

# Odnos razine PSA i patohistološkog nalaza kod transuretralne resekcije prostate

---

**Marković, Vito**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:612895>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-22**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**VITO MARKOVIĆ**

**ODNOS RAZINE PSA I PATOHISTOLOŠKOG NALAZA KOD  
TRANSURETRALNE RESEKCIJE PROSTATE**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor;**

**Doc. prim. dr. sc. Hrvoje ŠošiĆ, dr. med.**

**Split, srpanj 2021.**

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Anatomija</b> .....	2
<b>1.2. Histologija</b> .....	3
<b>1.3. Fiziologija prostate</b> .....	3
<b>1.4. PSA</b> .....	4
<b>1.5. Benigna hiperplazija prostate</b> .....	6
1.5.1. Definicija.....	6
1.5.2. Etiologija i patogeneza.....	6
1.5.3. Klinička slika.....	7
<b>1.6. Dijagnostika benigne hiperplazije prostate</b> .....	8
1.6.1. Anamneza.....	8
1.6.2. <i>International Prostate Symptom Score - IPSS</i> .....	9
1.6.3. Klinički pregled.....	9
1.6.4. Analiza urina.....	10
1.6.5. Određivanje funkcije bubrega.....	10
1.6.6. Mjerenje PSA.....	10
1.6.7. PVR.....	11
1.6.8. Uroflowmetrija.....	11
1.6.9. Uretrocistoskopija.....	11
1.6.10. Urodinamski testovi.....	12
1.6.11. Slikovna dijagnostika.....	12
1.6.12. Grafovi učestalosti i volumena mokrenja i dnevnik mokrenja.....	13
<b>1.7. Terapija</b> .....	13
1.7.1. Aktivno praćenje.....	13
1.7.2. Medikamentozna terapija.....	14
1.7.3. Fitoterapija.....	19

1.7.4. Kirurška terapija .....	20
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1. Cilj istraživanja .....</b>	<b>23</b>
<b>2.2. Hipoteze .....</b>	<b>23</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1. Ustroj i mjesto istraživanja .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2. Ispitanici .....</b>	<b>25</b>
<b>3.3. Mjesto istraživanja .....</b>	<b>25</b>
<b>3.4. Način prikupljanja podataka .....</b>	<b>25</b>
<b>3.5. Statistička obrada podataka .....</b>	<b>25</b>
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>27</b>
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>31</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>34</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>36</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>41</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>43</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>45</b>

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem svojem mentoru doc. prim. dr. sc. Hrvoju Šošiću na pruženoj pomoći pri izradi ovog rada.*

*Zahvaljujem se i svojim prijateljima na svim lijepim trenucima tijekom ovih 6 godina školovanja.*

*Veliko hvala mojoj djevojci Kristini na neizmjerne podršci i strpljenju i pomoći pri grafičkom uređivanju teksta.*

*I za kraj najveće hvala mojoj obitelji bez kojih ništa ovo nebi bilo moguće.*

## **POPIS KRATICA**

EAU - *European Association of Urology*

PSA - prostata specifični antigen

PAP - prostatična kisela fosfataza

EGF - epidermalni faktor rasta

n. - živac

cPSA - kompleksirani PSA

fPSA - slobodni PSA

tPSA - ukupni PSA

f/tPSA - omjer slobodnog i ukupnog PSA

BHP - benigna hiperplazija prostate

BOO - opstrukcija izlaznog dijela mokraćnog mjehura

LUTS - smetnje donjeg urinarnog trakta

BPE - dobroćudno uvećanje prostate

DHT - dihidrotestosteron

KGF - faktor rasta keratinocita

IGF - čimbenik rasta sličan inzulinu

TGF $\beta$  - transformirajući faktor rasta beta

IPSS - međunarodni zbroj simptoma prostate

eGFR - procijenjena glomerularna filtracija

PVR - volumen zaostalog urina nakon mokrenja

Qmax - maksimalni protok urina

PFS - pressure-flow studije

TRUS - transrektalni ultrazvuk prostate

CYP3A4 - citokrom P450 3A4

CYP450 - citokrom P450

UGT2B7- uridin difosfat glukuronil transferaza 2B7

PDE5 - fosfodiesteraza tipa 5

PDE5I - inhibitori fosfodiesteraze tipa 5

cGMP - ciklički gvanozin monofosfat

5'-GMP - gvanozin 5'-monofosfat

TURP - transuretralna resekcija prostate

VLAP - vizualna laserska ablacija prostate

ILC - intersticijska laserska koagulacija

TUMT - transuretralna mikrovalna termoterapija

TUNA - transuretralna ablacija prostate iglom

TUVP - transuretralna vaporizacija prostate

## **1. UVOD**



## 1.1. Anatomija

Prostata (predstojna žlijezda) je neparan organ koji je smješten u medijalnoj ravnini te se nalazi na dnu male zdjelice, iza preponske kosti. Sa svojim sagitalnim promjerom od oko 2-3 cm, širinom od oko 4 cm, debljinom od oko 1-2 cm i masom od oko 20 grama ujedno je i najveća žlijezda muškog reproduktivnog sustava. Svojom oblikom nalikuju kestenu (1,2,3). Prostata je obavijena gustom vezivnom kapsulom u koju su uklopljeni prostatični venski i živčani spletovi. Sve je skupa obavijeno s visceralnim slojem zdjelice fascije i čini svojevrsnu vezivnu prostatičnu ovojnica koja je anteriorno tanka, nastavlja se anterolateralno s puboprostatičnim ligamentima, a gusta je posteriorno gdje prelazi u rektovezikalni septum. Svojom bazom prostata je usko povezana s vratom mjehura. Apeks prostate je u dodiru sa fascijom gornjeg aspekta sfinktera uretre i dubokih perinealnih mišića. Prednju površinu prostate od pubične simfize odvaja puboprostatični ligament i retroperitonealno masno tkivo u retropubičnom prostoru. Straga je od ampule rektuma odijeljena rektoprostatičnom (*Denonvilliersovom*) fascijom.

Prostata je anatomske podijeljena istmusom prostate u desni i lijevi režanj. Istmus koji se u povijesti smatrao prednjim režnjem prostate leži ispred mokraćne cijevi i sastoji se pretežito od mišićnog i vezivnog tkiva i sadrži malo do ništa žljezdanog tkiva. Desni i lijevi režnjevi prostate anteriorno su odvojeni istmusom, a posteriorno središnjom, plitkom longitudinalnom brazdom. Prostatičnih 20 do 30 vodova ulijeva se u prostatične sinuse koji leže na obje strane seminalnih kolikula na stražnjem zidu prostatične uretre. Upravo na tom mjestu prostata otpušta svoj sekret koji čini 20% ukupnog volumena sjemene tekućine (3).

Arterijskom krvlju prostatu opskrbljuju ogranci unutarnje ilijačne arterije i to najvećim dijelom donje vezikalne arterije, a jednim dijelom i unutarnje pudendalne i srednje rektalne arterije. Venska krv se slijeva u prostatični venski splet koji se potom drenira u unutarnje ilijačne vene. Prostatični venski splet se prema gore nastavlja u vezikalni venski splet dok straga komunicira s unutarnjim vertebralnim venskim spletom. Limfa se ulijeva u unutarnje ilijačne i sakralne limfne čvorove (3,1).

Parasimpatička inervacija prostate dolazi iz segmenata S2-S4 (*nn. splanchnici pelvini*), a simpatička iz segmenata Th12, L1 i L2 (*nn. splanchnici lumbales, nn. hypogastrici*) koji zajedno čine *plexus hypogastricus inferior* (2).

## 1.2. Histologija

Prostata se sastoji od 30-50 tubuloalveolarnih žlijezda koje se potom sa svojih 15-30 odvodnih kanalića (*ductuli prostatici*) ulijevaju u distalni dio mokraćne cijevi. Žlijezde se najvećim dijelom sastoje od dvoslojnog epitela kojeg čine bazalne i glavne stanice (4). Cijelu žlijezdu obavija fibroelastična čahura koja je bogata glatkim mišićnim stanicama (5). Prostata je prema McNeal-u podijeljena u četiri zone: perifernu zonu, središnju zonu, prijelaznu zonu i prednju vezivno-mišićnu stromu (6). Najveća, periferna zona, čini 70% volumena žlijezde, a obuhvaća stražnja bočna i kaudalna područja prostate. Ova zona je ujedno i najčešće mjesto nastanka karcinoma prostate. Centralna zona, koja čini otprilike četvrtinu volumena žlijezde obuhvaća kranijalno klinasto područje prostate. Sa svojih 5% ukupnog volumena prostate prijelazna zona je najmanja te je mjesto od kojeg dolazi većina benignih hiperplazija prostate. Prednja fibroelastična kapsula koja obavija prostatu bogata je glatkim mišićnim stanicama. Iz čahure izlaze pregrade i prodiru u prostatu te je tako dijele u režnjeve koji su pak u odraslog muškarca nejasno ograničeni (4,5).

## 1.3. Fiziologija prostate

Prostata je akcesorna spolna žlijezda s vanjskim izlučivanjem, a sudjeluje u stvaranju sjemene tekućine te u njenom izlučivanju. Za izlučivanje prostatičnog sekreta zaslužne se ponajprije epitelne stanice prostate. Egzokrinu funkciju prostate možemo razdvojiti u apokrinu koja se odnosi na ekskreciju sekreta u obliku mjehurića obloženih staničnom membranom i merokrinu koja se odnosi na direktno izlučivanje sekreta u lumen. Prostatični sekret je u pravom smislu riječi jedna heterogena smjesa organskih i anorganskih tvari poput cinka, magnezija, kalcija, citrata, proteina (PSA, PAP...) itd.

PSA je glikoprotein kojeg u ljudskom tijelu možemo pronaći isključivo u epitelnim stanicama prostate. Riječ je o enzimu, točnije serinskoj proteazi, s funkcijom razgradnje ugrušaka ejakulata. Na sekreciju PSA utječe čimbenik rasta EGF tako što je smanjuje dok je androgeni povećavaju. Zbog svoje specifičnosti za organ prostate PSA se koristi kao biljeg za rak prostate i to za probir, ali i u praćenju progresije bolesti te u evaluaciji učinkovitosti liječenja.

Prostatični sekret ima antibakterijsko djelovanje te igra važnu ulogu prilikom oplodnje jajne stanice održavajući pH vrijednost sjemenne tekućine na optimalnim razinama između 6,0–6,5 pri kojima se postiže optimalna pokretljivost spermija. Naime tekućina koja dolazi iz sjemenovoda je sama po sebi kisela za što su odgovorni limunska kiselina i razgradni produkti metabolizma spermija, a kiseo je i sam vaginalni sekret pa se optimalne razine pH za oplodnju postižu zahvaljujući blago lužnatom prostatičnom sekretu.

Sekrecija prostate nakon puberteta postaje trajnim procesom s povremenim ekspulzijama kao dijelom procesa ejakulacije. Ekspulzija prostatične tekućine pri procesu ejakulacije regulirana je od strane simpatikusa (Th 12-L3, *n. hypogastricus*, pelvični simpatički splet) i parasimpatikusa ti (pelvičnih splanhničnih živaca). Simpatički živčani sustav je odgovoran za inicijaciju emisije odnosno procesa izlučivanja spermija te prostatičnog sekreta kao i za izlučivanje sekreta sjemenih mjehurića i bulbouretralnih žlijezda u područje unutarnje mokraćne cijevi. Time nastaje ejakulat koji pak nadalje procesom ejakulacije biva izbačen iz mokraćne cijevi. Prostatična mišićna ovojnica svojim kontrakcijama za vrijeme procesa emisije pripomaže u izbacivanju prostatičnog sekreta u unutarnju mokraćnu cijev (7).

#### 1.4. PSA

Prostata specifični antigen (PSA) je serinska proteaza, enzim s velikim brojem značajnih funkcija u organizmu sisavaca (probavni enzimi, faktori koagulacije itd.). Porodici serinskih proteinaza pripada velik broj enzima koji se razlikuju u svome porijeklu i funkciji, a sve ih karakterizira prisutnost aminokiseline serina u aktivnom centru. Nadalje PSA hidrolizira peptidnu vezu u proteinskom lancu i to na mjestu gdje se nalaze tirozin ili leucin. Ta je pak hidrolitička sposobnost čini sličnom kimotripsinu. PSA je također dio velike porodice kalikreina, iz koje se do sada uspjelo identificirati 15 gena za serinske proteinaze (8). PSA proizvode prvenstveno epitelne stanice kanalića i acinusa prostate te ga izlučuju u lumen. Funkcija PSA je cijepanje semenogelina I i II u sjemenom koagulumu s ciljem održavanja ejakulata u tekućem obliku (9).

U samome tkivu prostate PSA se može naći u koncentraciji od približno  $1 \text{ mg/cm}^3$  tkiva dok se u serumu zdravih muškaraca u fiziološkim uvjetima pak nalazi vrlo niska koncentracija PSA prostatičnog porijekla. Razlog niske koncentracije u serumu je činjenica da PSA dospijeva u serum u slučajevima kad je narušena mikroarhitektura tkiva prostate. Kod narušene mikroarhitekture prostate dolazi do prelaska PSA u okolni izvanstanični prostor, a odatle zatim

putem limfe prelazi u sustavni krvotok i upućuje na traumu ili pak na neku od bolesti prostate. PSA se u serumu može naći u jednom od nekolicine različitih molekularnih oblika. PSA se u krvotoku svojim najvećim udjelom od otprilike 70 do 90% veže kovalentnim vezama za inhibitore proteinaza ( $\alpha$ 1-antikimotripsin i  $\alpha$ 2-makroglobulin) u veliki makromolekularni kompleks tzv. kompleksirani PSA (cPSA). Samo mali udio PSA (10-30%) se u krvotoku nalazi u slobodnom, inaktivnom obliku (fPSA), koji nije vezan s inhibitorima proteinaza. Do procesa inaktivacije PSA dolazi već u samim acinusima prostate, a smatra se posljedicom proteolitičkog cijepanja veza unutar molekule PSA. Sam proces inaktivacije rezultira najprije narušavanjem trodimenzionalne organizacije molekule PSA, a posljedično i njene funkcije (8).

Iako se PSA u sjemenoj tekućini nalazi i u koncentracijama do milijun puta višim od koncentracija u krvotoku uloga ovog tumorskog markera u dijagnostici karcinoma prostate, poglavito u onoj ranoj, je od vrlo velikog značaja. Činjenica da se radi o organ specifičnom, a ne o tumor specifičnom markeru, može objasniti povišene vrijednosti PSA koje se mogu uočiti i u pacijenata s benignom hiperplazijom prostate, kod prostatitisa, nakon endoskopskih zahvata ili nakon biopsije pa čak i masaže prostate (10). Povećana razina PSA u krvi u muškaraca s rakom prostate ne može se objasniti povećanom ekspresijom PSA. Dapače tijekom razvoja i napredovanja raka prostate ekspresija PSA se može zapravo malo i smanjiti stoga se vjeruje da je uzrok povećane razine PSA poremećaj arhitekture prostate koji je viđen kod raka prostate što pak rezultira povećanim otpuštanjem PSA u cirkulaciju (11). Normalno prihvaćene razine PSA u krvi su između 0-4 ng/ml. Pozitivna prediktivna vrijednost serumskog PSA između 4-10 ng/ml u dijagnostici raka prostate je otprilike 20-30% dok je kod razina PSA viših od 10 ng/ml pozitivna prediktivna vrijednost raste do između 42 i 71,4%. Pozitivna prediktivna vrijednost PSA je najveća u dijagnostici ranog raka prostate, a raste još više ako se uz određivanje PSA radi i digitorektalni pregled. U osoba kojima se digitorektalnim pregledom ne palpira čvor, a pritom imaju vrijednosti PSA više od 4 ng/ml indicirana je biopsija prostate. Osim ukupnog PSA (tPSA) još se određuje i slobodni PSA (fPSA) i omjer slobodnog i ukupnog PSA (f/tPSA). Veći omjer slobodnog i ukupnog PSA (veći od 20%) predstavlja manji rizik za dijagnosticiranje karcinoma prostate. Omjer slobodnog i ukupnog PSA pruža najveću korist pri vrijednostima PSA od 4 do 10 ng/ml. U određenim slučajevima u dijagnostici mogu uvelike pomoći i vrijeme udvostručenja PSA, gustoća PSA, brzina porasta vrijednosti PSA kao neki drugi molekularni oblici PSA poput vezanog PSA i pro-PSA. Njihova se važnost posebno ističe prilikom praćenja pacijenata kojima je karcinom prostate već dijagnosticiran kao i u pacijenata nakon radikalnih terapijskih zahvata (10,12).

## 1.5. Benigna hiperplazija prostate

### 1.5.1. Definicija

Benigna hiperplazija prostate (BHP) je entitet karakteriziran benignim rastom epitelnih, mišićnih te vezivnih stanica prostate i to prvenstveno onih lokaliziranih u području prijelazne zone prostate. Prijelazna zona prostate okružuje mokraćnu cijev pa rast stanica u tom području posljedično uzrokuje kompresiju mokraćne cijevi. Zbog kompresije mokraćne cijevi raste otpor protoku urina s posljedičnom opstrukcijom izlaznog dijela mokraćnog mjehura (*engl. bladder outlet obstruction – BOO*) što može rezultirati promjenama u samoj funkciji mokraćnog mjehura primjerice povećanoj aktivnosti ili pak smanjenoj kontraktilnosti detruzora mokraćnog mjehura, a prezentira se najčešće u vidu smetnji donjeg urinarog trakta (*engl. lower urinary tract symptoms – LUTS*).

Klinički se LUTS prezentira učestalim, urgentnim mokrenjem, noćnim mokrenjem, smanjenim ili isprekidanim mlazom mokraće ili pak osjećajem nepotpunog pražnjenja mjehura. Osim LUTS-a i BOO-a, sa svojom prisutnošću od otprilike polovice muškaraca s BHP, smatra se da u trećine do polovice pacijenata s BHP dođe i do razvoja dobroćudnog povećanja prostate (*engl. benign prostatic enlargement – BPE*) (13).

Benigna hiperplazija prostate je prisutna u muškaraca širom svijeta i to u poprilično ranom razdoblju u njihovom drugom desetljeću života. Histološke promjene svojstvene BHP mogu se pronaći u oko 50% muškaraca starijih od 50 te u čak 90% muškaraca starijih od 90 godina (14). Podatci o prevalenciji BHP govore u prilog tome da je ovaj entitet ništa više nego fiziološki proces starenja prostate kojeg možemo nazvati bolešću tek onda kada u isto vrijeme nastanu i BPE, BOO ili LUTS (13).

### 1.5.2. Etiologija i patogeneza

Za sam etiopatogenetski proces razvoja BHP i dalje ne postoji dovoljno jasno objašnjenje. Brojni rizični faktori kao metabolički sindrom, dijabetes, hipertenzija, pretilost, prehrana i razine spolnih hormona povećavaju rizik za razvoj i progresiju BHP i LUTS-a. Studije su pokazale kako i s godinama raste incidencija BHP i LUTS-a.

Metabolički sindrom koji uključuje hipertenziju, dislipidemiju, intoleranciju glukoze, centralnu pretilost te inzulinsku hipertenziju s posljedičnom hiperinzulinemijom također utječe

na pojavu BHP i BOO. Naime pacijenti s metaboličkim sindromom imaju značajno veći volumen prostate, a i u pacijenata s individualnim komponentama metaboličkog sindroma je dokazan veći godišnji rast prostate. Radi se točnije od 47% većem godišnjem rastu u muškaraca s dijabetesom tipa 2, 17% većem godišnjem rastu u hipertoničara, 36% većem rastu u pretilih muškaraca, 31% većem rastu u muškaraca s niskim razinama HDL-a te 28% većem rastu u muškaraca s visokim razinama inzulina natašte. U muškaraca s LUTS-om su pronađene više razine HbA1c u odnosu na muškarce bez LUTS-a. Za utjecaj dijabetesa na LUTS, specifičnije na poremećaje funkcije mjehura, se smatra da je multifaktorijalan. Postoji korelacija između pretilosti i većeg volumena prostate, a potencijalni razlog povećanja volumena prostate bi mogao biti sistemski upalni odgovor u pretilih ljudi. Kao i s ostalim rizičnim faktorima korelacija između prehrane i razvoja BHP i LUTS-a također nije do kraja razjašnjena dok genetska istraživanja upućuju da bi nasljeđe moglo biti jedno od bitnih čimbenika rizika.

Za razvoj BHP su potrebni testikularni androgeni. Enzim steroid  $5\alpha$ -reduktaza 2 koji je vezan za nuklearnu membranu, zaslužan je za pretvaranje testosterona u dihidrotestosteron (DHT), glavni androgen u prostati koji čini 90% svih ukupnih androgena prostate. Razine DHT-a unutar prostate ostaju visoke i starenjem. Međudjelovanje strome i epitela prostate se ostvaruje putem staničnih signalnih mehanizama posredovanih DHT i DHT ovisnim čimbenicima rasta. Sam patofiziološki mehanizam nastanka BHP i dalje nije u potpunosti razumljiv, međutim istraživanja provedena na životinjama i ljudima govore u prilog tome da je razvoj BHP vjerojatno uzrokovan poremećajem homeostaze DHT-a pri čemu dolazi do prevlasti proliferativnih procesa nad procesima stanične smrti. DHT stimulira čimbenike rasta uključujući epidermalne faktore rasta (EGF), faktore rasta keratinocita (KGF) i čimbenike rasta slične inzulinu (IGF). Navedeni čimbenici imaju ulogu u modulaciji stanične proliferacije prostate u ljudi. Između ostalog DHT također utječe na ekspresiju transformirajućeg faktora rasta -  $\beta$  (TGF $\beta$ ) koji pak ima ulogu u modulaciji apoptoze. Iz svega ovoga možemo zaključiti da je BHP rezultat povećane razine ili aktivnosti navedenih čimbenika rasta kao i interakcija između čimbenika rasta i steroidnih hormona koji narušavaju staničnu homeostazu na način da uzrokuju prevlast stanične proliferacije nad staničnom smrću (15).

### **1.5.3. Klinička slika**

Povećanjem prostate njezini režnjevi vrše pritisak na prostatičnu uretru te potom nastaje opstrukcijom inducirana disfunkcija mokraćnog mjehura. Stijenka mjehura postaje iritabilna,

zadebljana i trabekulirana. Dolazi do pojačane osjetljivosti mišića detruzora što rezultira učestalim nagonima za mokrenjem (čak i kod malih volumena urina) te LUTS-om. Moguća je podjela LUTS-a u tri glavne grupe: smetnje vezane uz pohranu mokraće, smetnje s mokrenjem te smetnje nakon mokrenja od kojih najveću prevalenciju imaju smetnje vezane uz pohranu urina. Neliječenje bolesti rezultirat će postupnim slabljenjem detruzora te gubitkom sposobnosti potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura s posljedičnim povećanjem količine rezidualnog urina te izvjesnoj akutnoj ili kroničnoj retenciji mokraće. Hiperplazija glatkih mišićnih stanica će svojevremeno dovesti do sinteze kolagena i posljedično smanjenoj rastegljivosti i smanjenim kapacitetom mokraćnog mjehura. Zatajenje bubrežne funkcije i uremija kao komplikacija terminalnog stanja BOO se u današnjim vremenima javljaju tek sporadično. Kronična BOO pak kao posljedicu može imati retenciju mokraće, recidive uroinfekcija, hematurije, pojavu kamenaca mokraćnog mjehura ili bubrežnu insuficijenciju (13).

## **1.6. Dijagnostika benigne hiperplazije prostate**

Klinička procjena bolesnika s LUTS-om ima dva glavna cilj - identificirati potencijalne diferencijalne dijagnoze s obzirom na višefaktorsko porijeklo LUTS-a u muškaraca te definirati klinički profil (uključujući rizik od progresije bolesti) muškaraca s LUTS-om kako bi se mogla pružiti odgovarajuća skrb. Prema smjernicama Europske urološke asocijacije potrebna dijagnostika smetnji donjeg urinarnog trakta kao posljedice BHP trebala bi uključivati: anamnezu, fizikalni pregled, evaluaciju simptoma prema međunarodnom zbroju simptoma prostate (*International Prostate Symptom Score - IPSS*), analizu urina, određivanje vrijednosti PSA, evaluaciju funkcije bubrega pomoću serumskog kreatinina i eGFR-a, određivanje volumena rezidualnog urina nakon mokrenja (PVR), slikovnu dijagnostiku prostate i gornjeg urinarnog trakta, uroflowmetriju, uretrocistoskopiju, urodinamičke testove, grafove učestalosti i volumena mokrenja i dnevnik mokrenja (16).

### **1.6.1. Anamneza**

Anamneza je nezaobilazan dio kliničke procjene. Anamnezom se treba utvrditi priroda LUTS-a, trajanje smetnji, njihovo napredovanje, ozbiljnost i njihov utjecaj na kvalitetu života. Također treba utvrditi druge potencijalne uvjete koji pridonose LUTS-u, saznati životne navike

koje uključuju konzumaciju alkohola, navike uzimanja tekućine, pušenje i tjelesno vježbanje. Nadalje je potrebno procijeniti i status seksualne funkcije, pitati pacijenta za prethodne kirurške intervencije (pogotovo one koje zahvaćaju genitourinarni trakt i zdjelično dno) te koje lijekove uzima jer i oni mogu potencijalno pridonijeti LUTS-u. Za kraj je potrebno procijeniti da li je pacijent u stanju podnijeti potencijalni kirurški zahvat te saznati popratne bolesti pacijenta koje bi mogle utjecati na sam odabir terapije (17).

### **1.6.2. *International Prostate Symptom Score - IPSS***

Tegobe povezane s BHP-om se objektiviziraju primjenom kvantificiranih upitnika o poremećajima mokrenja i kvaliteti života. Kao i u Europi, u Republici Hrvatskoj se također primjenjuje međunarodni zbroj simptoma prostate (IPSS), upitnik koji sadržava sedam pitanja o kakvoći mokrenja. Pacijent na svako od sedam pitanja, ovisno o težini svojih simptoma, daje bodove od 0 (ako nema određenih tegoba) do 5 (ako su tegobe perzistirajuće). Ukupan zbroj od 0-35 govori o težini bolesti. Zbroj od 0-7 su blago izražene, 8-19 srednje izražene, a 20-35 su izražene tegobe. Dodatno 8. pitanje koje se odnosi na kvalitetu života kvantificira se od 0 (bolesnik zadovoljan svojim mokrenjem) do 6 bodova (narušena kvaliteta života) (10).

### **1.6.3. *Klinički pregled***

Nakon dobro uzete anamneze, kako bi postavili ispravnu dijagnozu benigne hiperplazije prostate, potrebno je napraviti digitorektalni pregled. Digitorektalnim pregledom moguće je palpirati uvećanu prostatu. U većini slučajeva se palpiraju postranični odnosno lijevi i desni režnjevi prostate koji su oštro ograničeni, glatke površine i elastični, a između njih se palpira udubina (sulkus). Pregledom je moguće provjeriti i tonus analnog sfinktera koji u slučaju kad je uredan ukazuje i na urednost funkcije mokraćnog sfinktera. Pregledu je dostupan ipak samo onaj dio prostate koji leži na rektumu pa se pregledom utvrđena veličina odnosi samo na dio adenoma. Usprkos tome veličinu cijelog adenoma moguće je procijeniti, a ne treba zaboraviti i važnost digitorektalnog pregleda u otkrivanju potencijalne zloćudne novotvorine prostate. Sumnja na zloćudnu novotvorinu pri pregledu uz povišeni ukupni PSA indikacija je za biopsiju prostate (10).



#### **1.6.4. Analiza urina**

Analiza urina (test trakica ili sediment) mora biti uključena u primarnu procjenu svakog pacijenta koji se prezentira s LUTS-om radi utvrđivanja stanja poput infekcije mokraćnog sustava, mikrohematurije i dijabetesa. Ako se otkriju abnormalni nalazi, preporučuju se daljnji testovi u skladu s drugim smjernicama od EAU (*European Association of Urology*) npr. "Smjernice o raku mokraćnog sustava i urološkim infekcijama". Analiza urina preporučuje se u većini smjernica za primarno liječenje bolesnika s LUTS-om. Iako su dokazi o korisnosti ograničeni, smatra se da su eventualne koristi veće od troškova (16).

#### **1.6.5. Određivanje funkcije bubrega**

Bubrežna funkcija može se procijeniti serumskim kreatininom ili procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR). Hidronefroza, bubrežna insuficijencija ili retencija mokraće češći su u bolesnika sa znakovima ili simptomima BPO. Iako je BPO možda odgovoran za ove komplikacije, ipak nema konačnih dokaza o mehanizmu (16). Mjerenje kreatinina u početnoj procjeni bolesnika s LUTS-om preporučuje se kada se sumnja na oštećenje bubrega na temelju anamneze ili prisutnosti hidronefroze i kada se razmatra kirurško liječenje. U drugim situacijama mjerenje kreatinina nije obavezno (17).

#### **1.6.6. Mjerenje PSA**

PSA se koristi kao marker za karcinom prostate, međutim neke multicentrične studije su također pokazale da PSA ima i dobru prediktivnu vrijednost za procjenu volumena prostate s područjima ispod krivulje u rasponu od 0,76 do 0,78 za različita granična mjesta volumena prostate. Serumski PSA je pak bolji prediktor rasta prostate nego volumena prostate, a čini se i da je razina PSA vrlo značajan prediktor kliničke progresije i snažni prediktor rizika od akutne retencije mokraće i potrebe za operacijom vezanom uz BHP u muškaraca s LUTS-om. PSA je također značajno povezan s BOO (17,16).

### **1.6.7. PVR**

Mjerenje zaostalog urina (PVR) jednostavna je, jeftina i neinvazivna metoda. Velike količine PVR nisu nužno povezane s opstrukcijom već mogu biti i posljedica opstrukcije i lošeg rada detruzora. Visoki bazni PVR povezan je s povećanim rizikom od pogoršanja simptoma. Praćenje PVR-a tijekom vremena može predvidjeti pojavu akutne retencije mokraće s obzirom na to da se ona javlja u pacijenata sa stalnim porastom PVR-a. Ovo je važno za pacijente koji su na terapiji antikolinergicima. Visoki PVR također može ukazivati na loš odgovor na terapiju i aktivno praćenje (17).

### **1.6.8. Uroflowmetrija**

Uroflowmetrija je urodinamički test koji se provodi najčešće, što pak može zahvaliti svojoj neinvazivnoj prirodi. Nedostatak uroflowmetrije je pak u tome što nije sposobna razlikovati BOO i neaktivnost detruzora, međutim valja naglasiti da joj osjetljivost i specifičnost za postavljanje dijagnoze BOO-a rastu kad je maksimalni protok manji od 10 ml/s. Studije su pokazale da se s izmjerenim  $Q_{max} \leq 15 \text{ ml/s}$  može dokazati BOO s osjetljivošću od 82% i specifičnošću od 38%, a ako je maksimalna brzina protoka urina  $\leq 10 \text{ ml/s}$ , BOO se može dokazati s osjetljivošću od 47% i specifičnošću od 70%. Također je korisna za prognozu progresije bolesti te pri praćenju promjena nakon terapije (17,18).

### **1.6.9. Uretrocistoskopija**

Uretrocistoskopija je kao metoda rezervirana za pacijente s anamnezom hematurije, suženjem uretre ili karcinomom mokraćnog mjehura s pratećim LUTS-om. Uretrocistoskopijom bi se trebala napraviti i procjena srednjeg reznja prostate kada se razmišlja o interventnim liječenjima za koje je prisutnost srednjeg reznja kontraindikacija (16).

### 1.6.10. Urodinamski testovi

U muškom LUTS-u, najraširenije invazivne urodinamičke tehnike koje se koriste su studije cistometrije i *pressure/flow* studije (PFS). Glavni cilj urodinamskih testova je istražiti funkcionalne mehanizme LUTS-a, prepoznati čimbenike rizika za nepovoljne ishode i pružiti dovoljno informacija za zajedničko donošenje konačne odluke (16).

*Pressure/flow* studije omogućuju preciznu dijagnozu BOO i pretjerane aktivnosti detruzora. Prema smjernicama EAU testove nije obavezno činiti uvijek, već su indicirani preoperacijski i to u muškaraca koji: ne mogu izmokriti 150 ml više, imaju vršnu brzinu protoka  $\geq 10$  ml/s, mlađi su od 50 ili su stariji od 80 godina, mogu mokriti, ali im je rezidualni volumen nakon mokrenja veći od 300 ml, u kojih postoji sumnja da imaju neurogeni mjehur, u pacijenata kojima je učinjena radikalna operacija zdjelice te u pacijenata kojima je prethodno (invazivno) liječenje završilo neuspjehom (17).

### 1.6.11. Slikovna dijagnostika

U svakodnevnoj praksi slikovna dijagnostika prostate se provodi TRUS-om ili transabdominalnim ultrazvukom. Pomoću transabdominalnog ultrazvuka ili TRUS-a u pacijenata koji se prezentiraju s LUTS-om prvenstveno se određuje veličina prostate kao i njen oblik (prisutnost srednjeg protrudiranog režnja). Pri tome procjena veličine prostate pomaže pri dijagnozi BPE/BHP, ali i pri odabiru odgovarajućeg kirurškog liječenja ili medikamentozne terapije inhibitorima  $5\alpha$ -reduktaze. Veličina prostate može također predvidjeti u kojih pacijenata s LUTS-om postoji rizik od progresije simptoma i potreba za operacijom vezanom uz BHP. Prednost TRUS-a u odnosu na transabdominalni ultrazvuk je veća točnost u izračunavanju volumena prostate dok je prednost transabdominalnog ultrazvuka to što može istodobno mjeriti i PVR.

Rutinsko snimanje gornjeg mokraćnog sustava u pacijenata s LUTS-om nije pak preporučeno na početnoj evaluaciji pacijenata. Ultrazvuk bubrega indiciran je u pacijenata u kojih je pronađena povišena razina kreatinina u krvi i/ili povećan rezidualni volumen nakon mokrenja. Slikovna dijagnostika gornjeg mokraćnog sustava je indicirana kod sumnje na patologiju bubrega (17).

### **1.6.12. Grafovi učestalosti i volumena mokrenja i dnevnik mokrenja**

Pomoću grafova učestalosti i volumena mokrenja moguće je pratiti volumen te vrijeme svakog mokrenja, a prednost im je što su poprilično jednostavni za pacijenta. U dnevnik mokrenja pacijent zapisuje dodatne informacije poput unosa tekućine ili ocjene simptoma. Grafovi učestalosti i volumena mokrenja i dnevnik mokrenja mogu pružiti značajne i objektivne kliničke informacije te pomažu identificirati pacijente s poliurijom, nikturijom ili pak pacijente koji pretjerano uzimaju tekućinu (17).

## **1.7. Terapija**

Prije nego što se odabere terapijski pristup nužno je obratiti pozornost na prirodni tijek BHP-a, klinički status bolesnika, laboratorijsku i radiološku dijagnostiku te predodžbu samog bolesnika o izraženosti i težini smetnji. Cilj liječenja je ublaživanje simptoma i prevencija njihovog pogoršanja te smanjivanje dugoročnih komplikacija, primarno retencije mokraće te kamenaca i insuficijencije bubrega.

Za početak je preporučeno napraviti promjene u ponašanju i prehrani. Pacijente je potrebno educirati o njihovom stanju, potrebna je provedba periodičkih kontrola (provode se u pravilu jedanput na godinu) i promjena u stilu života. Promjene u stilu života uključuju: redukciju unosa tekućine u određenim vremenima, izbjegavanje ili eventualno umjerena konzumacija kofeina i alkoholnih pića, prakticiranje distrakcijskih i relaksacijskih tehnika, liječenje konstipacije, promjene pri uzimanju lijekova te ako je moguće prestanak uzimanja onih lijekova koji imaju utjecaj na mokraćni sustav i dr. (19).

U radu će kao metode liječenja BHP-a biti opisane aktivno praćenje, medikamentozna terapija i kirurška terapija.

### **1.7.1. Aktivno praćenje**

Aktivno praćenje se kao metoda može koristiti u pacijenata u kojih simptomi LUTS-a ne pokazuju značajan utjecaj na svakodnevni život i u pacijenata u kojih s vremenom ne dolazi

do napretka bolesti (19). Za većinu muškaraca aktivno praćenje se čini odličnom početnom strategijom. Progresija BHP je postupna te je u većine pacijenata ne možemo povezati s dugoročnim štetnim ishodima. Iako se progresija BHP donekle i može predvidjeti potreban je oprez u pacijenata s postojećim komorbiditetima jer bi oni zapravo mogli biti podskupina koja je u najvećem riziku od štete od BHP (20).

## 1.7.2. Medikamentozna terapija

### 1.7.2.1. Blokatori $\alpha$ adrenergičkih receptora

Utvrđeno je da je udio  $\alpha 1$  adrenoceptora u stromi prostate četiri puta veći od udjela  $\alpha 2$  adrenoceptora. Većina  $\alpha 2$  adrenergičnih receptora je smještena na epitelu i krvnim žilama (21).  $\alpha 1$  adrenoceptori su podijeljeni u tri podtipa,  $\alpha 1A$ ,  $\alpha 1B$  i  $\alpha 1D$  koji se izražavaju u različitim gustoćama na površini stanica glatkih mišića (22). Čak 98%  $\alpha 1$  receptora se nalazi u stromi prostate (23). Blokatori  $\alpha 1$  receptora su najčešće korišteni lijekovi u liječenju simptomatske benigne hiperplazije prostate zbog svoje sposobnosti da blokiraju  $\alpha 1$  adrenoceptore u prostati, što dovodi do opuštanja glatkih mišića prostate s posljedičnim poboljšanjem simptoma disurije i protoka mokraće (24). Za liječenje benigne hiperplazije prostate koriste se alfuzosin, doksazosin, terazosin, tamsulosin i silodosin.

Alfuzosin je antagonist  $\alpha 1$  receptora na bazi kinazolina koji ima sličan afinitet za sve podtipova  $\alpha 1$  receptora. Poluvrijeme eliminacije mu je od 3 do 5 sati. Supstrat je CYP3A4 pa je istodobna primjena inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazola, klaritromicina, itrakonazola) kontraindicirana. Alfuzosin treba izbjegavati u bolesnika s rizikom za sindrom produljenog QT intervala. Preporučena doza je jedna tableta s produljenim oslobađanjem od 10 mg dnevno svaki dan nakon obroka.

Doksazosin je srodnik prazosina i visoko je selektivan antagonist  $\alpha 1$  receptora. Neselektivan je za podtipove  $\alpha 1$  receptora, a od svog srodnika prazosina se razlikuje po farmakokinetičkom profilu. Poluvrijeme eliminacije doksazosina iznosi oko 20 h, a njegovo trajanje njegovog djelovanja može biti i do 36 sati. Većina metabolita doksazosina eliminira se u fecesu. U liječenju BHP početna doza je 1 mg jednom dnevno. Za liječenje BHP se koristi formulacija s produljenim oslobađanjem.

Tamsulosin, benzensulfonamid, antagonist je  $\alpha 1$  receptora koji posjeduje određenu selektivnost za podtipove  $\alpha 1A$  (i  $\alpha 1D$ ) (u usporedbi s podtipom  $\alpha 1B$ ) koja može pogodovati blokadi  $\alpha 1A$  receptora u prostati. Učinkovit je u liječenju BHP i ima mali utjecaj na krvni tlak.

Tamsulosin se dobro apsorbira s vremenom poluraspada od 5 do 10 h. Kreće se s početnom dozom od 0,4 mg iako će doza od 0,8 mg u konačnici biti učinkovitija u nekim pacijenata. Kao nuspojava lijeka se ističe abnormalna ejakulacija koja se javlja u oko 18% bolesnika koji su primali veću dozu.

Terazosin, bliski strukturni analog prazosina, manje je moćan od prazosina, ali zadržava visoku specifičnost za  $\alpha_1$  receptore. Terazosin ne posjeduje selektivnost za podtipove  $\alpha_1$  receptora i razlikuje se od prazosina u farmakokinetičkim svojstvima. Naime, terazosin je topljiviji u vodi od prazosina, a njegova bioraspoloživost je visoka (>90%). Poluvrijeme eliminacije mu je oko 12 sati s trajanjem djelovanja obično i duže od 18 sati pa se može uzimati jednom dnevno za liječenje BHP u većine bolesnika. Terazosin kao i doksazosin inducira apoptozu u stanicama glatkih mišića prostate te tako može ublažiti simptome povezane s kroničnom BHP ograničavajući proliferaciju stanica. Samo oko 10% terazosina izlučuje se nepromijenjen urinom. Preporučuje se početna doza od 1 mg te se potom doze polako povećavaju ovisno o terapijskom odgovoru. Za maksimalni učinak na BHP pak mogu biti potrebne doze od 10 mg na dan.

Silodosin pokazuje selektivnost za  $\alpha_{1A}$ , u odnosu na  $\alpha_{1B}$  adrenergički receptor. Lijek se metabolizira preko nekoliko putova, a glavni metabolit je glukuronid koji nastaje od UGT2B7; pa istodobna primjena s lijekovima koji inhibiraju ovaj enzim (npr. probenecid, valproična kiselina, flukonazol) dovodi do povećanja sistemske izloženosti silodosinu. Lijek je odobren za liječenje BHP i ima manji učinak na krvni tlak od selektivnih antagonista koji nisu selektivni za  $\alpha_1$  podtip adrenergičkih receptora. Usprkos tome kao nuspojava se mogu javiti vrtoglavica i ortostatska hipotenzija. Glavna nuspojava silodosina je retrogradna ejakulacija koja se javlja u 28% liječenih. Silodosin je dostupan u obliku kapsula od 4 mg i 8 mg (25).

Najčešće nuspojave  $\alpha_1$  blokatora su malaksalost, vrtoglavica i (ortostatska) hipotenzija. Vazodilatacijski učinci su najizraženiji kod doksazosina i terazosina, a rjeđi su kod alfuzosina i tamsulosina. U kardiovaskularnih pacijenata i/ili onih koji uzimaju neku drugu vazoaktivnu terapiju mogu uzrokovati vazodilataciju. S druge strane učestalost hipotenzije s  $\alpha_1$  selektivnim blokatorom silodosinom usporediva je s placebom. Jedna od nuspojava je i ejakulatorna disfunkcija. Češće se javlja kod uzimanja tamsulosina i silodosina dok terazosin i doksazosin predstavljaju nizak rizik za pojavu iste.

Učinkovitost svih  $\alpha_1$  blokatora je slična pri odgovarajućim dozama. Za potpuni klinički učinak potrebno je i do nekoliko tjedana, ali do olakšanja simptoma može doći već i za nekoliko sati ili dana.  $\alpha_1$  blokatori su obično prva linija liječenja muškog LUTS-a zbog brzog početka

djelovanja, dobre djelotvornosti i male stope i težine nuspojava. Međutim, valja naglasiti da  $\alpha 1$  blokatori ne sprečavaju pojavu zadržavanja mokraće ili potrebu za operacijom (16).

#### 1.7.2.2. Inhibitori $5\alpha$ -reduktaze

Enzim  $5\alpha$ -reduktaza nalazi se na nuklearnoj membrani i katalizator je redukcije testosterona u DHT. Trenutno poznajemo samo tri izoenzima  $5\alpha$ -reduktaze: tip 1, tip 2 i tip 3. Tipovi 1 i 2 imaju homologiju svog aminokiselinskog slijeda od 50% dok tip 3 ima samo 20% zajedničkog s njima (26). Istraživanja su pokazala da su izoenzimi tipa 1 lokalizirani pretežito u stanicama kože i mozga, dok su izoenzimi tipa 2 lokalizirani uglavnom u prostati, mišićima i bubrezima. Kasnije otkriveni tip 3 osim u prostati stvara se i u bubrezima, jetri, slezeni, želucu, testisima i mozgu (27,28).

Finasterid i dutasterid inhibiraju enzim  $5\alpha$ -reduktazu te tako smanjuju razinu DHT-a što rezultira smanjenjem volumena prostate i poboljšanja protoka mokraće. Finasterid je sintetički steroid nalik testosteronu. Selektivan je za izoenzim  $5\alpha$ -reduktazu tip 2 ( $5\alpha$ -R2) i tip 3 ( $5\alpha$ -R3). Dutasterid je također steroid, a nalikuje androgenima testosteronu i DHT-u, no za razliku od finasterida on je neselektivni inhibitor  $5\alpha$ -reduktaze i stoga inhibira sva tri izoenzimska tipa  $5\alpha$ -reduktaze. U usporedbi s finasteridom, dutasterid je potentniji i uzrokuje veće smanjenje DHT-a (29,27).

Metaanaliza nekoliko studija finasterida došla je do zaključka da inhibitori  $5\alpha$ -reduktaze svoj učinak inhibicije progresije i poboljšanja simptoma postižu tek kad je prostata već povećana. Naime, kod prostate s volumenom od 40 ml ili više, autori opisuju značajno poboljšanje progresije BHP u usporedbi s placebom tijekom razdoblja promatranja od godinu dana (30). Jedina prospektivna, randomizirana i dvostruko slijepa studija koja uspoređuje učinke finasterida i dutasterida tijekom jednogodišnjeg razdoblja, *Enlarged Prostate International Comparator Study* (EPICS), nije pronašla značajna razliku u djelovanju ova dva lijeka ni u jednom od parametara ispitivanja što sugerira jednaku učinkovitost finasterida i dutasterida (31).

S obzirom na to da je potrebno 6-12 mjeseci da inhibitori  $5\alpha$ -reduktaze smanje volumen prostate, preporučeno ih je kombinirati s blokatorima  $\alpha$  adrenergičkih receptora da prije dođe do olakšanja simptoma te je odobrena kombinacija dutasterid/tamsulosin. Hrana i piće nemaju utjecaja na apsorpciju finasterida i dutasterida, a oba lijeka se jako vežu za proteine te su metabolizirana od strane CYP450 sustava. Poluvrijeme eliminacije finasterida je 6-12 h, a dutasterida 5 tjedana nakon što se dosegnu stabilne koncentracije u plazmi što je u pravilu za

nekih 6 mjeseci terapije. Inhibitori  $5\alpha$ -reduktaze uzrokuju seksualne nuspojave poput smanjenog ejakulata, smanjenja libida, erektilne disfunkcije, ginekomastije i oligospermije. Finasterid i dutasterid su također teratogeni. Iako se oba lijeka metaboliziraju pomoću CYP450 sustava interakcije s drugim lijekovima su rijetke. Valja napomenuti da ih nije pak preporučljivo uzimati s testosteronom s obzirom na to da i finasterid i dutasterid inhibiraju njegovu konverziju u aktivnu formu - DHT (29).

#### 1.7.2.3. Inhibitori fosfodiesteraze

PDE5 je sveprisutni enzim koji se eksprimira u donjim mokraćnim kanalima, uključujući krvne žile, mokraćni mjehur, vrat mokraćnog mjehura, prostatu, uretru i kavernožno tijelo (32). Inhibitori fosfodiesteraze 5 (PDE5I) povećavaju unutarstanične razine cikličkog gvanozin monofosfata, smanjujući tako tonus glatkih mišića detruzora, prostate i uretre. Dušikov oksid i PDE5I također mogu promijeniti refleksne putove u leđnoj moždini i neurotransmisiju u uretri, prostati ili mokraćnom mjehuru (16). Tadalafil 5 mg jednom dnevno odobren je za liječenje LUTS-a sekundarnog u odnosu na BHP s ili bez erektilne disfunkcije (32).

Tadalafil u dozi od 5 mg dnevno smanjuje IPSS za 22-37%, a poboljšanje se može primijetiti u roku od tjedan dana od početka liječenja (16). Tadalafil djeluje sprečavajući vezanje cGMP-a na katalitičku domenu PDE5 što onemogućava reakciju hidrolize u stvaranju neaktivnog metabolita 5'-GMP. Tadalafil inhibira enzim PDE5 s većom selektivnošću (za razliku od drugih inhibitora fosfodiesteraze poput sildenafil i vardenafil), povećavajući tako unutarstaničnu razinu cGMP-a promovirajući time opuštanje glatkih mišića. Uz veću selektivnost tadalafila za PDE5 još jedna prednost tadalafila u odnosu na ostale inhibitore fosfodiesteraze povezana je s njegovim farmakokinetičkim svojstvima. Veće poluvrijeme eliminacije i trajanje djelovanja tadalafila (17,5 odnosno 36 sati) u usporedbi sa sildenafilom (3,8 i 8 sati) i vardenafilom (3,9 i 12 sati), linearnost doze te izostanak utjecaja hrane na njegovu bioraspodjivu čine tadalafil privlačnijim terapijskim izborom. Uglavnom se metabolizira citokromom P450 (CYP) 3A4 pa svi induktori i inhibitori 3A4 imaju potencijal smanjiti, odnosno povećati sistemsku izloženost. Primjena tadalafila kontraindicirana je u bolesnika koji uzimaju nitrate zbog pojačavanja njihovog hipotenzivnog učinka (32). Kao najčešće nuspojave uzimanja tadalafila u dozi od 5 mg se navode glavobolja, bolovi u križima, dispepsija, gastroezofagealni refluks, kašalj, sinusitis i hipertenzija (33,34).



#### 1.7.2.4. Blokatori $\alpha$ adrenergičkih receptora + inhibitori $5\alpha$ -reduktaze

Cilj kombinirane terapije je iskoristiti različite efekte svakog lijeka posebno, postići njihov sinergistički učinak te smanjiti smetnje i spriječiti progresiju bolesti. Radi se o kombiniranoj terapiji dvije skupine lijekova - blokatora  $\alpha_1$  adrenergičkih receptora čiji su neki od predstavnika: alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ili terazosin i inhibitora  $5\alpha$ -reduktaze koje predstavljaju finasterid i dutasterid.

Djelovanje  $\alpha_1$  blokatora počinje se očitovati već za nekih par sati ili dana dok je da inhibitori  $5\alpha$ -reduktaze počnu djelovati potrebno pak više mjeseci. Istraživanja su pokazala kako je kombinirana terapija učinkovitija u usporedbi s monoterapije, a kao razlog ističu brže i dugotrajnije smanjivanje simptoma LUTS-a, povećavanje  $Q_{max}$ -a te smanjenje rizik za razvoj akutne retencije mokraće potrebe za kirurškim liječenjem u usporedbi s blokatorima  $\alpha$  adrenergičnih receptora. Zbog uzimanja ova dva lijeka u isto vrijeme povećava se izvjesnost nuspojava koje su iste kao i one kod monoterapije. Kombinirana terapija blokatora  $\alpha$  adrenergičnih receptora i inhibitora  $5\alpha$ -reduktaze preporučena je pacijentima s umjerenim do teškim LUTS-om, pacijentima sa smanjenim vrijednostima  $Q_{max}$ -a, uvećanom prostatom te u pacijenata u kojih postoji rizik za napredak bolesti (19). Odobrena je fiksna kombinacija dutasterid/tamsulosin.

#### 1.7.2.5. Blokatori $\alpha$ adrenergičkih receptora+ antagonisti muskarinskih receptora

Riječ je o kombiniranoj terapiji dvije skupina lijekova - blokatora  $\alpha$  adrenergičkih receptora i antagonista muskarinskih receptora, u kojoj se koristi njihov sinergistički učinak. Naime kombinacijom ovih dviju skupina terapeutika se postiže inhibicija  $\alpha_1$  adrenergičkih i muskarinskih M2 i M3 receptora u donjem dijelu urinarnog sustava.

Prednost ove kombinacije je u tome što se postiže učinkovitije smanjenje učestalosti mokrenja, urgencija, urgentne inkontinencije, a povećava usto i kvalitetu života. Nuspojave su iste kao i one kod monoterapije, stoga je nužno učestalo mjerenje rezidualnog urina. Kombinirana terapija blokatora  $\alpha$  adrenergičkih receptora i antagonista muskarinskih receptora preporučena je pacijentima s umjerenim ili teškim LUTS-om u kojih prevladavaju smetnje poput učestalog mokrenja, urgencije i urgentne inkontinencije te u slučajevima kada simptomi ne prestaju na terapiju jednim lijekom. Usto valja naglasiti da je nužan oprez u ordiniranju ove terapije u pacijenata u kojih postoji sumnja na BOO (19).

### 1.7.3. Fitoterapija

Unatoč njenoj širokoj primjeni dokazi koji podupiru kontinuiranu upotrebu fitoterapije za simptomatsku BHP su upitni (35). Biljni lijekovi se izrađuju od korijenja, sjemena, peludi, kore ili voća. Pripravci se mogu sadržavati samo od jedne biljke ili mogu doći kao kombinacija dvije ili više biljaka u jednoj tableti. Mogući relevantni spojevi uključuju fitosterole,  $\beta$ -sitosterol, masne kiseline i lektine. Pojedini učinci fitoterapije su se potvrdili samo u *in vitro* studijama, a sam mehanizam djelovanja fitoterapeutika je i dalje nejasan (16).

#### 1.7.3.1. *Serenoa repens*

Ekstrakt patuljaste palme, *Serenoa repens*, je bez sumnje najčešće fitoterapeutičko sredstvo koje se koristi za simptomatsko liječenje BHP. Tvari sadržane u plodovima *Serenoa repens* uključuju: ulja, masne kiseline kratkog i srednjeg lanca, palmitinsku kiselinu i oleinsku kiselinu, koje su sve većinom prisutne kao slobodne masne kiseline, ali i kao etilni esteri ili acilgliceroli. Sadrži i fitosterole, uključujući uglavnom  $\beta$ -sitosterol u slobodnom i vezanom obliku, stigmasterol i kampesterol te flavonoide, triterpene, karotenoide, kao i kisele polisaharide i esencijalna ulja.

Mehanizmi djelovanja *Serenoa repens* na fiziologiju prostate i BHP i dalje nisu jasni. Pretpostavlja se da slobodne masne kiseline unutar ekstrakta *Serenoa repens* smanjuju simptome BHP na nekoliko načina. Jedan od načina na koji djeluju je tako što su uključene u inhibiciju  $5\alpha$ -reduktaze putem inhibicije izoenzima tipa 1 i tipa 2 smanjujući tako rast prostate. Slobodne masne kiseline su također bile uključene u smanjenje upale modulacijom proupalnih gena i *in vitro* inhibicijom sinteze ciklooksigenaze. Nekoliko je studija pokazalo da *Serenoa repens* također može promicati apoptozu epitelnih stanica prostate promjenama u putovima transdukcije signala. Druga ispitivanja *in vitro* sugeriraju da sadržaj slobodnih masnih kiselina u *Serenoa repens* uzrokuje opuštanje glatkih mišića blokadom kalcijevih kanala. S obzirom na to da se rezultati mnogih ispitivanja kojima se promoviraju različiti mehanizmi djelovanja *Serenoa repens* ipak nisu mogli ponoviti pravi mehanizam djelovanja, ako uopće i postoji, i dalje nije siguran te ga je potrebno bolje razjasniti (35).

#### 1.7.4. Kirurška terapija

Apsolutne indikacije za kiruršku terapiju u bolesnika s BHP-om su recidivne infekcije mokraćnog sustava, recidivne hematurije, retencija mokraće, kamenci mokraćnog mjehura, divertikuli mokraćnog mjehura te prisutni znakovi bubrežne insuficijencije. Kirurško liječenje također je indicirano i u bolesnika s izraženim opstruktivnim poremećajima i u slučaju neuspjeha medikamentne terapije. Najčešća kirurška metoda te ujedno i zlatni standard u kirurškom liječenju BHP je transuretralna resekcija prostate (TURP). Danas se u liječenju BHP-a primjenjuju i tzv. minimalno invazivne metode s manjim morbiditetom i manjim brojem komplikacija. Najbolji se rezultati postižu laserskom terapijom, a od metoda se rabe vizualna laserska ablacija prostate (VLAP), intersticijska laserska koagulacija (ILC) i resekcija holmij laserom. Neke od ostalih minimalno invazivnih metoda su transuretralna mikrovalna termoterapija (TUMT), transuretralna ablacija prostate iglom (TUNA), transuretralna vaporizacija prostate (TUVP) i dr. (10).

##### 1.7.4.1. Transuretralna resekcija prostate (TURP)

Transuretralna resekcija prostate (TURP) se smatra zlatnim standardom kirurškog liječenja BPO uzrokovanog od strane benigne hiperplazije prostate (36). Za liječenje BHP dostupno je više tehnologija, od klasičnog monopolarnog TURP-a do novijih bipolarnih i laserskih tehnologija. U radu će biti opisana monopolarna i bipolarna elektrokauterizacija.

Monopolarna elektrokauterizacija koristi visokofrekventnu električnu struju koju pokreće elektrokirurški generator. Električni krug u monopolarnoj tehnologiji sastoji se od generatora koji pretvara energiju, resekcijske petlje kroz koju se energija provodi i povratne elektrode, obično u obliku uzemljivača koji se postavlja na pacijenta prije početka operacije. Tkivo koje dolazi u kontakt s resekcijskom petljom prima energiju koju stvara generator i djeluje kao otpor kroz koji energija može proći, što rezultira istovremenim rezanjem i koagulacijom tkiva. Stopa komplikacija je relativno niska, a kao najčešće se navode krvarenje, TUR sindrom i strikture uretre. Navedeni TUR sindrom nastaje zbog upotrebe hipoosmolarnih otopina poput glicina ili sorbitola. Naime u monopolarnom TURP-u jedna od elektroda se nalazi u samom instrumentu dok je druga tipično smještena na vanjskoj strani pacijenta u obliku elektrode za uzemljenje. Zbog udaljenosti između elektroda u monopolarnom TURP-u, potrebna je otopina koja ne provodi struju poput otopine sorbitola ili glicina kako bi se osiguralo da se struja ne rasipa. TUR sindrom je rezultat tri različite komponente: dilucijske

hiponatremije, preopterećenja tekućinom te i same toksičnosti glicina, a u kliničkoj slici se mogu javiti: glavobolja, mučnina, smetenost, bradikardija, tahipneja, hipoksija i hipotermija. TUR sindrom se može izbjeći skraćanjem duljine samog zahvata i praćenjem pacijenta tijekom i nakon zahvata, kao i korištenjem drugih otopina tijekom poput glukoze u običnoj fiziološkoj otopini.

Bipolarni TURP izvodi se na sličan način kao monopolarni, ali s razlikom da se kod bipolarnog obje elektrode nalaze u operativnom uređaju što omogućuje korištenje izotoničnih fizioloških otopina te smanjuje rizik od opekline. Korištenje izotoničnih fizioloških otopina smanjilo je učestalost TUR sindroma što omogućuje i dulje trajanje resekcije. Razlog manjeg rizika toplinskih ozljeda kod bipolarnog TURP-a je njegova sposobnost da učinkovitije iskoristiti energiju. Naime bipolarni TURP se služi se približno polovicom električne energije kojom se zapravo koristi monopolarni TURP prilikom resekcije tkiva prostate (36, 37).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Glavni cilj našeg istraživanja je bilo vidjeti može li PSA ukazati na upalu u patohistološkom nalazu u pacijenata operiranih na Zavodu za urologiju Kliničko bolničkog centra Split tijekom razdoblja od 2019. do 2021. godine.

## **2.2. Hipoteze**

1. Upala u patohistološkom nalazu je učestalija u starijih pacijenata.
2. Ispitanici s upalom u patohistološkom nalazu imaju veću razinu ukupnog PSA u odnosu na ispitanike bez upale.
3. Ispitanici s povišenim PSA češće razvijaju upalu nego ispitanici bez povišenog PSA.
4. Ispitanici s povišenim PSA imaju veći omjer izgleda za razvoj upale nego ispitanici bez povišenog PSA.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ustroj i mjesto istraživanja**

Proveli smo retrospektivno kliničko istraživanje u kojem smo usporedili odnos kliničkog statusa pacijenata prije planiranog zahvata transuretralne resekcije prostate, preoperacijske vrijednosti PSA i patohistološkog nalaza resektata u pacijenata na kojima je učinjena transuretralna resekcija prostate kao standardna procedura u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju između 2019. i 2021. godine. Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split je odobrilo istraživanje 500-03/21-01/123.

### **3.2. Ispitanici**

**Kriteriji uključivanja:** U istraživanje je uključeno 127 ispitanika sa subvezikalnom opstrukcijom na kojima je učinjena transuretralna resekcija prostate.

**Kriteriji isključivanja:** Iz istraživanja su isključeni pacijenti s malignitetom prostate ili mjehura te oni s nepotpunom medicinskom dokumentacijom.

### **3.3. Mjesto istraživanja**

Istraživanje je u cijelosti provedeno na Zavodu za urologiju KBC-a Split.

### **3.4. Način prikupljanja podataka**

Podatci su prikupljeni iz Bolničkog informacijskog sustava i povijesti bolesti pacijenata.

### **3.5. Statistička obrada podataka**

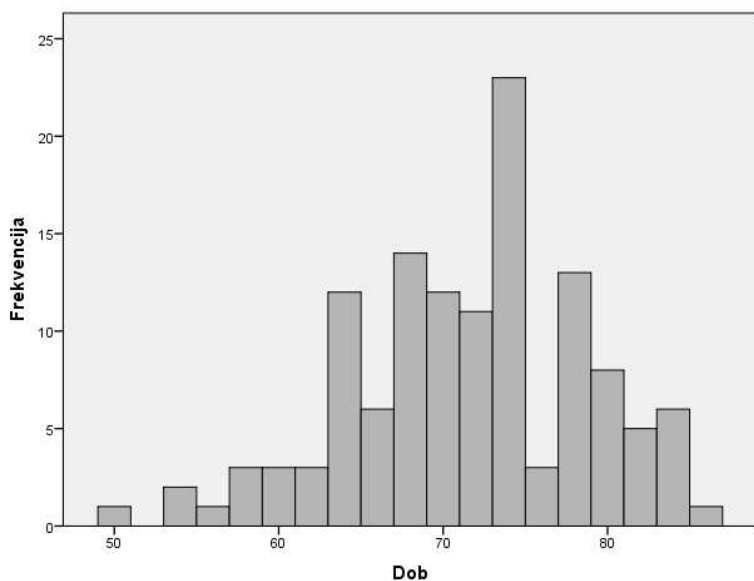
Prikupljeni podatci uneseni su u računalnu bazu podataka pri čemu smo koristili program SPSS 20 for Windows (IBM, New York, SAD). Koristili smo  $\chi^2$  test, t-test, Mann-



Whitney test i univarijantnu logističku regresiju. *P*-vrijednost manja od 0,05 je uzeta za statistički značajnu. Podatci su prikazani kao srednje vrijednosti i standardne devijacije za kontinuirane varijable i kao apsolutne vrijednosti i postotci za kategorijske varijable, omjer izgleda OR (engl. *odds ratio*) i 95%-tni intervali pouzdanosti (engl. *95% CI*). Rezultati su prikazani tekstualno, tablično i grafički.

## **4. REZULTATI**

Istraživanjem je obuhvaćeno 127 ispitanika. Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 72 godine (min-maks: 50-85 god., Q1-Q3: 67 -77 god.). Od ukupnog broja ispitanika, njih 101 (79,5%) je imalo upalu. Od ukupnog broja ispitanika, njih 77 (60,6%) je bilo u retenciji mokraće (na kateteru).



**Slika 1.** Stupičasti dijagram distribucije dobi ispitanika (n=127).

**Tablica 1.** Deskriptivna statistika za dob i PSA uz rezultate usporedbe tih varijabli između skupine pacijenata s upalom i bez upale.

Varijabla	Pacijenti s upalom	Pacijenti bez upale	<i>P</i> -vrijednost
Dob ispitanika	71,3 ± 7,3	69,9 ± 6,9	0,385 <sup>a</sup>
PSA	6,02 (3,31-9,05)	2,82 (1,02-4,3)	<0,001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>t-test, <sup>b</sup>Mann-Whitney test

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija i kao medijan (Q1-Q3)

Koristeći t-test testirali smo razliku u dobi između pacijenata s upalom i bez upale. *P*-vrijednost t-testa je  $0,385 > 0,05$  iz čega zaključujemo da ne postoji statistički značajna razlika u dobi između ispitanika s upalom i bez upale (Tablica 1).

Koristeći Mann-Whitney test testirali smo razliku u razini PSA između pacijenata s upalom i bez upale. *P*-vrijednost t-testa je  $< 0,001$  iz čega zaključujemo da postoji statistički značajna razlika u razinama PSA između ispitanika s upalom i bez upale (Tablica 1). Medijan razine PSA u ispitanika s upalom je 6,02, dok je medijan razine PSA u ispitanika bez upale 2,82, dakle ispitanici s upalom imaju statistički značajno veću razinu PSA.

**Tablica 2.** Broj (%) bolesnika prema povišenom PSA ukupno i u odnosu na patohistološki nalaz (upalu).

		Upala		Ukupno	<i>P</i>
		ne	da		
Povišen PSA	ne	19 (36,5%)	33 (63,5%)	52 (100%)	<b>&lt; 0,001<sup>a</sup></b>
	da	7 (9,3%)	68 (90,7%)	75 (100%)	
Ukupno		26 (20,5%)	101 (79,5%)	127 (100%)	

<sup>a</sup>hi-kvadrat test

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak. Udio ispitanika s povišenim PSA koji su razvili upalu je 90,7%. Udio ispitanika bez povišenog PSA koji su razvili upalu je 63,5%. *P*-vrijednost hi-kvadrat testa je  $< 0,001$ , iz čega možemo zaključiti da postoji statistički značajna razlika u učestalosti patohistološkog nalaza (upale) između grupe ispitanika bez povišenog PSA i sa povišenim PSA, u smislu da ispitanici s povišenim PSA češće razvijaju upalu (Tablica 2). Nadalje ćemo ovaj rezultat testirati univarijantnom logističkom regresijom.

**Tablica 3.** Rezultati univarijantne logističke regresije za model odnosa PSA i patohistološkog nalaza.

	<i>P</i> -vrijednost	OR (omjer izgleda)	95% CI
Povišen PSA	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	5,6	2,14 – 14,63
Vrijednost PSA (egzaktna)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	1,442	1,183 - 1,757

<sup>a</sup> univarijantna logistička regresija

Izgled za upalu je 5,6 puta veći u bolesnika s dijagnosticiranim povišenim PSA u odnosu na bolesnike bez povišenog PSA ( $P < 0,001$ ) (Tablica 3). Ako promatramo egzaktnu izmjerenu vrijednost razine PSA i njen utjecaj na patohistološki nalaz, iz Tablice 3 vidimo da za svako 1 ng/ml povećanje PSA izgled za upalu statistički značajno raste za 44% ( $P < 0,001$ ).

## **5. RASPRAVA**

Benigna hiperplazija prostate (BHP) je entitet karakteriziran benignim rastom epitelnih, mišićnih te vezivnih stanica prostate i vrlo je česta patologija u muškaraca širom svijeta te se javlja već za vrijeme njihovog drugog desetljeća života. Histološke promjene karakteristične za benignu hiperplaziju prostate mogu se pronaći u oko 50% muškaraca starijih od 50 godina te u čak 90% muškaraca starijih od 90 godina, a sami podatci o prevalenciji govore u prilog tome da je benigna hiperplazija prostate ništa drugo do fiziološki proces starenja prostate kojeg možemo nazvati bolešću tek kad u isto vrijeme nastanu i BPE, BOO ili LUTS (13,14).

Prostata specifični antigen (PSA) je serinska proteaza, enzim kojem je funkcija održavanje ejakulata u tekućem obliku. Koristi se kao tumorski marker karcinoma prostate te igra vrlo značajnu ulogu u dijagnostici karcinoma prostate. Normalno prihvaćene vrijednosti PSA u serumu iznose između 0-4 ng/ml. S obzirom na to da je riječ o organ specifičnom, a ne o tumor specifičnom markeru, povišene vrijednosti PSA nisu strogo indikativne za karcinom prostate već se mogu uočiti i u stanjima poput benigne hiperplazije prostate, prostatitisa, nakon endoskopskih zahvata ili nakon biopsije pa čak i masaže prostate (8,9,10,12).

U našem istraživanju smo dokazali da postoji statistički značajna razlika u razinama ukupnog PSA između ispitanika sa znakovima upale u patohistološkom nalazu nakon transuretralne resekcije prostate i onih bez znakova upale. Istraživanjem smo obuhvatili 127 ispitanika od kojih je 101 (79,5%) u patohistološkom nalazu imalo znakove upale, a 77 (60,6%) ih je bilo u retenciji mokraće. Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 72 godine. Medijan razine ukupnog PSA u ispitanika sa znakovima upale u patohistološkom nalazu je iznosio 6,02 ng/ml dok je medijan razine ukupnog PSA u ispitanika bez znakova upale iznosio 2,82 ng/ml iz čega se može zaključiti da ispitanici sa upalom imaju statistički značajno veću razinu ukupnog PSA. Nadalje, udio ispitanika s povišenim ukupnim PSA koji su razvili upalu je bio 90,7% dok je udio ispitanika bez povišenog ukupnog PSA koji su razvili upalu bio 63,5%. Ovaj rezultat smo zatim testirali univarijantnom logističkom regresijom i zaključili da je pacijenti s povišenim razinama PSA imaju 5,6 puta veći izgled od razvijanja upale te da za svako povećanje ukupnog PSA od 1 ng/ml izgled za upalu raste za 44%.

Pretraživanjem baze "Medline" usporedili smo rezultate određenih sličnih istraživanja s našim. Rezultati našeg istraživanja podudaraju se sa rezultatima istraživanja Okade i sur. koji su dokazali da histološki definirana upala doprinosi povišenim razinama PSA u serumu u 93 pacijenta s negativnim biopsijama prostate (38). Hasui i sur. su proveli istraživanje vrlo slično našem. Istraživali su odnos između serumskih vrijednosti specifičnog antigena prostate (PSA) i opsega histološkog prostatitisa u 42 pacijenta koji su podvrgnuti transuretralnoj resekciji prostate zbog benigne hiperplazije (bez kliničkih dokaza o prostatitisu). Utvrdili su da histološki

akutni i histološki kronično-aktivni prostatitis uzrokuju visoko povećanja vrijednosti serumskog PSA (39). Naši rezultati se također podudaraju s rezultatima istraživanja Wanga i suradnika iz 2020. koji su nakon učinjene transuretralne bipolarne plazma-kinetičke resekcije prostate resektate pacijenata raspodijelili u dvije grupe. Grupu A su činili resektati 59 pacijenata s BHP te histološkom kroničnom i akutnom upalom dok su grupu B činili resektati 41 pacijenta s BHP te samo histološkom kroničnom upalom. U obe grupe su pronađene značajno povišene razine ukupnog PSA (40). S druge strane rezultati naše studije se ne podudaraju s rezultatima novije velike prospektivne studije Meerta i suradnika iz 2017. koji nisu pronašli statistički značajnu korelaciju između PSA i histološke aktivne i kronične upale prostate u 222 pacijenta na kojima je učinjena transuretralna resekcija prostate (41). Također smo utvrdili da ne postoji statistički značajna razlika u dobi između ispitanika sa znakovima upale u patohistološkom nalazu i onima bez što je dokazano i u istraživanju Kumsara i sur. (42).

Ne smijemo zanemariti činjenicu da je vrlo velik broj bolesnika u svom patohistološkom nalazu imalo elemente upale, njih 101 od ukupno 127. Isto treba naglasiti da je u našem istraživanju velik broj bolesnika čak 77 (60,6%) zbog retencije urina bio određeno vrijeme na trajnom urinarnom kateteru što samo po sebi pogoduje upali. Trajna kateterizacija je svakako stanje koje je nužno zlo i treba ga izbjegavati iz niza razloga. Stoga se s pravom možemo zapitati kasni li se s kirurškom terapijom benigne hiperplazije prostate koja je dokazano uspješna. Zasiurno moderna farmakoterapija, koja je dokazano uspješna i sve veći broj ambulantnih pacijenata zbog starenja populacije, dovodi do toga da se odgađa vrijeme za kirurško liječenje.

Kao nedostatak našeg istraživanja naveo bi njenu selektivnost koja je posljedica manjkave medicinske dokumentacije. Stoga nismo mogli pratiti dinamiku vrijednosti PSA, nismo imali podatke o volumenu prostate u bolesnika, a taj parametar također utječe na vrijednost PSA. Retrospektivna priroda našeg istraživanja je također manjkavost koju bi trebalo nadoknaditi na način da se provede prospektivno istraživanje s više ispitanika u kojem su parametri unaprijed određeni.



## **6. ZAKLJUČCI**

Potvrđene su sve hipoteze osim prve:

1. Upala u patohistološkom nalazu nije učestalija u starijih pacijenata.
2. Ispitanici s upalom u patohistološkom nalazu imaju veću razinu ukupnog PSA u odnosu na ispitanike bez upale.
3. Ispitanici s povišenim PSA češće razvijaju upalu nego ispitanici bez povišenog PSA.
4. Ispitanici s povišenim PSA imaju veći omjer izgleda za razvoj upale nego ispitanici bez povišenog PSA.

## **7. LITERATURA**

1. Krmpotić Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. 383 str.
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie: Innere Organe. 2. izdanje. Stuttgart: Thieme; 2009. str. 324-5.
3. Moore, K., Dalley, A. and Agur, A., Clinically oriented anatomy. 7. izdanje. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. str. 376-9.
4. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6. izdanje. Stuttgart: Thieme; 2019. str. 583-5.
5. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Osnove histologije. 10. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 443-6.
6. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981 Jan;2(1):35–49.
7. Juretić A, Marušić A, Ježek D, Šarić N, Bašić-Koretić M, Bišof V. Anatomija, histologija, embriologija i fiziologija prostate. U: Šamija M, Antunac K, Balenović A, Bedalov G, urednici. Rak prostate: najvarijabilniji zloćudni tumor. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2010. str. 12-4.
8. Šimundić A. Prostata specifični antigen (PSA) - biokemijske osobitosti. *Medix*. 2005;11(60/61):92-95.
9. Balk, S, Ko Y, Bubley G. Biology of Prostate-Specific Antigen. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(2):383.
10. Šitum M, Gotovac J. Urologija. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 104-33.
11. Lilja, H., Ulmert, D. & Vickers, A. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring, *Nat Rev Cancer*. 2008;8(4):268-78.
12. Tanagho EA, McAninch JW. Smith's general urology. 17. izdanje. New York: McGraw-Hill; 2008. 366 str.
13. Mokos I. Benigna hiperplazija prostate i smetnje donjeg urinarnog trakta, *Medicus*. 2012;21(1):67-71.
14. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132(3):474–9.
15. Chughtai B, Forde JC, Thomas DD, Laor L, Hossack T, Woo HH i sur. Benign prostatic hyperplasia, *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16031.

16. European Association of Urology [Internet]. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2020. Management of non-neurogenic male LUTS [citirano 20.6.2021.]. Dostupno na: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
17. Gravas S, de la Rosette J. Clinical Assessment and Diagnosis of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia: Europe. U: Kaplan SA, McVary KT, urednici. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia. Prvo izdanje. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. str 37-41.
18. The ICS-'BHP' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 1998;82(5):619–23.
19. Markić D, Kaštelan Ž, El-Saleh A, Španjol J. Benigna hiperplazija prostate - medikamentozno liječenje. *Medicina Fluminensi.* 2017;53(3):273-284.
20. Bruskewitz R. Watchful waiting. U: Kaplan SA, McVary KT, urednici. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia. Prvo izdanje. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. 67 str.
21. Chapple CR, Aubry ML, James S, Greengrass PM, Burnstock G, Turner-Warwick RT i sur. Characterisation of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localisation. *Br J Urol.* 1989;63(5):487-96.
22. Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol.* 2006;147 Suppl 2(Suppl 2):S88-119.
23. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, Lepor H. Characterization and localization of prostatic alpha 1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section. *J Urol.* 1993;150(6):2002–6.
24. La Vignera S, Aversa A, Cannarella R, Condorelli RA, Duca Y, Russo GI i sur. Pharmacological treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: consequences on sexual function and possible endocrine effects. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(2):179-189.
25. Brunton L, Knollmann B, Hilal-Dandan R. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13. izdanje. New York: McGraw-Hill Education LLC.; 2018. 209 str.
26. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol.* 2012;2012:530121.
27. Yamana K, Labrie F, Luu-The V. Human type 3 5 $\alpha$ -reductase is expressed in peripheral tissues at higher levels than types 1 and 2 and its activity is potently inhibited by finasteride and dutasteride. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2010;2(3):293-9.

28. Godoy A, Kawinski E, Li Y, Oka D, Alexiev B, Azzouni F i sur. 5 $\alpha$ -reductase type 3 expression in human benign and malignant tissues: a comparative analysis during prostate cancer progression. *Prostate*. 2011;71(10):1033–46.
29. Whalen K, Feild C, Radhakrishnan R. Lippincott illustrated reviews: Pharmacology. 7. izdanje. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. str. 1592-3.
30. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology*. 1996;48(3):398–405.
31. Nickel JC. Comparison of clinical trials with finasteride and dutasteride. *Rev Urol*. 2004. Jan;6 Suppl 9:S31–9.
32. Mónica FZ, De Nucci G. Tadalafil for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(8):929-937.
33. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, Pommerville PJ, Elion-Mboussa A, Kissel JD, i sur. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int*. 2011;107(7):1110–6.
34. Porst H, Roehrborn CG, Secret RJ, Esler A, Viktrup L. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia and on erectile dysfunction in sexually active men with both conditions: analyses of pooled data from four randomized, placebo-controlled tadalafil clinical stu. *J Sex Med*. 2013;10(8):2044–52.
35. Keehn A, Taylor J, Lowe FC. Phytotherapy for Benign Prostatic Hyperplasia. *Curr Urol Rep*. 2016;17(7):53.
36. Kuliš T, Penezić L, El-Saleh A, Hauptman D, Knežević N, Kaštelan Ž. Operativno liječenje benigne hiperplazije prostate. *Medicina Fluminensis*. 2017;53(3):320-326.
37. Bernie AM, Lee R. Principles of Electrocautery-Based Techniques. U: Kaplan SA, McVary KT, urednici. *Male Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia*. Prvo izdanje. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. str. 202-4.
38. Okada K, Kojima M, Naya Y, Kamoi K, Yokoyama K, Takamatsu T i sur. Correlation of histological inflammation in needle biopsy specimens with serum prostate-specific antigen levels in men with negative biopsy for prostate cancer. *Urology*. 2000;55(6):892-8.
39. Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y, Ide H, Nishi S, Osada Y. Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1994;25(2):91-6.

40. Wang F, Ge A, Dai A, Wang Z, Mo Z. Analysis of Prostate-Specific Antigen-Related Indexes, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Concurrent Benign Prostatic Hyperplasia and Histologic Prostatitis. *Clin Lab.* 2020. doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190428.
41. Meert T, Baten E, van Renterghem K. Clinical Importance of Histopathological Inflammation in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective Study of 222 Patients. *Curr Urol.* 2017;10(3):150-153.
42. Kumsar S, Kose O, Aydemir H, Halis F, Gokce A, Adsan O i sur. The relationship between histological prostatitis and lower urinary tract symptoms and sexual function. *Int Braz J Urol.* 2016;42(3):540-5.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj:** Glavni cilj ovog istraživanja je bilo vidjeti može li PSA ukazati na upalu u patohistološkom nalazu u pacijenata operiranih na Zavodu za urologiju Kliničko bolničkog centra Split tijekom razdoblja od 2019. do 2021. godine.

**Ispitanici i metode:** Proveli smo retrospektivno kliničko istraživanje u kojem smo usporedili odnos kliničkog statusa pacijenata prije planiranog zahvata transuretralne resekcije prostate, preoperacijske vrijednosti PSA i patohistološkog nalaza resektata u 127 pacijenata sa subvezikalnom opstrukcijom na kojima je učinjena transuretralna resekcija prostate kao standardna procedura u Kliničko bolničkom centru Split u razdoblju između 2019. i 2021. godine. Podatci su prikupljeni iz Bolničkog informacijskog sustava i povijesti bolesti pacijenata.

**Rezultati:** Ne postoji značajna razlika u dobi između ispitanika s upalom i bez upale. Ispitanici s upalom imaju statistički značajno veće razine PSA ( $P < 0,001$ ), a medijan razine PSA u ispitanika s upalom je 6,02 ng/ml dok je medijan razine PSA u ispitanika bez upale 2,82 ng/ml. Ispitanici s povišenim PSA češće razvijaju upalu (90,7%) u odnosu na ispitanike bez povišenog PSA (63,5%) ( $P < 0,001$ ). Izgled za upalu je 5,6 puta veći u bolesnika s dijagnosticiranim povišenim PSA u odnosu na bolesnike bez povišenog PSA ( $P < 0,001$ ).

**Zaključak:** Upala u patohistološkom nalazu nije učestalija u starijih pacijenata. Ispitanici s upalom u patohistološkom nalazu imaju veću razinu ukupnog PSA u odnosu na ispitanike bez upale. Ispitanici s povišenim PSA češće razvijaju upalu nego ispitanici bez povišenog te imaju veći omjer izgleda za razvoj upale nego ispitanici bez povišenog PSA.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Relationship between PSA level and pathohistological findings in transurethral resection of the prostate

**Objectives:** The main goal of this study was to see whether PSA can indicate inflammation in the pathohistological finding in patients operated on at the Department of Urology of the Clinical Hospital Center Split during the period from 2019 to 2021.

**Subjects and methods:** We conducted a retrospective clinical study comparing the relationship between the clinical status of patients before planned transurethral resection, PSA preoperative and pathohistological resect findings in 127 patients with subvesical obstruction who underwent transurethral resection of the prostate as a standard procedure in the University Hospital of Split in the period between 2019 and 2021. Data were collected from the Hospital Information System and patient medical history.

**Results:** There is no significant age difference between subjects with inflammation and without inflammation. Subjects with inflammation had statistically significantly higher PSA levels ( $P < 0,001$ ), and the median PSA level in subjects with inflammation was 6,02 ng/ml while the median PSA level in subjects without inflammation was 2,82 ng/ml. Subjects with elevated PSA were more likely to develop inflammation (90,7%) compared to subjects without elevated PSA (63,5%) ( $P < 0,001$ ). The incidence of inflammation is 5,6 times higher in patients diagnosed with elevated PSA compared to patients without elevated PSA ( $P < 0,001$ ).

**Conclusion:** Inflammation in the pathohistological finding is not more common in elderly patients. Subjects with inflammation in the pathohistological finding have a higher level of total PSA compared to subjects without inflammation. Subjects with elevated PSA are more likely to develop inflammation than subjects without elevated PSA and have a higher chance of developing inflammation than subjects without elevated PSA.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podatci:**

Ime i prezime: Vito Marković

Datum i mjesto rođenja: 10.12. 1996., Makarska, Splitsko-dalmatinska županija, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Stjepana Radića 42, 21320 Baška Voda

Elektronička pošta: weetomarkovic@gmail.com

**Školovanje:**

2003. - 2011. Osnovna škola Bariše Granića Meštra, Baška Voda, Republika Hrvatska

2011. - 2015. Srednja škola fra Andrije Kačića Miošića", Makarska, Republika Hrvatska

2015. - 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicina, Split, Republika Hrvatska

**Edukacija:**

Sudjelovanje na tečaju "Dijabetes u srcu" 9.3.2018. na Medicinskom fakultetu u Splitu

Edukacijski posjet Psihijatrijskoj bolnici Rab svibanj 2019.

**Strani jezici:**

Engleski jezik (aktivno)

Njemački jezik (osnove)