

Kvaliteta života u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate

Blažeka, Matija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:055334>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matija Blažeka

**Kvaliteta života u bolesnika s
benignom hiperplazijom prostate**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matija Blažeka

**Kvaliteta života u bolesnika s
benignom hiperplazijom prostate**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za urologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom prof.dr.sc. Borisa Ružića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Anatomija prostate	1
3.1. Zonalna anatomija prostate	3
3.2. Arterijska opskrba prostate	4
3.3. Venska drenaža prostate	5
3.4. Živčana inervacija prostate	6
3.5. Limfna drenaža prostate	6
4. Razvoj prostate	7
5. Fiziologija prostate	9
6. Benigna hiperplazija prostate	11
6.1. Etiologija	12
6.2. Epidemiologija.....	13
6.3. Patofiziologija.....	14
6.4. Klinička slika	15
6.5. Dijagnostika	16
6.6. Liječenje.....	18
7. Kvaliteta života bolesnika	21
8. Zaključak	26
9. Zahvale	27
10. Literatura	28
11. Životopis.....	36

1. Sažetak

Kvaliteta života u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate

Matija Blažeka

Benigna hiperplazija prostate (BHP) kronična je bolest i jedna je od najčešćih bolesti muškaraca starijih od 50 godina. Kako populacija svake godine sve više i više stari tako se učestalost bolesti povećava. Bolest ima veliki utjecaj na kvalitetu života bolesnika, ali i njihovih partnera i obitelji. Kod benigne hiperplazije prostate dolazi do povećanja prostate i time do kompresije prostatične uretre i pojave simptoma koje nazivamo simptomi donjeg urinarnog trakta (LUTS - lower urinary tract symptoms). Razlikujemo simptome pohrane i simptome pražnjenja. Simptom koji najviše utječe na kvalitetu života tj. simptom koji najviše smeta bolesnicima je nokturija. BPH dijagnosticira se anamnezom, rješavanjem upitnika međunarodnog sustava bodovanja prostatičnih simptoma, kliničkim pregledom te različitim dijagnostičkim postupcima. BPH se liječi medikamentozno ili kirurški. Kvaliteta života bolesnika može se popraviti na bolje sa pravodobnom dijagnostikom i liječenjem te se tako posljedično smanjuje nezadovoljstvo bolesnika i njihovih obitelji.

Ključne riječi: *benigna hiperplazija prostate, BHP, kvaliteta života bolesnika*

2. Summary

Quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia

Matija Blažeka

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a chronic disease and one of most common diseases amongst men older than 50. As the population is getting older and older every year, the frequency of the disease is increasing. Benign prostatic hyperplasia has a huge impact on quality of life in men, but also in their partners and families. In BPH the prostate is getting bigger and compresses the prostatic urethra thus developing symptoms that are called lower urinary tract symptoms (LUTS). There are two types of symptoms: storage and micturition symptoms. Symptom which has a biggest impact on the quality of life is nocturia. BPH is diagnosed with patient history, by solving international prostatic symptom score questionnaire, by clinical exam and other diagnostic options. It is treated with medications or surgery. Quality of life in patients can improve with early diagnosis and treatment and with that, patients and their families can become more satisfied.

Key words: benign prostatic hyperplasia, BPH, quality of life

3. Anatomija prostate

Prostata je organ specifičan za muškarce. Normalna prostata teška je oko 20g, dužine 3cm, širine 4cm i visine 2cm te izgledom nalikuje na plod kestena. Smještena je u zdjelici posteriorno pubičnoj simfizi, anteriorno rektumu te inferiorno mokraćnom mjehuru i superiorno perinealnoj membrani (Muruve N, 2013).

Prostata se može podijeliti na 3 trećine: apikalnu trećinu (apeks), srednju trećinu (sredina prostate) i bazalnu trećinu (baza) (Fine & Reuter, 2012).

U centru apeksa nalaze se promontorij i uretra koje okružuje tkivo periferne zone. U srednjoj trećini glavni dio čini veromontanum koji se sastoji od živčano stromalnog tkiva u kojeg su umetnuti ejakulatorni kanali (McNeal, 1981).

Baza prostate nastavlja se na mokraćni mjehur te na vrhu završava kao vanjski sfinkter uretre koji sprječava retrogradni protok seminalne tekućine te tijekom relaksacije održava proksimalni uretralni segment zatvorenim (McNeal, 1977).

Prostatu okružuje kapsula koja se sastoji od glatkih mišića koji čine unutarnji sloj i kolagene membrane koja čini vanjski sloj kapsule (McNeal, 1990).

Količina i poredak mišićnog i fibroznog tkiva nije jednak kod svih dijelova kapsule (Ayala et al., 1989).

Poznavanje anatomije prostate i zdjelice općenito važno je za svakog urologa. Prostata je u direktnom odnosu sa tri fascije. Sa prednje strane prostate nalazi se endopelvična fascija, a sa stražnje strane rektovezikalna (Denonvillierova) fascija koju čini tkivo koje se nalazi između prednjeg zida rektuma i stražnjeg dijela prostate (Muruve N, 2013).

Rektovezikalna fascija sprječava širenje karcinoma prostate u rektum. Sama prostata obavijena je prostatičnom fascijom. Bitno je napomenuti da nomenklatura navedenih struktura nije usuglašena te su u ovome radu korišteni termini kojima se u svakodnevnom radu koriste urolozi.

Strukture koje održavaju položaj prostate su puboprostatični ligament sa anteriorne strane te vanjski uretralni sfinkter i perinealna membrane sa inferiorne strane. Tijekom puberteta kako prostata raste tako pubovezikalni ligamenti postaju puboprostatični jer u tom trenutku razvoja završavaju na prostati. Iznad prostate, a ispod baze mokraćnog mjehura nalaze se seminalne vezikule koje su uobičajeno dužine oko 6cm. Svaka seminalna vezikula se spaja sa odgovarajućim duktusom deferensom te tako tvore ejakulatorni kanal koji ulazi u prostatu (Muruve N, 2013).

3.1 Zonalna anatomija prostate

Prostata se dijeli na 3 zone: perifernu zonu, centralnu zonu i prijelaznu zonu. Periferna zona je najveća i ona čini 75% žljezdanog tkiva prostate. Predstavlja ju tkivo oko prostatične uretre od koje polaze kanalići prema lateralno. Najveći broj karcinoma prostate nastaje upravo u perifernoj zoni. Centralna zona čini 25% žljezdanog tkiva. Kanalići centralne zone počinju u blizini otvora ejakulatornih kanala te ih prate prema bazi prostate granajući se prema lateralno te su postavljeni paralelno sa kanalićima periferne zone. Iako se periferna i centralna zona spajaju prema svojoj granici, u odrasle prostate te dvoje zone jasno su odvojene te je žljezdano tkivo od kojeg su građene histološki različito. Epitel periferne i centralne zone je jednostavan cilindričan, ali u perifernoj zoni je taj epitel sastavljen od svijetlih stanica sa bazalno smještenom, malom i tamnom jezgrom te jasno vidljivom staničnom membranom dok su stanice epitela centralne zone neprozirne, granulirane citoplazme sa većom, svjetlijom jezgrom koja može biti smještena bilo gdje te je stanična membrana slabije uočljiva (McNeal, 1981).

Prijelazna zona nalazi se između periferne i centralne zone. Stanice koje stvaraju epitel prijelazne zone čine prijelazne stanice slične epitelu mokraćnog mjehura. Benigna hiperplazija prostate pojavljuje se u prijelaznoj zoni, ali do 25% uzoraka iz radikalne prostatektomije pokazuje da i u prijelaznoj zoni može nastati i rak prostate (Reissigl A, 1997; Noguchi M, 2000).

Rak prijelazne zone pokazuje drugačiju patološku i kliničku sliku nego rak periferne zone (Erbersdobler A, 2004).

3.2 Arterijska opskrba prostate

Arterijska krv koja opskrbljuje prostatu dolazi putem prostatične arterije koja se u 35% slučajeva grana iz unutrašnje pudendalne arterije, u 20% slučajeva iz donje vezikalne arterije, u 15% slučajeva iz prednjeg glutealno-pudendalnog trunkusa, u 10% slučajeva iz obturatorne arterije ili iz prostato-rektalnog trunkusa. U rijetkim slučajevima prostatična arterija može se granati iz donje ili gornje glutealne arterije ili sa akcesorne pudendalne arterije (Bilhim T, 2012).

Nakon početka, donja vezikalna arterija ima zakrivljenu putanju te skreće inferiorno, anteriorno i medijalno prema bazi mokraćnog mjehura te svojim putem daje grane za opskrbu mokraćnog mjehura, a završava u blizini baze prostate granajući se u prostatičnu arteriju za opskrbu prostate. Dužina prostatične arterije je vrlo varijabilna te ovisi o njezinom polazištu, što je polazište prostatične arterije dalje od prostate to je ona duža (Bilhim T, 2015).

Prije nego što dođe do kapsule, prostatična arterija grana se u prednju i stražnju prostatičnu arteriju. Prednja prostatična arterija prolazi kroz kapsulu na poziciji od 2 i 10 sati te opskrbljuje najveći dio centralne zone dok stražnja prostatična arterija ima donji tok te prolazi kroz kapsulu na poziciji od 5 i 7 sati te opskrbljuje najveći dio periferne i prijelazne zone (Bilhim T, 2012).

3.3 Venska drenaža prostate

Venska drenaža prostate počinje sa dubokom dorzalnom venom penisa koja napušta penis ispod Buck-ove fascije između korpusa kavernozuma te zatim prolazi ispod pubičnog luka. Nakon što prođe iznad perinealne membrane dijeli se u 3 glavne grane, površinsku te lijevu i desnu granu. Površinska grana prolazi između puboprostatičnog ligamenta te leži na bazi prostate i vratu mokraćnog mjehura. Ona se nalazi izvan prednje prostatične fascije u retropubičnoj masti te se nakon prolaska kroz fasciju drenira u dorzalni venski kompleks. Zajedničko stablo dorzalnog venskog kompleksa i lateralnog venskog plexusa su pokriveni prednjom prostatičnom i endopelvičnom fascijom. Lateralni venski plexus komunicira sa pudendalnim, obturatornim i vezikalnim venskim plexusom. Sve vene se završno dreniraju u unutarnju ilijačnu venu (Muruve N, 2013).

3.4 Živčana inervacija prostate

Autonomna inervacija prostate polazi od pelvičnog pleksusa kojeg tvore parasimpatička, visceralna, eferentna i preganglionarna vlakna koja polaze od sakralne razine kralježničke moždine S2-S4 te simpatička vlakna sa torako-lumbalne razine kralježničke moždine L1-L2 (Williams et al., 1995).

Pelvični pleksus inervira mokraćni mjehur, prostatu i penis. Zbog blizine pelvičnog pleksusa i prostate, radikalna prostatektomija može oštetiti autonomnu živčanu inervaciju mokraćnog mjehura, prostate i penisa (Walsh, 1980).

Simpatička i parasimpatička vlakna koja izlaze iz pelvičnog pleksusa dolaze do prostate putem kavernoznog živca koji prolazi sa stražnje i lateralne strane prostate. Parasimpatička vlakna završavaju na acinarnim stanicama te omogućuju sekreciju, a simpatička vlakna omogućuju kontrakciju glatkih mišića kapsule i strome. Uretralni sfinkter i mišić levator ani somatski su inervirani pudendalnim živcem (Muruve N, 2013).

Male živčane grane pelvičnog pleksusa koje ulaze u prostatu sadrže tirozin hidroksilaza pozitivne i negativne živčane stanice (Ali M, 2004).

3.5 Limfna drenaža prostate

Limfa prostate drenira se primarno u obturatorne limfne čvorove te u unutarnje ilijačne čvorove. Postoji i komunikacija sa vanjskim ilijačnim, presakralnim i para-aortalnim limfnim čvorovima (Muruve N 2013).

4. Razvoj prostate

Većina muških spolnih organa embriološki nastaje od Wolffovog kanala koji je mezodermalnog porijekla za razliku od prostate koja nastaje od urogenitalnog sinusa koji je endodermalnog porijekla (Prins GS, 2008).

Nakon 44 dana embrionalnog razvoja nastaju rektum i primitivni urogenitalni sinus. Primitivni urogenitalni sinus koji se nalazi proksimalno od mezonefričkog duktusa razvija se u vezikouretralni kanal dok od dijela distalno od mezonefričkog duktusa nastaje definitivni urogenitalni sinus. Definitivni urogenitalni sinus koji se nalazi pokraj mokraćnog mjehura razvija se u donji dio prostatične i membranozne uretre (Hamilton WJ, 1976).

Oko desetog tjedna gestacije iz dijela urogenitalnog sinusa, koji se nalazi neposredno ispod mokraćnog mjehura, nastaju prostatični pupoljci. Ti prostatični pupoljci ulaze u Müllerov mezoderm koji se razvija u mezonefrički mezoderm od kojeg nastaju ejakulatorni kanalići (Johnson FP, 1920).

Prostatični pupoljci mogu se histološki potvrditi već u osmom tjednu gestacije, a nakon jedanaest tjedna mogu se vidjeti golim okom (Lowsley OS, 1912.)

Od prostatičnih pupoljaka nastaju i prostatični kanalići koji se ubrzano produljuju i umrežuju. Do trinaestog tjedna prisutno je oko 70 primarnih kanalića koji pokazuju sekretornu diferencijaciju stanica (Kellokumpu – Lehtinen P, 1980).

Razvoj prostate ovisan je o produkciji testosterona kojeg počinju stvarati fetalni testisi oko osmog tjedna gestacije (Siiteri PK, 1974).

Za razliku od derivata Wolffovih kanala koji su za svoj razvoj isključivo pod utjecajem testosterona, diferencijacija urogenitalnog sinusa ovisi o produkciji dihidrotestosterona koji je 5α – reducirani oblik testosterona. Dihidrotestosteron je vrlo bitan čimbenik koji utječe na razvoj prostate iz pelvičnog dijela urogenitalnog sinusa (Cunha GR, 1972).

Nekoliko faktora iz grupe faktora rasta fibroblasta (FGF7 i FGF10) imaju važnu ulogu u razvoju prostate makar nisu direktno pod utjecajem androgena. Ostali faktori uključeni u grananje prostatičnih kanala uključuju *Hoxa10*, *Fut1* i *Shh/Ptc*. Za razliku od njih, Aktivin A inhibira grananje kanala prostate (Cunha, 2004).

NKX3.1 homeobox geni bitni su za normalnu diferencijaciju epitela prostate i njihova mutacija uzrokuje inicijaciju događaja koji dovode do razvoja raka prostate (Abate – Shen MM, 2008).

Aberacije u ekspresiji HOX gena otkrivene su u stanicama raka kod bolesnika sa rakom prostate te u metastatičkim limfnim čvorovima (Miller GJ, 2003).

HOX geni također imaju ulogu u signalizaciji androgenih receptora koji su potrebni za normalan razvoj i diferencijaciju prostate (Shen MM, 2010).

Nakon rođenja prostata teži oko 1 gram, što se povećava do 4 grama prije pubertera i 20 grama do dvadesete godine života kada težina ostaje relativno nepromijenjena 20 do 30 godina (Swyer GJ, 1944).

Kod kastriranih muškaraca u pretpubertetu prostata se ne razvija (Huggins C, 1947).

Odrasla prostata još je uvijek pod utjecajem androgena. Kastracija muškaraca i deprivacija androgena nakon pubertera dovode do regresije prostate (Cabot AT, 1896).

5. Fiziologija prostate

Glavna funkcija prostate je lučenje prostatične tekućine koju izlučuju stanice epitela periferne zone. Prostatična tekućina je mliječno bijele boje bogata cinkom, citratima, proteinima (kisela fosfataza, seminin, aktivator plazminogena i specifični antigen prostate), hormonima te čini do 30% volumena seminalne tekućine. Tijekom izlučivanja kapsula prostate kontrahira se zajedno sa kontrakcijama vas deferensa te prostatična tekućina zajedno sa spermom, seminalnom tekućinom i malim količinama tekućine iz mukoznih žlijezdi čini sjemenu tekućinu. Prostatična tekućina je blago alkalna što je važno za uspješnu oplodnju jajne stanice jer je vaginalna sekrecija kisela te stoga prostatična tekućina povisuje pH tako da spermiji postanu pokretljivi (Guyton 2015).

Prostatična tekućina sadrži vrlo visoke razine citrata. To je jedinstvena funkcija prostate i ne postoji u drugim tkivima. U normalnim stanicama citrat je intermedijer metabolizma ključan za Krebsov ciklus dok je kod prostate citrat završni metabolit. Stanice epitela prostate ne iskorištavaju citrat za dobivanje energije i biosintezu nego su se prilagodile adaptivnim metabolizmom, dok ostale stanice organizma u takvim uvjetima ne bi preživjele. Stanice epitela periferne zone imaju sposobnost nakupljanja visokih koncentracija cinka koji inhibira aktivnost potrebnu za početak Krebsovog ciklusa te tako omogućuje nakupljanje citrata. Te stanice karakterizirane su kao „cink – akumulirajuće citrat producirajuće“ stanice (Costello LC, 2013).

Prostatična tekućina sadrži i elektrolite koji su iz intersticijske tekućine odnosno plazme dospjeli u prostatičnu tekućinu. Glavni razlog tome je visoka razina citrata zbog koje elektroliti prelaze u prostatičnu tekućinu da bi se održala elektrokemijska ravnoteža. Stoga stanja koja smanjuju koncentraciju citrata utječu i na koncentraciju aniona i kationa (Costello LC, 2013).

Prostata specifični antigen koji prostata izlučuje je serin proteaza koja se glavninom izlučuje u prostatičnu tekućinu, ali i manjim dijelom u cirkulaciju. Stoga on čini osjetljiv serum marker za rak prostate, ali je povišen i u osoba sa benignom hiperplazijom prostate (Stenman, 1999).

Produkcija prostata specifičnog antigena je pod kontrolom cirkulirajućih androgena koji djeluju putem androgenih receptora (El-Shirbiny AM, 1994).

Mjerenje koncentracije PSA je najsenzitivnija pretraga u otkrivanju rezidualnog tumora ili progresije bolesti te je njena glavna uloga u praćenju bolesnika nakon terapije.

6. Benigna hiperplazija prostate

Benigna hiperplazija prostate (BPH – benign prostatic hyperplasia) jedan je od najčešćih zdravstvenih problema kod starijih muškaraca. To je kronična bolest koja kod bolesnika izaziva ne samo fizičke simptome nego i negativno utječe na psihološku komponentu bolesnika. Osobe sa BPH imaju smanjenu kvalitetu života jer ih bolest ometa u uobičajenim dnevnim aktivnostima. Benigna hiperplazija prostate već je sada veliki javno zdravstveni problem, ali sa porastom očekivanog trajanja života ukupne populacije, koji se iz godine u godinu povećava, postati će još veći jer će doći do porasta incidencije i prevalencije benigne hiperplazije prostate.

Kod benigne hiperplazije prostate dolazi do neregulirane proliferacije stanica što povećava veličinu prostate (BPE – benign prostatic enlargement), uzrokuje kompresiju prostatične uretre (BPO – benign prostatic obstruction) i smetnje u protoku urina iz mokraćnog mjehura (BOO – bladder outlet obstruction) te time simptome koje svrstavamo u simptome donjeg urinarnog trakta ili LUTS (lower urinary tract symptoms).

6.1 Etiologija

U benignoj hiperplaziji prostate kao što i samo ime kaže, dolazi do povećanja broja stromalnih i epitelnih stanica u prijelaznoj zoni prostate. Androgeni potiču to povećanje broja stanica i inhibiraju staničnu smrt (Isaacs JT, 1984).

Glavni androgen u prostatičnim stanicama je analog testosterona, dihidrotestosteron (DHT), kojega iz testosterona konvertira enzim 5α – reduktaza (McConnell JD, 1995).

Muškarci kojima nedostaje enzim 5α – reduktaza imaju atrofičnu prostatu te im se razviju ženski vanjski spolni organi (Walsh PC et al., 1974).

Testosteron i dihidrotestosteron se vežu na androgene receptore te kompleks hormon – receptor ulazi u jezgru stanice i mijenja DNK ekspresiju stanice (Chatterjee B, 2003).

Osim endokrine etiologije postoji i genetska komponenta u nastanku benigne hiperplazije prostate.

U jednojajčanih blizanaca ako jedan blizanac ima benignu hiperplaziju prostate relativni rizik nastanka BPH u drugog blizanca je 3.3 puta veći nego rizik kod dvojajčanih blizanaca (Partin AW et al., 1994).

Kod mlađih bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate postoji veća vjerojatnost da imaju nasljedni oblik bolesti (Sanda MG et al., 1994).

6.2 Epidemiologija

Benigna hiperplazija prostate se najčešće javlja kod starijih muškaraca.

Muškarci mlađi od 30 godina vrlo rijetko imaju benignu hiperplaziju prostate, a možemo ju dokazati u 20% muškaraca između 41 – 50 godine života, u 50% muškaraca između 51 – 60 godine života i u čak 90% muškaraca starijih od 80 godina. (Berry SJ et al., 1984).

U Ujedinjenom Kraljevstvu, Francuskoj, Nizozemskoj, Španjolskoj, SAD-u, Njemačkoj i Italiji prevalencija benigne hiperplazije prostate je rasla kod muškaraca između 50 – 59 godina sa 22% na 45% kod muškaraca starih između 70 – 80 godina. (Rosen R, 2003).

U studiji koja je rađena u Hrvatskoj 78,4% bolesnika sa BPH bilo je starije od 60 godina dok je prosječna dob bolesnika 67 godina (Kuliš T et al., 2015).

Prevalencija među različitim državama i kulturama je slična (Roehrborn CG, 2011).

Nekoliko studija dokazalo je povezanost između sjedilačkog načina života i razvoja benigne hiperplazije prostate. Pretilost je povezana sa povećanjem rizika za razvoj benigne hiperplazije prostate dok je hodanje više od 2 sata na tjedan povezano sa smanjenjem rizika za razvoj BPH (Giovannucci E et al., 1994).

Muškarci koji su pretili, imaju dijabetes ili povišene razine glukoze u krvi imaju veći rizik razvoja benigne hiperplazije prostate (Parsons JK et al., 2006).

6.3 Patofiziologija

Kod benigne hiperplazije prostate dolazi do stvaranja čvorova unutar prijelazne zone prostate čime se volumen prostate povećava i dolazi do kompresije prostate od strane prostatične kapsule te posljedično prijenosu te kompresije na prostatičnu uretru i stvaranju simptoma donjeg urinarnog trakta. Povezanost između veličine prostate i pojavi simptoma nije jednoznačna, nemaju svi bolesnici sa povećanom prostatom simptome kao što ni svi bolesnici sa simptomima donjeg urinarnog trakta nemaju povećanu prostatu (Parsons JK, 2014).

Ta teorija djelomično se može objasniti razlikom u stromalno – epitelnim odnosima unutar čvorova prostate (Shapiro E, 1994).

Histološka analiza čvorova prostate pokazuje veliku količinu stanica glatke muskulature (Shapiro E, 1992).

Iz toga možemo zaključiti da se čvorovi benigne hiperplazije prostate sastoje od mišićnih stanica, ali i ekstracelularnog matriksa te je povećani uretralni otpor aktivan i pasivan proces (Parsons JK, 2014).

Uretralni otpor također je moduliran adrenergičkom stimulacijom prostate. Izloženost α 1-adrenergičkim agonistima dovodi do kontrakcije glatkih mišićnih stranica prostate kod uzoraka prostate dobivenih prostatektomijom (Lepor H, 1993).

Opstrukcija protoka dovodi do kroničnih promjena u mokraćnom mjehuru i do progresije simptoma donjeg urinarnog trakta. U početku mokraćni mjehur može kompenzirati to povećanje otpora tako da dolazi do hipertrofije mišića detruzora i mogućnosti pražnjenja, ali s vremenom se u mišiću detruzoru nakuplja kolagen kao kolagene trabekulacije što na kraju rezultira smanjenjem kontraktilnosti mokraćnog mjehura (Levin RM, 2000).

6.4 Klinička slika

Simptome benigne hiperplazije prostate odnosno simptome donjeg urinarnog trakta možemo podijeliti u simptome pohrane (prije zvani iritativni simptomi) i simptome pražnjenja (prije zvani opstruktivni simptomi) (tablica 1).

Simptomi pohrane	Simptomi pražnjenja
Povećana učestalost mokrenja	Slab mlaz urina
Nokturija	Produženo mokrenje
Urgencija	Naprezanje abdomena
Urgentna inkontinencija	Intermitentno mokrenje
Enureza	Nekompletno pražnjenje
	Kapanje nakon mokrenja
	Čekanje na početak mokrenja

Tablica 1. Simptomi pohrane i simptomi pražnjenja

Ako se ne liječe, simptomi donjeg urinarnog trakta pogoršavaju se s vremenom i nastaju komplikacije. Komplikacije dugotrajne opstrukcije mokraćnog mjehura uključuju mokraćne kamence, rekurentne infekcije mokraćnog sustava, akutnu urinarnu retenciju i ireverzibilno oštećenje bubrega (Flanigan RC, 1998).

Mokraćni kamenci su rijetka komplikacija, u 3 godišnjoj studiji samo 1 od 276 bolesnika sa BPH dobilo je mokraćne kamence (Wasson JH, 1995).

U MTOPS studiji, 2% bolesnika razvilo je akutnu urinarnu retenciju kao komplikaciju BPH. Rizični čimbenici za razvoj akutne urinarne retencije uključuju stariju životnu dob, više bodova na međunarodnom sustavu bodovanja prostatičnih simptoma (I-PSS), nizak maksimalni protok urina, visok PSA i povećanje veličine prostate (McConnell JD, 2003).

6.5 Dijagnostika

Svaki pregled kod bolesnika sa sumnjom na benignu hiperplaziju prostate započinje uzimanjem detaljne i specifične anamneze sa rješavanje upitnika za međunarodni sustav bodovanja prostatičnih simptoma (IPSS – international prostate symptom score). On se sastoji od 7 pitanja koja obuhvaćaju simptome unutar posljednjih mjesec dana: osjećaj nekompletnog pražnjenja mokraćnog mjehura, učestalost mokrenja (koliko puta je bilo potrebno mokriti ponovo nakon manje od 2 sata od prethodnog mokrenja), koliko često se javlja isprekidano mokrenje tijekom mokrenja, nemogućnost odgode mokrenja, slab mlaz urina, naprezanje za započinjanje mokrenja, nokturija, kvaliteta života zbog simptoma. Svako pitanje ocjenjuje se sa bodovima od 0 do 5 osim zadnje koje se boduje od 0 do 6 (zadnje pitanje ne ulazi u ukupan zbroj bodova), te je ukupan zbroj bodova 35. Nakon rješavanja upitnika bolesnika možemo svrstati u jednu od 3 kategorija. Od 0 do 7 bodova bolesnici sa slabim simptomima, od 8 do 19 bodova bolesnici sa umjerenim simptomima i 20 do 35 bolesnici sa teškim simptomima.

Nakon anamneze i rješavanja upitnika slijedi klinički pregled. Kod svakog bolesnika radi se digitorektalni pregled da se utvrdi veličina i konzistencija prostate. Benigna hiperplazija prostate se digitorektalnim pregledom uobičajeno očituje tvrdim i elastičnim povećanjem prostate.

Klinički pregled obuhvaća i neurološki status kojim se utvrđuje tonus analnog sfinktera i motorna funkcija donjih ekstremiteta (Parsons JK, 2014).

Laboratorijski testovi koji se rade pri sumnji na benignu hiperplaziju prostate uključuju analizu urina, urinokulturu, KKS, DKS, BUN, glukoza u krvi i elektroliti u serumu. Kod bolesnika starijih od 50 godina preporučuje se mjerenje PSA u krvi.

Mjerenje kreatinina u serumu ne preporučuje se kao rutinska inicijalna pretraga kod bolesnika sa simptomima donjeg urinarnog trakta (McVary KT, 2011).

Mikciometrija ili urofloumetrija (urinary flow studies) se često radi kod bolesnika sa simptomima donjeg urinarnog trakta. Mjera vršnog protoka je osjetljiv pokazatelj opstrukcije protoka. Vršni protok (Q_{max}) $<10\text{cc/s}$ ukazuje na abnormalnosti i opstrukciju protoka ako bolesnika mokri najmanje 150ml (Parsons JK, 2014).

Pretraga postmikcijskog rezidualnog urina (PVR – postvoid residual) pokazuje koliko urina ostaje u mokraćnom mjehuru nakon mokrenja. Ta pretraga se obično izvodi zajedno sa mikciometrijom (Parsons JK, 2014).

Urodinamska pretraga je invazivni test koji se ne radi rutinski kod benigne hiperplazije prostate, ali može pokazati dodatne informacije o ciklusu mokrenja i radu mišića detruzora mokraćnog mjehura (Parsons JK, 2014).

Cistoskopija se također ne radi rutinski nego kod bolesnika sa hematurijom ili prijašnjim operacijama urinarnog sustava zbog moguće prisutnosti striktura (Parsons JK, 2014).

Transrektalni ultrazvuk se radi kod bolesnika za procjenu veličine prostate zbog planiranja prostatektomije (Parsons JK, 2014).

6.6 Liječenje

Liječenje bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate nije jednostavno jer bolesnici imaju različite simptome, očekivanja, komplikacije i pridružene bolesti te je često potrebno koristiti više različitih pristupa. Liječenjem se smanjuju simptomi, sprječava razvoj komplikacija i poboljšava kvaliteta života.

Mogućnosti liječenja uključuju konzervativni pristup, medikamentozno liječenje, kirurško liječenje i kateter. Odabir liječenja ovisi o bolesniku odnosno njegovoj procjeni o tome koliko ga smetaju njegovi simptomi. Neki bolesnici imaju malo simptoma koji ih izrazito ometaju dok su kod nekih simptomi jako izraženi, ali bolesnicima ne smetaju.

U konzervativni pristup spada pažljivo praćenje (watchful waiting) koje se provodi u gotovo polovici bolesnika koji imaju blage simptome (obično <4 bodova na I-PSS-u). Ovaj pristup uključuje i mijenjanje navika u smislu ograničavanja unosa tekućina, izbacivanje konzumacije kofeina i mokrenje prije odlaska na spavanje što dovodi do smanjenja simptoma kod nekih bolesnika (Parsons JK, 2014).

α -blokatori su prvi lijek koji se daje bolesnicima. Djeluju preko α 1-adrenergičkih receptora tako da smanjuju tonus mišića u vratu mokraćnog mjehura i prostate. Razlikujemo neselektivne i selektivne α -adrenergičke inhibitore. Imaju sličnu efektivnost u smanjenju simptoma, ali α 1-selektivni inhibitori imaju manje nuspojava u koje spadaju ortostatska hipotenzija, vrtoglavica, umor, rinitis, retrogradna ejakulacija i sindrom mlohavog šarenice (Parsons JK, 2014).

Inhibitori 5 α – reduktaze čine drugu najveću skupinu lijekova koji se koriste za liječenje benigne hiperplazije prostate. Oni inhibiraju pretvorbu testosterona u dihidrotestosteron što polako dovodi do smanjenja veličine prostate s maksimalnim učinkom nakon 6 mjeseci od početka terapije (28).

Dva najpoznatija lijeka iz ove skupine su finasterid koji je selektivni tip 2 inhibitor 5 α -reduktaze i dutasterid koji je tip 1 i tip 2 inhibitor. Finasterid značajno pobošljava vršni protok, I-PSS te smanjuje veličinu prostate (28).

Glavne nuspojave inhibitora 5 α – reduktaze su povećanje seksualne disfunkcije (gubitak libida i disfunkcije pri ejakulaciji), ginekomastija i smanjenje PSA u serumu za oko 50%, te je svako značajnije povećanje PSA nakon početka terapije indikacija za biopsiju prostate (31).

Iako su neke studije (MTOPS studija) (McConnell, 2003.), pokazale da je kombinirana terapija α – blokatorima i inhibitorima 5 α – reduktaze učinkovitija, još uvijek se najčešće kao medikamentozni modalitet liječenja koristi monoterapija α – blokatorima.

Većina ostalih studija kao što su VACTS, PREDICT, ALFIN i CombAT studije nisu pokazale statistički značajne razlike u kombiniranoj terapiji u odnosu na pojedinačnu primjenu α – blokatora (Lepor H, 1996; Kirby RS, 2003; Debruyne FM, 1998; Roehrborn C, 2008).

Inhibitori fosfodiesteraze se također koriste u liječenju. Oni mogu smanjiti I-PSS u bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate (McVary, 2007).

Kombinacija inhibitora fosfodiesteraze i α – blokatora može uzrokovati hipotenziju te zahtjeva početno davanje inhibitora fosfodiesteraze u nižim dozama (Parsons JK, 2014).

Fitoterapija odnosno uzimanje *Serenoe repens* (Saw palmetto) kao dodatka prehrani vrlo često se koristi no studije nisu pokazale prednost uzimanja pripravaka saw palmetto u odnosu na placebo (Barry MJ, 2011; Bent S, 2006).

Bolesnici sa umjerenim i teškim simptomima te oni koji odbijaju druge oblike liječenja najčešće se odlučuju za kirurško liječenje kod kojeg postoji nekoliko različitih pristupa.

Transuretralnom resekcijom prostate (TURP) operira se većina bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate. Nuspojave nakon operacije uključuju retrogradnu ejakulaciju (75%), impotenciju (5 – 10%) i inkontinenciju (<1%), a komplikacije operacije mogu biti krvarenje, uretralne strikture ili kontrakture vrata mokraćnog mjehura, perforacija kapsule prostate i sindrom transuretralne resekcije (TUR) u koji spadaju mučnina, povraćanje, konfuzija, hipertenzija, bradikardija i poremećaji vida (McAninch JW, 2013).

Transuretralna incizija prostate brži je i manje zahtjevan zahvat koji se radi kod bolesnika sa umjerenim do teškim simptomima i malom prostatom kod kojih se često vidi hiperplazija stražnje komisure. Nuspojave su slične kao kod TURP-a, ali sa manjom učestalošću retrogradne ejakulacije (25%) (McAninch JW, 2013).

Transuretralna vaporizacija prostate (TUVP) je postala popularnija u zadnje vrijeme. Najčešće se radi sa 2 uređaja, Nd:Yag laser (KTP "GreenLight") i plazma vaporizacijskom elektrodom "Button". Za razliku od TURP-a manji je rizik od krvarenja i perforacije. Nedostaci su veće nuspojave u smislu simptoma pražnjenja i tkivo se uništava te nema uzoraka koji bi se mogli poslati na patohistološki pregled (McAninch JW, 2013).

Enukleacija prostate holmium laserom (HoLEP) ima najduže vidljive rezultate nakon operacije, ali krivulja učenja je dulja nego za TURP i TUVP (McAninch JW, 2013).

Transvezikalna prostatektomija klasičan je kirurški zahvat sa više mogućih pristupa. Obično se radi kod bolesnika sa prostatama većim od 100 grama, kod divertikula mokraćnog mjehura ili velikim bubrežnim kamencima (McAninch JW 2013).

7. Kvaliteta života bolesnika

Simptomi bolesnika uvelike utječu na njihovu kvalitetu života te se smatra da se adekvatnom dijagnostikom i liječenjem kvaliteta života može popraviti.

Nema nekog konsenzusa oko definicije kvalitete života, neki kvalitetu života smatraju kao individualnu očekivanu životnu dob, zadovoljstvo životom, normalno funkcioniranje te fizičko i psihičko blagostanje (Cella D et al., 2007).

Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) kvalitetu života definira kao subjektivan osjećaj ukupnog blagostanja i zadovoljstva u zdravlju koju određuje cjelovitost fizičkog i psihičkog zdravlja (CDC, 2000).

Kvaliteta života bolesnika može se mjeriti generičkim instrumentima ili instrumentima specifičnim za određenu bolest. U generičke instrumente, na primjer, spadaju kratki upitnik o kvaliteti života u 12 pitanja (SF-12v2) ili upitnik o kvaliteti života svjetske zdravstvene organizacije (WHOQOL-BREF) dok je specifični instrument procjene kvaliteta života kod bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate međunarodni sustav bodovanja prostatičnih simptoma (IPSS).

Generički instrumenti mjere širok spektar dijelova kvalitete života i mogu se usporediti različite bolesti između različitih populacija dok specifični instrumenti imaju veću osjetljivost u populaciji sa određenom bolesti (Mortimer D, 2008).

Pokušavaju se razviti i nove specifične metode u procjeni kvalitete života bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate (Cam K et al., 2013).

Najbolje bi bilo da se obje metode koriste kod evaluacije kvalitete života bolesnika i utjecaj terapije na kvalitetu života (Cam K et al., 2013).

Mnogo je istraživanja provedeno kako bi se ustvrdila kvaliteta života bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate. Većina njih obrađuje određenu populaciju (obično bolesnici u jednoj državi) ili uspoređuje kvalitetu života bolesnika nakon određene medikamentozne ili kirurške terapije, a nema ih puno koji koriste i generičke i specifične instrumente kojima bi se usporedila kvaliteta života bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate nakon terapije u različitim državama.

U Hrvatskoj je 2012. godine provedeno istraživanje o kvaliteti života bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate u kojoj je bilo uključeno 1364 bolesnika iz cijele Hrvatske. Većina bolesnika je prema IPSS-u kvalitetu života opisala zadovoljavajuću (20%), čudan osjećaj (20%) i kao nezadovoljavajuću (21,8%). Bolesnici koji su bili aktivno praćeni imali su napredak u kvaliteti života u odnosu na ostatak bolesnika. Bolesnici koji su aktivno praćeni ocijenili su kvalitetu života kao jako dobru (15%), dobru (25,2%) i kao zadovoljavajuću (17,8%) (Kuliš T et al., 2015).

Simptomi koje su bolesnici naveli kao one koji izazivaju najveće nezadovoljstvo odnosno one koje im najviše narušavaju kvalitetu života bili su simptomi pohrane mokraće (povećana učestalost mokrenja, nokturija, urgencija, urgentna inkontinencija). Iz istraživanja je vidljivo da je najveća povezanost između simptoma i kvalitete života u broju mokrenja noću (nokturija). Kako je rastao broj mokrenja noću tako je i raslo nezadovoljstvo kvalitete života bolesnika (Kuliš T et al., 2015).

U ostalim istraživanjima rezultati su također pokazali da simptomi pohrane imaju veći utjecaj na nezadovoljstvo u kvaliteti života u odnosu na simptome pražnjenja (Hakkinen JT, 2007; Peters TJ, 1997).

U Singapuru je većina (80%) bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate operirana transuretralnom resekcijom prostate (TURP). Nije pronađena značajna razlika između bolesnika liječenih TURP-om u odnosu na druge modalitete liječenja što se tiče fizičke i psihičke kvalitete života. Bolesnici sa manjim prihodom imali su značajno više simptoma anksioznosti i depresije u odnosu na ukupnu populaciju Singapura. Fizička kvaliteta života bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate nakon kirurškog liječenja bila je slabija u odnosu na zemlje Zapada dok je mentalno zdravlje bilo jednako ili bolje u odnosu na zemlje Zapada (Yim PWC, 2015).

U presječnom istraživanju u kojem su bile uključene 4 države Europe (Francuska, Španjolska, Portugal i Njemačka) bilo je uključeno 480 muškaraca starijih od 50 godina sa benignom hiperplazijom prostate/simptomima donjeg urinarnog trakta te su rezultati pokazali velik utjecaj simptoma na kvalitetu života bolesnika. Prosječan broj bodova na 8. pitanje IPSS-a (o kvaliteti života) bio je 4,14. Kvaliteta života najmanje je bila narušena kod bolesnika iz Njemačke (3,52 boda) u odnosu na ostale zemlje gdje je prosječan broj bodova bio 4,27 – 4,55. Samo 10% bolesnika navelo je da bi bili zadovoljni ako bi proveli ostatak života sa trenutnim simptomima (Speakman M, 2015).

U Španjolskom presječnom istraživanju koje je uključivalo 502 muškarca starija od 60 godina sa benignom hiperplazijom prostate ili simptomima donjeg urinarnog trakta 83% ispitanika navelo je nokturiju kao simptom. Usporedili su kvalitetu života bolesnika koji imaju nokturiju sa bolesnicima koji nemaju nokturiju uz pomoć nokturija – specifičnog upitnika kvalitete života (veći broj bodova – bolja kvaliteta života). Bolesnici sa nokturijom imali su manji broj bodova na upitniku u odnosu na bolesnika bez nokturije s time da se broj bodova smanjivao kako je rastao broj mokrenja noću. Samo 24% bolesnika sa nokturijom bilo je zadovoljno svojim stanjem u odnosu na 73% bolesnika bez nokturije (Speakman M, 2015).

U Nizozemskoj je rađena retrospektivna analiza koja je također istražila utjecaj nokturije u odnosu na ostale simptome na kvalitetu života bolesnika kojima je dijagnosticirana benigna hiperplazija prostate. Nokturija, slab mlaz urina i urgencija imaju su najveću povezanost u kvaliteti života bolesnika dok su učestalo mokrenje, čekanje na početak mokrenja, nepotpuno mokrenje i isprekidan mlaz urina imali malo utjecaja na kvalitetu života (Speakman M, 2015).

Studija u Švedskoj istražila je kako simptomi benigne hiperplazije prostate utječu na kvalitetu spavanja, bilo je obuhvaćeno 239 muškaraca sa simptomima, 213 muškaraca iz opće populacije i 200 muškaraca naručenih na operaciju hernije, svi između 45 i 80 godina. Muškarci koji su imali simptome imali su veću prevalenciju nesanice (40%) u odnosu na opću populaciju (26%) i muškaraca sa hernijom (19%). Dokazali su da postoji velika povezanost između bodova na IPSS-u i kvalitete spavanja (Speakman M, 2015).

Nisu samo osobe koje imaju benignu hiperplaziju prostate pogođeni narušenom kvalitetom života već i njihovi partneri. U studiji u Grčkoj gdje je bilo obuhvaćeno 50 parova, istražili su utječe li dijagnoza benigne hiperplazije prostate na drugog partnera. 18% partnera prijavilo je blage poremećaje spavanja, a 10% teške poremećaje spavanja. Također su naveli da partnerova dijagnoza ima umjeren negativan utjecaj na seksualnu aktivnost (26%) i socijalni život (28%) dok velik negativan utjecaj na seksualni život navodi 22% i na socijalni život 2% partnera (Speakman M, 2015).

U istraživanju u SAD-u od 77 partnera muškaraca sa benignom hiperplazijom prostate, 36% navodi nedostatak intimnosti, 21% ljutnju ili svađu, 23% izbjegavanje, 21% manjak komunikacije i 20% udaljšavanje ili izolaciju od partnera (Speakman M, 2015).

Kvaliteta života bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate narušena je i sa financijskog aspekta. U prospektivnoj, presječnoj studiji TRIUMPH (Trans European Research into the use of Management Policies for LUTS suggestive of BPH in Primary Healthcare) istražili su troškove liječenja za 5057 muškaraca sa simptomima donjeg urinarnog trakta sugestivnim za benignu hiperplaziju prostate. Istraživanje se provodilo 1 godinu u Francuskoj, Njemačkoj, Italiji, Poljskoj, Španjolskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu. Ukupan prosječni godišnji trošak po osobi u Ujedinjenom Kraljevstvu iznosio je 858€ i to je najniži prosječni godišnji trošak po osobi dok je najviši bio u Poljskoj sa iznosom od 1337€ (Speakman M, 2015).

8. Zaključak

Benigna hiperplazija prostate jedna je od najčešćih bolesti starije životne dobi s tendencijom porasta incidencije i prevalencije u cijelom svijetu. Za desetak godina bolest će biti sve više zastupljena u populaciji. Kako je to bolest koja ima velik utjecaj na kvalitetu života bolesnika potrebna je pravodobna dijagnostika te liječenje kako bi se kvaliteta života bolesnika očuvala i unaprijedila. Kod mnogih bolesnika bolest utječe na svakodnevno obavljanje dnevnih aktivnosti, uzrokuje uznemirenost, anksioznost i narušava kvalitetu života, a skoro polovica bolesnika ne želi posjetiti liječnika zbog straha i neugode te su kod njih komplikacije puno učestalije, a bolest je teže i skuplje liječiti. Bolest ne utječe samo na bolesnike već i na njihove partnere, obitelj i prijatelje. U skoro svim istraživanjima nokturija je bila najveći razlog nezadovoljstva u kvaliteti života bolesnika. U rizičnoj populaciji trebali bi raditi na micanju barijere između pacijenta i liječnika te organizirati kampanje kojima bi cilj bio osvijestiti bolesnika da se sami jave liječniku, da svaki muškarac stariji od 50 godina barem jednom u godini napravi urološki pregled, da ne moraju osjećati neugodu ili strah te da razviju svijest o benignoj hiperplaziji prostate kao bolesti koja se javlja kod velikog dijela populacije, a ne samo kod njih.

9. Zahvale

Zahvaljujem se svom mentoru prof.dr.sc. Borisu Ružići na vodstvu, strpljenju i stručnim savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Veliko hvala mojoj obitelji na potpori i ostvarivanju mogućnosti studija medicine u Zagrebu te svim prijateljima i kolegama na uzajamnoj pomoći, radu i slobodnom vremenu koje smo proveli zajedno kada god nam je to bilo moguće. Zahvaljujem i svojoj djevojci Josipi s kojom mi je ovaj studij prošao puno lakše i sretnije.

10. Literatura:

1. Abate-Shen C, Shen MM, Gelmann E. Integrating differentiation and cancer: the Nkx3.1 homeobox gene in prostate organogenesis and carcinogenesis. *Differentiation*. 2008;76:717–727.
2. Ali M, Johnson IP, Hobson J, Mohammadi B, Khan F. Anatomy of the pelvic plexus and innervation of the prostate gland. *Clinical Anatomy*. 2004;17:123-129.
3. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol*. 1989;13:21–27.
4. Barry MJ, Meleth S, Lee JY, et al. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *JAMA*. 2011;306(12):1344–1351.
5. Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2006;354:557–566.
6. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132:474–479.
7. Bilhim T, Martins Pisco J, Furtado A, Cascall D, Pais D, Pinheiro Campos L. Prostatic arterial supply: Demonstration by multirow detector angio CT and catheter angiography. *European Radiology*. 2010;21(5):1119-26.
8. Bilhim T, Martins Pisco J, Tinto Rio H et al. Prostatic arterial supply: anatomic and imaging findings relevant for selective arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(11):1403-15.
9. Bilhim T, Tinto HR, Fernandes L, Martins Pisco J. Radiological anatomy of prostatic arteries. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2012;15(4):276-85.

10. Cabot AT. The question of castration for enlarged prostate. *Ann Surg.* 1896;24:265–309.
11. Cam K, Muezzinoglu T, Aydemir O, Buyukalpelli R, Toktas G, Gemalmaz H. Development of a quality of life scale specific for patients with benign prostatic hyperplasia. *International urology and nephrology.* 2013;45(2):339–346.
12. Cella D, Yount S, Rothrock N et al. The patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Medical Care.* 2007;45(5 Suppl 1):S3.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Measuring healthy days: Population assessment of health-related quality of Life. Centers for Disease Control and Prevention. 2007;Atlanta, GA.
14. Chatterjee B. The role of the androgen receptor in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Mol Cell Biochem.* 2003;253:89–101.
15. Costello LC, Franklin RB. Prostatic fluid electrolyte composition for the screening of prostate cancer: a potential solution to a major problem. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12(1):17-24.
16. Cunha GR et al: Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;92(4):221–236.
17. Cunha GR. Epithelio – mesenchyme interactions in primordial gland structures which become responsive to androgenic stimulation. *Anat Rec.* 1972;172:179.

18. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 1988;34:169–75.
19. El-Shirbiny AM. Prostatic specific antigen. *Advances in clinical chemistry*. 1994;31:99-133.
20. Erbersdobler A, Augustin H, Schlomm T, Henke RP. Prostate cancers in the transition zone. Pathological aspects. *BJU Int*. 2004;94:1221–1225.
21. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol* 1998;160:12–16.
22. Giovannucci E, Rimm EB, Chute CG, et al. Obesity and benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol*. 1994;140:989–1002.
23. Hakkinen JT, Hakama M, Huhtala H et al. Impact of LUTS using bother index in DAN-PSS-1 questionnaire. *Eur Urol* 2007;51:473–7;discussion 7–8.
24. Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* 13th Ed. Philadelphia:Elsevier;2015:1020.
25. Hamilton WJ, Mossman HW. The urogenital system. *U: Human embryology: prenatal development of form and function*, 4th Ed. New York: Macmillan. 1976:201
26. Huggins C. The etiology of benign prostatic hypertrophy. *Bull NY Acad Med*. 1947;23:1022–6.
27. Isaacs JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate*. 1984;5:545–557.

28. Johnson FP. The later development of the urethra in the male. *J Urol.* 1920;4:447.
29. Kellokumpu – Lehtinen P, Santii R, Pelliniemi LJ. Correlation of early cytodifferentiation of the human fetal prostate and leydig cells. *Anat Rec.* 1980;196:263-273.
30. Kirby RS, Roerborn C, Boyle P, et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology.* 2003;61:119–26.
31. 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.
32. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hypertrophy. *N Engl J Med.* 1996;335:533–39.
33. Levin RM, Haugaard N, O'Connor L, et al. Obstructive response of human bladder to BPH vs. rabbit bladder response to partial outlet obstruction: a direct comparison. *Neurourol Urodyn* 2000;19:609–629.
34. Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am J Anat.* 1912;8:526–41.
35. McAninch JW, Lue TF. Smith & Tanagho's general urology. 18th Ed. McGraw – Hill;2013.
36. McConnell JD, Roerborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387–2398.

37. McConnell JD. Benign prostatic hyperplasia. Hormonal treatment. *Urol Clin North Am.* 1995;22:387–400.
38. McNeal JE, Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest. Urol.* 1977;15:340–345.
39. McNeal JE, The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981;2:35–49.
40. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Capsular penetration in prostate cancer: significance for natural history and treatment. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:240–247.
41. McVary KT, Monnig W, Camps JL, Jr., Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. 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.* 2007;177:1071–1077.
42. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2011;185:1793–1803.
43. Miller GJ, Miller HL, van Bokhoven A et al. Aberrant HOXC expression accompanies the malignant phenotype in human prostate. *Cancer Res.* 2003; 63: 5879–5888.
44. Mortimer D, Segal L. Comparing the incomparable? A systematic review of competing techniques for converting descriptive measures of health status into QALY-weights. *Medical Decision Making.* 2008;28(1):66–89.
45. Muruve NA. Medscape [Internet]. Florida: Nicolas A Muruve;2013. Prostate Anatomy;2013 Sep 16 [pristupljeno 28.04.2016.]. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/1923122-overview#showall>

46. Noguchi M, Stamey TA, Neal JE, Yemoto CE. An analysis of 148 consecutive transition zone cancers: clinical and histological characteristics. *J Urol*. 2000;163:1751–1755.
47. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2562–2568.
48. Parsons JK, Eifler JB, Han M. *Handbook of urology* 1st Ed. Wiley-Blackwell;2014.
49. Partin AW, Page WF, Lee BR, Sanda MG, Miller RN, Walsh PC. Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. *Urology*. 1994;44:646–650.
50. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE et al. The International continence society “Benign prostatic hyperplasia” study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol* 1997;157:885–9.
51. Prins GS, Putz O. Molecular signaling pathways that regulate prostate gland development. *Differentiation*. 2008;76:641–659.
52. Reissigl A, Pointner J, Strasser H, Ennemoser O, Klocker H, Bartsch G. Frequency and clinical significance of transition zone cancer in prostate cancer screening. *Prostate*. 1997;30:130–135.
53. Roehrborn C, Siami P, Barkin J, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*. 2008;179:616.

54. Roehrborn CG. Chapter 91: Benign prostatic hyperplasia: etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history. U: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. Vol. 11. Philadelphia, PA: Elsevier. 2011. pp. 2570–2610.
55. Rosen R, Altwein J, Boyle P et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol. 2003;44:637–49.
56. Samson W Fine, Victor E Reuter. Histopathology. 2012;60:142-152.
57. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1994;152:115–119.
58. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. J Urol 1992;147:1293–1297.
59. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using doubleimmunoenzymatic staining and color assisted image analysis. J Urol 1992;147:1167–1170.
60. Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. Genes Dev. 2010; 24:1967–2000.
61. Siiteri PK, Wilson JD. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. J Clin Endocrinol Metab. 1974;38:113
62. Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) - focus on the UK. BJU Int. 2015;115(4):508-19.

63. Stenman Ulf – Hakan, Leinonen J, Zhang WM, Finne P. *Seminars in Cancer Biology*. Volume 9, Issue 2. 1991;83-93.
64. Swyer GJ. Postnatal growth in the human prostate. *J Anat*. 1944;78:130–45.
65. Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, Goldstein JL, MacDonald PC, Wilson JD. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med*. 1974;291:944–949.
66. Walsh PC. Radical prostatectomy for the treatment of localized prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am*. 1980;7:583 - 591.
67. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med*. 1995;332:75–79.
68. Williams PL, Bannister LH, Berry MM et al. *Gray's anatomy: the anatomical basis of medicine and surgery*. 1995. 38th Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.
69. Yim PWC, Wang W, Jiang Y et al. Health-related quality of life, psychological well-being, and sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia after prostatic surgery, *Applied Nursing Research*. 2015.

11. Životopis

Rođen sam 20.08.1991. godine u Čakovcu gdje sam završio II. osnovnu školu Čakovec. Nakon završene osnovne škole upisao sam opći gimnazijski program u prvoj gimnaziji Varaždin. Nakon toga upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu, 2010. godine.

Za vrijeme studija najviše sam se zainteresirao za kirurške grane medicine, bio sam član studentske udruge CroMSIC i sudjelovao na studentskim kongresima.

Aktivno se služim engleskim i pasivno njemačkim jezikom te se odlično služim radom na računalu. U slobodno vrijeme bavim se planinarenjem, rekreativno sportom, ribolovom i bicikliranjem.