

# Kirurško liječenje benigne hiperplazije prostate

---

**Mor, Josipa**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:223349>

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

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



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**

**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

Josipa Mor

**KIRURŠKO LIJEČENJE BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE**

Diplomski rad

U Rijeci, 2020.

**SVEUČILIŠTE U RIJECI**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**

**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

Josipa Mor

**KIRURŠKO LIJEČENJE BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE**

Diplomski rad

U Rijeci, 2020.

Mentor rada: Prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med

Komentor: dr.sc. Juraj Ahel, dr.med

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med
2. Izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med
3. Doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med

Rad sadrži \_\_49\_\_ stranica, \_\_1\_\_ slika, \_\_1\_\_ tablica, \_\_115\_\_ literaturnih navoda.

## ZAHVALA

*Ponajprije zahvaljujem svom mentoru Prof.prim.dr.sc. Deanu Markiću na velikoj pomoći i trudu pri izradi ovog diplomskog rada, kao i na izvrsnom odnosu u radu s nama studentima.*

*Također zahvaljujem svim mojim profesorima i asistentima na prenesenom znanju koje će mi uvelike pomoći u budućem radu.*

*Veliko hvala i svim mojim kolegama i prijateljima, uz koje je vrijeme studiranja bilo ispunjeno srećom i lijepim trenucima.*

*Posebice zahvaljujem mojoj obitelji, na nesebičnoj potpori, ljubavi, razumijevanju i podršci, kako u životu, tako i tijekom školovanja.*

# Sadržaj

1.UVOD.....	1
1.1.ANATOMIJA, HISTOLOŠKA GRAĐA I FUNKCIONALNA ULOGA PROSTATE.....	1
1.2.BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE.....	4
1.2.1.Epidemiologija i patofiziologija.....	4
1.2.2.Patogeneza.....	5
1.2.3.Klinička slika.....	7
1.2.4.Dijagnostika.....	8
1.2.5.Liječenje.....	10
1.2.5.1.Aktivno praćenje.....	11
1.2.5.2.Medikamentozno liječenje.....	12
2.SVRHA RADA.....	15
3.PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	16
3.1.Transuretralna resekcija prostate.....	16
3.2.Transuretralna enukleacija i resekcija prostate.....	21
3.3.Transuretralna incizija prostate.....	22
3.4.Otvorena prostatektomija.....	22
3.5.Transuretralna vaporizacija prostate.....	23
3.6.Transuretralna vaporizacija-resekcija prostate.....	24
3.7.Transuretralna mikrovalna termoterapija.....	25
3.8.Transuretralna ablacija iglom.....	26
3.9.Intersticijska laserska koagulacija prostate.....	28
3.10.E nukleacija prostate Holmium laserom.....	29
3.11.Vaporizacija prostate s KTP laserom.....	30
4.RASPRAVA.....	31
5.ZAKLJUČAK.....	33
6.SAŽETAK.....	34
7.SUMMARY.....	35
8.LITERATURA.....	36
9.ŽIVOTOPIS.....	49

## **Popis skraćenica i akronima**

BPH-benigna hiperplazija prostate

LUTS-simptomi donjeg mokraćnog sustava

BOO-opstrukcija izlaza vrata mokraćnog mjehura

BPO-benigna opstrukcija prostate

PSA-prostata specifični antigen

TURP-transuretralna resekcija prostate

OP-otvorena prostatektomija

TUIP-transuretralna incizija prostate

TUVP-transuretralna vaporizacija prostate

TUVRP-transuretralna vaporizacija-resekcija prostate

TUMT-transuretralna mikrovalna termoterapija

TUNA-transuretralna ablacija iglom

ILC-intersticijska laserska kagulacija prostate

HoLEP-Holmium laserska enukleacija prostate

## 1.UVOD

### 1.1 ANATOMIJA, HISTOLOŠKA GRAĐA I FUNKCIONALNA ULOGA PROSTATE

Prostata, drugog naziva predstojna žlijezda, je muška pomoćna neparna žlijezda sa ekstraperitonealnim smještajem u zdjeličnom dnu. Zbog svog izgleda koji nalikuje na kesten, naziva se i kestenjačom. U anatomskom je odnosu sa mokraćnim mjehurom, rektumom te simfizom. Kroz prostatu prolaze ejakulatorni vodovi, te početni dio uretre/pars prostatica urethrae. (1)

U vanjskom izgledu opisuje se kao okrenuti stožac, kojeg čine vrh prostate, baza prostate te četiri površine, dvije lateralne, prednju i stražnju površina. (2) Baza prostate usmjerena je prema mokraćnom mjehuru, dok je vrh prostate u odnosu sa urogenitalnom dijafragmom. Stražnja stijenka se može palpirati prilikom digitorektalnog pregleda, budući da je u kontaktu s rektalnom ampulom, dok je prednja stijenka usmjerena prema simfizi. Dvije lateralne stijenke smještene su na ovojnici mišića m.levator ani. (1) Iako postoje razlike u veličini, prostata prosječno teži 20 grama, sa dimenzijama 3 cm u duljini, 4 cm u širini i 2 cm u debljini. (3)

Građena je od dvije vrste tkiva, mišićnog i žljezdanog, te je izvana obavijena vezivnom ovojnicom, koju okružuje vezivna zdjelična fascija, te se između te dvije opne pruža venski splet prostate. Žljezdani dio čine folikuli s amiloidnim tjelešcima, oko kojih je rahla vezivna stroma i kapilarni spletovi, te izvodni kanali koji se uljevaju u pars prostatica urethrae. Mišićni dio prostate tvore glatka mišićna vlakna. (2) 20 % ejakulata čini tekućina koju luče tubuloalveolarne žlijezde prostate, te se potiskuje u mokraćnu cijev kontrakcijom mišićnog dijela prostate. (1)

Podijeljena je na 2 režnja, desni i lijevi režanj, unutar kojih se makroskopski mogu uočiti 4 režnjića građena od veziva i kanalića. (2) Osim toga, na mjestu ulaska ejakulatornih vodova,



ispod vrata mokraćnog mjehura i vezikalnog trokuta, opisuje se plitka brazda koja odgovara srednjem prostatičnom režnju. (1)

Prema McNeal-u prostata je podijeljena na pet zona na temelju bioloških, histoloških i embrionalnih obilježja, a to su periferna, centralna, prijelazna, periuretralna zona te prednja fibromuskularna stroma koja se proteže u prijelaznu zonu i tvori cijelu prednju površinu prostate. Perifernu zonu tvori posterolateralni dio tkiva prostate, što uključuje stražnji i lateralni režanj, te obuhvaća 70% volumena žljezdanog tkiva. Kanalići ove zone otvaraju se u prostatični dio uretre distalno od verumontanuma., te je značajka ove zone da tu nastaje većina karcinoma prostate. Centralna zona je klinastog oblika i u distalnom dijelu okružena je perifernom zonom. Čini 25% volumena žljezdanog dijela, okružuje ejakulatorne kanale, njeni kanalići se otvaraju u prostatični dio uretre u blizini ejakulatornih kanala te je relativno otporna na razvoj karcinoma i drugih bolesti. Prijelaznu zonu tvore dva odvojena režnja uložena u fibromuskularni dio preprostatičnog sfinktera. Kanalići se otvaraju u posterolateralni dio uretre. Klinički je značajno kako ova zona raste s godinama te je mjesto odakle potječe benigna hiperplazija prostate. Periuretralna zona sastoji se od malih kanalića i acinusa koji nisu u potpunosti razvijeni i raspršeni su unutar preprostatičnog sfinktera. (4)

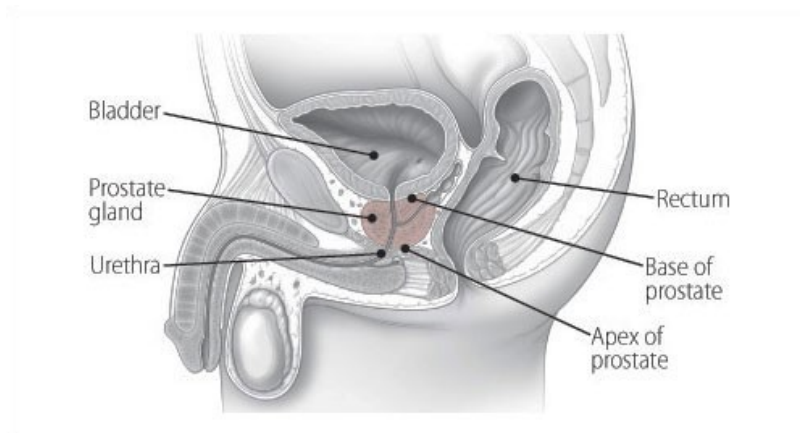
Arterijska krv dolazi putem a.vesicalis inferior, koja se priža laterodorzalno i dijeli se na uretralnu i kapsularnu granu. Uretralna grana opskrbljuje vrat mokraćnog mjehura te bazu prostate. Kapsularna grana prati posterolateralno kavernoze živce i pruža se do zdjeličnog dna. Manji ogranci arterije vode do kapsularne ovojnice prostate. Dodatna arterijska opskrba dolazi putem a.rectalis media. Obje arterije koje daju ogranke za opskrbu prostate ogranci su a.iliacae internae. (3)

Venska krv iz prostate odvodi se putem venskog prostatičnog spleta, ispod kojeg je lig.puboprostaticum te stidna kost, a nalazi se između kaspule prostate i okolnog veziva, te se

ulijeva u unutrašnju ilijačnu venu, koja prima vensku krv iz venskog spleta mokraćnog mjehura te venskog spleta kralježnice. (1, 3)

Prostata je autonomno inervirana putem parasimpatičkih i simpatičkih vlakana iz prostatičnog spleta, plexus prostaticus. Simpatička vlakna dolaze iz nn.splanhnnici lumbales (Th10-12), dok parasimpatička iz sakralnih segemenata leđne moždine (S2-S4). Parasimpatička vlakna nadziru rad žlijezda prostate te njihovu sekreciju, dok se pri aktivaciji simpatičkih vlakana zatvara vrat mokraćnog mjehura tijekom ejakulacije. (2)

Prostata ima brojne funkcije, no daleko najvažnije je sudjelovanje u izlučivanju i stvaranju sjemene tekućine. Sekret koji se luči iz prostate sadrži brojne sastojke, među kojima je posebno značajan glikoprotein PSA, koji se koristi u dijagnostičke svrhe. Prostatični sekret zajedno sa spermatozoidima iz testisa, tekućinom iz seminalnih vezikula te tekućinom iz bulbouretralne žlijezde tvori sjemenu tekućinu koja se izbacuje u uretru. Osim toga prostatični sekret važan je i za funkciju spermija, a sukladno tome i mušku plodnost. Važna funkcija prostate je i tijekom ejakulacije, kada zajedno sa mišićnim sfinkterom mokraćnog mjehura sprječava ulaz sjemene tekućine u mjehur. Ulogu ima i u metabolizmu hormona, jer se u prostati muški spolni hormon testosteron pretvara u biološki aktivni dihidrotestosteron. (5)



**Slika 1.** Smještaj prostate

( preuzeto sa web stranice: <https://www.health.harvard.edu/blog/prostate-gland> )

## 1.2 BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE

Benigna hiperplazija prostate jedno je od najčešćih stanja koje pogađa muškarce i povezana je sa nizom simptoma, koji se nazivaju simptomima donjeg urinarnog trakta (LUTS). U posljednjem desetljeću, promjenjivi faktori rizika, kao što su metaboličke bolesti i prekomjerna tjelesna težina, doveli su povećane učestalosti razvoja benigne hiperplazije prostate. S povećanjem učestalosti, kroz posljednja dva desetljeća razvijale su se i metode kirurške i medikamentozne terapije. Između dostupnih metoda, liječnici mogu izabrati optimalnu metodu za liječenje pacijenata. (7)

### 1.2.1 EPIDEMIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

Benigna hiperplazija prostate i njoj pridružena simptomatologija pogađa muškarce diljem svijeta i od 2010.godine prevalencija je iznosila preko 210 milijuna. (8) Polovica muškaraca u dobi iznad 50 godina, te 80% muškaraca u dobi iznad 80 godina, imalo je simptome donjeg urinarnog trakta. (9) Prevalencija je i dalje u porastu zbog porasta promjenjivih metaboličkih faktora kao što je primjerice prekomjerna tjelesna masa. (10) Pretilost muškaraca povećava rizik za benignu hiperplaziju prostate, ali i ozbiljnost simptoma donjeg urinarnog trakta u oboljelih, te osim toga dovodi do brojnih metaboličkih učinaka kao što su povećanje intrabdominalnog tlaka i upalnih procesa. (11,12) Tijekom vremena, razumijevanje epidemiologije BPH bilo je otežano zbog nedostatka točne definicije kliničke BPH, kvantitativnih metoda mjerenja ozbiljnosti simptoma donjeg urinarnog trakta, preciznih metoda za mjerenje volumena prostate i opstrukcije vrata mokraćnog mjehura. Sa razvojem metoda koje određuju težinu simptoma, upotrebe transrektalne sonografije za određivanje volumena prostate te instrumenata za praćenje urodinamičkog protoka pruža se mogućnost određivanja prevalencije u općoj muškoj populaciji. Ipak upotreba transrektalne sonografije i instrumenata za urodinamičko praćenje je ograničena zbog troškova. Drugo ograničenje za

točnu stopu prevalencije je što nema jasnog dogovora o tome što točno predstavlja uvećanu prostatu ili opstrukciju izlaza mokraćnog mjehura. Muškarci sa volumenom prostate od 50 cm<sup>3</sup>, imaju 3 puta veći rizik za umjerene do teške simptome donjeg urinarnog trakta, te 3 puta veći rizik za značajnu opstrukciju vrata mokraćnog mjehura, određenu brzinom protoka <10 mL/s. To pokazuje povezanost između volumena prostate, simptoma donjeg urinarnog trakta i opstrukcije vrata mokraćnog mjehura, osobito u muškaraca sa povećanom prostatom. Iako nema potpunih dokaza, nekoliko je čimbenika bilo povezano s povećanim rizikom razvoja benigne hiperplazije prostate, kao što su seksualna aktivnost, religija, socioekonomski uvjeti, ciroza jetre, hipertenzija, debljina, konzumiranje alkohola, pušenje te dijeta. (13) BPH je histološka dijagnoza povezana sa nereguliranom proliferacijom vezivnog tkiva, glatkog mišićja i žljezdanog epitela. BPH može pritiskati uretru te dovesti do opstrukcije izlaza mokraćnog mjehura/BOO. BOO se prezentirati simptomima donjeg mokraćnog sustava, infekcijama te retencijom. BPH i BOO imaju značajan utjecaj na zdravlje starije populacije muškaraca, ali i na zdravstveni trošak. Kako populacija stari incidencija i prevalencija BPH i LUTS značajno raste. Iako nepromjenjivi čimbenici rizika kao što su dob, genetika i geografski smještaj imaju značajnu ulogu u etiologiji, tako i promjenjivi čimbenici rizika, kao spolni steroidni hormoni, kardiovaskularne bolesti, metabolički sindrom, pretilost, šećerna bolest, tjelesna aktivnost, dijeta i upala, utječu na nove metode liječenja i prevenciju razvoja bolesti. (14) Rijetko se pojavljuje u dobi prije 30 godine, u četvrtom desetljeću prevalencija je 8%, dok je u dobi između 50 i 60 godina zabilježena u polovice muškaraca. (6)

### 1.2.2 PATOGENEZA

BPH je rezultat umnažanja žljezdanog i stromalnog tkiva koja pretežito zahvaća prijelaznu zonu prostate. (15, 16) Tako umnoženi čvorovi prostate pritišću uretru, dovodeći do mehaničke opstrukcije u protoku urina, ali i do iritabilnosti detruzora mokraćnog mjehura. Iako još nije u potpunosti razjašnjen mehanizam nastanka BPH, postoje pretpostavke o

humoralnom, upalnom i metaboličkom djelovanju. Metabolički mehanizam temelji se na opažanju da je kardiovaskularni rizik u muškaraca povezan sa benignom hiperplazijom prostate i simptomima donjeg urinarnog trakta. Smatra se da sistemni učinak aterosklerotičnog oštećenja krvnih žila na zdjelične krvne žile, koje opskrbljuju prostatu i mokraćni mjehur, čini vezu s kardiovaskularnim rizikom, metaboličkim sindromom, benignom hiperplazijom prostate i simptomima donjeg mokraćnog sustava. (17-19) Postoje različiti medijatori ishemijskog oštećenja tkiva koje je uzrokovano aterosklerozom. Hipoksična stanja tkiva pokazuju da utječu na stromalne stanice prostate, koje dovode do povećanja razine faktora rasta, koji pak posljedično tome dovodi do hiperplazije epitela prostate. (20) Osim toga, poboljšanje tkivne opskrbe i krvnog protoka, koje se postiže lijekovima koji produciraju dušikov oksid, pokazalo je da potiču opuštanje glatkih mišića prostate i djeluju antiproliferativno na stromalne stanice prostate koje se umnažaju u muškaraca s BPH. (21,22) Komponente metaboličkog sindroma mogu dovesti do pretjerane aktivacije autonomnog živčanog sustava, što može pridonijeti razvoju BPH i LUTS-a, kao rezultat smanjene kontrakcije glatkog mišićja prostate i mokraćnog mjehura, ali i potaknuti rast prostatičnog tkiva. (23,24) Androgeni testosteron i dihidrotestosteron imaju važnu ulogu u normalnom razvoju prostate, pa time i u razvoju BPH i karcinoma prostate. Testosteron produciraju testisi i nadbubrežna žlijezda, te se uz pomoć enzima 5- $\alpha$ -reduktaze pretvara u dihidrotestosteron, koji pak ima puno veći afinitet za androgene receptore. I testosteron i dihidrotestosteron potiču rast prostate, no ipak, vrijednosti njihovih serumskih i tkivnih koncentracija nisu bili značajno povišeni u muškaraca s BPH. (25) Osim toga, estrogen te povećanje razlike u omjeru estrogena i androgena koje se normalno pojavljuje s dobi, može imati ulogu u patogenezi razvoja BPH. (26) Kronična upala također može pridonijeti razvoju BPH, te sukladno time proupalni faktori pridonose rastu epitelnih stanica prostate. (27) U kliničkim studijama pronađeni su upalni infiltrati pri histološkom pregledu tkiva s benignom

hiperplazijom prostate, te je prisutnost upalne komponente povezana s ozbiljnijim simptomima donjeg mokraćnog sustava ali i rizikom razvoja akutne urinarne retencije.( 28-30) Osim toga smatra se da je kronična upala povezana s BPH, rezultat autoimune aktivacije na tkivo prostate, što dovodi do daljnje produkcije citokina, ali i rasta stromalnog dijela prostate. (31)

### 1.2.3 KLINIČKA SLIKA

Simptomi BPH mogu se razviti zbog opstrukcije izlaza vrata mokraćnog mjehura (eng.bladder outlet obstruction-BOO) te posljedično tome hipertrofije mišića detruzora. (32) Opstrukcija izlaza iz mokraćnog mjehura, definirana kao opstrukcija protoka urina u dnu mokraćnog mjehura zbog povećanja otpora mišića detruzora, može se prezentirati infekcijama, retencijom urina te simptomima donjeg urinarnog trakta (engl.lower urinary tract symptoms-LUTS). (33,34) Simptomi donjeg urinarnog trakta dijele se na postmikcijske simptome, simptome mokrenja i simptome poremećaja pohrane (tablica 1). LUTS utječe na kvalitetu života, te se povezuje sa starenjem, posljedičnim zdravstvenim troškovima ali i budućim demografskim promjenama. Kako simptomi donjeg urinarnog trakta imaju poveznicu i sa promjenjivim čimbenicima rizika, poput metaboličkog sindroma, razmatra se i njihova potencijalna prevencija. Iako većina starijih osoba ima barem jedan od simptoma, oni su pretežno blagi. Simptomi napreduju dinamično, kod nekih se razvijaju tijekom duljeg razdoblja, a kod nekih pak regrediraju. Iako se LUTS tradicionalno povezuju s BOO, koji je posljedica patohistološke dijagnoze BPH, može biti i uzrok nekih drugih stanja kao što je disfunkcija mokraćnog mjehura, u koje se ubrajaju prekomjerna aktivnost mišića detruzora i neaktivnost detruzora, te neke funkcionalne anomalije urinarnog trakta i okolnog tkiva. Nadalje, neki od uzroka LUTS-a u muškaraca mogu biti tumori mjehura, striktura uretre, infekcije urotrakta, kronični zdjelični bolni sindrom te kamenci u urinarnom sustavu. (32)

Tablica 1. Podjela simptoma donjeg urinarnog trakta

Simptomi mokrenja	Postmikijski simptomi	Simptomi poremećaja pohrane
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Slabi i isprekidani mlaz urina</li> <li>• Naprezanje pri mokrenju</li> <li>• Odgađanje mokrenja</li> <li>• Retencija urina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inkontinencija</li> <li>• Nepotpuno pražnjenje mjehura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Češće mokrenje</li> <li>• Urgentno mokrenje</li> <li>• Noćno mokrenje</li> </ul>

#### 1.2.4. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza BPH sa simptomima donjeg mokraćnog sustava temelji se na detaljnoj anamnezi, temeljitom fizikalnom pregledu, digitorektalnom pregledu i analizi urina, ali i osim toga treba usmjeriti pažnju i na druge uzroke koji mogu dovesti do simptoma. Ostala testiranja mogu se razmotriti ovisno o prezentaciji simptoma, uključujući analizu prostata specifičnog antigena, serumskog kreatinina, slikovne metode, cistouretroskopiju, te praćenje protoka urina. (35)

Testovi su korisni za dijagnozu, praćenje, procjenu rizika, planiranje liječenja i predviđanje ishoda liječenja. (32) Anamneza je bitna sastavnica pri postavljanju točne dijagnoze BPH. Iako je važno procijeniti vrstu i ozbiljnost simptoma, još je bitnije razlikovati simptome povezane s BPH od onih povezanih s drugim bolestima. Američko urološko društvo (eng. American Urological Association-AUA) je uvelo upotrebu upitnika kako bi objektivizirali simptome pacijenata, pri čemu se najviše koristi Međunarodni sustav bodovanja prostatičnih simptoma (engl. International Prostate Symptom Score-IPSS). Sadrži sedam simptoma koji uključuju nepotpuno pražnjenje, učestalost, isprekidanost mlaza urina, urgentno mokrenje, slabi mlaz urina, naprezanje i noćno mokrenje, i ocjenjuju se brojčano od 0-5. Rezultati od 0

navode se kao asimptomatski, 1-7 kao blagi, od 7 do 19 umjereni te od 20 do 35 kao teški simptomi. Uz pitanja o simptomima upitnik sadrži jedno pitanje vezano uz kvalitetu života sa simptomima donjeg mokraćnog sustava. (36) Podaci iz anamneze o uzimanju lijekova zbog nekih drugih bolesti također su važni, jer oni mogu pridonijeti ili pogoršati simptome donjeg urinarnog trakta. Primjena  $\alpha$ -adrenergičnih agonista može povećati otpor na izlazu iz mokraćnog mjehura uzrokujući kontrakciju vrata mjehura i glatkog mišićja prostate. Antikolinergični lijekovi i blokatori kalcijevih kanala mogu spriječiti potpuno pražnjenje mjehura poticanjem relaksacije istog. Diuretici kao furosemid ili tiazidi mogu se povezati sa povećanjem učestalosti mokrenja kada se uzimaju tijekom dana ili nikturije kad se uzimaju prije spavanja.(35) Iako je BPH najčešći uzrok LUTS-a u muškaraca starijih od 50 godina, neka stanja kao što su zatajivanje srca zbog mobilizacije edema donjih ekstremiteta može dovesti do značajne nikturije, kao i šećerna bolest koja može dovesti do značajnog povećanja učestalosti mokrenja. (37,38) Neurološki poremećaji mogu biti povezani sa neurogenim mjehurom, što uzrokuje LUTS zbog smanjene kontraktilnosti mokraćnog mjehura i poremećaja uretralnog sfinktera. (35) U sklopu fizikalnog pregleda osobito je važan digitorektalni pregled, jer uvećana, glatka i simetrična prostata upućuje na BPH. Nalaz asimetrije i nepravilnih čvorova pobuđuje sumnju na karcinom prostate. (39) Laboratorijsko testiranje uključuje analizu urina, mjerenje serumskog kreatinina i određivanje koncentracije prostata specifičnog antigena. Analiza urina obavlja se u muškaraca sa LUTS-om, kako bi se potvrdila ili isključila prisutnost glikozurije, hematurije te piurije. Šećerna bolest sa prisutnošću glikozurije može pridonijeti simptomima donjeg urinarnog trakta, te ju je potrebno razlikovati od BPH. Nalaz piurije, koja je prisutna u urinarnim infekcijama i liječi se antibioticima, u BPH zbog ponavljajućih infekcija zahtjeva agresivnije liječenje. Prilikom prisutnosti asimptomatske ili mikroskopske hematurije, zbog isključivanja malignoma urogenitalnog sustava, potrebno je obaviti dodatno testiranje. (40) Tijekom početne procjene



mjerenje serumskog kreatinina može se uzeti u obzir u muškaraca sa LUTS-om, kako bi se utvrdilo da bubrežna insuficijencija nije nastala kao posljedica opstruktivne uropatije. Iako je opstruktivna uropatija moguća ozbiljna komplikacija dugogodišnje i neliječene benigne hiperplazije prostate, povišenje serumskog kreatinina je češće posljedica bolesti bubrega. (35) Povišenje prostata specifičnog antigena (engl. Prostate-specific antigen/ PSA) može biti prisutno u BPH, ali i u karcinomu prostate. (41) Iako nije specifičan samo u dijagnostici BPH, mjerenje PSA ima određene prednosti. Mjerenje PSA prije i nakon terapije, može dati podatke o učinkovitosti samog liječenja, jer je ustanovljena njegova povezanost s volumenom prostate. (42) Serumski razina  $PSA \geq 1,5$  ng/ml u korelaciji je s povećanjem veličine prostate  $\geq 30$  ml. (43) Osim anamneze, fizikalnog pregleda i laboratorijske analize, u dijagnostici se mogu koristiti i transrektalni ultrazvuk, mjerenje postmikcijskog rezidualnog urina, cistouretroskopija te urodinamska mjerenja. Iako transrektalni ultrazvuk daje preciznije podatke o veličini prostate od digitorektalnog pregleda, ne preporuča se primjena u početnoj procjeni LUTS-a povezanih s BPH, već kod razmatranja kirurške terapije. Postmikcijski rezidualni volumen urina je volumen mokraće koji ostaje u mokraćnom mjehuru nakon mokrenja i on se može mjeriti kateterizacijom ili pomoću ultrazvuka. Cistouretroskopija se ne primjenjuje u svih muškaraca sa simptomima donjeg urinarnog trakta, već samo kod onih koji imaju neke specifične indikacije, kao što su potvrđena hematurija u analizi urina, prethodna trauma, upala uretre ili sumnja na anomaliju urinarnog trakta. Urodinamske studije su usmjerene prema složenijim slučajevima prisutnosti simptoma donjeg urinarnog trakta, kao što su razlike u kliničkoj procjeni simptoma, povezanost s neurološkom bolesti te nepostizanje dovoljne učinkovitosti provedene terapije. (35)

#### 1.2.5. LIJEČENJE

Liječenje BPH ima dva osnovna cilja: smanjiti težinu i spriječiti progresiju ili razvoj simptoma povezanih s BPH. Postoje različiti načini liječenja koji uključuju aktivno praćenje,

primjenu lijekova i kiruršku terapiju. U odabiru optimalnog liječenja važnu ulogu imaju težina simptoma donjeg urinarnog trakta, prisutnost komplikacija (masivna hematurija, ponavljajuće infekcije mokraćnog sustava), utjecaj na kvalitetu života s postojećim simptomima, prisutnost drugih bolesti koje narušavaju opće stanje bolesnika te klinička i dijagnostička procjena težine stanja. (6)

#### 1.2.5.1. AKTIVNO PRAĆENJE

Kako je liječenje BPH i povezanih simptoma donjeg urinarnog trakta osobito usmjereno na poboljšanje kvalitete života, aktivno praćenje preporučuje se od strane Američkog urološkog društva i Europskog društva urologa, za pacijente sa blažim simptomima (IPSS do 7), ali i za one s umjerenim simptomima s manjim utjecajem na kvalitetu života. (36,44,45)

Aktivno praćenje uključuje educiranje pacijenata o njihovoj bolesti, promjenu načina života (smanjenje tjelesne težine, ograničenje unosa kofeina i alkohola, povećanje tjelesne aktivnosti) te kontrole jednom godišnje. Također pacijente se savjetuje o riziku razvoja akutne urinarne retencije, koja se povećava sa prisutnošću umjerenih do teških simptoma, smanjenim urinarnim protokom, povećanjem volumena prostate i razine serumskog PSA, ali i sa starijom životnom dobi. (46-48)

Preporuke za promjene u načinu življenja odnose se i na smanjenje unosa tekućine u određeno vrijeme radi smanjenja učestalosti mokrenja, različite tehnike kao stiskanje penisa, vježbe disanja i vježbe usmjeravanja misli od potrebe za mokrenjem, te usklađivanja terapije zbog nekih drugih zdravstvenih tegoba. (32)

Takvo aktivno praćenje nije prikladno za pacijente s komplikacijama opstrukcije izlaza vrata mokraćnog mjehura povezanog s BPH, kao što su bubrežna insuficijencija zbog opstruktivne uropatije, ponavljajuće urinarne infekcije, bubrežni kamenci i refraktorna urinarna retencija.

### 1.2.5.2. MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE

Primjena lijekova prikladna je za pacijente s blagim i umjerenim simptomima donjeg urinarnog trakta. (6) U liječenju se koriste blokatori alfa adrenergičkih receptora, inhibitori 5- $\alpha$ -reduktaze, inhibitori 5-fosfodiesteraze, antimuskarinici, agonisti beta-3 adrenergičkih receptora i kombinacije ovih skupina lijekova. (6) Blokatori alfa adrenergičkih receptora, koji se još nazivaju alfa blokatori, ublažavaju simptome povezane sa BPH, tako što djeluju na smanjenje tonusa glatkih mišićnih stanica u prostati i vratu mokraćnog mjehura. (23) Dovode do značajnog poboljšanja u težini simptoma mokrenja i simptoma povezanih s poremećajem pohrane, kvaliteti života te urinarnom protoku, ali ne umanjuju rizik od razvoja akutne urinarne retencije ili rizika potrebe za operativnim pristupom liječenju. (49,50) Nuspojave ove skupine lijekova mogu biti vrtoglavica, umor, otečenost nosne sluznice, ortostatska hipotenzija te retrogradna ejakulacija. Alfa-1A-adrenergički receptori smješteni su pretežno u donjem urinarnom traktu, dok alfa-1B i alfa-1D adrenergički receptori češće se nalaze u središnjem živčanom sustavu i krvnim žilama. Alfa-1A-selektivni blokatori (tamsulozin i silodozin) smanjili su pojavu sistemnih nuspojava u odnosu na neselektivne alfa blokatore (doksazosin, terazosin, alfuzosin, prazosin), ali je zabilježena veća stopa pojavnosti retrogradne ejakulacije. Pri upotrebi alfa-1A-selektivnih blokatora nije potrebno titriranje do maksimalne doze te se uzimaju jednom dnevno u dozi od 0,4 mg tamsulozina, ili 8 mg silodozina. Alfa blokatori ne mijenjaju vrijednost serumskog PSA, jer njihov mehanizam djelovanja ne utječe na volumen prostate. (35) Primjenjuju se kao prva linija u terapiji pacijenata sa simptomima LUTS-a, zbog svoje učinkovitosti u poboljšanju tegoba, manje stope nuspojava te brzog djelovanja. (32) Inhibitori 5-alfa-reduktaze sprječavaju pretvorbu testosterona u dihidrotestosteron, inhibirajući tip 1 (pretežno u tkivu van prostate) i/ili tip 2 (pretežno u genitourinarnom sustavu) enzima 5-alfa reduktaze. Finasterid djeluje tako da inhibira tip 2 enzima 5-alfa-reduktaze, dok dutasterid inhibira oba tipa enzima. Smanjenje

razine dihidrotestosterona rezultira smanjenjem prostatičnog volumena za 20-25%, te smanjenje razine serumskog PSA za polovicu nakon jedne godine. Za muškarce sa simptomima LUTS-a i povećanom prostatom (više od 30 mL), upotreba inhibitora 5-alfa-reduktaze dovodi do značajnog poboljšanja simptoma LUTS-a, povećanja urinarnog protoka, smanjenja rizika razvoja akutne urinarne retencije te smanjenja rizika potrebe za operativnim liječenjem. (42,51) Uspoređujući učinak finasterida i dutasterida, ustanovljen je sličan rezultat u poboljšanju simptoma LUTS-a, smanjenju volumena prostate i povećanja urinarnog protoka tijekom 1 godine. (52) Iako su izuzetno rijetke, sa incidencijom manjom od 5%, neželjene nuspojave vezane su uz seksualnu aktivnost muškaraca poput smanjenja libida, umanjenog volumena ejakulata, ginekomastije te impotencije. (35) Inhibitori 5-fosfodiesteraze su učinkoviti u terapiji erektilne disfunkcije. Mehanizam djelovanja temelji se na smanjenju tonusa glatkog mišićja prostate, uretre i mišića detruzora, tako što povećavaju ciklički guanozin monofosfat unutar stanice, a osim toga dušikov oksid također može izmijeniti refleksne puteve u leđnoj moždini i neurotransmisiju u prostati i mokraćnoj cijevi te povećati krvnu opskrbu. (35,53) Promatrajući učinak primjene sildenafil, tadalafil i vardenafil, ustanovljeno je poboljšanje simptoma prema IPSS, ali bez utjecaja na protok mokraće ili postmikcijski rezidualni volumen urina. (54-56) Od inhibitora 5-fosfodiesteraze jedino se tadalafil koristi u terapiji BPH, te iako je skup pacijenti sa erektilnom disfunkcijom, mogu imati koristi od njegove primjene pri ublažavanju simptoma LUTS-a. (35) Mišić detruzor inerviran je parasimpatičkim živcima, čiji je glavni neurotransmitor acetilkolin, koji stimulira muskarinske receptore, osobito podtip receptora M3, na glatkim mišićnim stanicama. Sukladno tome, antimuskarinici svojim djelovanjem dovode do smanjenja kontrakcije detruzora. U ovu skupinu ubrajaju se fesoterodin, solifenacin, darifenacin i tolterodin. Dovode do poboljšanja simptoma kao što su urgentno mokrenje, inkontinencija i nikturija. Njihova primjena može biti povezana sa povećanjem postmikcijskog rezidualnog

volumena urina nakon terapije, ali akutna retencija je rijetka u muškaraca sa postmikcijskim rezidualnim volumenom manjim od 150 ml. Preporučuju se u pacijenata sa umjerenim do teškim simptomima LUTS-a, gdje najviše dominiraju simptomi poremećaja pohrane. (32)

Mehanizam djelovanja agonista beta-3 adrenergičkih receptora temelji se na stimuliranju relaksacije mišića detruzora, putem beta-3 receptora smještenih u glatkom mišićju istog. Glavni predstavnik ove skupine lijekova je mirabegron, te pokazuje značajnu učinkovitost u terapiji simptoma zbog prekomjerne aktivnosti mokraćnog mjehura, uključujući povećanu učestalost mokrenja, inkontinenciju te urgentno mokrenje. (32) Nuspojave povezane sa primjenom mirabegrona su glavobolja, nazofaringitis, hipertenzija i učestale urinarne upale. Kontraindiciran je u pacijenata sa nereguliranim povišenim krvnim tlakom, gdje je sistolički tlak  $\geq 180$ , a dijastolički  $\geq 110$  mmHg. Preporučuje se u muškaraca sa umjerenim do ozbiljnim simptomima LUTS-a, koji su vezani u simptome poremećaja pohrane. (59)

U kombiniranoj terapiji koriste se blokatori alfa adrenergičkih receptora i inhibitori 5-alfa-reduktaze, blokatori alfa adrenergičkih receptora i antimuskarinici, te blokatori alfa adrenergičkih receptora i inhibitori 5-fosfodiesteraze. Sinergistični učinak u muškaraca sa vidljivo uvećanom prostatom, utvrđen je u kombinaciji blokatora alfa adrenergičkih receptora (doksazosin) i inhibitora 5-alfa-reduktaze (finasterid) kao značajno smanjenje rizika u razvoju težine simptoma prema IPSS, akutnoj urinarnoj retenciji, bubrežnoj insuficijenciji ili ponavljajućim upalama urotakta u odnosu na druge lijekove u monoterapiji. (43)

Dvojna terapija tamsulosina (alfa blokator) i dutasterida (inhibitor 5-alfa-reduktaze) pokazala je značajno smanjenje rizika kliničke progresije BPH u usporedbi s monoterapijom. (60)

Istraživanje dvojne terapije terazosina (alfa blokator) i finasterida (inhibitor 5-alfa-reduktaze) pokazalo je da nije bilo učinkovitije od monoterapije terazosinom. (61)

U muškaraca s erektilnom disfunkcijom, kombinacija alfa blokatora i inhibitora 5-fosfodiesteraze, dovela je do puno veće koristi i poboljšanja u odnosu na monoterapiju. U primjeni alfuzosina s

tadalafilom, tamsulosina sa sildenafilom, i tamsulosina s vardenafilom uočeno je poboljšanje simptoma LUTS-a povezanih s BPH i povećanje urinarnog protoka u odnosu na monoterapiju alfa blokatorom. (62-64) Kombinirana terapija alfa blokatora i antimuskarinika je učinkovitija u smanjenju urgencije, nikturije te težine simptoma prema IPSS, ali i poboljšanju kvalitete života u odnosu na monoterapiju alfa blokatorom. Također pri takvoj kombiniranoj terapiji smanjen je rizik razvoja akutne retencije za muškarce s postmikcijskim volumenom urina manjim od 150 ml. Primjena ove dvojne terapije preporuča se kad nisu uspješno liječeni simptomi poremećaja pohrane s monoterapijom. (32)

## 2.SVRHA RADA

Kako se benigna hiperplazija prostate javlja sa sve većom učestalošću u muškaraca, te je povezana sa brojim smetnjama mokraćnog sustava, čini veliki javnozdravstveni problem. Kada se razviju komplikacije, konzervativne farmakološke metode često nisu dovoljne i postoji potreba za operativnim metodama liječenja. Svrha ovog preglednog rada je ukazati na brojne kirurške tehnike te njihove prednosti i nedostatke, kao i na razvoj novijih metoda koje predstavljaju potencijalnu budućnost u liječenju BPH vezanu uz opstrukciju izlaza mokraćnog mjehura.

### 3.PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

Kada dođe do razvoja komplikacija kliničke BPH u vidu opstrukcije na izlazu iz mokraćnog mjehura (engl.bladder outlet obstruction-BOO), gdje je jedan od glavnih uzroka u starijih muškaraca benigna opstrukcija prostate (engl. Benign prostate obstruction-BPO), terapija lijekovima često nije dostatna te postoji potreba za kirurškim metodama liječenja. (66) Primarni cilj liječenja BPH mora biti djelotvoran u olakšanju simptoma povezanih sa BOO. Izbor liječenja može se prilagoditi za svakog pacijenta individualno, uzimajući u obzir potencijalni morbiditet, mogući klinički ishod, hospitalizaciju, potrebu za anestezijom, ali i troškove liječenja. Povećani troškovi zdravstva uvelike utječu na metode koje će se provoditi za liječenje BPH, te osim toga i dugoročna učinkovitost i kvaliteta samih kirurških postupaka. (65) Iako transuretralna resekcija prostate (engl. Transurethral resection of the prostate-TURP) predstavlja zlatni standard u kirurškom liječenju BPO, razvijale su se i druge tehnike kirurškog liječenja, te se uspoređivala i pratila njihova dugoročna i kratkoročna učinkovitost u odnosu na TURP. (65, 66) Osim u transuretralnoj resekciji prostate, klinički ishod pratio se i u operativnim metodama liječenja kao što su otvorena prostatektomija, transuretralna mikrovalna termoterapija, transuretralna incizija prostate, transuretralna vaporizacija prostate, transuretralna vaporizacija-resekcija prostate, transuretralna ablacija prostate iglom te u laserskim tehnikama. (65)

#### 3.1.TRANSURETRALNA RESEKCIJA PROSTATE

Transuretralna resekcija prostate (engl.transurethral resection of the prostate-TURP) smatra se kirurškim standardom u liječenju BPH desetljećima, te se koristi kod muškaraca sa prostatom volumena od 30-80 ml i umjerenim do teškim simptomima LUTS-a zbog BPO. (32)

Prvi resektoskop i transuretralnu resekciju prostate predstavio je 1926. godine Maximilian Stern, koji mu je omogućio da resecira dijelove tkiva prostate pomoću žičane omče sa izravnim pogledom. Od tada, TURP se razvio i ostao zlatni standard te tehnika za usporedbu s

drugim tehnikama kirurškog liječenja benigne opstrukcije prostate, zbog njegove izvrsne, dobro dokumentirane i dugoročne učinkovitosti. (65,66) Osim temeljne monopolarne tehnike TURP-a, postoji i novija bipolarna tehnika. Monopolarna transuretralna resekcija prostate (engl. monopolar transurethral resection of the prostate-M-TURP) provodi se prijenosom visokofrekventne struje sa generatora putem aktivne elektrode, što omogućava elektroresekciju prostate. Irigacija tekućinom se koristi da se omogući bolja vidljivost kirurgu za izvršenje resekcije prostate. Električna energija, tekućina za irigaciju te priroda samog operativnog zahvata može rezultirati i određenim neželjenim komplikacijama. Te komplikacije M-TURP-a uključuju krvarenje, sindrom transuretralne resekcije (engl.transurethral resection syndrome-TUR), ekstravazaciju te stenozu vrata mokraćnog mjehura, sa stopom od čak 11,1 %, koja je objavljena na osnovu prospektivne studije u kojoj je bilo uključeno 10 564 muškaraca. (67) Kako bi se utjecalo na smanjenje rizika komplikacija M-TURP-a, provedena su brojna istraživanja te je došlo do promjena u tehnologiji i kirurškim tehnikama koje su se razvile u posljednja dva desetljeća. (66) Zabilježeno je kako je incidencija krvarenja tijekom M-TURP-a koja je zahtijevala transfuziju krvi iznosila od 0,4% do 7,1%. (68) Iako je izuzetno rijetko, po život opasno krvarenje nakon endoskopske operacije prostate, može zahtijevati od kirurga da učini reviziju otvorenim kirurškim zahvatom, a osim ove tehnike može se upotrijebiti i selektivna embolizacija prostatičnih arterija. (66) Kod vrlo velike prostate ili tamo gdje se očekuju tehničke poteškoće sa izvođenjem TURP-a, kao alternativna opcija postoje otvorena laparoskopska prostatektomija ili prostatektomija pomoću robota. (69) Ipak većina današnjih urologa ipak je sklonija transuretralnim tehnikama pri liječenju benigne opstrukcije prostate. S vremenom, s porastom razine iskustva te tehničkih poboljšanja stope komplikacija su smanjene. (66) U retrospektivnom istraživanju TURP-a tijekom 30 godina u jednoj ustanovi, 44% pacijenata zahtijevalo je transfuziju krvi nakon TURP-a u 1970-ima, u usporedbi sa 11% u 1980-ima i



4% u 1990-ima. (70) Osim konvencionalnog M-TURP-a druge minimalno invazivne tehnike su: bipolarna transuretralna resekcija prostate (engl. bipolar transurethral resection of the prostate- B-TURP), ablativne laserske tehnike primjenom Holmium YAG laserske enukleacije prostate te KTP laserska vaporizacija prostate. Izbor terapije može biti individualan za svakog pacijenta, uzimajući u obzir ostale pripadajuće bolesti pacijenta, mogući morbiditet, dostupnost kirurškog instrumentarija, osposobljenosti urologa te u konačnici i o financijskim mogućnostima. Bipolarna transuretralna resekcija prostate predstavljena je prije 15 godina kao alternativa M-TURP-u. Ova tehnika koristi visokofrekventnu energiju za stvaranje sloja pare plazme s nabijenim česticama energije koje molekularnom disocijacijom uzrokuju raspad tkiva. Dok se aktivna i povratna elektroda nalaze na istoj osi resektoskopa, visoka gustoća struje djeluje lokalno i smanjuju se neželjeni učinci. Redukcija u nižoj temperaturi resekcije u usporedbi sa monopolarnom tehnikom smanjuje i toplinsko oštećenje okolnog tkiva. (71) Prospektivna kontrolirana studija pokazala je da nije bilo velike razlike između M-TURP-a i B-TURP-a s obzirom na krvarenje, trajanje postoperativne kateterizacije, trajanja operativnog zahvata, poboljšanje u stopi maksimalnog protoka, volumenu rezidualnog urina, IPSS-a te ocjeni kvalitete života, iako se činilo da je rizik za razvoj TUR sindroma bio manji kod B-TURP-a. (72) U istraživanju koje je uključivalo 1406 pacijenata pri usporedbi M-TURP-a i B-TURP-a, nisu ustanovljene klinički relevantne razlike u kratkoročnoj učinkovitosti između ove dvije tehnike, iako je B-TURP imao povoljniju sigurnost u smislu rjeđeg TUR sindroma, rjeđe retencije urina zbog krvnih ugrušaka, kraće irigacije te kraćeg trajanja kateterizacije. (73) Osim toga, u randomiziranom kontroliranom ispitivanju, utvrđen je manji gubitak krvi tijekom B-TURP-a u odnosu na M-TURP (srednji gubitak krvi 235 ml u odnosu na 350 ml,  $p < 0,001$ ) te time i nižu stopu transfuzije krvi ( 4% u odnosu na 11%,  $p < 0,01$ ). (74) Primjena tekućine za irigaciju tijekom transuretralnih postupaka idealno bi trebala biti izotonična, nehemolitička, ne provoditi

električnu struju, netoksična, prozirna, sterilna i jeftina. (75) Tekućina koja se najčešće koristi pri irigaciji kod M-TURP-a je 1,5% glicin i sterilna voda. Osmolarnost 1,5% glicina je 230 mOsm/L, što je niže od osmolarnosti seruma od 290 mOsm/L, a to može uzrokovati komplikacije što rezultira TUR sindromom. TUR sindrom je uzrokovan zbog dilucijske hiponatrijemije koja može biti posljedica rane perforacije vena kapsule prostate ili sinusa zbog ulaska hipotonične otopine tijekom irigacije u krvotok. Ovaj sindrom je karakteriziran mentalnom konfuzijom, mučninom, povraćanjem, hipertenzijom, bradikardijom te poremećajima vida. Ako se ne liječi može dovesti do moždanog edema te smrti. Intervencije prije te tijekom operacije mogu spriječiti razvoj TUR sindroma. Nerazvijena hiponatrijemija bi trebala biti korigirana prije same operacije da se izbjegne mogući nastanak dilucijske hiponatrijemije. Tijekom TURP-a idealna visina irigacijske tekućine bi trebala biti 60 cm, a trajanje TURP-a bi trebalo biti ograničeno na jedan sat. Sprječavanje perforacije kapsule prostate te izbjegavanje distenzije mokraćnog mjehura može prevenirati razvoj sindroma, kao i upotreba otopine natrijeva klorida za irigaciju kod B-TURP-a, koja je gotovo uklonila rizik njegova razvoja. (66) U istraživanju usporedbe nastanka TUR sindroma sa praćenjem ishoda u 1406 pacijenata, nije zabilježen niti jedan slučaj TUR sindroma u pacijenata liječenih B-TURP u odnosu na pojavu sindroma u 13 pacijenata liječenih M-TURP-om. (73) Stresna urinarna inkontinencija također može biti jedna od komplikacija nakon TURP-a i obično je posljedica oštećenja proksimalnog dijela sfinktera distalno od verumontanuma. (66) Osim krvarenja, TUR sindroma i cjelovitosti resekcije i druge čimbenike treba uzeti u obzir prilikom odlučivanja o odabiru idealnog liječenja koje će se koristiti. Seksualna aktivnost muškaraca mora se uzeti u obzir prije same operacije, osobito kod mlađih muškaraca koji još imaju aktivan seksualni život, jer postoji udio muškaraca koji su imali erektilnu disfunkciju nakon što su bili liječeni TURP-om. (66) Postoje mnogi podatci koji dokazuju dugotrajnu

učinkovitost TURP metode, a temeljeni su na više istraživanja koja su pratila ishod od 8 do 22 godine. (76-79,81,82)

U istraživanju koje je uključivalo 20 671 muškaraca podvrgnutih TURP-u predstavljeni su rezultati dugotrajnog ishoda, te su izvijestili o potrebi za sekundarnim procedurama (ponovljeni TURP, uretrotomija, incizija vrata mokraćnog mjehura) nakon TURP-a nakon jedne godine (5,8%), pet godina (12,3%) i 8 godina (14,7%). Sekundarni TURP učinjen je u 2,9%, 5,8% odnosno 7,4% za pacijente sa istim vremenom praćenja. (76) Po pitanju potrebe za ponovljenom operacijom, ovi podaci pokazuju bolji ishod u usporedbi sa drugom studijom koja izvještava o reoperacijama u rasponu od 12% do 15,5% osam godina nakon TURP-a. Također su raspravljali o povećanoj incidenciji infarkta miokarda nakon 8 godina od TURP-a u odnosu na otvorenu prostatektomiju te su utvrdili veću stopu pojavnosti kod primjene TURP-a. (77) U drugoj pak studiji nije pronađena bitna razlika u incidenciji infarkta miokarda između TURP-a (6,3%) i otvorene prostatektomije (6,9%). (78)

U istraživanju koje je uključivalo 577 pacijenata sa minimalnim praćenjem od 10 godina, opisane su stope ponovne reintervencije od 6% u tom razdoblju. Konkretno, 2,4% je zahtijevalo operaciju zbog kontrakcije vrata mokraćnog mjehura, 1,9% zbog ponavljajuće opstrukcije prostate i 1,7% zbog strikture uretre. Što se tiče zadovoljstva pacijenata, oni navode izvrstan funkcionalni ishod sa srednjom ocjenom od 4,9 prema IPSS i prosječnom ocjenom kvalitete života (engl. quality of life-QOL) od 1,2 u više od 10 godina nakon TURP-a. (79) Rezultati studije sa dugoročnim praćenjem od 12-22 godine navode potrebu za ponovnom reoperacijom od 5,6% u tom razdoblju. Što se tiče smrtnosti, stope preživljavanja nisu se bitno razlikovale za pacijente koji su se podvrgnuli TURP-u i otvorenoj prostatektomiji i dosegli su očekivane stope preživljavanja u općoj muškoj populaciji u Japanu. (80) Slično izvješće sa praćenjem duljim od 15 godina nakon TURP-a prikazuje niske stope strikture uretre (1,7%) i kontrakture vrata mokraćnog mjehura (2,7%). Upitnici o

zadovoljstvu pacijenata nakon tog razdoblja pokazali su da je 79% pacijenata i dalje zadovoljno, 12% neutralno i 9% nezadovoljno svojim mokrenjem. U konačnici izvješće je pokazalo da pacijenti imaju općenito povoljan pogled na ishod TURP-a u dugoročnom praćenju. (81) U detaljnoj dugoročnoj studiji istraživanja urodinamike, 217 muškaraca je podvrgnuto TURP-u sa srednjim praćenjem od 13 godina od operacije, te se moglo primijetiti značajno i kontinuirano smanjenje većine simptoma i poboljšanje urodinamskih parametara. Naglašava se da je dugotrajni neuspjeh u smanjenju simptoma i smanjena brzina protoka uglavnom povezana sa smanjenom sposobnosti kontrakcije mišića detruzora, a ne opstrukcijom. (82)

### 3.2. TRANSURETRALNA ENUKLEACIJA I RESEKCIJA PROSTATE

U posljednjih 20 godina razvile su se različite tehnologije za postizanje boljeg rezultata resekcije u pacijenata koji su podvrgnuti transuretralnoj kirurgiji za liječenje benigne opstrukcije prostate. Tako je razvijena i transuretralna enukleacija i resekcija prostate (engl. transurethral enucleation and resection of the prostate-TUERP), pri čemu je prostata transuretralno enukleirana i resecirana pomoću bipolarnog plazma kinetičkog resektoskopa.

Nekoliko studija pokazalo je da je TUERP siguran i sigurno izvediv postupak za liječenje benigne opstrukcije prostate, sa nekoliko mogućih komplikacija. Retrospektivno istraživanje koje je uspoređivalo B-TURP i TUERP na 270 pacijenata, pokazalo je bolji postoperativni IPSS, bolju stopu maksimalnog urinarnog protoka i manju stopu potrebe za ponovnom operacijom u grupi pacijenata podvrgnutoj TUERP-u. (83,84)

Incidencija inkontinencije može biti veća nakon primjene enukleacijskih metoda u odnosu na TURP zbog pretjeranog uklanjanja distalne uretralne sluznice, te je iznosila 13,6% za TUERP u odnosu na 4,7% za TURP. Ipak, većina pacijenata se oporavila s vremenom radeći vježbe za jačanje pelvičnog dna. Inicijalna cirkumferentna incizija sluznice oko vrha prostate te

retrogradna enukleacija prema vratu mokraćnog mjehura, može pomoći u smanjenju incidencije razvoja privremene stresne inkontinencije. (66)

### 3.3.TRANSURETRALNA INCIZIJA PROSTATE

Transuretralna incizija prostate (engl. Transurethral incision of the prostate-TUIP) uključuje inciziju izlaza mokraćnog mjehura bez uklanjanja tkiva. ( 32) TUIP se navodi kao idealna metoda liječenja za mlađe, seksualno aktivne muškarce sa volumenom prostate <30 ml. (65) Uspoređujući TUIP i TURP, ustanovljena je neznatna veća učinkovitost u primjeni TUIP-a, iako su niže stope ponovne intervencije išle u prilog TURP-u (2,6% u odnosu na 15,9% pri TUIP-u). Što se tiče morbiditeta, TUIP je pokazao vrhunske rezultate u pogledu transfuzije krvi (TUIP 0,4% u odnosu na TURP 8,6% ) i retrogradne ejakulacije (TUIP 18,2% u odnosu na TURP 65,4%). (85) U novijoj studiji pacijenti sa prostatom manjom od 30 ml su nasumično podvrgnuti TURP-u i TUIP-u i podaci su evaluirani nakon 2 godine, te je zaključeno da je TUIP učinkovit i siguran za pacijente s malom prostatom. (86) Za takve pacijente TUIP je preporučen u smjernicama za BPH od strane Europskog društva urologa te Američkog urološkog društva. (65)

### 3.4.OTVORENA PROSTATEKTOMIJA

Otvorena prostatektomija (engl. Open prostatectomy-OP) se koristi kao kirurška tehnika za pacijente s umjerenim do teškim simptomima LUTS-a zbog BPO, te prostatom većom od od 80-100 ml. (32) Ako konzervativno liječenje BPH ne uspije, OP trenutno predstavlja jedini validirani pristup u liječenju pacijenata s velikom prostatom, premda nema dovoljno podataka o njezinoj dugoročnoj učinkovitosti. OP se može učiniti preko perinealnog, retropubičnog i suprapubičnog puta. (65) Tijekom petogodišnjeg praćenja pacijenata podvrgnutih transvezikalnoj OP, zabilježeno je poboljšanje u IPSS-u, postmikcijskom rezidualnom volumenu mokraće te maksimalnom protoku urina, koji su bili statistički značajni u razdoblju

od 8 do 12 mjeseci i ostali su statistički značajni u posljednjem praćenju. Dugoročne komplikacije uključuju kontrakciju vrata mjehura (3,3%), strikturu uretre (0,6%) i stenozu meatusa (1,3%). Reoperacija je bila potrebna u 6 pacijenata (3,9%). (87) U retrospektivnom istraživanju rezultata ishoda OP, pronađena je značajna razlika u rezidualnom urinu prije i poslije operacije (85 u odnosu na 0,0 ml) te srednjem protoku urina (6,0 u odnosu na 20,8 ml/s). Stope postoperativnih komplikacija bile su: trajna inkontinencija 0,5%, endoskopska reoperacija s krvarenjem 3%, otvorena operacija 1%, infekcije urinarnog trakta 13% te sekundarno cijeljenje rane 5,5%. Ipak, zaključeno je da je transvezikalna prostatektomija učinkovita tehnika sa malom stopom komplikacija te s trajnim uspjehom. (88) OP smanjuje simptome LUTS-a za 63-86%, poboljšava kvalitetu života za 60-87% i prosječni maksimalni protok urina za 375%, te smanjuje postmikcijski rezidualni volumen urina za 86-98%. Takva učinkovitost očuvana je kroz 6 godina. (32) Smrtnost zbog OP značajno se smanjila kroz zadnja dva desetljeća, a procijenjena stopa potrebe za transfuzijom iznosi 4-7%. Iako je najinvazivnija operativna tehnika OP nudi zadovoljavajući učinak i trajnost u pacijenata sa velikom prostatom i simptomima LUTS-a. (32)

### 3.5.TRANSURETRALNA VAPORIZACIJA PROSTATE

Transuretralna vaporizacija prostate (engl. Transurethral vaporization of the prostate-TUVP) je operativna tehnika koja koristi elektrokirurške principe i uvedena je prije otprilike 10 godina. (65) TUVP je modifikacija B-TURP-a, koja sa minimalnim izravnim dodiranjem i produkcijom topline, koristi bipolarnu elektrodu i generator visoke snage te proizvodi plazma efekt u isparavanju tkiva prostate. (32)

U prospektivnoj studiji sa praćenjem od 5 godina uspoređivao se TUVP u odnosu na konvencionalni TURP. Ustanovljeno je da je TUVP podjednako učinkovit kao standardni TURP u liječenju bolesnika s prostatom srednje veličine. Stope reintervencije (13%) i stope

komplikacija su bile usporedive i inicijalno poboljšanje se moglo održati tijekom petogodišnjeg razdoblja za većinu pacijenata koji su podvrgnuti TUVP-u. (89) Poprilično prekomjerna aplikacija energije tijekom TUVP-a, povezana s postoperativnom dizurijom, inkontinencijom i erektilnom disfunkcijom, nije dovela do štetnih posljedica. Novonastala impotencija bila je veća u grupi podvrgnutoj TUVP-u (17%) od grupe podvrgnute TURP-u (11%), ali nije bila statistički značajna. (90) Kako su utvrđeni slični rezultati kratkoročnog učinka TURP-a i TUVP-a, preporuča se primjena TUVP-a kao alternativa TURP-u u kirurškom liječenju umjerenih do teških simptoma LUTS-a u muškaraca sa prostatom volumena od 30 do 80 ml. (32) Zbog ograničenog broja dugoročnih izvještaja o terapiji te opadanju kliničke primjene, TUVP bi trebao biti rezerviran za pacijente s visokim rizikom, kao što preporučuju smjernice EAU i AUA za liječenje BPO. (65)

### 3.6. TRANSURETRALNA VAPORIZACIJA-RESEKCIJA PROSTATE

Nakon TUVP-a, transuretralna vaporizacija-resekcija prostate (engl. Transurethral vaporization-resection of the prostate-TUVRP) je predstavljena 1996 godine. Ova modifikacija sadrži deblju resekcijsku omču te kombinira hemostatske osobine TUVP-a sa učinkovitosti konvencionalnog TURP-a. (65)

Unatoč iskustvu jednog centra, randomizirana klinička istraživanja su oskudna, osobito ona s dugoročnim praćenjem. U randomiziranoj studiji o usporedbi TURP-a i TUVRP-a s praćenjem od 12 mjeseci, zaključeno je da je TUVRP za prostate veće od 40 ml koristan, jer značajno smanjuje vrijeme operacije, gubitak krvi, potrebu za irigacijom i trajnom kateterizacijom. (91) Slični rezultati dobiveni su u drugom randomiziranom kliničkom istraživanju koje je uspoređivalo TUVRP sa konvencionalnim TURP-om sa ograničenim praćenjem od devet mjeseci. (92)

S druge strane, Holmes je u svojoj studiji sa kratkoročnim praćenjem ustanovio da TUVRP ne nudi prednost u odnosu na standardni TURP. (93)

### 3.7.TRANSURETRALNA MIKROVALNA TERMOTERAPIJA

Transuretralna mikrovalna termoterapija (engl. Transurethral microwave thermotherapy-TUMT) je procedura liječenja LUTS simptoma u muškaraca s umjereno povećanom prostatom. Endoskopija prije TUMT-a je neophodna za provjeru prisutnosti srednjeg reznja prostate ili nedovoljne duljine prostatičnog dijela uretre. Zbog niskog perioperativnog i postoperativnog morbiditeta i nedostatka potrebe za anestezijom, optimalan ja za starije pacijente s komorbiditetima i rizikom primjene anestezije tijekom zahvata. (32) Dugoročne podatke o TUMT-u treba interpretirati s oprezom zbog velike stope osipanja pacijenta na kraju studije. Provedeno je nekoliko studija sa dužinom trajanja praćenja od 2,5 do 11 godina. (94-97) Promjena u skali simptoma bila je između 5,9 i 13 bodova, maksimalni protok se poboljšao od 10,5 ml/s do 15,5 ml/s, ovisno o specifičnom uređaju koji je korišten. Daehlin i sur. su izvjestili o petogodišnjem praćenju nakon TUMT-a s terapijskim protokolom niže snage. U toj studiji 91 pacijent liječen je u jednom satu sa PRIMUS U+R uređajem. Od toga 29 pacijenata (32%) evaluirano je nakon 5 godina, ali 42 ih je primilo dodatnu terapiju za simptome LUTS-a. Sniženje IPSS-a je bilo 37 %, a srednji porast vršnog protoka godinu dana nakon TUMT nije potvrđen. Pacijenti koji su i dalje bili na TUMT monoterapiji imali su manje prostate od grupe koja je primala dodatnu terapiju. Nisu bile uočene ozbiljnije nuspojave. (94) U drugoj studiji procijenjeni su dugoročni rezultati o nisko energijskom TUMT-u koristeći ProstaSoft 2.0 i određeni su prediktori za povoljan ishod liječenja. Ukupno je 1 092 pacijenata ocijenjeno. Stopa ponovne reoperacije bila je glavna krajnja točka za daljnju procjenu. Nakon terapije poboljšanje protoka urina bilo je za 2-3 ml/s. Ova vrijednost je zadržana i 5 godina nakon terapije u pacijenata koji su ostali u praćenju. Stopa nužnog ponovnog liječenja je bila 26%, no kada su se uključili i pacijenti koji se više ne prate, kalkilirana stopa ponovnog liječenja je bila 39,6 %. Autori su zaključili da TUMT daje trajno objektivno i subjektivno poboljšanje u pacijenata sa umjerenim simptomima i niskim



stupnjem opstrukcije mjehura; pacijenti sa velikom prostatom, ozbiljnim simptomima, niskom razinom maksimalnog protoka urina i velikim rezidualnim urinom nisu idealni kandidati za ovu terapiju. Stopa ponovnog liječenja nakon pet godina je bila 26%. (95) U kliničkom istraživanju procijenjena je trajnost učinka TUMT-a za BOO za 841 pacijenata pri čemu je korišten Prostatron uređaj. Srednja duljina praćenja nakon TUMT-a za Program 2.0 je bila 8,8 godina te 2,5 godine za Program 3.5. U ovom istraživanju korištena su 2 programa liječenja: niskoenergijski Program 2.0 i visokoenergijski Program 3.5. Na kraju praćenja 67% pacijenata liječenih s Programom 2.0 bilo je zadovoljno nakon TUMT-a. Tijekom razdoblja praćenja, 37% pacijenata imalo je pogoršanje simptoma, 18% razne komplikacije (hematurija), 25% prolazne infekcije urinarnog trakta i 16% retenciju. Sekundarno liječenje (ponovni TUMT, transuretralna resekcija, medicinsko liječenje) bilo je potrebno u 32% pacijenata. IPSS je bio 13,5 i kvaliteta života je smanjena na 2,1. (96) Ohigashi i suradnici su predstavili istraživanje s 102 pacijenta koji su liječeni s TUMT-om i pri tome je korišten Prostatron uređaj (Prostasoft verzija 2.0 J). U toj studiji je 67% pacijenata podvrgnuto dodatnoj terapiji tijekom 5 godina. Pacijenti s vršnim protokom većim od 6,5 ml/s, s duljinom prostatične uretre <40 mm ili oni koji su stariji od 64 godine imali su značajno dulje vremensko razdoblje do primanje dodatne terapije. Ova tri faktora bila su značajna za predviđanje dugoročnog ishoda liječenja. Ovo istraživanje pokazalo je da je trajnost TUMT-a ograničena: pacijenti starije životne dobi s relativno visokim vršnim protokom ili s kratkom prostatičnom uretrom imali su manji rizik za daljnje liječenje nakon TUMT. (97) Kada se sve uzme u obzir, dugoročno liječenje s TUMT je obećavajuće, posebno kada se uzmu u obzir sustavi treće generacije koji omogućuju bolju ablaciju. (65)

### 3.8.TRANSURETRALNA ABLACIJA IGLOM

Transuretralna ablacija iglom (engl.Transurethral needle ablation-TUNA) stvara šupljine u unutarnjoj regiji prostate i čuva urotel prostate. (65)

Ocijenjena je petogodišnja učinkovitost i sigurnost TUNA-e u studiji sa praćenjem 188 pacijenata sa simptomatskom BPH. Autori su izvijestili o prosječnom praćenju od 63 mjeseca sa značajnim povećanjem najvećeg urinarnog protoka (od 8,6 ml/s do 12,1 ml/s; IPSS i postmikcijski rezidualni volumen urina smanjeni su sa 20,9 i 179 ml na 8,7 i 122 ml). Medicinskom liječenju podvrgnuto je 12 pacijenata (6,4%), TUNA je izvršena u 7 pacijenata (3,7%), i operacija je indicirana u 22 pacijenta od 188 (11,1%). U ovom istraživanju više od 75% pacijenata nije trebalo dodatno liječenje. (98) U randomiziranom multicentričnom kliničkom istraživanju u 121 muških pacijenata uspoređen je učinak TUNA-e i TURP-a. Poboljšanja u IPSS, kvaliteti života, vršnom protoku urina i postmikcijskom rezidualnom volumenu urina bili su statistički značajni u svim vremenskim točkama za TURP i transuretralnu ablaciju iglom nakon 5 godina. Poremećaji ejakulacije, incidencija erektilne disfunkcije, inkontinencija i strikture bile su veće u TURP grupi nego u TUNA grupi. Zaključno, u praćenju tijekom 5 godina otkriveno je da je rizik za štetne posljedice bio znatno niži u TUNA grupi, ali sveukupno poboljšanje je bilo veće u TURP grupi. (99) Provedena je metaanaliza temeljena na podacima iz 2 randomizirana klinička ispitivanja, 2 nerandomizirana promatrana protokola te 9 pojedinačnih studija o primjeni TUNA terapije. Bilo je prisutno značajno poboljšanje simptoma i potoka urina nakon jedne godine te se održavalo kroz najmanje 5 godina. (100) Druga meta analiza bazirana na više od 30 studija pokazala je značajno smanjenje simptoma i parametara analize mokrenja za TUNA terapiju, te su stope komplikacija bile značajno niže nego u TURP-u. Autori su zaključili da pacijenti s pretežno iritativnim poremećajima mokrenja, umjerenom opstrukcijom te visokorizični pacijenti koji mogu biti liječeni samo pod lokalnom anestezijom su idealni kandidati za TUNA terapiju. (101) Usporedba troškova tijekom 5 godina pokazala je kako je TUNA terapija donijela manji trošak od kombinirane medikamentozne terapije (inhibitor 5-alfa-reduktaze sa alfa-blokatorom), s izjednačavanjem nakon dvije godine i sedam mjeseci, ali bila

je skuplja od monoterapije s alfa-blokatorom. Monoterapija s inhibitorom 5-alfa-reduktaze je gotovo jednaka terapiji s TUNA tijekom 5 godina. Zaključno, čini se da je terapija TUNA sigurna i učinkovita tehnika za liječenje BHP, ipak još se očekuju studije sa dugoročnim praćenjem. (102) TUNA terapija je minimalno invazivna alternativna procedura sa smanjenim morbiditetom, ali ipak manjom učinkovitošću u usporedbi s TURP-om. (32)

### 3.9.INTERSTICIJSKA LASERSKA KOAGULACIJA PROSTATE

Intersticijska laserska koagulacija prostate (engl.Interstitial laser coagulation of the prostate- ILC) uvedena je u kliničku praksu prije više od dva desetljeća. Ipak oskudni su usporedni dugoročni podaci. Većina podataka proizlazi iz nekontroliranih studija s ograničenim praćenjem. (65)

U pregledu nekoliko randomiziranih kliničkih istraživanja, koji su usporedili ILC i TURP, utvrđeno je da je morbiditet povezan s ILC minimalan, dok trenutne postoperativne komplikacije uključuju akutnu retenciju urina te iritativno pražnjenje mokraćnog mjehura. Ponovno liječenje je zabilježeno u 15 % bolesnika nakon jedne godine što je dodatno naraslo na 40 % bolesnika tri godine nakon operacije. (103)

S druge strane, u dugoročnom istraživanju sa srednjim praćenjem od 7 godina, izvijestili su o značajnom padu IPSS od 18,8 preoperativno na 8,8, kao i padu kvalitete života s 3,3. na 1,5. Ukupno 68,4% pacijenata je bilo zadovoljno sa svojim mokrenjem. Stopa ponovne operacije (svi pacijenti primili su konvencionalni TURP) bila je 15,8% u prosjeku od 7 godina nakon ILC terapije. (104) U istraživanju sa srednjim praćenjem od 48 mjeseci, 72% pacijenata nije trebalo dodatno liječenje tijekom 12 mjeseci, a 37% nije zahtijevalo dodatno liječenje tijekom cijelog razdoblja praćenja. Od toga je 29 pacijenata (35%) ponovno liječeno tijekom praćenja. Pronašli su kratkotrajno poboljšanje subjektivnih simptoma koji prognoziraju dugoročni povoljni ishod. (105)

### 3.10.ENUKLEACIJA PROSTATE HOLMIUM LASEROM

U laserskoj enukleaciji prostate (engl.Holmium laser enucleation of the prostate-HoLEP) koristi se Ho:YAG laser (engl.Holmium:Yttrium-Aluminium-Garnet). Ho:YAG laser apsorbira vodu, a time i tkiva koja sadrže vodu. Pri tome koagulacija tkiva i nekroza su ograničene na 3-4 mm, što je dovoljno za dobivanje odgovarajuće hemostaze. Resekcija prostate Ho:YAG laserom (engl. Holmium laser resection of the prostate- HoLRP) te HoLEP se koriste kao metode liječenja u pacijenata s BPO i simptomima LUTS-a. (32)

Holmium lasersku enukleaciju prostate/ HoLEP prvi je predstavio 1998. godine Gilling te je pokazao da ima dugoročno kliničko poboljšanje u pacijenata sa benignom opstrukcijom prostate uz manju učestalost komplikacija. Koristio je Ho:YAG laser za disekciju medijalnog i lateralnog lobusa prostate do kirurške kapsule. Nakon toga tri reznja se vraćaju u mokraćni mjehur i ekstrahiraju se pomoću morcelatora. Velike prostate mogu se liječiti ovom tehnikom sa minimalnim pobolom s obzirom na krvarenje. (66) Primjena Ho:YAG lasera u liječenju BPH napredovala je od jednostavne vaporizacije tkiva do potpunog uklanjanja ili enukleacije reznja adenoma prostate. U desetogodišnjem praćenju 949 pacijenata koji su liječeni HoLEP-om, 0,7% pacijenata zahtijevalo je ponovnu operaciju zbog zaostalog adenoma prostate. (66) Zbog nedostatka dugoročnih studija a time i podataka o dugoročnom praćenju, konačni izvještaji nisu napravljeni o dugoročnoj učinkovitosti HoLEP-a u usporedbi s TURP-om. (65) Kratkoročni ishod HoLEP-a i njegovog prethodnika HoLRP-a procijenjen je u nekoliko studija i opisan kao sigurna i učinkovita alternativa TURP-u i OP-u. HoLEP također predstavlja učinkovito liječenje sa niskim morbiditetom u pacijenata sa BPH koji se prezentiraju sa urinarnom retencijom. (106) U sedmogodišnjem praćenju HoLEP-a, koji je uključivao 522 pacijenta sa simptomatskom BPH utvrđeno je značajno poboljšanje parametara mokrenja sa poboljšanjem Qmax za 200% te poboljšanjem IPSS za 75% u prvoj postoperativnoj godini, koje se nastavilo poboljšavati tijekom daljnjeg vremena praćenja.

Jedanaest pacijenata zahtijevalo je transfuziju krvi, dok je osam od njih bilo na antikoagulantnoj terapiji. Iritativni simptomi zabilježeni su u 9,4% pacijenata, a prolazna stresna inkontinencija u 4,2% pacijenata. Kontraktura vrata mjehura te striktura uretre razvila se u 1,3% pacijenata. (107) Dakle, HoLEP predstavlja siguran i učinkovit terapijski postupak u liječenju simptomatske BPH, neovisno o veličini prostate, s niskim morbiditetom te kratkim ostankom u bolnici. Ipak ograničenje ove tehnike je u dugom vremenu učenja, a što je povezano i s malim brojem stručnjaka na tom području. (65) Primjena HoLEP-a nije pokazala neželjen učinak na erektilnu funkciju, te su dugoročni rezultati usporedivi s OP. Preporuča se kao alternativa TURP-u i OP u muškaraca sa umjerenim do teškim simptomima LUTS-a. (32)

### 3.11.VAPORIZACIJA PROSTATE S KTP LASEROM

Godine 2003. je objavljeno prvo kliničko izvješće o primjeni 80 W KTP lasera (engl. Kalium-Titanyl-Phosphate) u laserskoj vaporizaciji prostate. (65) KTP laser djeluje na valnoj duljini od 532 nm, lasersku energiju apsorbira hemoglobin a ne voda, te isparavanje dovodi do uklanjanja tkiva prostate kao i ublažavanja BPO i simptoma LUTS-a. (32) Nerandomizirana kontrolirana studija je uspoređivala KTP lasersku vaporizaciju i konvencionalni TURP. Funkcionalni rezultati KTP lasera su komparabilni s TURP uz veći rizik komplikacija i morbiditeta. Srednje praćenje od 6 mjeseci zasigurno je ograničeno i ne dopušta nikakav zaključak o dugotrajnosti ove metode. (108) Malek i suradnici, koji su razvili ovu tehniku, izvijestili su o rezultatima uz praćenje tijekom 5 godina. (109) Oni izvještavaju o izvrsnom kliničkom ishodu, bez potrebe za ponovnom reintervencijom, kliničkom i urodinamičkom poboljšanju. Komplikacije su opisane kao blage i rijetke: prolazna dizurija 6%, odgođena hematurija 3%, kontraktura vrata mjehura 2% i retencija 1%. Međutim ovo izvješće treba procijeniti vrlo oprezno, jer je 79 od 94 pacijenata liječeno s 60 W; samo je zadnjih 15 pacijenata primilo suvremenu terapiju s 80 W. Štoviše, od ukupnog broja pacijenata samo je

14 (15%) stvarno procijenjeno 5 godina od operacije. U 3 godine samo je 32 pacijenta ( 34%) bilo dostupno za ispitivanje. Nadalje, izvrsni podatci povezani s ishodom, moći će biti potvrđeni u budućim studijama, uz postojeće podatke o retencije od 5 do 11 %, kao i nužnosti reintervencije čak i nakon razdoblja praćenja od 6 do 12 mjeseci. Prospektivna randomizirana istraživanja sa dugoročnim podacima opravdana su za ovako obećavajuću tehniku. (65)

#### 4.RASPRAVA

Pri pregledu literature vidljivo je da kada se razviju komplikacije BPH u vidu BPO, terapija lijekovima nije dostatna te postoji potreba za različitim operativnim zahvatima. Pri tome TURP prdstavlja zlatni standard, ali kao i ostale kirurške tehnike ima prednosti i nedostatke. Osim komplikacija TURP tehnike kao što su krvarenje, TUR sindrom i problem cjelovitosti resekcije i druge čimbenike treba uzeti u obzir prilikom odlučivanja o odabiru idealnog liječenja. Seksualna aktivnost muškaraca mora se uzeti u obzir prije same operacije, osobito kod mlađih muškaraca koji još imaju aktivan seksualni život, jer postoji udio muškaraca koji su imali erektilnu disfunkciju nakon što su bili liječeni TURP-om. U prospektivnoj studiji od 63 pacijenata, njih 14% je doživjelo erektilnu disfunkciju nakon što su podvrgnuti TURP-u. (110) Retrospektivna studija koja je uključivala 87 pacijenata koji su liječeni M-TURP-om, izvijestila je o značajnom smanjenju indeksa međunarodne skale erektilne funkcije 3 mjeseca nakon TURP-a, ali nije bilo značajnih promjena 6 mjeseci nakon TURP-a. (111) Retrospektivna studija koja je istraživala seksualnu disfunkciju u 264 muškaraca, njih 48% doživjelo je retrogradnu ejakulaciju. Promjena u erektilnoj funkciji bila je mala, samo 5,8% muškaraca koji su imali dobru erektilnu funkciju prije TURP-a, te doživjeli pogoršanje u funkciji nakon liječenja s TURP-om. (112) Stresna urinarna inkontinencija je moguća komplikacija nakon TURP-a i obično je uzrokovana oštećenjem proksimalnog dijela sfinktera distalno od verumontanuma. (66) Nedavni sistematizirani pregledni rad pokazao je da je stopa

stres inkontinencije nakon TURP-a bila 8,4% u ukupnom broju od 2 736 pacijenata. (113) Incidencija inkontinencije može biti veća nakon primjene enukleacijskih metoda u odnosu na TURP tehniku, zbog pretjeranog uklanjanja distalne uretralne sluznice. Nedavna studija pokazala je incidenciju od 13,6% za TUERP u odnosu na 4,7% za TURP. (114) Ipak, većina pacijenata se oporavila s vremenom radeći vježbe za jačanje pelvičnog dna. Inicijalna cirkumferentna incizija sluznice oko vrha prostate te retrogradna enukleacija prema vratu mokraćnog mjehura, mogu pomoći u smanjenju incidencije razvoja privremene stresne inkontinencije.

Jednu modifikaciju tehnike TUERP-a predložio je Xie i suradnici, u kojoj je elektroda za plazma vaporizaciju korištena za enukleaciju prostate, a zatim bipolarna elektroda za resekciju. U ovoj studiji, 17 pacijenata je bilo bez komplikacija te je poboljšanje u IPSS skali uočeno postoperativno. Autori su naveli izvrsna hemostatska svojstva bipolarne vaporizacije i manji trošak od nadogradnje postojećih bipolarnih sustava preko HoLEP-a. (115) Trebalo bi postojati dugoročnije praćenje pacijenata liječenih ovom tehnikom, u usporedbi s brojnim i dugoročnim podacima za pacijente liječene HoLEP-om. (66)

Urološki načini liječenja simptoma LUTS-a povezanih s BOO uvelike su se povećali unutar posljednja 2 desetljeća. Osim uobičajenih medicinskih metoda, uvedene su različite ili osjetno modificirane instrumentalne metode. Mnoge od ovih novonastalih metoda se smatraju minimalno invazivnom terapijom zato što su sigurnije u usporedbi sa konvencionalnom ablativnom terapijom. Primarni cilj liječenja BPH je olakšanje simptoma povezanih sa BOO. Povećani troškovi zdravstva uvelike određuju metode koje će se provoditi za liječenje BPH te je pri tome jako bitan faktor same dugoročnosti i kvalitete samog pristupa. U većini zemalja, zdravstveni čelnici nalažu postojanje informacija o dugotrajnosti učinkovitosti i dugotrajnosti intervencijskih tehnika. Mnoge od novih opcija minimalno invazivne terapije su karakteriziran nedostatkom dugoročnih podataka o njihovoj učinkovitosti. Većina izvještaja o

dugoročnim ishodima kirurških BPH tehnika, pa čak i konvencionalnih tehnika kao TURP ili OP, predstavljaju nekontrolirana iskustva jednog centra. Manjak ovakvih dugoročnih podataka može se razumjeti za relativno novije ablativne laserske procedure kao Holmium:YAG laserska enukleacija prostate ili 80-W PTP laserska vaporizacija prostate. (65)

## 5.ZAKLJUČAK

Iako je monopolarni TURP zlatni standard u kirurškom liječenju benigne opstrukcije prostate ova tehnika ima i određene nedostatke (krvarenje, TUR sindrom te ponekada nemogućnost cjelovite resekcije). To je dovelo do razvoja niza drugih minimalno-invazivnih metoda u liječenju benigne hiperplazije prostate. Tako je primjerice razvoj bipolarne tehnologije i primjena lasera doveo do smanjenja krvarenja, a i učestalost TUR sindroma je znatno niža. Potencijal ovih novijih kirurških metoda postoji, ali su potrebna randomizirana dugoročna istraživanja koja bi nam trebala pokazati koja je kirurška tehnika najefikasnija kod bolesnika s benignom hiperplazijom prostate.



## 6.SAŽETAK

Benigna hiperplazija prostate (BPH) jedno je od najčešćih stanja koje pogađa muškarce i povezana je sa simptomima donjeg urinarnog trakta/LUTS. Terapija BPH uključuje aktivno praćenje, medikamentoznu terapiju te kirurško liječenje. Kada dođe do razvoja komplikacija kliničke BPH u vidu opstrukcije na izlazu iz mokraćnog mjehura zbog benigne opstrukcije prostate, terapija lijekovima često nije dostatna te postoji potreba za kirurškim metodama liječenja. Kirurške metode uključuju transuretralnu resekciju prostate, transuretralnu enukleaciju i resekciju prostate, transuretralnu inciziju prostate, otvorenu prostatektomiju, transuretralnu vaporizaciju prostate, transuretralnu vaporizaciju-resekciju prostate, transuretralnu mikrovalnu termoterapiju, transuretralnu ablaciju iglom, intersticijsku lasersku koagulaciju prostate, Ho:YAG lasersku enukleaciju prostate te KTP lasersku vaporizaciju prostate. Iako se transuretralna resekcija prostate smatra zlatnim standardom te sigurnom i učinkovitom metodom u kirurškom liječenju BPH, može imati određene komplikacije kao što su krvarenje, sindrom transuretralne resekcije te nepotpunu resekciju. Razvojem novih tehnologija kao što su laserske tehnike, enukleacijske tehnike te bipolarnu transuretralnu resekciju ti su nedostaci smanjeni. Provedena su brojna kratkoročna i dugoročna istraživanja usporedbe transuretralne resekcije prostate s drugim metodama te su utvrđene određene prednosti i nedostaci pojedinih tehnika. I dalje su otvorena prostatektomija i transuretralna resekcija prostate metode izbora u liječenju BPH.

Ključne riječi: benigna hiperplazija prostate, benigna opstrukcija prostate, kirurško liječenje, transuretralna resekcija prostate, prostatektomija, laserske tehnike

## 7.SUMMARY

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common conditions affecting men and is associated with lower urinary tract symptoms/LUTS. BPH therapy includes active monitoring, drug therapy, and surgical treatment. When complications of clinical BPH develop in the form of bladder outlet obstruction due to benign prostate obstruction, drug therapy is often insufficient and there is a need for surgical treatment. Surgical methods include transurethral resection of the prostate, transurethral enucleation and resection of the prostate, transurethral incision of the prostate, open prostatectomy, transurethral vaporization of the prostate, transurethral vaporization-resection of the prostate, transurethral microwave thermotherapy, transurethral ablation with needle, interstitial laser coagulation of the prostate, Holmium laser enucleation of the prostate and Potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate. Although transurethral resection of the prostate is considered the gold standard and a safe and effective method in the surgical treatment of BPH, it can have certain complications such as bleeding, transurethral resection syndrome, and incomplete resection. With the development of new technologies such as laser techniques, enucleation techniques and bipolar transurethral resections, these shortcomings have been reduced. Numerous short-term and long-term studies comparing transurethral resection of the prostate with other methods have been conducted, certain advantages and disadvantages of certain techniques have been identified. Still, open prostatectomy and transurethral resection of the prostate are method of choice for treatment of patients with BPH.

Key words: benign prostatic hyperplasia, benign prostate obstruction, surgical treatment, transurethral resection of the prostate, prostatectomy, laser techniques

## 8.LITERATURA

- 1) Krmpotić-Nemanić J., Marušić A., Anatomija čovjeka. 2.,korigirano izd., Zagreb: Medicinska naklada, 2007.g., 383 str.
- 2) Šamija M. Rak prostate, najvarijabilniji zloćudni tumor. 1. izd., Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
- 3) Prostate gland: Anatomy, histology and function. Urology – textbook[Internet]: Stadtbergen; 2015 [citirano May 2015]. Dostupno na: <http://www.urology-textbook.com/prostate.html>
- 4) McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981; 2 (1): 35-49.
- 5) InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. How does the prostate work? 2011 Feb 15. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279291/>
- 6) Vuichoud C., Loughlin KR., Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation, Can J Urol 2015;22(Supp 1):1-6.
- 7) Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E, Jordan A, Dykes TA, Neal DE, Jr, Terris MK, Klaassen Z. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. Transl Androl Urol. 2019;8:529–539.
- 8) Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2163-96.
- 9) Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. Urol Clin North Am 2016;43:28997

- 10) Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J Urol* 2014;30:170-6.
- 11) Lee RK, Chung D, Chughtai B, et al. Central obesity as measured by waist circumference is predictive of severity of lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2012;110:540-5.
- 12) Parikesit D, Mochtar CA, Umbas R, et al. The impact of obesity towards prostate diseases. *Prostate Int* 2016;4:1-6.
- 13) Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2002. pp. 1297–1336.
- 14) Patel N.D., Parsons J.K. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J. Urol.* 2014;30:170–176.
- 15) McNeal JE. 1968. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am. J. Clin. Pathol.* 49:347–57.
- 16) McNeal JE. 1988. Normal histology of the prostate. *Am. J. Surg. Pathol.* 12:619–33.
- 17) Berger AP, Deibl M, Leonhartsberger N, et al. 2005. Vascular damage as a risk factor for benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *BJU Int.* 96:1073–78.
- 18) Chen IH, Tsai YS, Tong YC. 2012. Correlations among cardiovascular risk factors, prostate blood flow, and prostate volume in patients with clinical benign prostatic hyperplasia. *Urology* 79:409–14.
- 19) Vignozzi L, Rastrelli G, Corno G, et al. 2014. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease? *J. Endocrinol. Invest.* 37:313–22.
- 20) Berger AP, Kofler K, Bektic J, et al. 2003. Increased growth factor production in a human

prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia. *Prostate* 57:57–65.

21) Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hutter J, Sandner P. 2006. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 98:1259–63.

22) Fibbi B, Morelli A, Vignozzi L, et al. 2010. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract. *J. Sex. Med.* 7:59–69.

23) Roehrborn CG, Schwinn DA. 2004. Alpha 1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 171:1029–35.

24) McVary KT, Razzaq A, Lee C, et al. 1994. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol. Reprod.* 51:99–107.

25) Montie JE, Pienta KJ. 1994. Review of the role of androgenic hormones in the epidemiology of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urology* 43:892–99.

26) Ho CKM, Habib FK. 2011. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. *Nat. Rev. Urol.* 8:29–41.

27) Kessler OJ, Keisari Y, Servadio C, Abramovici A. 1998. Role of chronic inflammation in the promotion of prostatic hyperplasia in rats. *J. Urol.* 159:1049–53.

28) Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, et al. 2003. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur. Urol.* 43:164–75.

29) Nickel JC, Roehrborn CG, O’Leary MP, et al. 2008. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur. Urol.* 54:1379–84.

30) Mishra VC, Allen DJ, Nicolaou C, et al. 2007. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 100:327–31.

- 31) Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. 2007. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur. Urol.* 51:1202–16.
- 32) Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke et al. Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology Guidelines, 2016.
- 33) Kuliš T, Gašparić M, Prižmić M, Kovačić D, Kolumbić Lakoš A, Kaštelan Ž. Simptomi i kvaliteta života u bolesnika s BPH. *Medicus.* 2015;25(1):87-92.
- 34) Abrams, P., et al. 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.
- 35) Kim EH, Larson JA, Andriole G.2016, Management of Benign Prostatic Hyperplasia., *Annu Rev Med.*;67:137-51.
- 36) Barry MJ, Fowler FJ, O’Leary MP, et al. 1992. The American Urological Association symptom indeks for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J. Urol.* 148:1549–57.
- 37) Sarma AV, Purke JP, Jacobson DJ, et al. 2008. Associations between diabetes and clinical markers of benign prostatic hyperplasia among community-dwelling black and white men. *Diabetes Care* 31:476–82.
- 38) Parsons JK. 2007. Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. *J. Urol.* 178:395–401.
- 39) Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, et al. 1997. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology* 49:548–57.

- 40) Thompson IM. 1987. The evaluation of microscopic hematuria: a population-based study. *J. Urol.*138:1189–90.
- 41) Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, et al. 1991. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 70:291–301.
- 42) McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. 1998. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 338:557–63.
- 43) McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. 2003. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 349:2387–98.
- 44) McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. 2011. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 185:1793–803.
- 45) Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al. 2004. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur. Urol.* 46:547–54.
- 46) Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, et al. 1999. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. *Urology* 53:473–80.
- 47) Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. 1997. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J. Urol.* 158:481–87.
- 48) Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, et al. 1999. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the Health Professionals Followup Study. *J. Urol.* 162:376–82.
- 49) Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, et al. 1996. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled,

multicentre studies in patients with benign prostate obstruction (symptomatic BPH). *Eur. Urol.* 29:155–67.

50) Roehrborn CG. 2006. Alfuzosin 10mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int.* 97:734–41.

51) Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel JC, et al. 2004. Sustained decrease in incidence of acute urinary retention and surgery with finasteride for 6 years in men with benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 171:1194–98.

52) Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, et al. 2011. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int.* 108:388–94.

53) Giuliano, F., et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2013. Mar;63(3):506-16.

54) McVary KT, MonnigW, Camps JL, et al. 2007. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J. Urol.* 177:1071–77.

55) McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. 2007. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 177:1401–7.

56) Stief CG, Porst H, Neuser D, et al. 2008. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 53:1236–44.



- 57) Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. 2008. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J. Urol.* 180:1228–34.
- 58) Porst H, Kim ED, Casabe AR, et al. 2011. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Urol.* 60:1105–13.
- 59) Chapple, C.R., et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*, 2013. Feb;63(2):296-305.
- 60) Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. 2010. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur. Urol.* 57:123–31.
- 61) Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. 1996. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N. Engl. J. Med.* 335:533–39.
- 62) Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G, et al. 2009. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *J. Sex. Med.* 6:544–52.
- 63) Tuncel A, Nalcacioglu V, Ener K, et al. 2010. Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *World J.Urol.* 28:17–22.
- 64) Gacci M, Vittori G, Tosi N, et al. 2012. A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in

the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J. Sex. Med.* 9:1624–33.

65) Reich O, Gratzke C, Stief CG 2006. Techniques and Long-Term Results of Surgical Procedures for BPH. *Eur Urol.* 2006 Jun;49(6):970-8.

66) Teo JS, Lee YM, Ho HSS. An update on transurethral surgery for benign prostatic obstruction. *Asian J Urol.* 2017;4(3):195–198.

67) Reich O, Gratzke, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, et al. Morbidity, mortality, and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicentre evaluation of 10,654 patients. *J Urol* 2008;180: 246-9.

68) Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP) incidence, management and prevention. *Eur Urol* 2006;50:969-80.

69) Rehman J, Khan SA, Sukkarieh T, Chughtai B, Waltzer WC. Extraperitoneal laparoscopic prostatectomy (adenomectomy) for obstructing benign prostatic hyperplasia: transvesical and transcapsular (Millin) techniques. *J Endourol* 2005;19:491-6.

70) Lim KB, Wong MY, Foo KT. Transurethral resection of prostate (TURP) through the decades a comparison of results over the last thirty years in a single institution in Asia. *Ann Acad Med Singap* 2004;33:775-9.

71) Wendt-Nordahl G, Ha"cker A, Reich O, Djavan B, Alken P, Michel MS. The Vista system: a new bipolar resection device for endourological procedures: comparison with conventional resectoscope. *Eur Urol* 2004;46:586-90.

72) Engeler DS, Schwab C, Neyer M, Gru"n T, Reissigl A, Schmid HP. Bipolar versus monopolar TURP: a prospective controlled study at two urology centers. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13:285-91.

73) Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette JJ. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled

trials. *Eur Urol* 2009;56:798-809.

74) Fagerström T, Nyman CR, Hahn RG. Bipolar transurethral resection of the prostate causes less bleeding than the monopolar technique: a single-centre randomized trial of 202 patients. *BJU Int* 2009;105:1560-4.

75) Madsen PO, Madsen RE. Clinical and experiment evaluation of different irrigating fluids for transurethral surgery. *Invest Urol* 1965;3:122-9.

76) Madersbacher S, Lackner J, Brossner C, Rohlich M, Stancik I, Willinger M, et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol* 2005;47:499–504.

77) Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, Fisher ES, McPherson K, Andersen TF, et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1989;320:1120–4.

78) Shalev M, Richter S, Kessler O, Shpitz B, Fredman B, Nissenkorn I. Long-term incidence of acute myocardial infarction after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999;161:491–3.

79) Varkarakis J, Bartsch G, Horninger W. Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a 10-year follow-up. *Prostate* 2004;58:248–51.

80) Koshiha K, Egawa S, Ohori M, Uchida T, Yokoyama E, Shoji K. Does transurethral resection of the prostate pose a risk to life? 22-year outcome. *J Urol* 1995;153:1506–9.

81) Zwergel U, Wullich B, Lindenmeir U, Rohde V, Zwergel T. Long-term results following transurethral resection of the prostate. *Eur Urol* 1998;33:476–80.

82) Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol* 2005;174:1887–91.

83) Wei Y, Xu N, Chen SH, Li XD, Zheng QS, Lin YZ, et al. Bipolar transurethral

enucleation and resection of the prostate versus bipolar resection of the prostate for prostates larger than 60 gr: a retrospective study at a single academic tertiary care center. *Int Braz J Urol* 2016;42:747-56.

84) Zhao Z, Zeng G, Zhong W, Mai Z, Zeng S, Tao X. A prospective, randomised trial comparing plasmakinetic enucleation to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: three-year follow-up results. *Eur Urol* 2010;58:752-8.

85) Soonawalla PF, Pardanani DS. Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate. A subjective and objective analysis. *Br J Urol* 1992;70:174-7.

86) Tkocz M, Prajsner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. *Neurourol Urodyn* 2002;21:112-6.

87) Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A, Protogerou V, Deliveliotis C. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology* 2004;64:306-10.

88) Adam C, Hofstetter A, Deubner J, Zaak D, Weitkunat R, Seitz M, et al. Retropubic transvesical prostatectomy for significant prostatic enlargement must remain a standard part of urology training. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:472-6.

89) Hammadeh MY, Madaan S, Hines J, Philp T. 5-year outcome of a prospective randomized trial to compare transurethral electrovaporization of the prostate and standard transurethral resection. *Urology* 2003;61:1166-71.

90) Reich O, Corvin S, Oberneder R, Sroka R, Muschter R, Hofstetter A. In vitro comparison of transurethral vaporization of the prostate (TUVP), resection of the prostate (TURP), and vaporization-resection of the prostate (TUVRP). *Urol Res* 2002;30:15-20.

91) Gupta NP, Doddamani D, Aron M, Hemal AK. Vapor resection: a good alternative to

standard loop resection in the management of prostates >40 cc. *J Endourol* 2002;16:767–71.

92) Talic RF, El TA, El Sr F, Hassan SH, Attassi RA, bdel-Halim RE. Prospective randomized study of transurethral vaporization resection of the prostate using the thick loop and standard transurethral prostatectomy. *Urology* 2000; 55:886–90.

93) Holmes M, Cox J, Stewart J, King D, Bary P, Wright W. Thick vs thin loop transurethral resection of the prostate: a double-blind prospective trial of early morbidity. *BJU Int* 2002;89:197–201.

94) Daehlin L, Frugard J. Transurethral microwave thermotherapy in the management of lower urinary tract symptoms from benign prostatic obstruction: follow-up after five years. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:304–8.

95) Francisca EA, Keijzers GB, d’Ancona FC, Debruyne FM, De La Rosette JJ. Lower-energy thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: long-term followup results of a multicenter international study. *World J Urol* 1999;17:279–84.

96) Vesely S, Knutson T, Dicuio M, Damber JE, Dahlstrand C. Transurethral microwave thermotherapy: clinical results after 11 years of use. *J Endourol* 2005;19:730–3.

97) Ohigashi T, Baba S, Ohki T, Nakashima J, Murai M. Longterm effects of transurethral microwave thermotherapy. *Int J Urol* 2002;9:141–5.

98) Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O, Ostrem T, Schulman CC. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. *Eur Urol* 2003; 44:89–93.

99) Hill B, Belville W, Bruskewitz R, Issa M, Perez-Marrero R, Roehrborn C, et al. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *J Urol* 2004;171:2336–40.

- 100) Boyle P, Robertson C, Vaughan ED, Fitzpatrick JM. Ametaanalysis of trials of transurethral needle ablation for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004;94:83–8.
- 101) Braun M, Mathers M, Bondarenko B, Engelmann U. Treatment of benign prostatic hyperplasia through transurethral needle ablation (TUNA). Review of the literature and six years of clinical experience. *Urol Int* 2004;72: 32–9.
- 102) Naslund MJ, Carlson AM, Williams MJ. A cost comparison of medical management and transurethral needle ablation for treatment of benign prostatic hyperplasia during a 5-year period. *J Urol* 2005;173:2090–3.
- 103) Laguna MP, Alivizatos G, De La Rosette JJ. Interstitial laser coagulation treatment of benign prostatic hyperplasia: is it to be recommended? *J Endourol* 2003;17: 595–600.
- 104) Knoll T, Michel MS, Trojan L, Bross S, Alken P, Kohrmann KU. Long-term follow-up of interstitial laser coagulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Aktuelle Urol* 2003;34:48–51.
- 105) Terada N, Arai Y, Okubo K, Ichioka K, Matsui Y, Yoshimura K, et al. Interstitial laser coagulation for management of benign prostatic hyperplasia: long-term followup. *Int J Urol* 2004;11:978–82.
- 106) Elzayat EA, Habib EI, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of prostate for patients in urinary retention. *Urology* 2005;66:789–93.
- 107) Elzayat EA, Habib EI, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate: a size-independent new “gold standard”. *Urology* 2005;66:108–13.
- 108) Bachmann A, Schurch L, Ruszat R, Wyler SF, Seifert HH, Muller A, et al. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective multicentre study of perioperative morbidity and early functional outcome. *Eur Urol* 2005;48:965–72.
- 109) Malek RS, Kuntzman RS, Barrett DM. Photoselective potassium-titanyl-phosphate laser

vaporization of the benign obstructive prostate: observations on long-term outcomes. *J Urol* 2005;174:1344–8.

110) Taher A. Erectile dysfunction after transurethral resection of prostate: incidence and risk factors. *World J Urol* 2004;22: 457-60.

111) Choi SB, Zhao C, Park JK. The effect of transurethral resection of the prostate on erectile function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2010;51:557-60.

112) Pavone C, Abbadessa D, Scaduto G, Caruana G, Scalici Gesolfo C, Fontana D, et al. Sexual dysfunctions after transurethral resection of the prostate (TURP): evidence from a retrospective study of 264 patients. *Arch Ital Urol Androl* 2015;87:8-13.

113) Hogewoning CR, Meij LA, Pelger RC, Putter H, Krouwel EM, Elzevier HW. Sling surgery for the treatment of urinary incontinence after transurethral resection of the prostate: new data on the Virtue male sling and an evaluation of literature. *Urology* 2017;100:187-92.

114) Sundaram P, Kuo TLC, Cheng CWS, Foo KT. Early outcome of transurethral enucleation and resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate. *Singap Med J* 2016;57: 676-80.

115) Xie L, Mao Q, Chen H, Qin J, Zheng X, Lin Y, et al. Transurethral vapor enucleation of the prostate with plasma vaporization button electrode for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a feasibility study. *J Endourol* 2012;26:1264-6.

## 9. ŽIVOTOPIS

Josipa Mor je rođena u Đakovu, 22.1.1993. godine. Pohađala je Osnovnu školu J.A.Ćolnća, te Gimnaziju A.G.Matoša u Đakovu. Nakon osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja upisuje Medicinski fakultet u Rijeci, integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine. Sudjelovala je kao volonter u studentskom projektu Kapi života, te radionicama Teddy bear hospital, kao i u brojnim kongresima u organizaciji studentskih udruga.