 cmH₂O
MUP 88 cmH₂O
Functional profile length 78 mm

Rest profiles according to Dr. Eberhard

Rest profile	1	
Profile length	77,7	mm
Functional profile length	77,7	mm
Prostatic length	52,8	mm
Prostatic length %	68,0	%
Resting bladder pressure	14	cmH ₂ O
Pura.clos at 30%	41	cmH ₂ O
MUCP	80	cmH ₂ O
Pura.clos at 70%	75	cmH ₂ O

Slika 3. Nalaz profilometrije s prikazom rezultata

4.2.2. Radikalna prostatektomija i rani postoperativni tijek

Operativni zahvat je izveden prema ranije opisanom postupku. U postoperativnom tijeku, pratilo se stanje bolesnika zbog eventualnih kirurških komplikacija koje bi mogle djelovati na rezultate istraživanja. Također, prikupljeni su podaci patohistološke analize izvađenog tkiva.

4.2.3. Postoperativno praćenje

Bolesniku je ponovno uručen ICIQ-UI SF upitnik. Vrijeme ispunjavanja upitnika određeno je vremenom proteklom od operativnog zahvata (dva, osam, šesnaest te dvadeset i četiri tjedna po učinjenom zahvatu). Također, u navedenim vremenskim intervalima prikupljeni su podaci o broju korištenih uložaka tijekom dana kod bolesnika koji su imali inkontinenciju.

4.2.4. Statistička analiza

Statistička obrada i analiza podataka provedena je programom STATISTICA 6.1 StatSoft inc., Tulsa, Oklahoma, SAD. Za određivanje potrebne veličine uzorka (broja bolesnika) korišten je programski modul Power Analysis - Sample Size Calculation. Demografski podaci o pacijentu i profilometrijski podaci opisani su deskriptivnom statistikom (numerički podaci) i frekvencijskim tablicama (opisni podaci). Učestalost odgovora na pojedina pitanja iz ICIQ – UI SF upitnika opisana je frekvencijskim tablicama, a pridruženi bodovi deskriptivnom statistikom. Za dokazivanje hipoteze i specifičnih ciljeva istraživanja na osnovu numeričkih parametara korišteni su Spearman-ov koeficijent rang korelacije, regresijska analiza, analiza kovarijance (ANCOVA) i Fisher LSD test u okviru analize varijance, a na osnovu opisnih parametara korišteni su hi-kvadrat test, analiza varijance (ANOVA), Fisher LSD test u okviru analize varijance i t-test za nezavisne uzorke. Rezultati dobiveni statističkom

obradom prikazani su grafički i tablično. Statističko testiranje provedeno je na razini značajnosti od 95% ($\alpha = 0,05$).

5. REZULTATI

Opći cilj istraživanja i hipoteza obuhvaćaju sljedeće varijable:

- Nezavisne varijable: profilometrijski podaci; DFU i MUTZ
- Zavisne varijable: oporavak (izražen u bodovima) i brzina oporavka (u mjesecima) kontrole mokrenja te kvaliteta života bolesnika (izražena u bodovima).

5.1. Određivanje potrebna veličine uzorka (broja bolesnika)

Veličina uzorka je određena uz pretpostavke da će se statističko testiranje provesti na razini značajnosti 95% ($\alpha = 0,05$), da je snaga testa 90% (Power Goal = 0,90) te da očekivane vrijednosti koeficijenata rang korelacije (Rho), kao pokazatelja povezanosti nezavisnih varijabli i zavisnih varijable, iznose 0,5 i više.

Tablica 1. Određivanje veličine uzorka kod primjene korelacije i t-testa

Statistički parametar	Vrijednost
Očekivana korelacija (Rho)	0,50
Pogreška I vrste (α)	0,05
Snaga testa	0,90
Potrebna veličina uzorka (N)	37

Istraživanje se provelo na skupini od 43 bolesnika što je više od potrebnog najmanjeg uzorka od 37 bolesnika.

5.2. Osnovni klinički i anamnestički podaci o bolesnicima, profilometrija i preoperativne vrijednosti ostalih mjerenih parametara

Tablica 2. Deskriptivna statistika numeričkih parametara

Parametar	Prosjek	Medijan	Raspon	SD
Dob [godine]	65,6	66,0	49 – 78	6,08
Visina [cm]	177,0	178,0	163 – 190	5,68
Težina [kg]	88,3	85,0	64 – 130	13,95
ITT [kg/m ²]	28,2	27,5	21,4 – 41,0	4,16
DFU [mm]	68,4	69,0	28 - 94	14,67
MUTZ [cmH ₂ O]	81,6	76,0	16 - 223	37,05
PSA [ng/mL]	9,0	6,8	3,4 – 29,4	5,79

Deskriptivna statistika uključuje izračun osnovnih statističkih mjera: prosječna vrijednost, medijalna vrijednost, raspon i standardna devijacija.

Od 43 bolesnika, njih 18 (41,9%) je uzimalo jedan ili dva lijeka, a njih 11 (25,6%) je uzimalo više od tri lijeka. Od kroničnih bolesti najviše je zastupljena HA koju je imao 21 bolesnik (48,8%).

Tablica 3. Učestalost vrijednosti inicijalnog GS i ISUP grupe

Vrijednosti		Inicijalni GS	Inicijalna ISUP grupa
1	3+3=6	13 (30,2 %)	13 (30,2 %)
2	3+4=7	19 (44,2 %)	19 (44,2 %)
3	4+3=7	9 (20,9 %)	9 (20,9 %)
4	3+5=8	1 (2,3 %)	2 (4,7 %)
	4+4=8	1 (2,3 %)	

5.3. ICIQ - UI SF upitnik i test uložaka

Tablica 4a. Učestalost odgovora na prva tri pitanja iz ICIQ - UI SF upitnika

Odgovori	2. tjedan		8. tjedan		16. tjedan		24. tjedan	
1. pitanje	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
0	0	0,0	1	2,3	8	18,6	16	37,2
1	3	7,0	7	16,3	13	30,2	8	18,6
2	7	16,3	14	32,6	8	18,6	8	18,6
3	12	27,9	12	27,9	8	18,6	7	16,3
4	21	48,8	9	20,9	6	14,0	4	9,3
2. pitanje	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
0	0	0,0	1	2,3	8	18,6	16	37,2
2	14	32,6	26	60,5	27	62,8	24	55,8
4	25	58,1	15	34,9	7	16,3	3	7,0
6	4	9,3	1	2,3	1	2,3	0	0,0
3. pitanje	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
0	0	0,0	2	4,7	9	20,9	20	46,5
1	1	2,3	5	11,6	6	14,0	4	9,3
2	5	11,6	4	9,3	8	18,6	10	23,3
3	2	4,7	3	7,0	4	9,3	3	7,0
4	6	14,0	8	18,6	7	16,3	2	4,7
5	11	25,6	8	18,6	5	11,6	3	7,0
6	8	18,6	6	14,0	2	4,7	1	2,3
7	5	11,6	5	11,6	1	2,3	0	0,0
8	5	11,6	2	4,7	1	2,3	0	0,0
9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
10	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tablica 4b. Učestalost odgovora na četvrto pitanje iz ICIQ – UI SF upitnika

	2. tjedan		8. tjedan			16. tjedan			24. tjedan		
Odgovori	Broj	%	Odgovori	Broj	%	Odgovori	Broj	%	Odgovori	Broj	%
3	12	27,9	1	1	2,3	1	8	18,6	1	15	34,9
3,4	2	4,7	2	1	2,3	2,3	1	2,3	3	3	7,0
3,5	6	14,0	3	13	30,2	3	6	14,0	3,5	2	4,7
3,7	1	2,3	3,4	2	4,7	3,5	2	4,7	5	15	34,9
4,5	1	2,3	3,5	3	7,0	4	1	2,3	5,3	1	2,3
5	12	27,9	4,5	1	2,3	5	18	41,9	6	1	2,3
3,5,7	1	2,3	5	15	34,9	5,4	1	2,3	2,3,5	5	11,6
3,4,5	2	4,7	3,5,7	1	2,3	5,4,3	1	2,3	3,5,6	1	2,3
5,4,3	1	2,3	3,4,5	1	2,3	3,5,6	1	2,3			
2,3,5,7	1	2,3	5,4,3	3	7,0	2,3,5	4	9,3			
3,5,6	1	2,3	3,5,6	1	2,3						
3,4,5,6	1	2,3	2,3,4,5	1	2,3						
2,3,4,5	1	2,3									

Tablica 5. Deskriptivna statistika zbroja odgovara na prva tri pitanja iz ICIQ – UI SF upitnika i broja uložaka

	2.tjedan		8.tjedan		16.tjedan		24.tjedan	
	ICIQ zbroj	Broj uložaka	ICIQ zbroj	Broj uložaka	ICIQ zbroj	Broj uložaka	ICIQ zbroj	Broj uložaka
Prosjek	11,8	3,1	9,4	2,2	6,5	1,3	4,3	1
Medijan	12	3	9	2	6	1	4	1
Raspon	4 – 18	1 – 8	0 – 17	0 – 8	0 - 18	0 - 4	0 - 13	0 - 3
SD	3,6	1,4	4,1	1,5	4,6	1,2	4,1	1,1

5.4. Postoperativne vrijednosti mjerenih parametara

Tablica 6a. Učestalost vrijednosti GS i ISUP grupe

Vrijednosti		GS	ISUP grupa
1	3+3=6	3 (7 %)	3 (7,0 %)
2	3+4=7	24 (55,8 %)	24 (55,8 %)
3	4+3=7	11 (25,6 %)	11 (25,6 %)
4	4+4=8	3 (7,0 %)	3 (7,0 %)
5	4+5=9	2 (4,7 %)	2 (4,7 %)

Tablica 6b. Učestalost vrijednosti PHD - T, PHD - N i PHD - R+

PHD - T		PHD - N		PHD - R+	
2	24 (55,8 %)	Neg.	41 (95,3 %)	Neg.	28 (65,1 %)
3a	14 (32,6 %)	Poz.	2 (4,7 %)	Poz.	15 (34,9 %)
3b	5 (11,6 %)				

Tablica 6c. Učestalost vrijednosti i deskriptivna statistika za Charlsonov indeks komorbiditeta (CCI)

CCI	
0	1 (2,3 %)
1	4 (9,3 %)
2	16 (37,2 %)
3	17 (39,5 %)
4	4 (9,3 %)
5	1 (2,3 %)
Prosjek	2,5
Medijan	3,0
Raspon	0 - 5
SD	0,96

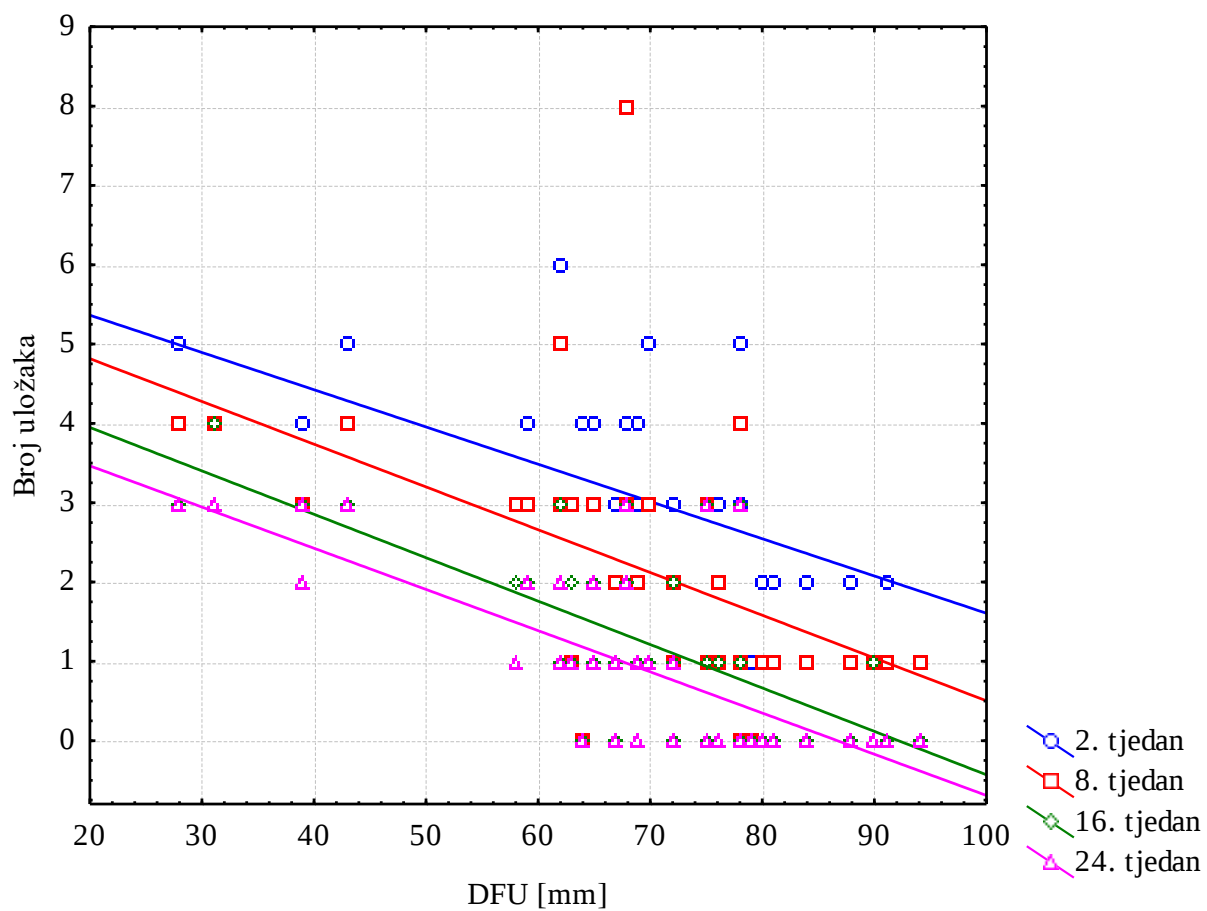
Prema CCI zbroju, bolesnici se kategoriziraju u 3 skupine rizika; niskog (1 – 2), umjerenog (3 – 4) i visokog (≥ 5). Bolesnici bez pridruženih komorbiditeta imaju CCI zbroj 0.

5.5. Provjera hipoteze i općeg cilja istraživanja

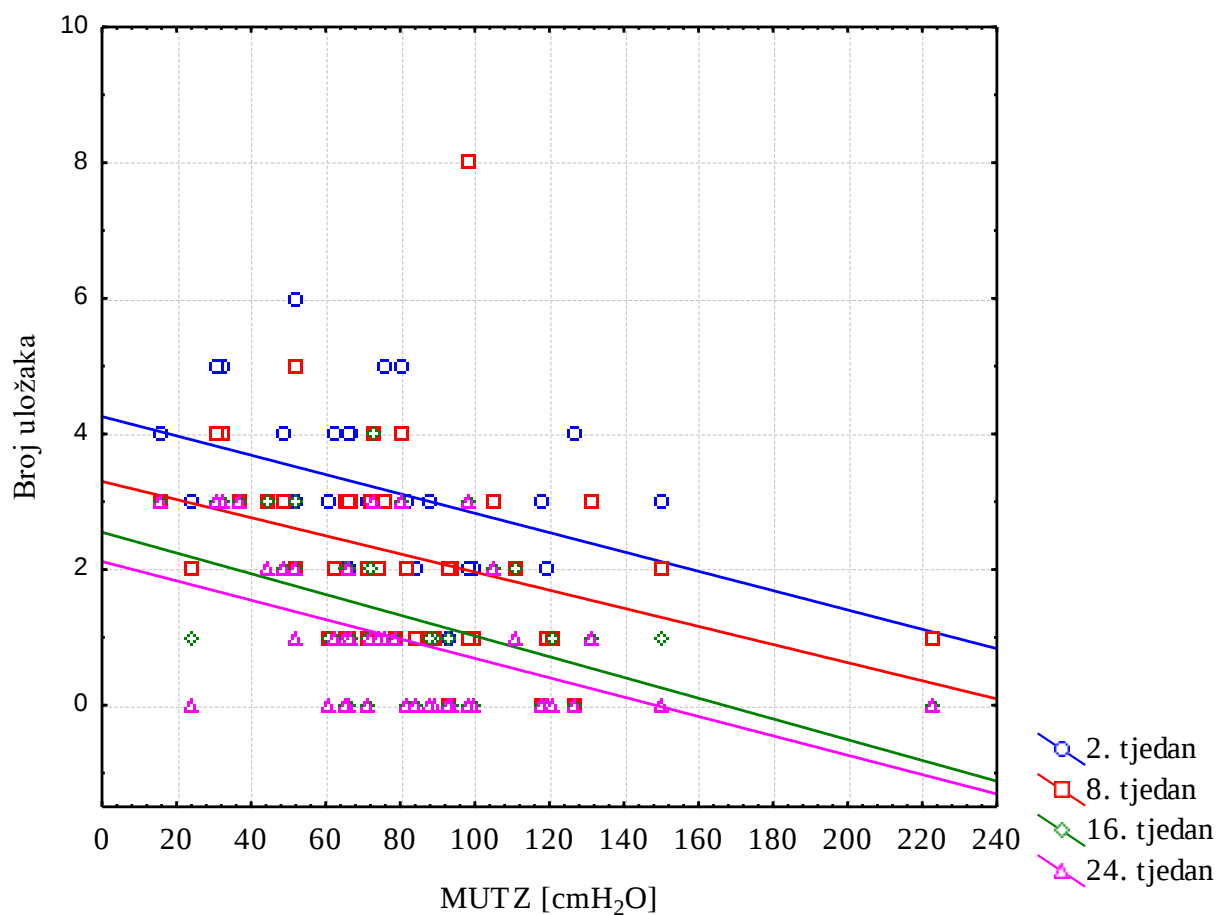
Hipoteza: Duljina funkcionalne uretre te maksimalni uretralni tlak zatvaranja prognostički su čimbenici brzine oporavka kontinentnosti bolesnika nakon otvorene retropubične radikalne prostatektomije.

Tablica 7. Koeficijenti korelacije (r) i pripadajuće p vrijednosti povezanosti DFU i broja uložaka te MUTZ i broja uložaka po tjednima praćenja

Broj uložaka	DFU [mm] r (p vrijednost)	MUTZ [cmH₂O] r (p-vrijednost)
2. tjedan	-0,482 (p=0,001)	-0,370 (p=0,015)
8. tjedan	-0,526 (p<0,001)	-0,329 (p=0,031)
16. tjedan	-0,689 (p<0,001)	-0,486 (p=0,001)
24 tjedan	-0,672 (p<0,001)	-0,467 (p=0,002)



Slika 4. Korelacija između DFU i broja uložaka po tjednima praćenja



Slika 5. Korelacija između MUTZ i broja uložaka po tjednima praćenja

Korelacija i linearna regresija pokazuju da postoji statistički značajna negativna povezanost između DFU i broja uložaka te MUTZ i broja uložaka u svim tjednima praćenja ($p < 0,05$).

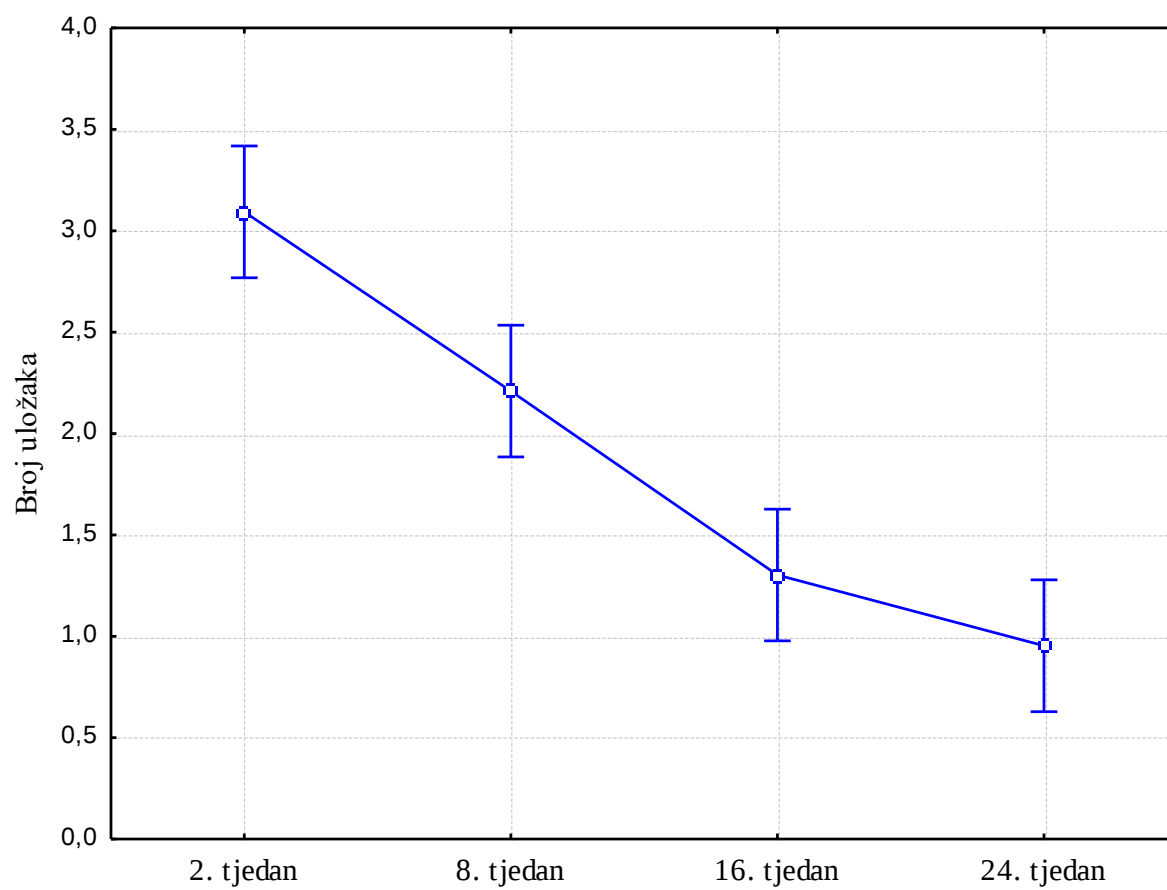
Tablica 8a. Testiranje statističkih razlika između regresijskih pravaca DFU i broja uložaka te MUTZ i broja uložaka u svim tjednima promatranja pomoću analize kovarijance (ANCOVA)

ANCOVA za Broj uložaka					
	SS	df	MS	F	p
DFU [mm]	97,308	1	97,308	83,588	<0,001
Tjedni praćenja	119,180	3	39,727	34,125	<0,001
Statistička pogreška	194,413	167	1,164		
MUTZ [cmH ₂ O]	47,172	1	47,172	32,213	<0,001
Tjedni praćenja	119,180	3	39,727	27,129	<0,001
Statistička pogreška	244,549	167	1,464		

SS = suma kvadrata odstupanja, df = stupnjevi slobode, MS = prosječno odstupanje,
F = F vrijednost, p = p vrijednost

Tablica 8b. Fisher LSD test u okviru analize kovarijance za broj uložaka

Vrijeme praćenja	DFU p vrijednosti	MUTZ p vrijednosti
2. tjedan vs 8. tjedan	<0,001	<0,001
2. tjedan vs 16. tjedan	<0,001	<0,001
2. tjedan vs 24. tjedan	<0,001	<0,001
8. tjedan vs 16. tjedan	<0,001	<0,001
8. tjedan vs 24. tjedan	<0,001	<0,001
16. tjedan vs 24. tjedan	0,136	0,183



Slika 6. Pad broja korištenih uložaka radi inkontinencije od 2. tjedna do 24. tjedna

Tablica 9. Granične („cut-off“) vrijednosti DFU i MUTZ da broj uložaka bude 0 ili 1 po tjednima praćenja te postotak bolesnika koji to zadovoljavaju

Tjedan	DFU mm (% bolesnika)	MUTZ cmH₂O (% bolesnika)	Broj uložaka Prosjek (95% interval pouzdanosti)
2	130 (0%)	300 (0%)	0 (0 – 2)
	110 (0%)	220 (0%)	1 (0-2)
8	110 (0%)	240 (0%)	0 (0 – 1)
	90 (1%)	180 (0%)	1 (0 – 2)
16	90 (1%)	170 (0%)	0 (0 – 1)
	75 (37%)	100 (23%)	1 (1 – 1)
24	85 (1%)	150 (1%)	0 (0 – 0)
	65 (72%)	80 (47%)	1 (1 – 1)

5.6. Provjera specifičnih ciljeva istraživanja

5.6.1. Procjena rizika za nastanak UI nakon operativnog liječenja karcinoma prostate

Za trajnu UI nakon operativnog liječenja karcinoma prostate korišten je kriterij da je broj uložaka nakon 24. tjedna veći od jedan. Kriterij je postavljen na osnovi pretpostavke da jedan korišteni uložak znači kontinentnost bolesnika.

Tablica 10. Vrijednosti promatranih parametara za koje će broj uložaka nakon 24. tjedna biti veći od jedan

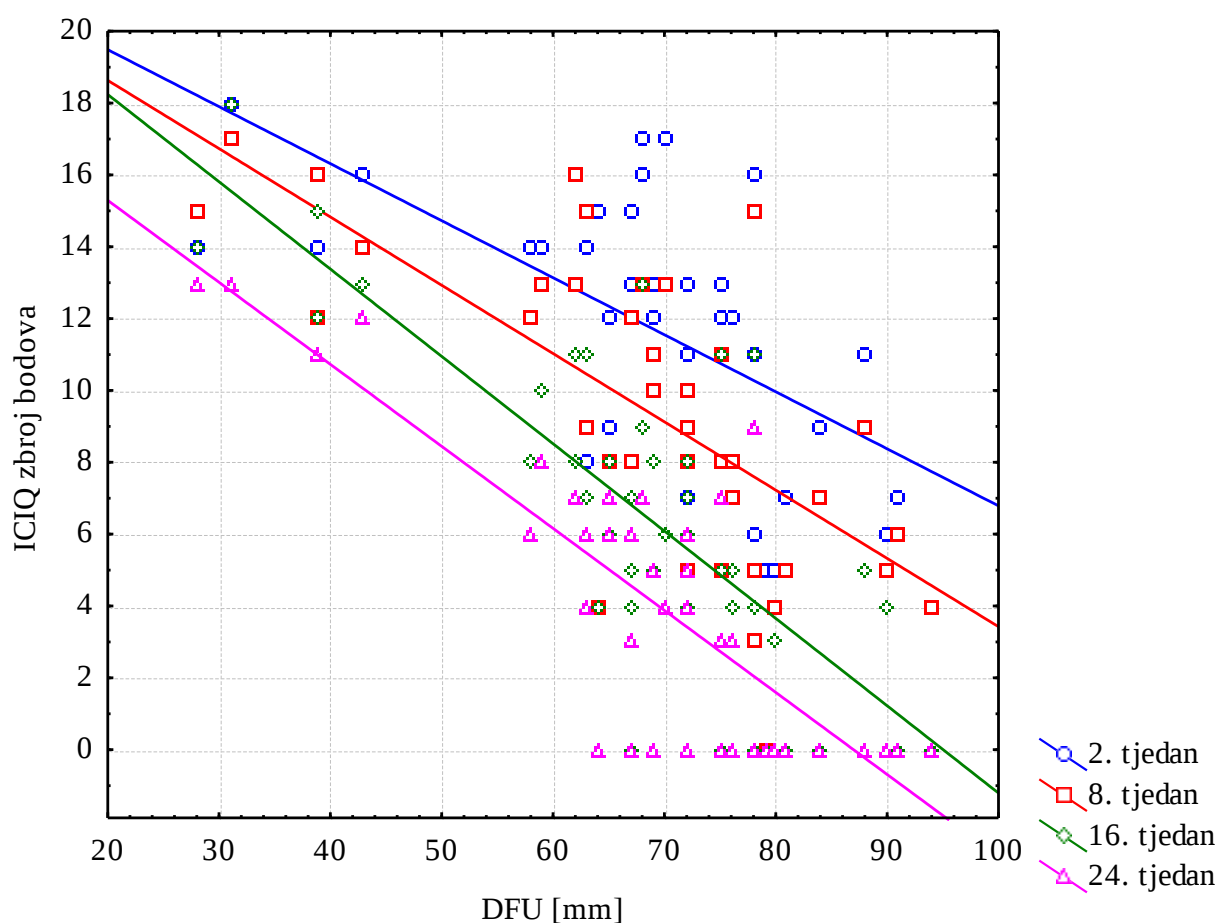
Parametar	Vrijednost
Dob	>55
ITT	>24
DFU	< 79
MUTZ	< 106

Za broj lijekova, HA, PSA, ISUP grupu, PHD - T, PHD - N, PHD – R+ i CCI se pokazalo da nemaju utjecaj na nastanak trajne UI nakon operativnog liječenja karcinoma prostate.

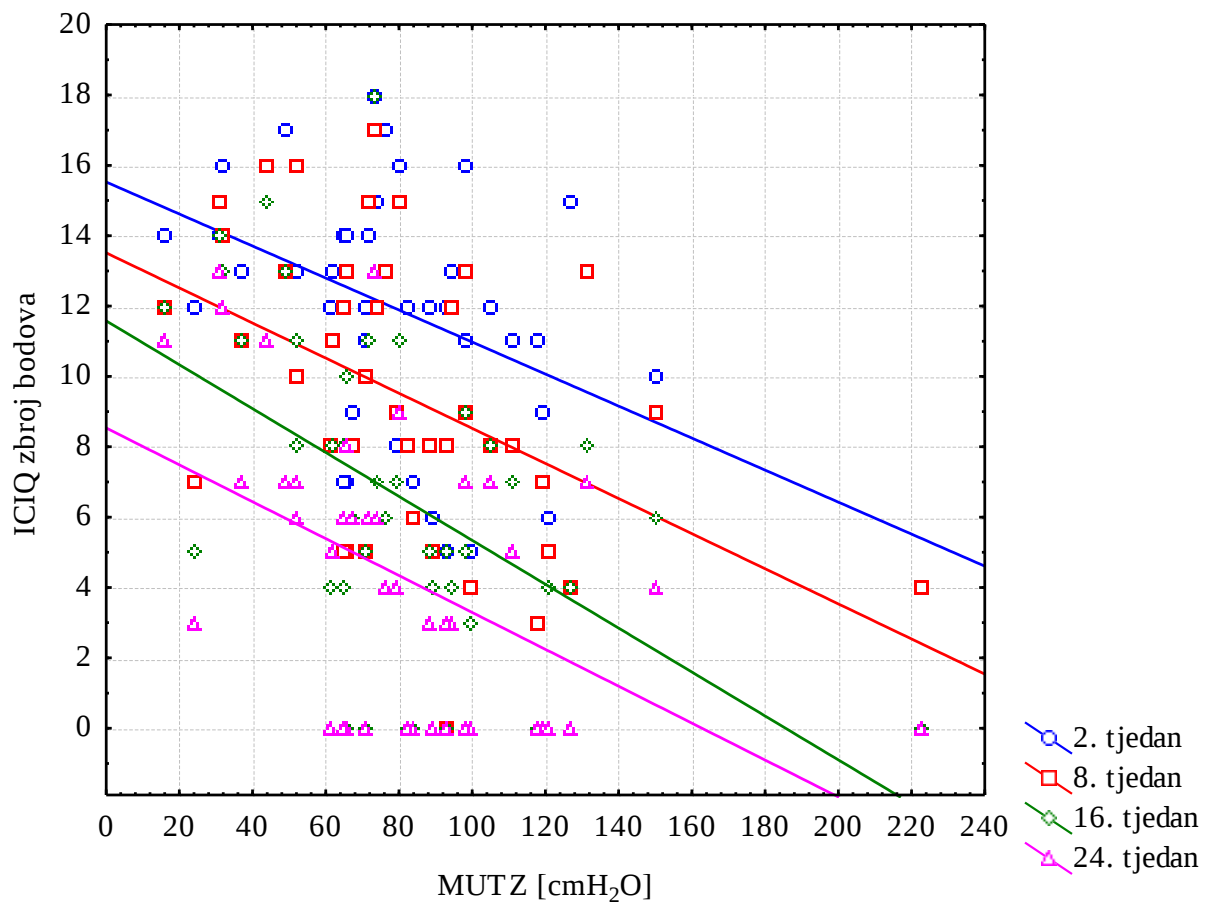
5.6.2. Procjena utjecaja preoperativnih profilometrijskih vrijednosti na kvalitetu života bolesnika s postoperativnom UI

Tablica 11. Koeficijenti korelacije (r) i pripadajuće p vrijednosti povezanosti DFU i ICIQ zbroja bodova te MUTZ i ICIQ zbroja bodova po tjednima praćenja

ICIQ zbroj bodova	DFU [mm] r (p vrijednost)	MUTZ [cmH ₂ O] r (p vrijednost)
2. tjedan	-0,638 (p<0,001)	-0,462 (p=0,002)
8. tjedan	-0,679 (p<0,001)	-0,450 (p=0,002)
16. tjedan	-0,776 (p<0,001)	-0,503 (p=0,001)
24. tjedan	-0,821 (p<0,001)	-0,477 (p=0,001)



Slika 7. Korelacija između DFU i ICIQ zbroja bodova po tjednima praćenja



Slika 8. Korelacija između MUTZ i ICIQ zbroja bodova po tjednima praćenja

Korelacija i linearna regresija pokazuju da postoji statistički značajna negativna povezanost između DFU i ICIQ zbroja bodova te MUTZ i ICIQ zbroja bodova u svim tjednima praćenja ($p < 0,05$).

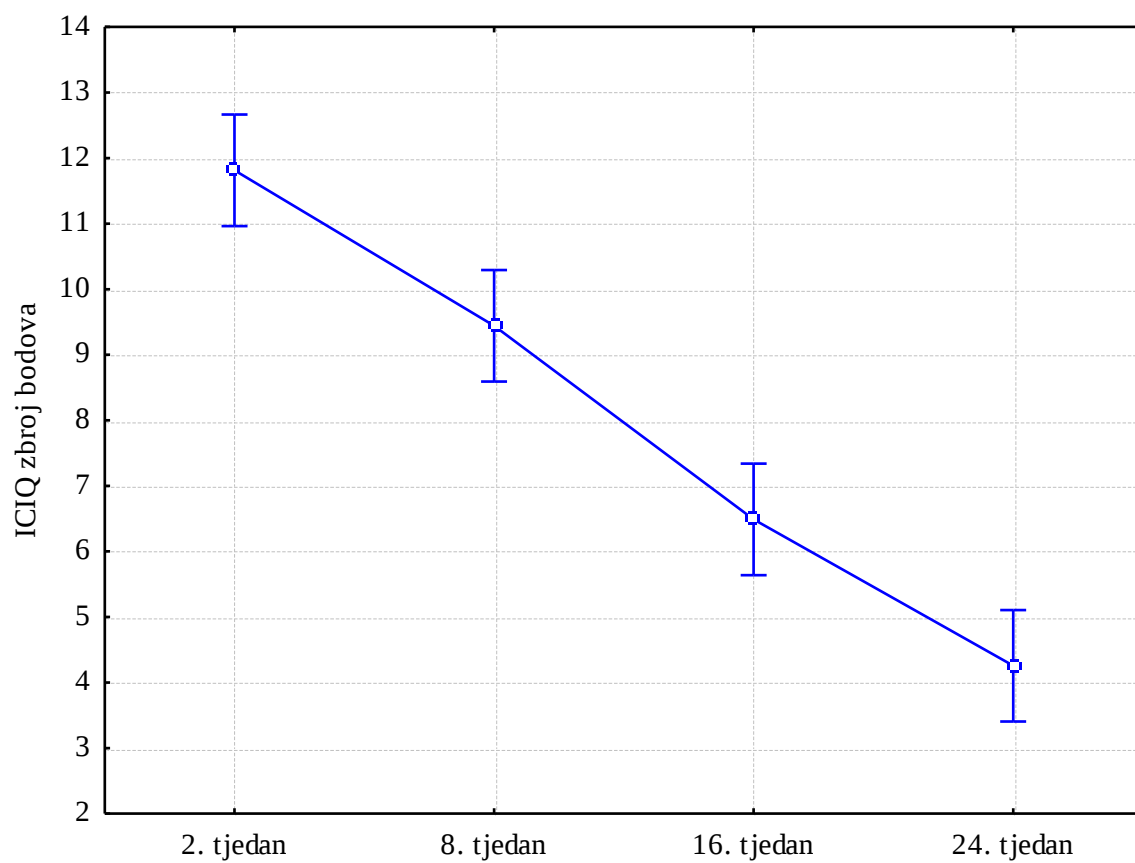
Tablica 12a. Testiranje statističkih razlika između regresijskih pravaca DFU i ICIQ zbroja bodova te MUTZ i ICIQ zbroja bodova u svim tjednima praćenja pomoću analize kovarijance (ANCOVA)

ANCOVA za Zbroj (1-2-3)					
	SS	df	MS	F	p
DFU [mm]	1519,598	1	1519,598	190,456	<0,001
Tjedni praćenja	1415,953	3	471,984	59,155	<0,001
Statistička pogreška	1332,449	167	7,979		
MUTZ [cmH ₂ O]	636,979	1	636,979	48,024	<0,001
Tjedni praćenja	1415,953	3	471,984	35,584	<0,001
Statistička pogreška	2215,068	167	13,264		

SS = suma kvadrata odstupanja, df = stupnjevi slobode, MS = prosječno odstupanje, F = F vrijednost, p = p vrijednost

Tablica 12b. Fisher LSD test u okviru analize kovarijance za ICIQ zbroj bodova

Vrijeme praćenja	DFU p vrijednosti	MUTZ p vrijednosti
2. tjedan vs 8. tjedan	<0,001	<0,001
2. tjedan vs 16. tjedan	<0,001	<0,001
2. tjedan vs 24. tjedan	<0,001	<0,001
8. tjedan vs 16. tjedan	<0,001	<0,001
8. tjedan vs 24. tjedan	<0,001	<0,001
16. tjedan vs 24. tjedan	<0,001	0,005

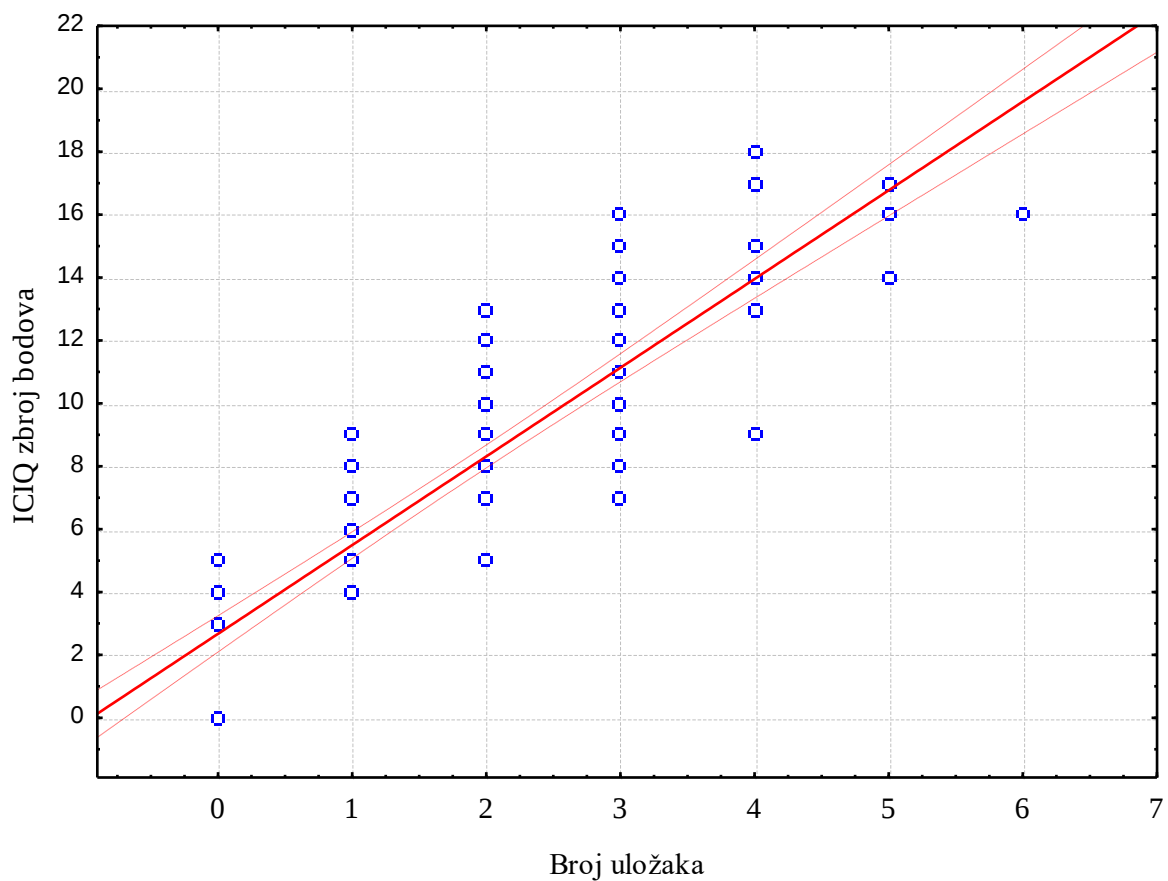


Slika 9. Poboljšanje kvalitete života od 2. tjedna do 24. tjedna na osnovi smanjenja ICIQ zbroja bodova

Tablica 13. Korelacija između broja uložaka i ICIQ zbroja bodova po tjednima praćenja

ICIQ zbroj bodova	Broj uložaka			
	2. tjedan	8. tjedan	16. tjedan	24. tjedan
2. tjedan	0,763 (p<0,001)	0,658 (p<0,001)	0,675 (p<0,001)	0,655 (p<0,001)
8. tjedan	0,638 (p<0,001)	0,782 (p<0,001)	0,792 (p<0,001)	0,752 (p<0,001)
16. tjedan	0,555 (p<0,001)	0,705 (p<0,001)	0,919 (p<0,001)	0,860 (p<0,001)
24. tjedan	0,597 (p<0,001)	0,744 (p<0,001)	0,900 (p<0,001)	0,910 (p<0,001)

Tablica 13 pokazuje da postoji statistički značajna pozitivna korelacija između broja uložaka i ICIQ zbroja bodova u svim tjednima praćenja, odnosno što je broj uložaka veći to je ICIQ zbroj bodova viši u svim tjednima promatranja ($p < 0,001$).



Slika 10. Povezanost broja uložaka i ICIQ zbroja bodova kroz sve tjedne promatranja (crtkane linije su granice 95% intervala pouzdanosti oko pravca regresije)

Tablica 14. Vrijednost ICIQ zbroja bodova kada je broj uložaka jednak nula i broj uložaka jednak jedan po tjednima promatranja i kroz sve tjedne promatranja

Tjedan	Broj uložaka	ICIQ zbroj bodova
2.	0	6
	1	8
8.	0	5
	1	7
16.	0	2
	1	5
24.	0	1
	1	4
Svi tjedni	0	2 - 3
	1	5 - 6

Iz grafikona na slici 10 se može očitati da su, za broj uložaka nula, granice 95% intervala pouzdanosti ICIQ zbroja bodova od 2 do 3, a za broj uložaka jedan, granice 95% intervala pouzdanosti ICIQ zbroja bodova od 5 do 6. Na osnovu toga se može zaključiti da ICIQ zbroj bodova između 2 i 6 govori u prilog kontinuitnosti bolesnika nakon 24. tjedna.

Analiza odgovora na četvrto pitanje iz upitnika

Iz tablice 4b je vidljivo da postoji puno kombinacija odgovora na četvrto pitanje. Učestalost većine tih kombinacija je mala što je nepovoljno za statističku analizu pa je analizirana učestalost ponuđenih odgovora koji se pojavljuju samostalno ili u kombinaciji s drugim odgovorima.

Tablica 15. Učestalost odgovora na 4. pitanje iz upitnika koji sadrže ponuđene odgovore od 1 do 8 samostalno ili u kombinaciji sa drugim ponuđenim odgovorima

Odgovori na 4. pitanje	2. tjedan	8. tjedan	16. tjedan	24. tjedan
1	0 (0%)	1 (2,3%)	8 (18,6%)	15 (34,9%)
2	2 (4,7%)	2 (4,7%)	5 (11,6%)	5 (11,6%)
3	29 (67,4%)	25 (58,1%)	15 (34,9%)	12 (27,9%)
4	8 (18,6%)	8 (18,6%)	3 (7,0%)	0 (0%)
5	27 (62,8%)	26 (60,5%)	27 (62,8%)	24 (55,8%)
6	2 (4,7%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	2 (4,7%)
7	3 (7,0%)	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)
8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Iz tablice 15 je vidljivo da su u 2. i 8. tjednu najučestaliji odgovori 3 i 5, a u 16. i 24. tjednu najučestaliji odgovori su 1, 3 i 5. Zato su, za potrebe statističke analize, odgovori u 2. i 8. tjednu grupirani u četiri grupe: #3, #5, #3,5 i ostalo, a u 16. i 24. tjednu odgovori su grupirani u pet grupa: #1, #3, #5, #3,5 i ostalo.

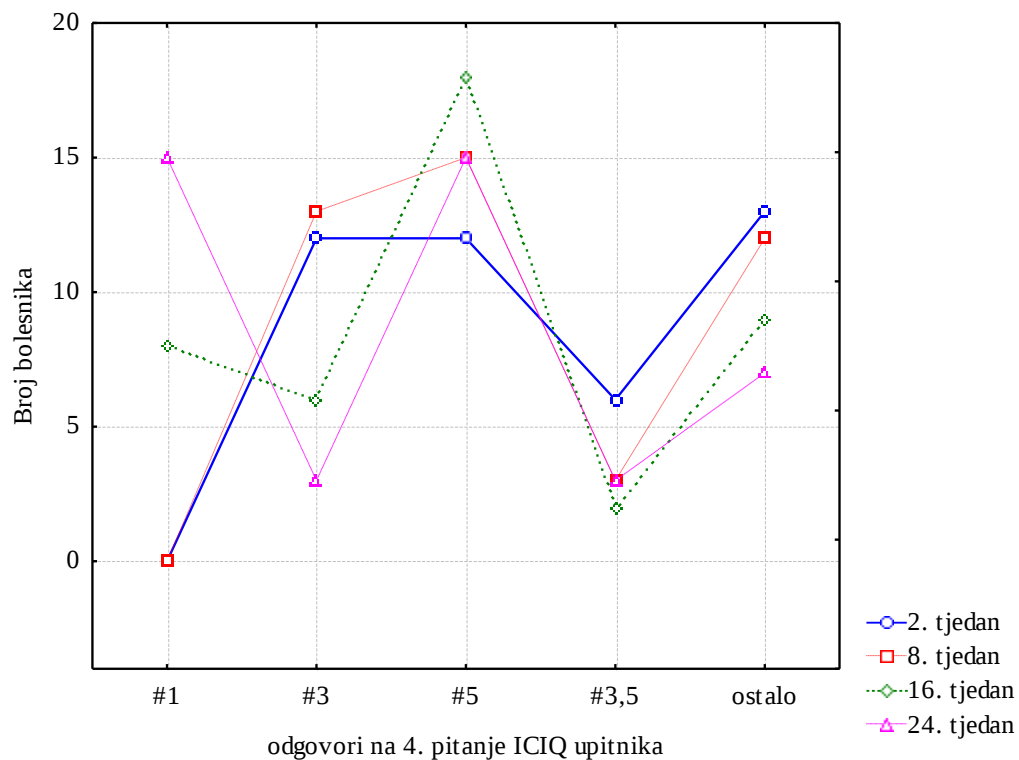
Tablica 16a. Učestalost odgovora na 4. pitanje iz upitnika grupiranih u pet grupa po tjednima promatranja

Tjedan	#1	#3	#5	#3,5	ostalo
2.	0	12	12	6	13
	0,0%	27,9%	27,9%	14,0%	30,2%
8.	0	13	15	3	12
	0,0%	30,2%	34,9%	7,0%	27,9%
16.	8	6	18	2	9
	18,6%	14,0%	41,9%	4,7%	20,9%
24.	15	3	15	3	7
	34,9%	7,0%	34,9%	7,0%	16,3%

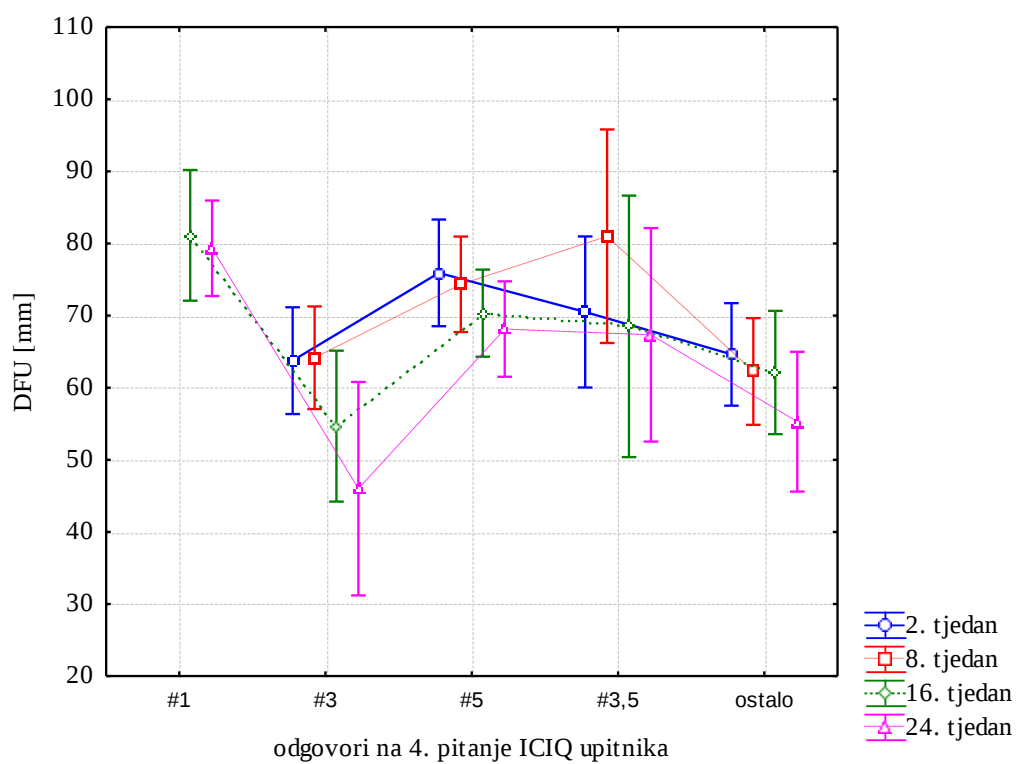
Tablica 16b. Testiranje razlike u učestalosti odgovora na 4. pitanje iz upitnika grupiranih u pet grupa po tjednima promatranja

Statistika: tjedan(4) x grupa odgovora(5)			
	hi-kvadrat	stupnjevi slobode	p
Pearson hi-kvadrat	41,369	12	<0,001

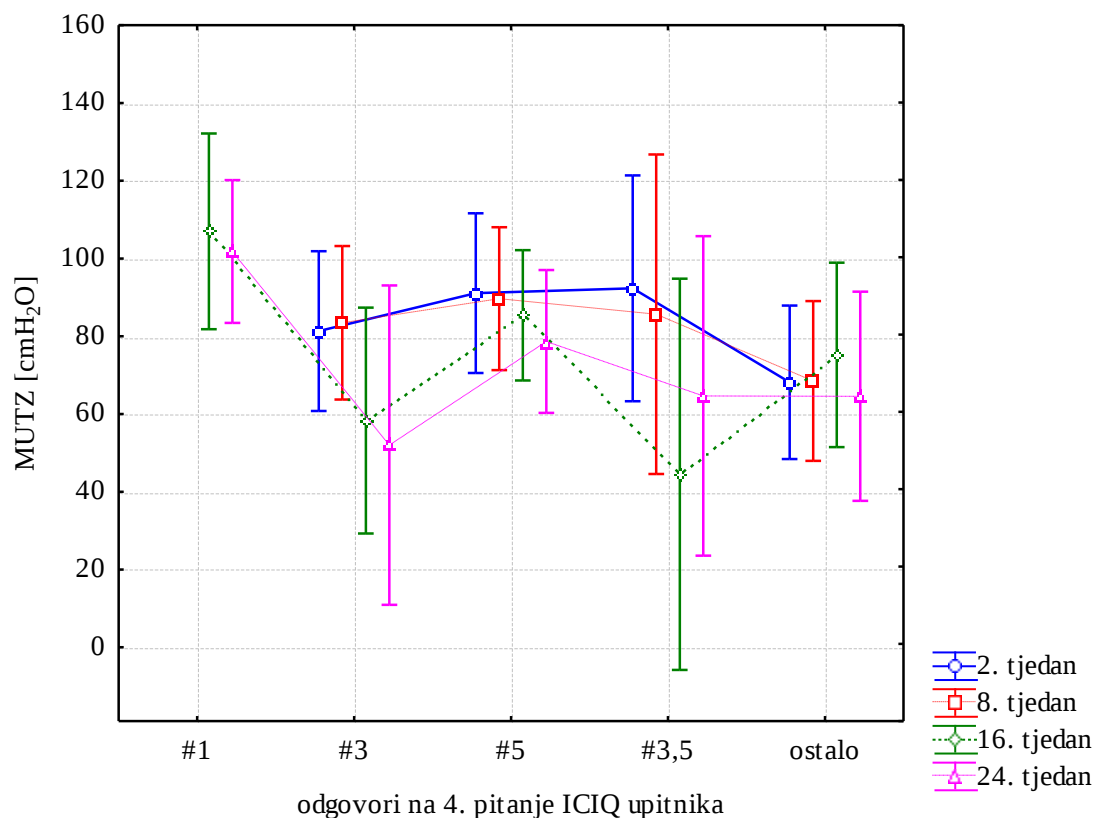
Hi-kvadrat test pokazuje da postoji statistički značajna razlika u učestalosti odgovora na 4. pitanje u različitim tjednima promatranja ($p < 0,001$).



Slika 11. Učestalosti odgovora na 4. pitanje ICIQ upitnika u različitim tjednima promatranja



Slika 12. Odgovori na 4. pitanje ICIQ upitnika ovisno o DFU u različitim tjednima promatranja



Slika 13. Odgovori na 4. pitanje ICIQ upitnika ovisno o MUTZ u različitim tjednima promatranja

Analiza varijance (ANOVA) i Fisher LSD test u okviru analize varijance pokazuju da odgovori na 4. pitanje u 2. tjednu statistički značajno ne ovise o DFU i MUTZ.

Nadalje, pokazuju da bolesnici sa odgovorima u grupi ostalo u 8. tjednu imaju statistički značajno kraću DFU nego bolesnici s odgovorima #5 i #3,5. Odgovori na 4. pitanje u 8. tjednu statistički značajno ne ovise o MUTZ.

Pokazuje se da bolesnici sa odgovorom #1 u 16. tjednu imaju statistički značajno veću DFU nego bolesnici s odgovorima #3 i ostalo, a bolesnici sa odgovorom #3 imaju statistički značajno kraću DFU nego bolesnici s odgovorom #5. Bolesnici sa odgovorom #1 u 16. tjednu imaju statistički značajno veći MUTZ nego bolesnici s odgovorima #3 i #3,5.

Pokazuje se da bolesnici sa odgovorom #1 u 24. tjednu imaju statistički značajno veću DFU nego bolesnici s odgovorima #3, #5 i ostalo, a bolesnici sa odgovorom #3 imaju statistički značajno kraću DFU nego bolesnici s odgovorom #5 i #3,5. Bolesnici sa odgovorom #1 u 24. tjednu imaju statistički značajno veći MUTZ nego bolesnici s odgovorima #3 i ostalo.

5.6.3. Analiza odnosa kroničnih bolesti, demografskih i morfoloških karakteristika bolesnika i postoperativnih komplikacija s naglaskom na UI

Tablica 17. Korelacija broja uložaka i numeričkih karakteristika (koeficijent korelacije r i pripadajuća p vrijednost)

Broj uložaka	Dob [godine]	ITT [kg/m ²]	Broj lijekova	PSA	ISUP grupa	CCI
2. tjedan	-0,446 (0,003)	0,049 (0,753)	0,093 (0,560)	0,089 (0,574)	-0,236 (0,128)	-0,227 (0,144)
8. tjedan	-0,366 (0,016)	0,049 (0,756)	0,093 (0,560)	0,083 (0,600)	-0,229 (0,139)	-0,142 (0,365)
16. tjedan	-0,067 (0,671)	0,080 (0,612)	0,125 (0,427)	0,050 (0,755)	-0,203 (0,191)	0,050 (0,750)
24. tjedan	-0,179 (0,251)	0,059 (0,710)	0,140 (0,378)	0,079 (0,617)	-0,233 (0,133)	-0,021 (0,892)

Tablica 17 pokazuje da postoji statistički značajna negativna korelacija između dobi i broja uložaka u 2. i 8. tjednu ($p < 0,05$), dok u 16. i 24. tjednu ne postoji statistički značajna korelacija ($p > 0,05$). Između ITT i broja uložaka, broja lijekova i broja uložaka, PSA i broja uložaka, ISUP grupe i broja uložaka te CCI i broja uložaka ne postoji statistički značajna korelacija ($p > 0,05$).

Tablica 18. Ovisnost broja uložaka o HA po tjednima promatranja

T-test; Nezavisna varijabla: HA									
Broj uložaka	Prosje Da	Prosje Ne	t-vrijednost	df	p	N Da	N Ne	SD Da	SD Ne
2. tjedan	2,9	3,3	-0,842	41	0,405	21	22	1,14	1,67
8. tjedan	2,1	2,3	-0,481	41	0,633	21	22	1,18	1,78
16. tjedan	1,4	1,2	0,428	41	0,671	21	22	1,28	1,07
24. tjedan	1,0	0,9	0,260	41	0,796	21	22	1,26	1,02

df = stupnjevi slobode

T-test za nezavisne uzorke pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika između bolesnika s HA i bolesnika bez HA u svim tjednima promatranja ($p > 0,05$).

6. RASPRAVA

Radikalna prostatektomija je zlatni standard liječenja lokaliziranog karcinoma prostate. Uvođenjem PSA testiranja unazad 30ak godina (75), broj rano dijagnosticiranih, a time i kirurški liječenih bolesnika, značajno se povećao. Novim metodama, poput laparoskopske, odnosno robotske kirurgije, principi i prednosti minimalno invazivnih metoda liječenja uvedeni su i u kirurgiju prostate, što je bolesnike dodatno motiviralo za kirurško liječenje. Iskustvo dobiveno velikim brojem operativnih zahvata, bez obzira na samu operativnu tehniku, dovelo je do vrlo dobrih onkoloških rezultata te danas imamo veliki broj bolesnika koji su izliječeni, odnosno kojima je životni vijek značajno produžen operativnim zahvatom. Međutim, pored onkoloških rezultata, RP nosi i rizik neželjenih postoperativnih posljedica u prvom redu inkontinencije te erektilne disfunkcije koje predstavljaju značajan problem i bitno smanjuju kvalitetu života bolesnika te zahtijevaju dodatnu obradu i liječenje (7). UI je vrlo ozbiljna posljedica RP i važno je bolesnika upoznati sa operativnim zahvatom te mu objasniti moguće uzroke UI, ali i načine smanjenja vjerojatnosti njezine pojave kao i mogućnostima liječenja i očekivanim rezultatima.

Često postoje razlike između očekivanja bolesnika i onoga što je objektivno, odnosno što se realno može napraviti prilikom kirurškog liječenja, gdje se onkološki rezultat smatra najvažnijom stavkom (76). Budući da bolesnici formiraju pretpostavke o kvaliteti života u postoperativnom razdoblju na osnovi informacija koje dobiju od svog liječnika prije operacije, vrlo je bitno da te informacije budu potpune, dobro prenesene i što točnije.

Postoji nekoliko prognostičkih pokazatelja, odnosno čimbenika za koje je utvrđeno da mogu pomoći u boljoj procjeni UI nakon operativnog zahvata. Među najznačajnijima su dob bolesnika, sindrom donjeg urinarnog trakta, veličina prostate, opterećenost komorbiditetima, ITT te profilometrijske vrijednosti uretralnog segmenta zapornog mehanizma.

Profilometrijskim mjerenjem DFU i MUTZ dobivaju se podaci koji mogu predvidjeti brzinu i stupanj oporavka kontinencije, odnosno kontrole mokrenja. (27,29,30,72,77).

Većina dosad objavljenih istraživanja o prognostičkim čimbenicima PPI koja uključuju preoperativne profilometrijske podatke pokazala su da DFU i MUTZ imaju određen utjecaj na oporavak funkcije mokrenja. Ovakvih studija u dostupnoj literaturi nema puno, a pogotovo kada se promatra rani postoperativni period, odnosno oporavak kontinentnosti u prvih 6 mjeseci nakon RP. Jednu od najvažnijih studija su objavili Dubbelman i sur. 2012. godine (29) u kojoj su analizirali utjecaj ORRP na funkciju uretralnog sfinktera koristeći podatke dobivene profilometrijom. U studiju je bilo uključeno 66 bolesnika kod kojih je učinjena profilometrija prije te 26 tjedana nakon operativnog zahvata. Bolesnike su randomizirali u dvije skupine prema uputama za vježbanje mišića dna zdjelice, u 3 skupine prema kirurškoj metodi čuvanja NVS-a (bilateralno, unilateralno te bez poštede) te u 2 skupine prema kirurškoj metodi čuvanja vrata mokraćnog mjehura. Inkontinenciju su definirali kao gubitak 1 g urina tijekom testa s ulošcima u vremenskom periodu od 1 sata. Nakon 6 mjeseci (26 tjedana), 47 bolesnika je bilo inkontinentno, dok ih je 19 oporavilo funkciju mokrenja. U skupini kontinentnih bolesnika, kod njih 68% je preoperativni MUTZ bio veći od 53.1 cmH₂O, dok je 60% inkontinentnih bolesnika imalo preoperativni MUTZ manji od 53.1 cmH₂O. Autori su vrijednost od 53.1 cmH₂O postavili kao graničnu vrijednost za oporavak funkcije mokrenja u 6 mjeseci nakon operativnog zahvata. Usporedbom rezultata postprostatektomijskih profilometrijskih vrijednosti s kirurškom tehnikom, pokazalo se da čuvanje NVS-a i vrata mokraćnog mjehura imaju pozitivan efekt na vrijednost MUTZ. Postoperativni medijan gubitka DFU je bio 64%, a MUTZ 41% od preoperativnih vrijednosti.

U našoj je studiji prosjek starosti bolesnika bio 65.6 godina. Bolesnici su prosječno bili visoki 177 cm, prosječno teški 88.3 kg, a medijan ITT-a je bio 28.2 kg/m². Medijan preoperativne vrijednosti PSA je bio 6.8 ng/mL, sa rasponom od 3.4 do 29.4 ng/mL.

Obzirom da su studije pokazale povezanost komorbiditeta bolesnika, ne samo s oporavkom funkcije mokrenja, već i postoperativnim mortalitetom, u našoj smo studiji koristili Charlsonov indeks komorbiditeta (CCI, prema eng. Charlson Comorbidity Index) za procjenu preoperativnog stanja (78–80). Medijan CCI cijele skupine bolesnika je bio 3 (umjeren rizik). Prema istraživanju Haga i sur., bolesnici sa $CCI \geq 2$ imaju veću vjerojatnost razvoja prolongirane PPI (79). U studiji Novare i sur., CCI je bio pokazatelj oporavka funkcije mokrenja, međutim nije navedena granična vrijednost, ali je pokazano da je 20% bolesnika sa $CCI \geq 3$ bilo inkontinentno nakon 12 mjeseci praćenja za razliku 12% bolesnika sa CCI 2 (80). Prema rezultatima navedenih studija, bolesnici uključeni u naše istraživanje su imali veću vjerojatnost razvoja prolongirane inkontinencije te je moguće da zbog toga nismo uspjeli dokazati povezanost u ranom postoperativnom praćenju.

Točna definicija stanja kontinentnosti, kao i odabir najbolje metode procjene UI nakon RP, je područje funkcionalne urologije koje se aktivno istražuje i još uvijek nije postignut čvrst konsenzus (51). U većini uroloških studija, za procjenu UI koristi se metoda broja korištenih uložaka kao i test težine uložka te, u zadnje vrijeme, i upitnici za samoprocjenu, što zasigurno stvara problem standarizacije rezultata. Test težine uložka uglavnom koristi metodu mjerenja težine izgubljenog urina u specifičnom vremenu te ima određena, u prvom redu, tehnička ograničenja zbog kojih ga nismo koristili u ovom istraživanju. U važnoj studiji objavljenoj 2021. godine, García Cortés i sur. su uspoređivali broj korištenih uložaka te ICIQ UI-SF kao dvije metode procjene UI nakon RP te utjecaja na kvalitetu života bolesnika (64). U zaključku preporučuju kombinirano korištenje obje metode u praćenju i procjeni UI obzirom da se na taj način mogu dobiti točniji i sveobuhvatniji podaci. Prednost korištenja upitnika se naglašava u mogućnosti razlikovanja etiologije UI, odnosno radi li se o stresnoj ili urgentnoj UI.

U našem istraživanju, UI smo procjenjivali na dva načina; validiranim ICIQ-UI SF upitnikom te brojem korištenih uložaka u 24 sata. Ovaj upitnik omogućuje specifičnu procjenu

težine i uzorka pojavnosti inkontinencije te utjecaja na kvalitetu života čime se postiže bolje praćenje bolesnika u postoperativnom periodu. Inkontinenciju smo definirali prema ICIQ zbroju bodova ≥ 6 (od ukupno 21 bod) (81) te prema broju korištenih uložaka ≥ 2 u 24 sata, što se kao vrijednosti koriste i u drugim studijama.

Profilometrijskim mjerenjem prije operacije dobili smo medijan vrijednosti DFU od 69 mm, a MUTZ od 76 cmH₂O. U studiji Hammerera i sur., medijan vrijednosti DFU je bio 51 mm, a MUTZ 89.6 cmH₂O (82), kod Dubbelmana i sur. DFU je bio 58 mm, a MUTZ 53.1 cmH₂O (29) dok je kod Kleinhansa i sur. DFU bio 53mm, a MUTZ 78.7 cmH₂O (69). Rezultati profilometrijskog mjerenja dobivenih ovim istraživanjem, osim nešto veće vrijednosti DFU, su u skladu s navedenim istraživanjima.

Nakon ORRP u ranom postoperativnom tijeku nije bilo značajnijih komplikacija koje bi mogle utjecati na rezultate studije. Bolesnici kod kojih je postoperativno provedeno adjuvantno onkološko liječenje su izdvojeni iz studije.

Praćenje UI u postoperativnom razdoblju je učinjeno po ranije određenom kontrolnom vremenskom rasporedu od 2, 8, 16 i 24 tjedna nakon operacije. Specifične vremenske točke praćenja smo odabrali nakon uvida u dostupnu literaturu. Naime, vrlo je mali broj studija koje su u ovako kratkom, odnosno ranom postoperativnom periodu, procjenjivale UI, pogotovo validiranim upitnicima. Također, dinamika oporavka kontinentnosti u ranom (do 6 mjeseci), postoperativnom periodu s više kontrolnih točaka, malo je istražena korištenjem preoperativne profilometrije. Ovakav protokol kontrole bolesnike radi uvida u težinu UI ovom istraživanju dodaje vrijednost u odnosu prema drugim studijama.

Kod analize rezultata upitnika na prvoj kontroli, najčešći odgovor na prvo pitanje, kojim se opisuje frekvencija UI, je bio “više puta dnevno”, što je odgovorio 21 bolesnik (48.8%) te slijedi odgovor “otprilike jednom dnevno” kod 12 bolesnika (27.9%). Najčešći odgovor na drugo pitanje, kojim se procjenjuje volumen UI, je bio “umjerena količina”, što je odgovorilo

25 bolesnika (58.1%). Najčešći odgovor na treće pitanje, kojim se procjenjuje utjecaj UI na kvalitetu života je bio 5, što je odgovorilo 11 bolesnika (25.6%). Kod 3 bolesnika (7%) je ICIQ zbroj bodova bio ≤ 5 što znači da su bili kontinentni prema predloženom sustavu bodovanja. Medijan ICIQ zbroja bodova na prvoj kontroli je bio 12, u rasponu od 4 do 18.

U daljnjoj analizi UI upitnicima, prati se kontinuirano smanjenje ICIQ zbroja bodova. Na drugoj kontroli, medijan je bio 9 (0 - 17), na trećoj kontroli je bio 6 (0 – 18) te na zadnjoj 4 (0 – 13), što ukazuje na značajno poboljšanje prolaskom vremena od operativnog zahvata, odnosno porast broja kontinentnih bolesnika prema ICIQ zbroju ≤ 5 , i to kod 10 bolesnika (23,2%) na drugoj, kod 20 bolesnika (46.5%) na trećoj i 25 bolesnika (58.1%) na zadnjoj kontroli.

Prema rezultatima studije Machioke i sur (69), koji su procjenjivali UI nakon 1, 3, 6 i 12 mjeseci od RP, medijan ICIQ zbroj bodova nakon 1 mjeseca je bio 10, nakon 3 mjeseca je bio 7, nakon 6 mjeseci 5 te na zadnjoj kontroli 4. Obzirom na vremenske točke praćenja bolesnika u studiji Machioke i sur. te našoj studiji, rezultat možemo usporediti jedino u 6. mjesecu (2 tjedna ranije od naše kontrole) nakon RP gdje je medijan ICIQ zbroja bodova bio 4 kod nas, odnosno 5 kod njih. U njihovoj je studiji 24% bolesnika zaokružilo prvi odgovor na 4. pitanje („nikada – urin mi ne bježi“) u šestom mjesecu praćenja, a u našoj studiji taj odgovor je odabralo 35% bolesnika. Razlikom od dva tjedna u kontrolnim točkama praćenja, možemo objasniti nešto bolje rezultate kod naših bolesnika. Ovi rezultati ukazuju na dobru kvalitetu upitnika u procjeni UI nakon RP.

Analizirajući UI brojem uložaka, vidimo kontinuirano smanjenje broja uložaka tijekom vremena praćenja. Na prvoj kontroli prosječan broj uložaka je bio 3.1, s rasponom od 1 do 8. Na drugoj kontroli, prosječan broj uložaka je bio 2.2 (0 – 8), na trećoj 1.3 (0 – 4) te na zadnjoj 1 (0 – 3). Prateći oporavak funkcije mokrenja brojem korištenih uložaka (0 – 1), rezultati su pokazali 5 kontinentnih bolesnika (11.6%) na prvoj, 16 (37.2%) na drugoj, 27 (62.8%) na trećoj

te 31 (72.1%) na zadnjoj kontroli.

Hipotezu našeg istraživanja smo primarno testirali koeficijentom korelacije (r) i pripadajuće p vrijednosti povezanosti DFU i MUTZ s korištenim brojem uložaka po vremenskim točkama praćenja čime smo dokazali statistički značajnu povezanost. Pravci regresije povezanosti DFU i broja uložaka te povezanosti MUTZ i broja uložaka po tjednima promatranja su paralelni što znači da je ovisnost broja uložaka o DFU i MUTZ podjednaka u svim tjednima promatranja, ali između njih postoji određena udaljenost. Ta udaljenost između regresijskih pravaca po tjednima promatranja testirana je analizom kovarijance (ANCOVA) i Fisher LSD testom u okviru ANCOVA-e. Oni su pokazali da je razlika između regresijskih pravaca DFU i broja uložaka te MUTZ i broja uložaka statistički značajna između 2., 8. i 16. tjedna, dok razlika između 16. i 24. tjedna nije statistički značajna.

Rezultati statističke analize potvrđuju povezanost DFU i MUTZ s bržim oporavkom funkcije mokrenja uzimajući u obzir broj korištenih uložaka kao pokazatelja inkontinencije. Odnosno, što je vrijednost DFU i MUTZ veća preoperativnim profilometrijskim mjerenjem, to je veća vjerojatnost ranije kontinentnosti, što je pogotovo izraženo u prvih 16 postoperativnih tjedana.

Još smo uvjerljivije rezultate dobili procjenjujući UI upitnikom. Statistički značajna povezanost preoperativnih vrijednosti DFU i MUTZ s ICIQ zbrojem bodova je dokazana koeficijentom korelacije (r) i pripadajuće p vrijednosti. Korelacija i linearna regresija pokazuju da postoji statistički značajna negativna povezanost između DFU i MUTZ te ICIQ zbroja bodova u svim tjednima praćenja. Pravci regresije povezanosti DFU i MUTZ te ICIQ zbroja bodova po tjednima praćenja su paralelni, što pokazuje da je ovisnost ICIQ zbroja bodova o DFU i MUTZ podjednaka u svim tjednima promatranja. Za razliku od ranije usporedbe s brojem korištenih uložaka gdje razlika između 16. i 24. tjedna nije bila statistički značajna, razlika između regresijskih pravaca u praćenju s upitnicima tijekom cijelog vremena statistički

je značajna što može ukazivati na preciznije rezultate praćenja upitnikom, iako je prema Garcia Cortesu i sur., preporučeno koristiti kombinaciju obje metode radi najpreciznijih rezultata (68).

Dobivenim rezultatima dokazali smo hipotezu da su DFU i MUTZ prognostički čimbenici brzine oporavka kontinentnosti bolesnika nakon ORRP.

Dodatnom statističkom analizom dobili smo podatak o najmanjoj mogućoj, graničnoj, vrijednosti (eng. „cut-of“) DFU i MUTZ koja bi, u određenom postoperativnom vremenu praćenja, za statistički značajan broj bolesnika, bila dobar prognostički čimbenik oporavka funkcije mokrenja. Naime, 72% bolesnika čija DFU iznosi ≥ 65 mm postižu kontinentnost do 24. tjedna praćenja, dok isto postiže 47% bolesnika u promatranom razdoblju čiji je MUTZ ≥ 80 cmH₂O. Upravo nam taj podatak može biti koristan prilikom razgovora s bolesnicima prije operativnog zahvata o eventualnoj profilometriji kako bismo sigurnije predvidjeli brzinu oporavka kontinentnosti i na taj način pomogli u odluci o preporučenom liječenju. U ranije spomenutoj studiji, Dubbelman i sur. su pokazali da je kod 68% kontinentnih bolesnika 26 tjedana nakon RP, preoperativna izmjerena vrijednost MUTZ bila ≥ 53.1 cm H₂O. Uspoređujući granične vrijednosti njihove i naše studije, možemo zaključiti da postoji razlika koja bi se djelomično mogla objasniti razlikom ukupnog vremenom praćenja oporavka funkcije mokrenja koja iznosi 2 tjedna te nešto većim postotkom kontinentnih bolesnika u našoj studiji. S obzirom na duže vrijeme praćenja, može se pretpostaviti da je potrebna niža preoperativna vrijednost MUTZ za povrat slične razine kontinentnosti. Naime, pokazano je da se kontinentnost oporavlja kroz duži vremenski period, odnosno kroz više mjeseci pa i godinu dana (81). U navedenoj studiji, medijan preoperativne vrijednosti DFU, u grupi bolesnika koji su kontinentni na zadnjoj kontroli, je bio 66.2 mm što korelira s našim podacima.

Obzirom da smo u našem istraživanju koristili obje metode procjene UI (upitnik i test brojem uložaka), analizirali smo međusobnu povezanost dobivenih rezultata te zaključili da postoji statistički značajna pozitivna korelacija u svim tjednima praćenja. U zaključku studije

García Cortés i sur. (68), preporuča se korištenje kombinirane definicije kontinentnosti bolesnika ICIQ zbrojem bodova ≤ 2 te “nula” uložaka, obzirom na najbolju kvalitetu života. Takva definicija je sigurno stroža u procjeni UI od dosad prihvaćenih standarda u istraživanjima, no većinom se uklapa u naše rezultate odnosa dviju metoda tijekom praćenja. Uzimajući u obzir ukupne rezultate za sve vremenske točke praćenja, pokazali smo da broju korištenih uložaka “nula” odgovara ICIQ zbroj bodova 2-3, dok jednom korištenom ulošku odgovara ICIQ zbroj bodova 5-6.

Način na koji je najbolje pratiti kontinentnost kod bolesnika nakon RP biti će i dalje predmet diskusije i istraživanja. Obzirom na dobivene rezultate u ovoj studiji, vrijednije i točnije podatke daje kombinacija obje metode, što su zaključili i drugi autori. Ostaje pitanje strože definicije od “0” uložaka / ICIQ zbroj bodova ≤ 2 ili do 1 uložka dnevno / ICIQ zbroj bodova ≤ 5 , o čemu još nema jasnih stavova.

Uz ranije navedene prednosti korištenja ICIQ-UI SF upitnika u procjeni UI nakon RP, dodatna prednost je i mogućnost razlikovanja uzorka pojavnosti inkontinencije odgovorima na četvrto pitanje. Međutim na ovo pitanje postoji više mogućih kombinacija odgovora. Zbog toga, i zbog broja bolesnika uključenih u ovo istraživanje, analizirana je učestalost ponuđenih odgovora koji se pojavljuju samostalno ili u kombinaciji s drugim odgovorima. Odgovori su pokazali da su u 16. i 24. tjednu praćenja, bolesnici koji su odgovorili da im urin više ne bježi (postali su kontinentni), imali statistički značajno veću DFU i MUTZ od bolesnika koji su bili inkontinentni. Takav rezultat u potpunosti potvrđuje ranije dokazanu povezanost DFU i MUTZ sa PPI. Također, u istom razdoblju praćenja, bolesnici koji su naveli epizode inkontinencije prilikom kašljanja i/ili kihanja imali su statistički značajno kraću DFU od bolesnika koji su naveli epizode inkontinencije prilikom fizičke aktivnosti.

U ovom istraživanju, analizirali smo demografske i morfološke karakteristike bolesnika, komorbiditete, kroničnu terapiju i vrijednosti PSA te njihovu povezanosti s PPI. Dosadašnje

studije su potvrdile dob bolesnika kao jednu od prognostičkih čimbenika brzine oporavka funkcije mokrenja nakon RP, što smo već ranije naveli. Prema našim podacima, postoji statistički značajna negativna korelacija između dobi i broja uložaka samo u 2. i 8. tjednu praćenja što govori u prilog utjecaja dobi bolesnika na rani, odnosno vrlo rani postoperativni oporavak funkcije mokrenja, a koja se kasnije gubi.

Na temelju ukupnih rezultata ovog istraživanja, postignuti su njegovi zadani ciljevi te bolje razumijevanje prognostičkih čimbenika i patofiziologije UI nakon ORRP, kao i promjene istraživanih parametara u postoperativnom razdoblju.

7. ZAKLJUČAK

UI je jedna od najčešćih neželjenih posljedica operativnog liječenja karcinoma prostate koja svakodnevno utječe na kvalitetu života bolesnika. Unatoč mnogobrojnim objavljenim istraživanjima na području patofiziologije PPI kao i napretkom preoperativne obrade, ali i same tehnike operacije, točan mehanizam njezinog nastanka nije do sada sa sigurnošću ustanovljen. Vjerojatno se radi o multifaktorijalnom stanju koje zahtijeva kompleksan pristup dijagnostici i liječenju.

Profilometrijski podaci DFU i MUTZ pokazali su se kao vrijedni preoperativni pokazatelji postoperativnog oporavka mokrenja. Obzirom da se dosad objavljena istraživanja uglavnom nisu bavila oporavkom funkcije mokrenja u ranom postoperativnom razdoblju, rezultati našeg istraživanja mogu poslužiti za daljnji razvoj ove metode u planiranju operativnog zahvata i njegovog ishoda obzirom na UI te bolje predviđanje kvalitete života bolesnika nakon RP.

Preoperativni profilometrijski podaci i rano postoperativno praćenje UI ukazuju na slijedeće zaključke:

1. Profilometrija je vrijedna metoda određivanja DFU i MUTZ;
2. Bolesnici s većom vrijednosti DFU imaju statistički veću vjerojatnost ranijeg oporavka funkcije mokrenja što potvrđuje njezin preoperativni prognostički značaj;
3. Bolesnici s većom vrijednosti MUTZ imaju statistički veću vjerojatnost ranijeg oporavka funkcije mokrenja što potvrđuje njegov preoperativni prognostički značaj;
4. Bolesnici čija preoperativna vrijednost DFU iznosi ≥ 65 mm, odnosno MUTZ ≥ 80 cm H₂O, imaju statistički veću vjerojatnost oporavka funkcije mokrenja do 24. tjedna nakon operacije;
5. PPI može se bolje procijeniti i razumijeti kombiniranim korištenjem validiranih

upitnika za samoprocjenu, poput ICIQ-UI SF, te broja korištenih uložaka;

6. Bolesnici mlađe dobi imaju statistički veću vjerojatnost ranijeg oporavka funkcije mokrenja što se najznačajnije očituje u prva dva mjeseca nakon operacije

Kako se u ovom istraživanju jasno pokazao raniji oporavak funkcije mokrenja kod bolesnika s većom vrijednosti DFU i MUTZ, može se zaključiti da je potvrđena postavljena hipoteza istraživanja.

Znanstveni doprinos ovog istraživanja očituje se u novim podacima o patofiziologiji postoperativne urinarne kontinentnosti, odnosno inkontinencije nakon ORRP-a, brzini oporavka funkcije mokrenja kao i postavljanju preoperativnih graničnih vrijednosti profilometrijskih podataka što omogućava bolje informiranje bolesnika i planiranje liječenja lokaliziranog karcinoma prostate, kao i bolje postoperativne rezultate.

U budućim istraživanjima, uz profilometriju, koristile bi se i druge metode evaluacije mogućih preoperativnih pokazatelja brzine oporavka kontinentnosti poput snage kontrakcije vanjskog uretralnog sfinktera mjerene EMG-om na urodinamskom uređaju te MR procjenjene duljine membranozne uretre, za koje je pokazano da imaju važnu ulogu u procjeni oporavka funkcije mokrenja.

8. SAŽETAK

Urinarna inkontinencija (UI) jedna je od najčešćih neželjenih posljedica radikalne prostatektomije (RP). Jednim od glavnih uzroka se smatra oštećena funkcija uretralnog sfinktera, no mehanizam nastanka te oporavka urinarne kontinentnosti nije u potpunosti razjašnjen. U ovom istraživanju korištena je urodinamska metoda profilometrije za procjenu duljine funkcionalne uretre (DFU) i maksimalnog uretralnog tlaka zatvaranja (MUTZ). Cilj ovog istraživanja je odrediti odnos DFU i MUTZ te brzine oporavka kontrole mokrenja nakon otvorene retropubične RP (ORRP).

Istraživanje je provedeno u Klinici za urologiju KBC-a Zagreb na skupini od 43 bolesnika u razdoblju od 01. srpnja 2019. godine do 31. svibnja 2021. godine. Težina UI procijenjena je validiranim upitnikom ICIQ-UI SF (prema eng. International Consultation on Incontinence Questionnaire - Urinary Incontinence Short Form) i brojem uložaka korištenih u 24 sata, prije te 2, 8, 16 i 24 tjedna nakon ORRP.

Medijan vrijednosti DFU (mm) i MUTZ (cmH₂O) je bio 69 (28 – 94) odnosno 76 (16 – 223). Korelacijom i linearnom regresijom je dokazana statistički značajna negativna povezanost između preoperativnih vrijednosti DFU i MUTZ te ICIQ zbroja bodova i broja uložaka u svim tjednima praćenja ($p < 0,05$). Takav rezultat pokazuje da bolesnici s većim preoperativnim vrijednostima DFU i MUTZ imaju veću vjerojatnost ranijeg oporavka funkcije mokrenja. Vrijednost od 65 mm za DFU i 80 cmH₂O za MUTZ se pokazala kao najmanja granična vrijednost za oporavak kontinentnosti u 24 tjedna nakon RP.

Prema našim rezultatima, DFU i MUTZ su vrijedni prognostički čimbenici za rani oporavak kontinentnosti nakon ORRP. Potrebna su daljnja istraživanja na većoj skupini bolesnika kako bi se procijenila uloga profilometrije u preoperativnoj obradi bolesnika s karcinomom prostate.

9. SUMMARY

Urethral functional profile length before radical prostatectomy as an early postoperative continence predictor

Mirko Bakula, 2022.

Urinary incontinence (UI) is one of the most common side effects of radical prostatectomy (RP). Impaired urethral sphincter function is considered to be one of the main causes, but the mechanism of occurrence and recovery of urinary continence has not been fully elucidated. In this research, the urodynamic method of Urethral Pressure Profile (UPP) was used to estimate Functional Profile Length (FPL) and Maximal Urethral Closure Pressure (MUCP). The aim of this research was to determine the relationship of FPL and MUCP with the rate of a continence recovery after open retropubic RP (ORRP).

The research was conducted at the Department of Urology of the University Hospital Centre Zagreb on a group of 43 patients in the period from July 01st, 2019 to May 31st, 2021. The severity of UI was assessed using the fully validated International Consultation on Incontinence Questionnaire - Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-UI SF) and the number of pads used in 24 hours, before and 2, 8, 16 and 24 weeks after ORRP.

The median values of FPL (mm) and MUCP (cmH₂O) were 69 (28 - 94) and 76 (16 - 223), respectively. Correlation and linear regression showed a statistically significant negative correlation between preoperative values of FPL and MUCP with ICIQ symptom score and the number of pads used per day, in the four observed time intervals ($p < 0.05$). Such a result shows that patients with higher preoperative FPL and MUCP values are more likely to recover urinary function earlier. A value of 65 mm for FPL and 80 cmH₂O for MUCP proved to be the cut-off for a continence recovery in 24 weeks after ORRP.

According to our results, FPL and MUCP are valuable prognostic factors for the early continence recovery after ORRP. Further investigation on a larger patient cohort is needed to assess the role of UPP in the preoperative management of patients with prostate cancer.

10. LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, i sur. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63–89.
3. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int.* 2002;90(2):162–73.
4. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1749–57.
5. Whiting PF, Moore THM, Jameson CM, Davies P, Rowlands M-A, Burke M, i sur. Symptomatic and quality-of-life outcomes after treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *BJU Int.* 2016;118(2):193–204.
6. Dahl S, Loge JH, Berge V, Dahl AA, Cvancarova M, Fosså SD. Influence of radical prostatectomy for prostate cancer on work status and working life 3 years after surgery. *J Cancer Surviv.* 2015;9(2):172–9.
7. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, i sur. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. *Eur Urol.* 2009;55(5):1037–63.

8. Rabbani F, Yunis LH, Pinochet R, Nogueira L, Vora KC, Eastham JA, i sur. Comprehensive Standardized Report of Complications of Retropubic and Laparoscopic Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2010;57(3):371–86.
9. Holm HV, Fosså SD, Hedlund H, Schultz A, Dahl AA. How Should Continence and Incontinence after Radical Prostatectomy be Evaluated? A Prospective Study of Patient Ratings and Changes with Time. *J Urol.* 2014;192(4):1155–61.
10. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, i sur. Five-Year Outcomes After Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(18):1358–67.
11. Kim PH, Pinheiro LC, Atoria CL, Eastham JA, Sandhu JS, Elkin EB. Trends in the Use of Incontinence Procedures After Radical Prostatectomy: A Population Based Analysis. *J Urol.* 2013;189(2):602–8.
12. Lent V, Schultheis M. Volkswirtschaftliche Bedeutung der postoperativen Harninkontinenz. [Ekonomski značaj postoperativne urinarne inkontinencije.] *Urol.* 2015;54(11):1564–8. Njemački.
13. Averbek MA, Woodhouse C, Comiter C, Bruschini H, Hanus T, Herschorn S, i sur. Surgical treatment of post-prostatectomy stress urinary incontinence in adult men: Report from the 6th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(1):398–406.
14. Chung BI, Sommer G, Brooks JD. Surgical, Radiographic, and Endoscopic Anatomy of the Male pelvis. U: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, urednici. *Campbell-Walsh urology.* Jedanaesto izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 1611-31.

15. 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.
16. Sugaya K, de Groat WC. Influence of temperature on activity of the isolated whole bladder preparation of neonatal and adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278(1):238–46.
17. Umbehrr MH, Gurel B, Murtola TJ, Sutcliffe S, Peskoe SB, Tangen CM, i sur. Intraprostatic inflammation is positively associated with serum PSA in men with PSA <4 ng ml⁻¹, normal DRE and negative for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18(3):264–9.
18. Kravchick S, Bunkin I, Peled R, Yulish E, Ben-Dor D, Kravchenko Y, i sur. Patients with Elevated Serum PSA and Indwelling Catheter after Acute Urinary Retention: Prospective Study of 63 Patients with 7-Year Follow-Up. *J Endourol.* 2007;21(10):1203–6.
19. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(6):453–66.
20. Mannen T. Neuropathological findings of Onuf's nucleus and its significance. *Neuropathology.* 2000;20(1):30–3.
21. Birder L, de Groat W, Mills I, Morrison J, Thor K, Drake M. Neural control of the lower urinary tract: Peripheral and spinal mechanisms. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):128–39.
22. Eastham JA, Scardino PT, Kattan MW. Predicting an Optimal Outcome After Radical Prostatectomy: The Trifecta Nomogram. *J Urol.* 2008;179(6):2207–11.
23. Borregales LD, Berg WT, Tal O, Wambi C, Kaufman S, Gaya JM, i sur. 'Trifecta' after radical prostatectomy: is there a standard definition? *BJU Int.* 2013;112(1):60–7.

24. Kastelan Z, Hudolin T, Kulis T, Penezic L, Gidaro S, Bakula M, i sur. Extraperitoneal Radical Prostatectomy with the Senhance Robotic Platform: First 40 Cases. *Eur Urol.* 2020;78(6):932–4.
25. Reiner WG, Walsh PC. An Anatomical Approach to the Surgical Management of the Dorsal Vein and Santorini's Plexus During Radical Retropubic Surgery. *J Urol.* 1979;121(2):198–200.
26. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, i sur. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol.* 2019;75(3):506–14.
27. Myers RP. Improving the Exposure of the Prostate in Radical Retropubic Prostatectomy: Longitudinal Bunching of the Deep Venous Plexus. *J Urol.* 1989;142(5):1282–4.
28. Lowe BA. Preservation of the anterior urethral ligamentous attachments in maintaining post-prostatectomy urinary continence: a comparative study. *J Urol.* 1997;158(6):2137–41.
29. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, i sur. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol.* 2016;70(2):301–11.
30. Heesakkers J, Farag F, Bauer RM, Sandhu J, De Ridder D, Stenzl A. Pathophysiology and Contributing Factors in Postprostatectomy Incontinence: A Review. *Eur Urol.* 2017;71(6):936–44.

31. Dubbelman YD, Bosch JLHR. Urethral sphincter function before and after radical prostatectomy: Systematic review of the prognostic value of various assessment techniques. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(7):957–63.
32. Cakmak S, Canda AE, Ener K, Atmaca AF, Altinova S, Balbay MD. Does Type 2 Diabetes Mellitus Have an Impact on Postoperative Early, Mid-Term and Late-Term Urinary Continence After Robot-Assisted Radical Prostatectomy? *J Endourol*. 2019;33(3):201–6.
33. Dubbelman YD, Groen J, Wildhagen MF, Rikken B, Bosch JLHR. Urodynamic quantification of decrease in sphincter function after radical prostatectomy: Relation to postoperative continence status and the effect of intensive pelvic floor muscle exercises. *Neurourol Urodyn*. 2012;31(5):646–51.
34. Matsushita K, Kent MT, Vickers AJ, von Bodman C, Bernstein M, Touijer KA, et al. Preoperative predictive model of recovery of urinary continence after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2015;116(4):577–83.
35. Wolin KY, Luly J, Sutcliffe S, Andriole GL, Kibel AS. Risk of Urinary Incontinence Following Prostatectomy: The Role of Physical Activity and Obesity. *J Urol*. 2010;183(2):629–33.
36. Nishikawa M, Watanabe H, Kurahashi T. Impact of metabolic syndrome on early recovery of continence after robot-assisted radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2017;24(9):692–7.
37. Mungovan SF, Sandhu JS, Akin O, Smart NA, Graham PL, Patel MI. Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2017;71(3):368–78.

38. Paparel P, Akin O, Sandhu JS, Otero JR, Serio AM, Scardino PT, i sur. Recovery of Urinary Continence after Radical Prostatectomy: Association with Urethral Length and Urethral Fibrosis Measured by Preoperative and Postoperative Endorectal Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol.* 2009;55(3):629–39.
39. Rudy DC, Woodside JR, Crawford ED. Urodynamic Evaluation of incontinence in Patients Undergoing Modified Campbell Radical Retropubic Prostatectomy: A Prospective Study. *J Urol.* 1984;132(4):708–12.
40. Nelson CP, Montie JE, McGuire EJ, Wedemeyer G, Wei JT. Intraoperative Nerve Stimulation with Measurement of Urethral Sphincter Pressure Changes During Radical Retropubic Prostatectomy: A Feasibility Study. *J Urol.* 2003;169(6):2225–8.
41. O'Donnell PD, Finan BF. Continence Following Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. *J Urol.* 1989;142(5):1227–8.
42. Rocco B, Gregori A, Stener S, Santoro L, Bozzola A, Galli S, i sur. Posterior Reconstruction of the Rhabdosphincter Allows a Rapid Recovery of Continence after Transperitoneal Videolaparoscopic Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2007;51(4):996–1003.
43. Nossiter J, Sujenthiran A, Charman SC, Cathcart PJ, Aggarwal A, Payne H, et al. Robot-assisted radical prostatectomy vs laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy: functional outcomes 18 months after diagnosis from a national cohort study in England. *Br J Cancer.* 2018;118(4):489–94.
44. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, i sur. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic

- prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *The Lancet*. 2016;388(10049):1057–66.
45. Montgomery JS, Gayed BA, Daignault S, Latini JM, Wood DP, Montie JE, i sur. Early Urinary Retention After Catheter Removal Following Radical Prostatectomy Predicts for Future Symptomatic Urethral Stricture Formation. *Urology*. 2007;70(2):324–7.
 46. Schönberger B, Helms R. Eugen Rehfisch? Pionier der modernen Urodynamik. [Eugen Rehfisch? Začetnik moderne urodinamike.] *Urol Ausg A*. 2005;44(3):288–93. Njemački.
 47. Bates CP, Whiteside CG, Turner-Warwick R. Synchronous cine-pressure-flow-cystourethrography with special reference to stress and urge incontinence. *Br J Urol*. 1970;42(6):714–23.
 48. Gerstenberg TC, Andersen JT, Klarskov P, Ramirez D, Hald T. High Flow Infravesical Obstruction in Men: Symptomatology, Urodynamics and the Results of Surgery. *J Urol*. 1982;127(5):943–5.
 49. Chancellor MB, Blaivas JG, Kaplan SA, Axelrod S. Bladder Outlet Obstruction versus Impaired Detrusor Contractility: The Role of Uroflow. *J Urol*. 1991;145(4):810–2.
 50. Nitti VW. Pressure flow urodynamic studies: the gold standard for diagnosing bladder outlet obstruction. *Rev Urol*. 2005;7 Suppl 6:14-21.
 51. Abrams PH, Griffiths DJ. The Assessment of Prostatic Obstruction from Urodynamic Measurements and from Residual Urine. *Br J Urol*. 1979;51(2):129–34.
 52. Lim C, Abrams P. The Abrams-Griffiths nomogram. *World J Urol*. 1995;13(1):34-9.

53. Lapides J, Ajemian EP, Stewart BH, Breakey BA, Lichtwardt JR. Further Observations on the Kinetics of the Urethrovesical Sphincter. *J Urol*. 1960;84(1):86–94.
54. Brown M, Wickham JEA. The Urethral Pressure Profile. *Br J Urol*. 1969;41(2):211–7.
55. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, i sur. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167–78.
56. Desautel MG, Kapoor R, Badlani GH. Sphincteric incontinence: The primary cause of post-prostatectomy incontinence in patients with prostate cancer. *Neurourol Urodyn*. 1997;16(3):153–60.
57. Chao R, Mayo ME. Incontinence after Radical Prostatectomy: Detrusor or Sphincter Causes. *J Urol*. 1995;154(1):16–8.
58. Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, Montie JE, Sanda MG. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy: *J Urol*. 2000;164(3 Pt 1):744–8.
59. Penson DF, McLerran D, Feng Z, Li L, Albertsen PC, Gilliland FD, i sur. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol*. 2005;173(5):1701–5.
60. Burkhard FC, Kessler TM, Fleischmann A, Thalmann GN, Schumacher M, Studer UE. Nerve Sparing Open Radical Retropubic Prostatectomy—Does It Have an Impact on Urinary Continence? *J Urol*. 2006;176(1):189–95.

61. Augustin H, Pummer K, Daghofer F, Habermann H, Primus G, Hubner G. Patient Self-Reporting Questionnaire on Urological Morbidity and Bother after Radical Retropubic Prostatectomy. *Eur Urol.* 2002;42(2):112–7.
62. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, i sur. Urinary and Sexual Function After Radical Prostatectomy for Clinically Localized Prostate Cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA.* 2000;283(3):354.
63. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Resnick NM, Engleman K, Anzalone D, i sur. Noninvasive Outcome Measures of Urinary Incontinence and Lower Urinary Tract Symptoms: A Multicenter Study of Micturition Diary and Pad Tests. *J Urol.* 2000;698–701.
64. 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 Urogynecology J.* 2020;31(12):2625–30.
65. Kadono Y, Nohara T, Kadomoto S, Nakashima K, Iijima M, Shigehara K, i sur. Investigating Urinary Conditions Prior to Robot-assisted Radical Prostatectomy in Search of a Desirable Method for Evaluating Post-prostatectomy Incontinence. *Anticancer Res.* 2016;36(8):4293–8.
66. Grivas N, van der Roest R, Schouten D, Cavicchioli F, Tillier C, Bex A, i sur. Quantitative assessment of fascia preservation improves the prediction of membranous urethral length and inner levator distance on continence outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(1):417–25.
67. Nyarangi-Dix JN, Tichy D, Hatiboglu G, Pahernik S, Tosev G, Hohenfellner M. Complete bladder neck preservation promotes long-term post-prostatectomy continence without

- compromising midterm oncological outcome: analysis of a randomised controlled cohort. *World J Urol.* 2018;36(3):349–55.
68. García Cortés Á, Colombás Vives J, Gutiérrez Castañé C, Chiva San Román S, Doménech López P, Ancizu Marckert FJ, i sur. What is the impact of post-radical prostatectomy urinary incontinence on everyday quality of life? Linking Pad usage and International Consultation on Incontinence Questionnaire Short-Form (ICIQ-SF) for a COMBined definition (PICOMB definition). *Neurourol Urodyn.* 2021;40(3):840–7.
 69. Machioka K, Kadono Y, Naito R, Nakashima K, Iijima M, Kawaguchi S, i sur. Evaluating urinary incontinence before and after radical prostatectomy using the international consultation on incontinence questionnaire-short form. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(2):726–33.
 70. Burnett AL, Mostwin JL. In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery. *J Urol.* 1998;160(4):1301–6.
 71. Strasser H, Frauscher F, Helweg G, Colleselli K, Reissigl A, Bartsch G. Transurethral ultrasound: evaluation of anatomy and function of the rhabdosphincter of the male urethra. *J Urol.* 1998;159(1):100–5.
 72. Myers RP, Cahill DR, Devine RM, King BF. Anatomy of radical prostatectomy as defined by magnetic resonance imaging. *J Urol.* 1998;159(6):2148–58.
 73. Kleinhans B, Gerharz E, Melekos M, Weingärtner K, Kälble T, Riedmiller H. Changes of Urodynamic Findings after Radical Retropubic Prostatectomy. *Eur Urol.* 1999;35(3):217–22.

74. Coakley FV, Eberhardt S, Kattan MW, Wei DC, Scardino PT, Hricak H. Urinary continence after radical retropubic prostatectomy: relationship with membranous urethral length on preoperative endorectal magnetic resonance imaging. *J Urol.* 2002;168(3):1032–5.
75. Oefelein MG. Prospective predictors of urinary continence after anatomical radical retropubic prostatectomy: a multivariate analysis. *World J Urol.* 2004;22(4):267–71.
76. Dubbelman Y, Groen J, Wildhagen M, Rikken B, Bosch R. The recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy: a randomized trial comparing the effect of physiotherapist-guided pelvic floor muscle exercises with guidance by an instruction folder only: urinary continence after radical prostatectomy with pelvic floor muscle exercises. *BJU Int.* 2010;106(4):515–22.
77. Kadono Y, Nohara T, Kawaguchi S, Naito R, Urata S, Nakashima K, i sur. Investigating the mechanism underlying urinary continence recovery after radical prostatectomy: effectiveness of a longer urethral stump to prevent urinary incontinence. *BJU Int.* 2018;122(3):456–62.
78. Drake MJ, Doumouchsis SK, Hashim H, Gammie A. Fundamentals of urodynamic practice, based on International Continence Society good urodynamic practices recommendations. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(S6):50–60.
79. Haga N, Takinami R, Tanji R, Onagi A, Matsuoka K, Koguchi T, i sur. Comprehensive approach for post-prostatectomy incontinence in the era of robot-assisted radical prostatectomy. *Fukushima J Med Sci.* 2017;63(2):46–56.

80. Novara G, Ficarra V, D'elia C, Secco S, Cioffi A, Cavalleri S, i sur. Evaluating Urinary Continence and Preoperative Predictors of Urinary Continence After Robot Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2010;184(3):1028–33.
81. Rajih E, Meskawi M, Alenizi A, Zorn K, Alnazari M, Zanaty M, i sur. Perioperative predictors for post-prostatectomy urinary incontinence in prostate cancer patients following robotic-assisted radical prostatectomy: Long-term results of a Canadian prospective cohort. *Can Urol Assoc J*. 2019;13(5):125–31.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Mostaru, BiH, 04. svibnja 1983. godine. Osnovnu i srednju naobrazbu sam završio u Zagrebu gdje sam i upisao Medicinski fakultet te diplomirao 2009. godine. Jednogodišnji pripravnički staž sam obavio u Klinici za tumore, Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice. Nakon položenog stručnog ispita 2011. godine, zapošljam se Zavodu za hitnu medicinu u Zaprešiću. Od 2012. godine počinjem petogodišnje specijalističko usavršavanje iz urologije u Klinici za urologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Specijalistički ispit iz urologije sam položio u travnju 2018. godine. Trenutno sam zaposlen kao urolog u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

2013. godine sam upisao poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu, a 2019. godine započeo program subspecijalizacije iz neurourologije i urokinamike.

U više sam navrata sudjelovao u međunarodnim edukacijama.

Kao autor ili koautor do sada sam objavio 8 znanstvenih članaka u indeksiranim časopisima.

Član sam Međunarodnog udruženja za kontinentnost (ICS, prema eng International Continence Society) te Hrvatskog urološkog društva.

Oženjen sam i otac troje djece.