

## Pregled najvažnijih sling operacijskih tehnika u liječenju inkontinencije mokraće u žena

*Compendium of sling operative techniques in the treatment of stress urinary incontinence in women*

Krešimir Živković, Ana Zelić, Nikica Živković, Petar Lozo\*

---

### Sažetak

---

Inkontinencija mokraće često je stanje, posebno u žena i bitno utječe na kvalitetu svakodnevnog života. Pogođeno je čak do 50% žena starije životne dobi. Etiologija inkontinencije mokraće i prolapsa zdjeličnih organa nije u cijelosti poznata, ali dovodi se u vezu s vaginalnim porodom. Pri vaginalnom porodu dolazi do poremećaja statike organa male zdjelice uslijed prevelikog rastezanja i oštećenja mišića i fascija. Žene pikničke konstitucije, žene u perimenopauzi, a pogotovo žene u postmenopauzi, zbog pada razine estrogena znatno češće bivaju pogođene. Početkom 90-ih godina 20. stoljeća Integralna teorija Petrosa i Ulmstena označila je prekretnicu u razvoju novih minimalno invazivnih sling metoda. Sve stresne inkontinencije urina (SIU) mogu se liječiti sling metodama koje su danas zlatni standard u liječenju SIU. Nove, minimalno invazivne sling metode većinom su zamjenile klasične operacije za liječenje SIU, bez bojazni od slabije učinkovitosti. Ovim pregledom minimalno invazivnih sling metoda za liječenje SIU želi se usporediti učinkovitost i komplikacije pojedinih inačica navedenih metoda. Obradene metode uključuju TTV (Tension free Vaginal Tape) metodu, TOT (Transobturator Tape) metodu, TTV-O (Tension free Vaginal Tape-Obturator), te najnoviju tehniku MiniArc®. TTV metoda podrazumijeva postavljanje mrežaste trake retropubično pod srednju trećinu uretre. Učinkovitost TTV metode kreće se od 86 do 99%. TOT je transopturatorna metoda, razvijena s ciljem smanjenja intraoperativnih komplikacija povezanih s prodorom kroz retropubični prostor, koje su moguće kod TTV metode. Nadalje, novija sling tehniku TTV-O u kojoj traka prolazi kroz opturatorični otvor u smjeru od iznutra prema van, svojevrnsna je alternativa TOT metodi, jer smanjuje mogućnost komplikacija povezanih s TOT metodom. Najnovija tehniku, MiniArc®, nastavak je razvoja minimalno invazivnih metoda liječenja SIU, ali za jednoznačan zaključak o učinkovitosti i sigurnosti potrebno je više podataka o ovoj metodi. Sve metode podjednako su učinkovite, te bolesnice imaju značajno poboljšanu kvalitetu života nakon zahvata. Sumarno, može se reći da transopturatorični pristup ima manje težih komplikacija nego retropubični.

**Ključne riječi:** staticka inkontinencija mokraće u žena, minimalno invazivni zahvati, suburetralni sling.

---

### Summary

---

Incontinence of urine is a common condition, especially in women, affecting the quality of everyday life. Up to 50% of elderly women are affected. The etiology of this condition is not known entirely, although it is often linked to vaginal delivery. During vaginal delivery, the pelvic organs lose their original position, due to overstretching or damage of muscles and fasciae. Overweight women, as well as those in peri- and postmenopause, due to low estrogen levels, suffer more frequently of this condition. In the early 1990s the Integral theory by Petros and Ulmsten demarcated a turning point in the development of new minimally invasive sling methods. All types of stress urinary incontinence (SUI) can be treated by sling methods, which, in turn, are a golden standard for the treatment of this condition. These new, minimally invasive methods, can fully replace older, classic operations for treatment of SUI, without any concern of deficient results. This review intended to put emphasis on the comparison of these sling methods, in order to see if they are equally successful, and if there is a difference in the risk of complications. Sling methods taken into account are TTV (Tension free Vaginal Tape), TOT (Transobturator Tape) method, and TTV-O (Tension

\* Klinički bolnički centar Zagreb (Krešimir Živković, dr. med.); Ordinacija opće medicine dr. Vesna Plešić (Ana Zelić, dr. med.); Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Odjel za ginekologiju i porodništvo (mr.sc. Nikica Živković, dr. med.); Ginekološka poliklinika Lozo, Zadar (mr. sc. Petar Lozo, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Mr. sc. Nikica Živković, dr. med., A. Šupuka 18/III, 22000 Šibenik, e-mail: nikica.zivkovic.gin@gmail.com

Primljeno / Received 2012-03-14; Ispravljeno / Revised 2012-06-13; Prihvaćeno / Accepted 2012-09-07

free Vaginal Tape-Obturator), as well as the newest method MiniArc®. The TTV method includes placing a mesh tape, retropubic, under the middle third of the urethra. This method is from 86% to 99% effective. The TOT method was developed in order to decrease complications associated to penetrating through the retropubic space, which are more common when using TTV. Further on, a newer technique, in which the sling passes from “inside-out” the TOT-O, is an alternative to the TOT method, since it minimizes the possibility of complications associated to the TOT. The latest technique, MiniArc®, is an extension of the endeavor to create the least invasive method for SUI treatment, but more extensive data about this method is required. All sling methods are equally effective and women report a higher quality of life after undergoing a sling procedure. To conclude, it can be said that the transobturator approach is less likely to develop severe complications than the retropubic approach.

**Key words:** female urinary stress incontinence, minimally invasive procedures, suburethral sling

Med Jad 2012;42(3-4):119-128

## Uvod

Za normalnu funkciju organa male zdjelice neophodan je uredan anatomski odnos organa male zdjelice, mišića dna male zdjelice, te pridruženih fascija. U slučaju narušenog anatomskog sklada navedenih struktura dolazi do poremećaja statike organa male zdjelice. Uzrok poremećaja statike organa male zdjelice je razdor endopelvične fascije, što je prvi put dokazano u radu Cullena Richardsona iz 1976. godine. Posljedično razdoru endopelvične fascije nastaje hernijacija viscerálnih organa i inkontinencija mokraće.<sup>1</sup> Inkontinencija mokraće vrlo je često stanje, posebno u žena, i zahvaća skoro sve sfere svakodnevnog života, te ne utječe samo na bolesnice, nego i na njihove obitelji, te predstavlja značajan medicinski, društveni i ekonomski problem.<sup>2,3,4</sup> Prevalencija poremećaja kontinencije mokraće raste s dobi, s tipičnim stopama u mlađih odraslih žena od 20 do 30%, od 30 do 40% u srednjoj dobi, s daljnijim rastom u starijoj dobi do vrijednosti od 30 do 50%.<sup>5</sup> Danas se sling operacije smatraju zlatnim standardom u liječenju svih tipova stresne inkontinencije urina (SIU) u žena, a teže komplikacije su izrazito rijetke. Bolesnice s urgentnom inkontinencijom, bez statičke komponente, nisu pogodne za operativni zahvat. U zahvatu se koriste sintetički polipropilenski monofilamentni mrežasti slingovi, koji, kada su postavljeni ispod srednjega dijela mokraće cijevi, u usporedbi s ostalim materijalima, imaju najveću trajnost, uz najmanju reakciju tkiva i biti će ih teško nadmašiti u skoroj budućnosti.

## Funkcionalna anatomija dna zdjelice u žena

Dno zdjelice čini jedinstvenu anatomsku i funkcionalnu cjelinu, pa ga se tako treba i promatrati. Sastoji se od tri potporna sloja postavljena iznutra prema van: endopelvična fascija, poprečnoprugasta muskulatura zdjelične dijafragme i urogenitalna dijafragma s koštanom dijelom zdjelice. Zdjelično dno elastična je čvrsta osnova na koju se naslanjaju

zdjelični organi žene: mokračni mjehur, maternica, rodnica i izlazno debelo crijevo. Iako koštani dio zdjelice čini važnu potporu zdjeličnim organima žene, glavnu potporu zdjeličnim organima žene čine kombinacija vezivnoga tkiva endopelvične fascije i poprečnoprugaste muskulature dna zdjelice. Defekti dna zdjelice najprije nastaju na unutarnjem potpornom sloju, pa svaki defekt za uzrok ima izolirana oštećenja endopelvične fascije. Sve dijelove endopelvične fascije (sakrouterini ligamenti, pubocervikalna fascija, rektovaginalna fascija) moramo koristiti kod svih kirurških korekcija. Nužno je stoga klinički prepoznati vrstu i mjesto oštećenja fascije, kako bi ga se moglo uspješno kirurški korigirati. Izolirana oštećenja rektovaginalnog septuma izazivaju rektocelu, a prsnuća između rektovaginalnog septuma i pubocervikalne fascije dovode do enterocele. Oštećenja sakrouterinskih ligamenata dovode do spuštanja ili prolapsa rodnice. Kod održanog potpornog sustava u zdjelici, sve mišićne grupe koje čine mišić levator ani, kontinuirano su povišenoga tonusa i na taj način održavaju zatvoreni dno zdjelice, te osiguravaju pravilan položaj zdjeličnih organa. Međudjelovanje između mišića dna zdjelice i endopelvične fascije ključno je za pravilnu potporu dna zdjelice.

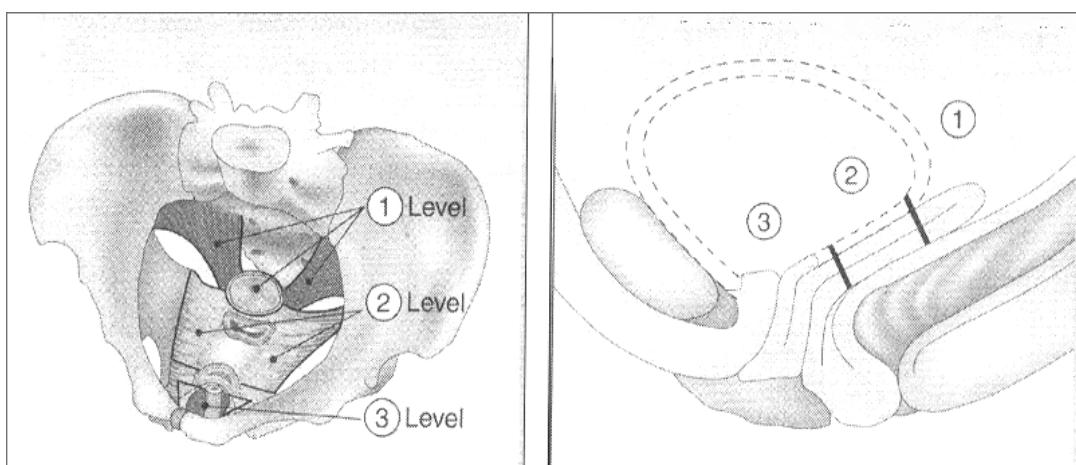
Endopelvična fascija najvažniji je element odgovoran za održavanje normalnih anatomskih odnosa organa u maloj zdjelici. Građena je od mreže kolagena, elastina i glatkog muskulature i ima dvije važne uloge. Prvo, da održava viscerálne organe zdjelice u pravilnom položaju. U stojećem položaju, mokračni mjehur, gornje dvije trećine rodnice i rektum leže u vodoravnoj ravnini, pri čemu endopelvična fascija služi kao njihova potpora. Povišenjem intraabdominalnog tlaka sila se okomito prenosi na rodnicu i zdjelične organe, dok mišić levator ani svojom kontrakcijom pruža otpor intraabdominalnom povišenju tlaka, te tako sprječava prolaps zdjeličnih organa kroz urogenitalni hiatus levatora. Druga uloga endopelvične fascije jest da štiti i obavija krvne žile, limfne žile i živce u zdjelici. Inače, DeLancey navodi tri razine potpore endo-

pelvičnoj fasciji (Slika 1). Prva razina potpore čini gornju okomitu os i sastoji se od kardinalnih i sakrouterinih ligamenata koji drže zdjelične organe vodoravno iznad ploče levatora. Ovi ligamenti čine osnovu svake korekcije oštećenja dna zdjelice, te drže rodnici u visini spine ishiadice, omogućavajući tako pokretljivost rodnice. Druga razina potpore je vodoravna os od spine ishiadice do stražnje stijenke pubične kosti. Ovu osnovu čine paravaginalna i lateralna potpora mjeđuhura, gornje dvije trećine rodnice i rektuma. Sprijeda ih podržava pubocervikalna fascija, te rektovaginalni septum straga. Obje fascije fiksirane su lateralno na arcus tendineus zdjelične fascije, odnosno na lineu albu. Treća razina potpore odgovorna je za održavanje gotovo okomitog položaja mokraće cijevi, donje trećine rodnice i anusa. Ova osovina smještena je okomito na urogenitalni trokut. Donja trećina rodnice prolazi kroz otvor

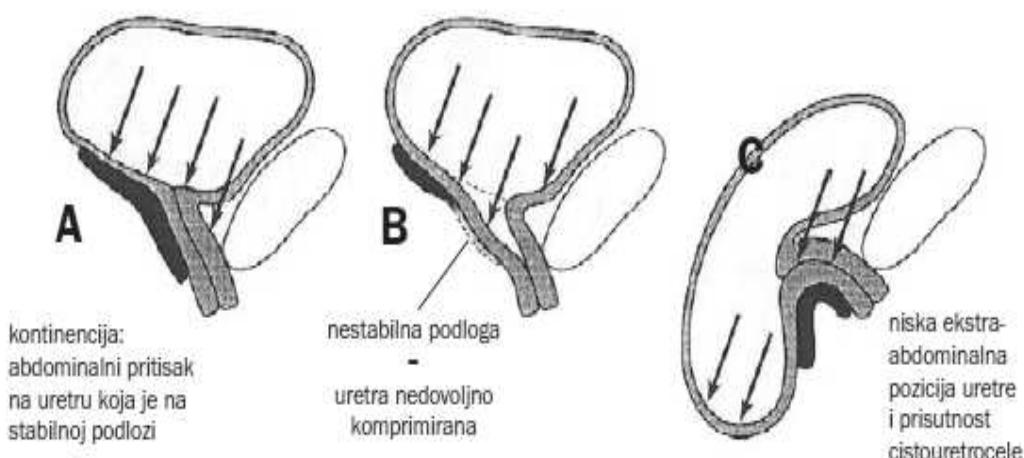
levatora, formirajući gotovo pravi kut s puborektalnim mišićem straga i pubocervikalnom fascijom sprijeda. Ovakav anatomski odnos omogućava da se mokraćna cijev spušta gotovo pod pravim kutem, što pridonosi mehanizmu kontinencije mokraće.

### Mehanizmi održavanja kontinencije mokraće i etiologija inkontinencije mokraće

Kontinencija mokraće definira se kao sposobnost zadržavanja mokraće u mokraćnom mjeđuhuru između epizoda voljne mikcije. Za održavanje kontinencije mokraće nužno je pravilno zatvaranje mokraće cijevi. Normalno zatvaranje mokraće cijevi postiže se kombinacijom vanjskih i unutarnjih čimbenika. Vanjski čimbenici uključuju strukture koje stvaraju potporu (hammock) ispod vrata mjeđuhura i mokraće cijevi, prema DeLanceyevoj Hammock hipotezi<sup>6</sup> (Slika 2).



Slika 1. Razine potpore endopelvične fascije prema DeLancey. Ljubaznošću Medicinske naklade  
Picture 1 DeLancey levels of pelvic floor support. By courtesy of "Medicinska naklada"

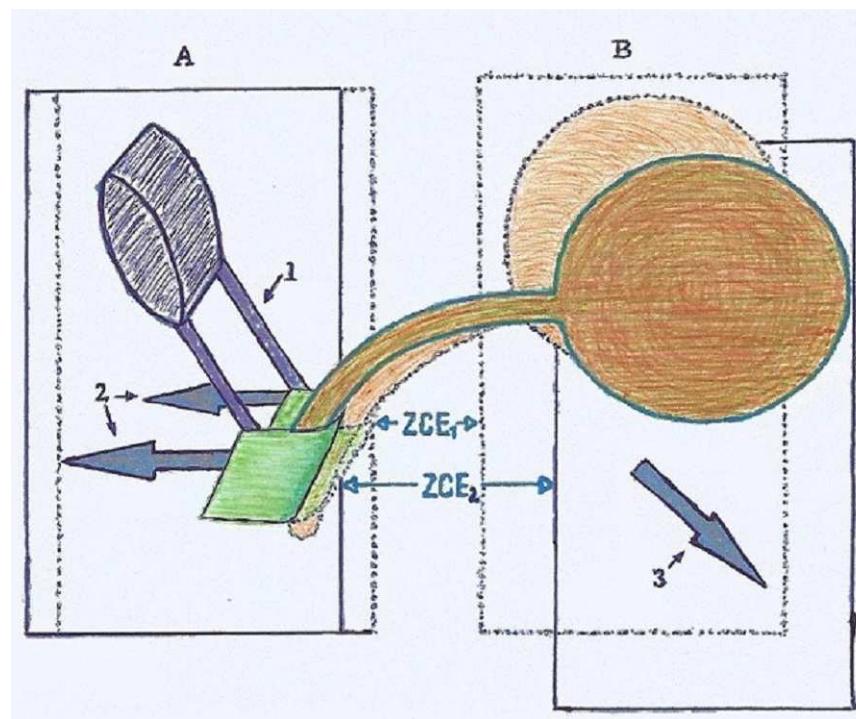


Slika 2. Hammock hipoteza. Ljubaznošću Medicinske naklade  
Picture 2 Hammock hypothesis. By courtesy of "Medicinska naklada"  
(A: continence: abdominal pressure on the urethra which is on a stable basis B: unstable basis – insufficiently compressed urethra C: low extra abdominal position of the urethra and the presence of cystourethrocele)

“Hammock” hipoteza govori nam da ta potpora drži vrat mokraćnoga mjehura u abdominalnoj zoni tlaka, odgovara na porast intraabdominalnog tlaka zatezanjem, te time omogućava zatvaranje uretre. Ukoliko dođe do oštećenja te potpore, nastaje hipermobilnost mokraćne cijevi i vrata mokraćnoga mjehura. Vrat mokraćnoga mjehura spušta se i destabilizira, što dovodi do toga da je trajno otvoreno unutarnje ušće mokraćne cijevi ili se otvara kod iznenadnoga porasta intraabdominalnog tlaka, što se klinički manifestira inkontinencijom mokraće (Slika 2). Za većinu žena gubitak potpore je dovoljno težak da bude uzrok statičke inkontinencije. S druge strane, mnoge žene ostaju kontinentne usprkos gubitku uretralne potpore.<sup>7,8</sup> Unutarnji čimbenici koji pridonose adekvatnom zatvaranju mokraćne cijevi uključuju poprečnoprugaste i glatke mišićne stijenke mokraćne cijevi, kongestiju submukoznoga venskog pleksusa, te koaptaciju sluznice.<sup>9</sup>

Velik doprinos razumijevanju anatomske patofiziološke osnove inkontinencije mokraće dali su Petros i Ulmsten 1990. i 1993. godine, svojom Integralnom teorijom inkontinencije mokraće u žena.<sup>10,11</sup> Navedena teorija nastoji uzeti u obzir međudjelovanje struktura

uključenih u nastanak inkontinencije mokraće u žena, kao i utjecaj dobi, hormona i jatrogeno nastalih ožiljaka. Prema toj teoriji glavni patofiziološki mehanizam nastanka inkontinencije mokraće je gubitak potpore pubouretralnog ligamenta i prednje vaginalne stijenke na srednjoj trećini mokraćne cijevi. Papa Petros i Ulmsten svojom su Integralnom teorijom promjenili stara shvaćanja o gornjoj trećini uretre i vratu mjehura kao najvažnijem dijelu zapornoga sustava. Biomehanički su objasnili da je za kontinenciju najvažnija srednja trećina uretre koju su nazvali zona kritičnog elasticiteta i koja se temelji na ravnoteži dviju rezultanti svih skupina silnica mišićno-vezivnoga dna zdjelice<sup>10,11</sup> (Slika 3). Tijekom mikcije, prednje i stražnje sile proizvedene kontrakcijom pubokokcigealnog mišića i levatora ani stvaraju pritisak na gornji dio vagine, te tako omogućuju angulaciju mokraćne cijevi u ravnini pubouretralnog ligamenta. Na taj način isključuje se djelovanje hidrostatskog tlaka na receptore za rastezanje proksimalne uretre i vrata mokraćnoga mjehura, sprječavajući njihovu preranu aktivaciju. Time se mokraćna cijev održava zatvorenom. Ako postoe ožiljci prednje vaginalne stijenke, ona se ne može dovoljno rastegnuti. Prevla-



Slika 3. Shema zone kritičnog elasticiteta (ZCE) po Petrosu i Ulmstenu. Mehanizmi zatvaranja:

A – uretre i B – mokraćnoga mjehura. ZCE<sub>1</sub> – ZCE u miru, ZCE<sub>2</sub> – ZCE tijekom mikcije.

1. pubouretralni ligamenti, 2. pubokokcigealni mišić, 3. vektor mišićne ploče levatora ani.

*Picture 3 Scheme of the Zone of Critical Elasticity (ZCE) according to Petros and Ulmsten.*

*A – urethral and B – bladder neck closure mechanisms. ZCE<sub>1</sub> – ZCE at rest, ZCE<sub>2</sub> – ZCE during micturition. 1 Pubourethral ligaments, 2 Pubococcygeal muscle, 3 Levator plate vector.*

davaju jače stražnje sile, dolazi do slabljenja pubouretralnog ligamenta i skraćenja vaginalne stijenke ispod zone kritičnog elasticiteta, te uretra ostaje otvorena. Uslijed svega navedenoga može doći do nastanka stres inkontinencije mokraće. Navedena teorija je teoretska osnova kasnijem razvoju modernih sling metoda kao potpore srednjoj trećini uretre i pubouretralnom ligamentu.

Iako su razvijene dvije navedene teorije, DeLanceyeva i teorija Petrosa i Ulmstena, koje obuhvaćaju anatomske i patofiziološke uzroke nastanka stresne inkontinencije mokraće, sama etiologija inkontinencije mokraće i prolapsa zdjeličnih organa nije u cijelosti poznata. Često se dovodi u vezu s vaginalnim porođajem. Tom prilikom dolazi do poremećaja statike organa male zdjelice zbog prevelikog rastezanja ili oštećenja mišića i fascija, te ozljeda pudendalnog živca. Obiteljska sklonost slabosti vezivnoga tkiva dodatan je etiološki čimbenik u nastanku statičke inkontinencije mokraće.<sup>12,13,14</sup> Žene pikničke konstitucije češće razvijaju statičku inkontinenciju mokraće od drugih žena.<sup>15</sup> U perimenopauzi, a pogotovo u postmenopauzi, znatno raste broj žena sa statičkom inkontinencijom mokraće. Padom razine estrogena u krvi dolazi do atrofije uretralne sluznice, kao i slabije prokrvljenosti submukoznog venskog pleksusa. Estrogensi receptori nalaze se, osim u genitalnim organima, i u organima urotakta. Zbog toga progresivno slabi tonus glatkih mišića koji sudjeluju u sfinkterskom mehanizmu uretre. Kirurški zahvati u maloj zdjelici također mogu dovesti do nastanka inkontinencije, bilo zbog oštećenja pri samom zahvatu, bilo zbog naglog gubitka estrogena kod ovarijskog resekcije. Težak fizički rad može pospješiti nastanak poremećene statike organa male zdjelice i statičke inkontinencije, zbog povećanja intraabdominalnog tlaka koji se prenosi na potporne strukture male zdjelice, te tako ubrzati njihovo oštećenje.

### Stresna (statička) inkontinencija mokraće

To je stanje koje se definira kao neželjeno otjecanje mokraće kroz mokraćnu cijev istovremeno s porastom intraabdominalnog tlaka, zbog kojega intravezikalni tlak nadavlada tlak u mokraćnoj cijevi, uz odsutnu aktivnost detruzora.<sup>16</sup> To je najčešći oblik inkontinencije mokraće, koju se s velikom vjerojatnošću može dijagnosticirati već anamnezom. Bolesnice navode nekontrolirano mokrenje nakon kihanja, kašljana i povećanog fizičkog naprezanja.

Statičku inkontinenciju mokraće pripisujemo hipermobilnosti mokraćne cijevi i insuficijenciji unutarnjega sfinktera mokraćne cijevi.<sup>17</sup> Prekomjerna

pokretljivost mokraćne cijevi označava značajnu promjenu položaja mokraćne cijevi i vrata mokraćnoga mjehura tijekom akta mikcije. To je najčešći uzrok statičke inkontinencije u žena. Uzrokovana je nedostatnom potporom mokraćnog mjehura i uretrovezikalnog spoja zbog prsnuća omče koju čini pubocervikalna fascija, s posljedicom spuštanja uretrovezikalnog spoja.<sup>9</sup> Izbor liječenja stresne inkontinencije mokraće ovisi o težini simptoma i koliko simptomi utječu na svakodnevni život bolesnice. Za lakske oblike stresne inkontinencije urina (SIU) preporučuju se: elektrostimulacija, vježbe po Kegelu, te promjene životnoga stila. Lijekovi (antimuskarinski lijekovi, alfaadrenergični agonisti, imipramin, tablete estrogena za vaginalnu primjenu) se mogu koristiti kao dodatna terapija, ali ipak je kirurška terapija najvažniji način liječenja stresne inkontinencije.

Kod žena SIU se dijeli na tri tipa: tip I – inkontinencija bez hipermobilnosti mokraćne cijevi, najblaži oblik; tip II – inkontinencija zbog hipermobilnosti mokraćne cijevi (prava SIU) i tip III – inkontinencija zbog deficijencije unutrašnjeg sfinktera, kao najkompleksniji oblik SIU. Ova klasifikacija temelji se na mjerenu ALPP (abdominal leak point pressure). Novije studije dovode u pitanje korist ALPP (abdominal leak point pressure) kao preoperativnog prediktora ishoda,<sup>18,19</sup> što sugerira da je navedena podjela SIU neupotrebljiva i zastarjela. Nove sling metode koristimo za sve tipove SIU i dokazano je da je postoperativni ishod jednak kod svih pacijentica, bez obzira na preoperativnu visinu ALPP,<sup>20</sup> što je još jedan dokaz zastarjelosti podjele na 3 tipa SIU. Također, u današnje vrijeme se pretpostavlja da sve žene sa SIU imaju određenu razinu deficijencije unutrašnjeg sfinktera.

### Povijest sling metoda

Prvu sling metodu izveo je 1907. godine Von Giordano koristeći presadak mišića gracilisa, postavivši ga oko mokraćne cijevi. Godine 1914. Frangenheim je upotrijebio ravni trbušni mišić i njegovu fasciju za pubovaginalni sling. Daljnje modifikacije opisao je 1923. godine Thompson koristeći ravni trbušni mišić i njegovu fasciju, te 1929. godine Martius, koji je koristio bulbokavernozni mišić i okolno masno tkivo, postavljajući ga suburetralno.

U dalnjem razvoju sling metoda mišićni sling graftovi kasnije su napušteni zbog loše vaskularizacije i živčane opskrbe. 1942. Aldridge kao sling koristi fasciju vanjskog kosog mišića trbušne stijenke,<sup>21</sup> a Millin i Read 1948. opisuju retropubičnu

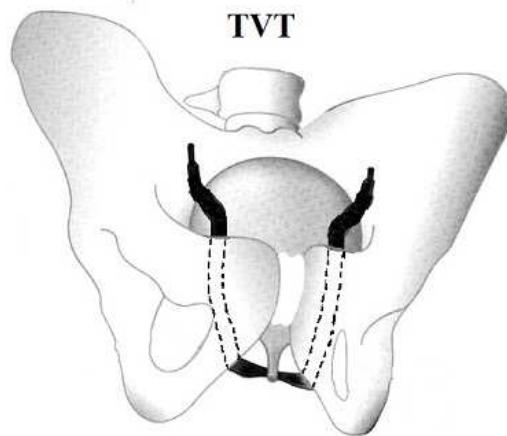
modifikaciju koristeći također kao sling fasciju vanjskog kosog mišića trbušne stijenke.<sup>22</sup> Aldridgeova operacija predstavlja prvu modernu sling operaciju. 1978. McGuire i Lytton popularizirali su uporabu autolognog slinga koristeći aponeurozu ravnog trbušnog mišića.<sup>21</sup> Osim navedenih alograftova koristili su se i koriste se ksenograftovi, poput svinjskog dermisa i submukoze svinjskog tankoga crijeva.

Poteškoće s autolognim graftovima, poput neadekvatne duljine, loše kvalitete grafta, te komplikacija vezanih uz operacijsku tehniku, dovele su do prelaska na anorganske graftove. 1965. su Zoedler i Boeminghous prvi uveli sintetički sling.<sup>23</sup> 1988. Horbach i sur. opisali su upotrebu Gore-tex slinga s 85% stopom subjektivnog i objektivnog izlječenja.<sup>24</sup> Petros i Ulmsten su 1993. godine postavili prvu propilensku traku ispod srednjega dijela uretre, retropubičnim pristupom.<sup>25</sup> Godine 2001. Delorme je opisao transopturatorni pristup.<sup>26</sup>

#### **Retropubična ili transopturatorna sling operacijska tehniku**

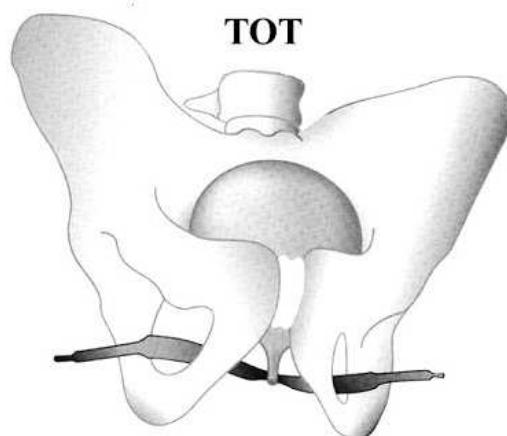
Na osnovi Integralne teorije<sup>10,11</sup> Petros i Ulmsten su 1993. godine opisali novu metodu, intravaginalnu slingplastiku,<sup>25</sup> koja je preteča kasnije patentirane TVT (*Tension-free Vaginal Tape*) metode. Rezultati navedene operacije su 1995. godine prikazani na uzorku od 50 pacijentica. Nije bilo intraoperativnih i postoperativnih komplikacija, a postoci izlječenja bili su iznimno visoki.<sup>27</sup> 1996. godine Ulmsten i sur. patentirali su TVT (*Tension-free Vaginal Tape*) metodu. U posljednjem desetljeću TVT metoda poduprta je provjerenim podacima o učinkovitosti i sigurnosti.<sup>28-30</sup> Ova metoda, koja uključuje postavljanje mrežaste trake retropubično pod srednju trećinu mokraće cijevi (Slika 4), bila je u to vrijeme manje invazivna od Burchove kolposuspenzije i autolognih traka fascije ravnog trbušnog mišića. Zadnje dvije navedene metode u to su vrijeme bile zlatni standard u liječenju stresne inkontinencije mokraće. Uspješnost TVT metode kreće se od 86 do 99%.<sup>31,32</sup> Randomizirano multicentrično istraživanje iz 2004. godine pokazalo je da ne postoji razlika u učinkovitosti i sigurnosti između TVT metode i Burchove kolposuspenzije.<sup>33</sup> Ipak, TVT ima stanovitu prednost, jer je Burchova kolposuspenzija invazivnija metoda. Meta-analiza iz 2010. godine potvrdila je bolju dugoročnu učinkovitost suburetralnih sintetičkih traka u odnosu na klasičnu kolposuspenziju, ali i dalje ostaje prednost Burchove kolposuspenzije pred suburetralnim trakama u domeni manje učestalosti perioperacijskih komplikacija.<sup>34</sup> Prepoznate komplikacije TVT metode uključuju

postoperativne teškoće mikcije, novonastalu urgenciju i urgentnu inkontinenciju, te moguće vaskularne ozljede, te ozljede mokračnoga mjeđura i crijeva.<sup>35,36</sup> Zbog dokazanih i mogućih komplikacija povezanih s TVTmetodom,<sup>35-39</sup> 2001. godine razvijena je još jedna minimalno invazivna metoda, koja je alternativna TVT-u, a to je TOT (*Transobturator Tape*) tehniku.



Slika 4. Konačan položaj TVT-a  
Picture 4 Final position of TVT

TOT (*Transobturator Tape*) "outside-in" tehniku razvio je Delorme 2001. godine, s ciljem smanjenja intraoperativnih komplikacija povezanih s prodom kroz retropubični prostor.<sup>26</sup> Ovom operativnom tehnikom izljećeno je 90% pacijentica, bez perioperativnih komplikacija i bez postoperativnih poteškoća tijekom mokrenja.<sup>40</sup> Transopturatornim pristupom izbjegavaju se organi smješteni retropubično, a time se minimalizira mogućnost ozljede mokračnoga mjeđura i crijeva<sup>26</sup> (Slika 5).



Slika 5. Konačan položaj TOT-a  
Picture 5 Final position of TOT

Iako se držalo da je TOT sigurnija tehnika od retropubičnih procedura, studije su pokazale rezultate koji upućuju na to da su ozljede mokraćnoga mjehura i mokraće cijevi još uvijek moguće i kod ove operativne tehnike.<sup>41</sup> Metaanalize snažno ukazuju na to da i retropubični i transopturatorični pristup imaju jednaku učinkovitost i sigurnost. Međutim, studije uključene u metaanalize nisu primjerenog dizajna za donošenje jednoznačnih preporuka, te je za zaključke o dugoročnim ishodima potrebno provesti randomizirana kontrolirana istraživanja primjerenog dizajna, kroz dulje vremensko razdoblje.<sup>31,32,42</sup> Ozljede mjehura češće su kod retropubičnog pristupa, a znakovito veća postoperativna bol prisutna je kod transopturatoričnog pristupa.<sup>42,43</sup> Multicentrična randomizirana kontrolirana studija iz 2010. godine, koja je obuhvatila 298 ispitanica, pokazala je da su stope subjektivno utvrđenog uspjeha od strane pacijentica slične između TTV i TOT tehnike,<sup>44</sup> dok je opsežna metaanaliza iz iste godine prikazala slične rezultate.<sup>34</sup> U jednogodišnjoj studiji Rossa i sur.,<sup>45</sup> nisu primjećene značajnije razlike između ishoda bolesnica liječenih TTV metodom i bolesnica liječenih TOT metodom. Nakon zahvata svim pacijenticama značajno je porasla kvaliteta života. Također, u toj studiji primjećeno je da poslije TOT metode neke žene imaju palpabilnu transopturatoričnu traku i bol tijekom vaginalnog pregleda, što treba detaljnije istražiti. S druge strane, postoje i studije čiji rezultati ukazuju na to da TOT metoda ima slabiju učinkovitost, dok TTV metoda nosi povećan rizik od ozbiljnijih komplikacija baziranih na Clavien klasifikaciji.<sup>46</sup> Clavien klasifikacija je sustav stupnjevanja kiruških komplikacija, koji stupnjuje komplikacije u 5 stupnjeva. Prvi stupanj uključuje bilo kakvu devijaciju od uobičajenog postoperativnog tijeka, do petog stupnja, koji podrazumijeva smrt pacijenta.

2003. godine de Leval je opisao novu sling tehniku u kojoj traka prolazi kroz opturatorični otvor od iznutra prema van, TTV-O (*Tension free Vaginal Tape-Obturator*).<sup>47</sup> U današnje vrijeme, transopturatorične trake postaju prvi izbor za liječenje SIU, dok odabir kiruškoga pristupa iznutra prema van ili izvana prema unutra ovisi isključivo o stavu i vještini operatera. Nekoliko studija neuspješno je pokušalo usporediti ova dva transopturatorična pristupa.<sup>48,49</sup>

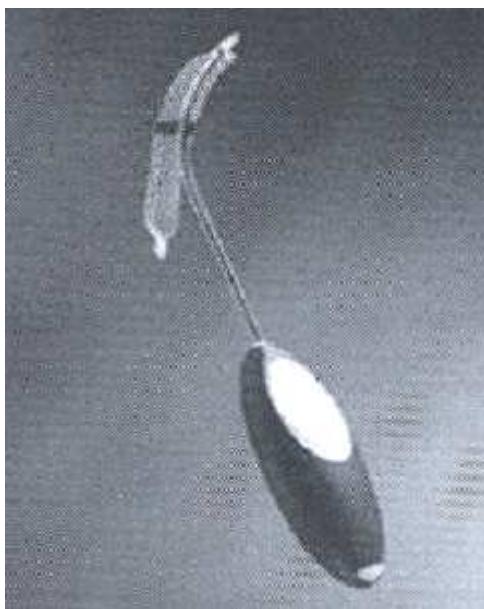
Principi transopturatoričnog i retropubičnog pristupa su isti, a glavni razlog za razvoj transopturatoričnih metoda bio je smanjenje komplikacija poput perforacije mjehura i retropubičnog hematoma. Rechbergerova studija<sup>50</sup> s 398 ispitanica s dokazanom SIU, dokazala je učinkovitost i jednog i drugog pristupa, uz značajno kraće trajanje transopturatoričnog sling zahvata i bez ijednog slučaja perforacije mjehura.

Zaključuje međutim, da je retropubični sling učinkovitiji kod pacijentica sa slabošću unutrašnjeg sfinktera uretre. Slične rezultate priopćili su Liapis i sur., ali ta je studija bila značajno manja.<sup>51</sup> Među 91 ispitanicom sa SIU trajanje TTV-O zahvata bilo je značajno kraće u usporedbi s klasičnim TTV-om, a gubitak krvi bio je identičan u obje grupe. Klinička učinkovitost je također bila slična (89% i 90%) u 12 mjeseci praćenja. Neuman ima slične rezultate (75 ispitanica u svakoj grupi).<sup>52</sup> U TTV-O grupi nije bio kateteriziran mokraćni mjehur poslije operacije, a ipak nije došlo do retencije mokraće. Sto se tiče perforacije mjehura u TTV-O grupi nije bilo ni jedne naspram 8% u TTV grupi, dok su stope izlječenja bile iste u obje grupe tijekom 12-mjesečnog praćenja. Kratkoročni funkcionalni ishod, urodinamski parametri i poboljšanje kvalitete života pacijentica u studiji Darai i sur. su bili slični, a prednost se pridaje transopturatoričnoj tehničkoj zbog manje postoperativnih komplikacija i manje postoperativne боли.<sup>53</sup> Vrlo slične rezultate objavljaju Fisher i sur.<sup>54</sup> koji su je usporedili TTV i TTV-O, te po njima transopturatorični pristup ima prednost zbog učinkovitosti i sigurnosti. Po drugima i transopturatorični (izvana prema unutra) i retropubični pristup, jednak su učinkoviti, dok transopturatorični sling ima manje komplikacija poput perforacije mjehura i retropubičnog hematoma. Kraće vrijeme trajanja zahvata bez potrebe za cistoskopijom, uz jednaku kliničku učinkovitost, čini transopturatorični pristup tehnikom izbora. Neki rezultati upućuju na to da težina stresne inkontinencije mokraće može biti važan parametar za odabir najučinkovitije tehnike. Za srednje tešku stres inkontinenciju mokraće TTV metoda pokazala je stopostotnu učinkovitost, dok je TTV-O metoda pokazala 66% učinkovitosti.<sup>55</sup> Određene studije su ukazale na značajno poboljšanje kvalitete života po "Euro quality of life scores" poslije TTV-O operacije.<sup>56</sup> Studija Rinne i suradnika za TTV i TTV-O ukazuje da su tehnike približno sličnih rezultata.<sup>57</sup>

#### MiniArc®

U težnji za minimalno invazivnim pristupom i najmanjom mogućom stopom komplikacija razvila se najnovija sling metoda MiniArc® (Slika 6). Kod ove metode radi se samo jedna incizija u rodnici kroz koju se specijalnim instrumentarijem uvodi mrežasti sling prema opturatoričnim otvorima. Sling ne prolazi opturatoričnim prostorom, nego se samo kružnim pokretima igle vodilice probija muskulaturu u blizini opturatoričnog otvora (m.obturator internus, m.levator ani i njihove fascije). Na krajevima slinga nalazi se samofiksirajući vršak koji zaustavlja sling u zadanom

položaju, a kasnije dolazi do urastanja krajeva u mišiće i vezivo. Ovaj operacijski pristup koristan je kod adipoznih bolesnica i žena s retropubičnim ožiljcima. Prosječno trajanje zahvata je oko 10 minuta, a gubitak krvi je minimalan i računa se da je svega 25 ml. Uspješnost ove tehnike je 92,3% i slična je kao i kod ostalih sling metoda, ali je manje invazivna od dosadašnjih sling metoda.<sup>58</sup> Iako je nedvojbeno dokazano da je MiniArc® učinkovita tehnika,<sup>59,60,61</sup> potrebna su daljnja dugotrajna prospективna istraživanja da bi se usporedila s postojećim sling metodama. Do sada je samo jedna studija usporedila MiniArc® i TOT dokazavši jednaku učinkovitost.<sup>62</sup>



Slika 6. MiniArc sling sistem.  
Ljubaznošću Medicinske naklade  
*Picture 6 MiniArc sling system.*  
By courtesy of "Medicinska naklada"

### Zaključak

SIU je važan zdravstveni problem u ženskoj populaciji. Ovisno o dostupnim podacima, prevalencija SIU u starijoj dobi doseže čak i do 50%. Novije metode liječenja SIU poput TVT, TOT i TTV-O imaju određenu prednost pred starijim metodama, Burchovom kolposuspenzijom i autolognom trakom ravnog trbušnog mišića, iz više razloga. Prvo, jasno je da su nastale kao rezultat težnje ka što manje invazivnim procedurama za liječenje stanja koje pogada veći broj žena. Dokazano je da između TTV metode i Burchove kolposuspenzije nema razlike u učinkovitosti.<sup>33</sup> TTV i ostale sling metode su minimalno invazivne i jednakoučinkovite, stoga su sling

metode postale tehnike izbora za liječenje SIU. Kako i TTV metoda ima svoje komplikacije, mogućnost ozljede mokraćnog mjehura i debelog crijeva, razvila se TOT metoda, vođena idejom da se još smanji mogućnost komplikacija. Randomizirane kontrolirane studije pokazuju da između TTV i TOT metode nema razlike u učinkovitosti. S namjerom smanjenja broja komplikacija razvijena je TTV-O metoda koja ima značajno kraće trajanje zahvata u usporedbi s TTV i TOT metodama. Također, TTV-O metoda u istraživanjima nije imala nijednu perforaciju mokraćnoga mjehura, dok je kod TOT metode ipak bilo do 8 % perforacija mokraćnoga mjehura.

Može se zaključiti da nove minimalno invazivne metode mogu zamijeniti klasične operacije za liječenje SIU, bez bojazni od slabije učinkovitosti. Novije metode se pak razlikuju svojim komplikacijama, i iz te perspektive možemo reći da je TTV-O metoda najmanje invazivna. Sve metode su podjednako učinkovite, iako nakon operacije transopturatornim pristupom bolesnice imaju značajno poboljšanu kvalitetu života. Transopturatori pristup ima, osim kraćeg trajanja zahvata, i prednost manje postoperativne boli, a i nema potrebe za cistoskopijom.

Zbog toga što ima rezultata koji govore da TTV-O metoda nije jednako učinkovita za sve stupnjeve SIU, potrebno je dalje istražiti mogućnosti liječenja za sve stupnjeve SIU minimalno invazivnim metodama. Također, kako odabir metode ovisi o osobnom izboru operatora, komplikacije TOT metode nisu u potpunosti eliminirane razvojem novih tehnika. Zbog toga te komplikacije treba jednoznačno odrediti dalnjim istraživanjima.

MiniArc® je relativno nova operativna tehnika i, iako prvi rezultati govore da je jednakoučinkovita i sigurna kao i prethodne metode, neophodna su daljnja istraživanja kako bi se procijenila stvarna učinkovitost i pouzdanost u usporedbi s drugim sling metodama.

Iako dosadašnji podaci govore u prilog tome da su sling metode učinkovite i sigurne, potreba za jasnim smjernicama još uvijek postoji. Na raspolaganju su nam podaci koji govore u prilog tome da su sling metode odraz neupitnog napretka ginekološke urologije, no dok se ne iskristaliziraju smjernice koje će olakšati posao operatorima, oni će bit prepušteni vlastitoj procjeni i vještinama. Takav pristup nije u skladu s medicinom temeljenom na dokazima, a liječenje stresne inkontinencije nije izuzetak od tog principa.

### Literatura

1. Richardson AC, Lyon JB, Williams NL. A new look at pelvic relaxation. Am J Obstet Gynecol. 1976;126: 568-73.
2. Hunskaar S, Arnold EP, Burgio K, Diokno AC, Herzog AR, Mallett VT. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2000;11:301-19.
3. Melville JL, Katon W, Delaney K, Newton K. Urinary incontinence in US women: a population based study. Arch Intern Med. 2005;165:537-42.
4. Thom D. Variation in estimates of urinary incontinence prevalence in the community: effects of differences in definition, population characteristics, and study type. J Am Geriatr Soc. 1998;46:473-80.
5. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPICONT study. J Clin Epidemiol. 2000;53:1150-7.
6. DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. Am J Obstet Gynecol. 1994;170:1713-23.
7. DeLancey JO. Structural aspect of the extrinsic continence mechanism. Obstet Gynecol. 1988;72:296-301.
8. Petros PE, Ulmsten U. Urethral and bladder neck closure mechanism. Am J Obstet Gynecol. 1995;173: 346-7.
9. Orešković S. Suvremeni pristupi u dijagnostici i liječenju žena s inkontinencijom mokraće i defektima dna zdjelice. Medicus. 2006;15:257-268.
10. Petros PE, Ulmsten U. An Integral Theory of female urinary incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand. Suppl. 1990;7-31.
11. Petros PE, Ulmsten U. An Integral Theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. Scand J Urol Nephrol. Suppl. 1993;153:1-93.
12. Bergman A, Elia G, Cheung D, Perelman N, Nimni ME. Biochemical composition of collagen incontinent and stress urinary incontinent women. Gynecol Obstet Invest. 1994;37:48-51.
13. Falconer C, Ekman G, Malmström A, Ulmsten U. Decreased collagen synthesis in stress - incontinent women. Obstet Gynecol 1994;84:583-6.
14. Ulmsten U, Falconer C. Connective tissue in female urinary incontinence. Curr Opin Obstet Gynecol. 1999; 11:509-15.
15. Kralj B. Epidemiology of female urinary incontinence, classification of urinary incontinence, urinary incontinence in elderly woman. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994;55:39-41.
16. Walters MD. Mechanisms of continence and voiding with International Continence Society classification of dysfunction. Obstet Gynecol Clin North Am. 1989; 16:773-85.
17. Nygaard I, Menefee SA, Lewis Wall L. Lower urinary tract disorders. U: Berek JS, ur. Berek & Novak's Gynecology, 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, str. 849-96.
18. Chen CC, Rooney CM, Paraiso MF et al. Leak point pressure does not correlate with incontinence severity or bother in women undergoing surgery for urodynamic stress incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008;19:1193-8.
19. Costantini E, Lazzeri M, Giannantoni A et al. Preoperative Valsalva leak point pressure may not predict outcome of mid-urethral slings. Analysis from a randomized controlled trial of retropubic versus transobturator mid-urethral slings. Int Braz J Urol. 2008;34:73-83.
20. Rodríguez LV, de Almeida F, Dorey F, Raz S. Does Valsalva leak point pressure predict outcome after the distal urethral polypropylene sling? Role of urodynamics in the sling era. J Urol 2004;172:210-4.
21. McGuire EJ, Lytton B. Pubovaginal sling procedure for stress incontinence. J Urol. 1978;119:82-4.
22. Millin T, Read CD. Stress incontinence of urine in the female; Millin's sling operation. Postgrad Med J. 1948;24:51-6.
23. Iglesia CB, Fenner DE, Brubaker L. The use of mesh in gynecologic surgery. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1997;8:105-15.
24. Horbach NS, Blanco JS, Ostergaard DR et al: A suburethral sling with polytetrafluoroethylene for the treatment of genuine stress incontinence in patients with low closure pressure. Obstet Gynecol. 1988;71: 648-52.
25. Papa Petros PE, Ulmsten U. Part IV: Surgical applications of the theory – Development of the intravaginal sling plasty (IVS) procedure. Scand J Urol Nephrol. Suppl. 1993;153:53-54.
26. Delorme E. Transobturator urethral suspension: minimally invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. Prog Urol. 2001;11:1306-1313.
27. Ulmsten U, Petros P. Intravaginal slingplasty (IVS): an ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. Scand J Urol Nephrol. 1995;29: 75-82.
28. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1996;7:81-86.
29. Nilsson CG, Palva K, Rezapour M, Falconer C. Eleven years prospective follow up of the tension-free vaginal tape for treatment of stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008;19:1043-1047.
30. Tsivian A, Mogutin B, Kessler O, Korczak D, Levin S, Sidi AA. Tension-free vaginal tape procedure for the treatment of female stress urinary incontinence: long-term results. J Urol. 2004;172:998-1000.
31. Novara G, Ficarra V, Boscolo-Berto R, Secco S, Cavalleri S, Artibani W. Tension-free midurethral slings in the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of effectiveness. Eur Urol. 2007;52:663-78.
32. Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary

- incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev. 2009;4:CD006375.
33. Ward KL, Hilton P. A prospective multicenter-randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. Am J Obstet Gynecol. 2004;190:324-31.
  34. Novara G, Artibani W, Barber MD et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. Eur Urol. 2010;58: 218-38.
  35. Daneshgari F, Kong W, Swartz M. Complications of mid urethral slings: important outcomes for future clinical trials. J Urol. 2008;180:1890-7.
  36. Deng DY, Rutman M, Raz S, Rodriguez LV. Presentation and management of major complications of midurethral slings: are complications under-reported? Neurourol Urodyn. 2007;26:46-52.
  37. Karram MM, Segal JL, Vassallo BJ, Kleeman SD. Complications and untoward effects of the tension-free vaginal tape procedure. Obstet Gynecol. 2003;101:929-32.
  38. Cody J, Wyness L, Wallace S et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of tension-free vaginal tape for treatment of urinary stress incontinence. Health Technol Assess. 2003;7:1-189.
  39. Al-Badr A, Ross S, Soroka D, Minassian VA, Karahalios A, Drutz HP. Voiding patterns and urodynamics after a tensionfree vaginal tape procedure. J Obstet Gynaecol Can. 2003;25:725-30.
  40. Delorme E, Droupy S, de Tayrac R, Delmas V. Transobturator tape (Uratape): a new minimally-invasive procedure to treat female urinary incontinence. Eur Urol. 2004;45:203-7.
  41. Minaglia S, Ozel B, Klutke C, Ballard C, Klutke J. Bladder injury during transobturator sling. Urology. 2004;64:376-377.
  42. Latthe PM, Foon R, Tooze-Hobson P. Transobturator and retropubic tape procedures in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. BJOG. 2007;114: 522-31.
  43. Sung VW, Schleinitz MD, Rardin CR, Ward RM, Myers DL. Comparison of retropubic vs transobturator approach to midurethral slings: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2007;197:3-11.
  44. Richter HE, Albo ME, Zyczynski HM et al. Retropubic versus transobturator midurethral slings for stress incontinence. N Engl J Med. 2010;362:2066-76.
  45. Ross S, Robert M, Swaby C et al. Transobturator tape compared with tension-free vaginal tape for stress incontinence: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2009; 114:1287-94.
  46. El-Hefnawy AS, Wadie BS, El Mekresh M, Nabeeh A, Bazeed MA. TOT for treatment of stress urinary incontinence: how should we assess its equivalence with TTVT? Int Urogynecol J. 2010;21:947-53.
  47. de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. Eur Urol. 2003;44:724-730.
  48. But I, Fagenlj M. Complications and short term results of two different transobturator techniques for surgical treatment of women with urinary incontinence: a randomized study. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008;19:857-61.
  49. Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Monarc vs TTVT-O for the treatment of primary stress incontinence: a randomised study. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008;19:185-90.
  50. Rechberger T, Futyma K, Jankiewicz K, Adamak A, Skorupski P. The clinical effectiveness of retropubic (IVS-02) and transobturator (IVS-04) midurethral slings: randomized trial. Eur Urol. 2009;56:24-30.
  51. Liapis A, Bakas P, Giner M, Creatsas G. Tension-free vaginal tape versus tension-free vaginal tape obturator in women with stress urinary incontinence. Gynecol Obstet Invest. 2006;16:160-4.
  52. Neuman M. TTVT and TTVT-O obturator: comparison of two operative procedures. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;131:89-92.
  53. Darai E, Frobert JL, Grisard-Anaf M, et al. Functional results after the suburethral sling procedure for urinary stress incontinence: a prospective randomized multi-centre study comparing the retropubic and transobturator routes. Eur Urol. 2007;51:75-802.
  54. Fischer A, Fink T, Zachmann S, Eickenbusch U. Comparison of retropubic and outside-in transobturator sling systems for the cure of female genuine stress urinary incontinence. Eur Urol. 2005;48:799-804.
  55. Araco F, Gravante G, Sorge R, et al. TTVT-O versus TTVT: a randomized trial in patients with different degrees of urinary stress incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008;19:917-26.
  56. Lim J, Cornish A, Carey MP . Clinical and quality-of-life outcomes in women treated by the TTVT-O procedure. BJOG. 2006;113:1315–1320.
  57. Rinne K, Laurikainen E, Kivelä A et al. A randomized trial comparing TTVT with TTVT-O: 12-month results. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008;19: 1049-54.
  58. Moore RD, Mitchell GK, Miklos JR. Single-Center retrospective study of the technique, safety and 12-month efficacy of the MiniArc single-incision sling: a new minimally invasive procedure for treatment of female SUI. Surg Technol Int. 2009;18:175-81.
  59. Pickens RB, Klein FA, Mobley JD 3rd, White WM. Single incision mid-urethral sling for treatment of female stress urinary incontinence. Urology. 2011;77: 321-4.
  60. Kennelly MJ, Moore R, Nguyen JN, Lukban JC, Siegel S. Prospective evaluation of a single incision sling for stress urinary incontinence. J Urol. 2010;184:604-9.
  61. Gauruder-Burmester A, Popken G. The MiniArc sling system in the treatment of female stress urinary incontinence. Int Braz J Urol. 2009;35:334-41.
  62. De Ridder D, Berkers J, Deprest J et al. Single incision mini-sling versus a transobturator sling: a comparative study on MiniArc and Monarc slings. Int Urogynecol J. 2010;21:773-8.