



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΕΡΕΥΝΑΣ “Ν.Σ. ΧΡΗΣΤΕΑΣ”
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΚΟΝΤΖΟΓΛΟΥ

**ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΛΑΒΗΣ ΗΒΟ-ΟΥΡΗΘΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΕΣΜΟΥ ΣΕ
ΕΠΙΜΥΕΣ ΩΣ ΜΕΘΟΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΑΚΡΑΤΕΙΑΣ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑΣ**

ΚΩΣΤΗΣ Ι. ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2021

Ημερομηνία αίτησης έναρξης Διδακτορικής Διατριβής: 15/06/2014

(Αρ Πρωτ. : 1763)

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 24/10/2014

(Αρ Πρωτ. : 2146)

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Ομότιμη Καθηγήτρια Δέσποινα Ν. Περρέα (επιβλέπον μέλος)

Στέργιος Δουμουχτσής Καθηγητής

Δημήτριος Δημητρούλης Επίκουρος Καθηγητής

Ημερομηνία ορισμού θέματος Διδακτορικής Διατριβής: 27/07/2015

(Αρ Πρωτ. : 3217)

25/06/2015

Η Επιτροπή Αξιολόγησης Πρωτοκόλλων του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ. Χρηστέας» με Πρόεδρο τον Κο Δ. Δημητρούλη και μέλη την Κτηνίατρο Κα Ε.Γκίζα τον Βιοστατιστικό Επιστήμονα Κο Ι Βλάχο τον εκπρόσωπο της Κτηνιατρικής Αρχής της Περιφέρειας Αττικής Κο Π.Ανδριόπουλο και με τη συμμετοχή του Υπεύθυνου του Πρωτοκόλλου, Κο Νικολόπουλου, χωρίς δικαίωμα ψήφου συνεδρίασε την 25η Ιουνίου 2015 και εγκρίνει την διεξαγωγή του πρωτοκόλλου καθόσον πληρούνται οι απαιτήσεις του ΠΔ 56/2013.

3/2/2016

Η Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής συνεδρίασε και ενέκρινε το πρωτόκολλο. Αρ Πρωτ: 1516015882

24/02/2016

Δημοσίευση του πρωτοκόλλου σε διεθνές περιοδικό.

Restoration of the pubourethral ligament with platelet rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence

Kostis I. Nikolopoulos, Vasilios Pergialiotis, Despina Perrea, Stergios K. Doumouchtsis

22/03/2017

Παρουσίαση των αποτελεσμάτων στο διεθνές συνέδριο RCOG Cape Town.

02/06/2019

Δημοσίευση αποτελεσμάτων σε διεθνές περιοδικό

An animal experimental study on pubourethral ligament restoration with platelet rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence

Kostis Nikolopoulos, Eleftheria Chrsanthopoulou, Vasilios Pergialiotis, Laskarina Maria Korrou, Despina N. Perrea, Dimitrios Dimitroulis, Stergios K. Doumouchtsis

01/06/2021

Ορισμός 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής

- 1) Επίκουρος Καθηγητής Χρήστος Βερούκοκος
- 2) Καθηγητής Κωνσταντίνος Κόντζογλου
- 3) Επίκουρος Καθηγητής Γεράσιμος Τσουρούφλης
- 4) Επίκουρος Καθηγητής Στυλιανός Κύκαλος

18/07/2022

Δημόσια υποστήριξη και κρίση

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπόψη το περιεχόμενο της διατριβής και τη συμβολή της στην επιστήμη, αποφάσισε με ψήφους πέντε (5) την ανακήρυξη του υποψηφίου ως διδάκτορα της Ιατρικής σχολής.

Απονεμήθηκε ο βαθμός Άριστα.

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ. ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ. ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ, ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ , ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ, ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Κωστής Ι. Νικολόπουλος

Όνομα : Κωστής

Επώνυμο : Νικολόπουλος

Ημερομηνία γέννησης : 10/01/1984

Επάγγελμα : Ιατρός

Ειδικότητα : Μαιευτήρας Γυναικολόγος

Εθνικότητα: Ελληνική

Τόπος κατοικίας: Αγγλία, Λονδίνο

Διεύθυνση: Flat 5, Fernhill Place, 21-23 Chartfield Avenue, SW15 6DX
London, UK

Αριθμός μητρώου ιατρικού συλλόγου: GMC: 7210244

RCOG reg. 05701

Τηλέφωνο: 0044 07939193346

Email: nikolopouloskostis@gmail.com

Εργασία: Μαιευτήρας και Γυναικολόγος στο νοσοκομείο Wexham Park της Αγγλίας (Consultant in Obstetrics and Gynaecology / Urogynaecology at Frimley Health, NHS Foundation Trust)

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Bachelor in Endoscopy Certificate by the European academy of Gynaecological Surgery
- Εξειδίκευση στην ουρογυναικολογία απο το βασιλικό κολέγιο μαιευτήρων και γυναικολόγων (ATSM in Urogynaecology and vaginal surgery)
- MRCOG
- 05/2018 :MRCOG part 3
- 01/2018 : MRCOG part 2
- 01/2017: Απόκτηση τίτλου ειδικότητας στην Μαιευτική και Γυναικολογία Certificate of completion of training (GMC specialists register)
- 03/2013: MRCOG Part 1
- 23/10/2012: απόκτηση μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών με τίτλο <ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ> απο το “Αττικό” Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών) Θέμα δηπλωματικής εργασίας: <Εμβρυϊκός θάνατος κατα τη διάρκεια του τοκετού. Αίτια και μέτρα πρόληψης.> (20/09/2010-23/10/2012)
- 07/2007: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών
- 06/2001: Αποφοίτηση από την Γ' λυκείου της Ελληνογερμανικής Αγωγής.

ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ

- 29/10/2019-τώρα: Consultant in Obstetrics and Gynaecology / Urogynaecology at Wexham Park Hospital, Frimley Health NHS Foundation Trust, UK
- 28/01/2019-29/10/2019: Clinical fellow in Ambulatory Gynaecology and Laparoscopic Surgery, St Helier Hospital NHS trust
- 24/7/2017-28/01/2019: Clinical fellow in Urogynaecology, St Helier Hospital NHS trust
- 02/10/2013-23/07/2017: Specialty registrar in Obsterics and Gynaecology, at Queen's Hospital, Romford, Essex, UK
- 23/04/2012-04/08/2013: ειδικευόμενος ιατρός Μαιευτικής και Γυναικολογίας στο Γενικό Νοσ. Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»
- 01/11/2011-10/04/2012: Clinical fellow in Urogynaecology at St. George's Hospital (NHS Trust) Urogynaecological department and Labourward.

- 13/5/09-03/05/11: ειδικευόμενος γενικής Χειρουργικής στο Γενικό Νοσ. Αθηνών «Η ΕΛΠΙΣ»
- 14/11/2007-13/11/2008: εκπλήρωση στρατιωτικών υποχρεώσεων ως Σμηνίας Ιατρός στην πολεμική αεροπορία

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- Understanding Urodynamics 2018
- Repair of third degree tears & episiotomy: hands on workshop, London, Croydon, June 2016
- Basic Practical Skills in Obstetrics and Gynaecology, London, 19–20/9/15
- Art of Instrumental deliveries course Queen's Hospital 2014
- Critical Care in Obstetrics, London 15/11/13
- Drills and Skills, King George Hospital, London, 10/10/2013
- 1st International seminar and Wet Lab Training with Single Port Laparoscopy in Obstetrics and Gynaecology, Athens 10/2012
- Advanced Life Support in Gynaecology Course (ALSG) Aretaieion University Hospital, Athens 11/2012
- Basic Life Support Course (BLS) St. Bart's hospital, London 11/2011
- Fetal Monitoring in Labour seminar by Prof. Arulcumaran, London 11/2011

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 27th Oxford Scientific Forum for Obstetrics and Gynaecology (OXSF0G) 14th May 2021
- 28th Annual ESGE Congress Thessaloniki 2019
- 17th annual RCOG congress Cape Town 2017
- 15th World Congress in Fetal Medicine Mallorca, July 2016
- 14th World Congress in Fetal Medicine Crete, July 2015
- 13rd World Congress in Fetal Medicine Nice, France, July 2014
- 9th International Scientific Meeting of Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Athens, 28-30/09/2011
- 3rd National congress about Endocrinology in Gynecology Athens, 29-30/01/2011

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Anticipated versus actual pain during outpatient diagnostic and operative hysteroscopic procedures. K Nikolopoulos, M Nikolopoulos, P Athanasias
Oral presentation 28th Annual ESGE Congress Thessaloniki 2019
- «Restoration of the pubourethral ligament with platelet rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence» RCOG congress Cape Town 2017
- «Biomechanical study of uterosacral ligaments after platelet rich plasma injection» RCOG congress Cape Town 2017
- «Prenatal ultrasound screening for orofacial clefts»
Poster Presentation, 13th world congress of fetal medicine NICE, 2014
- «Evaluation of the association of morphological features with urodynamic findings of patients with previously failed continence surgery» Iancu G, Nikolopoulos K, Chrysanthopoulou E, Doumouchtsis S 38th IUGA annual meeting Dublin 2013, Poster presentation (Institutional Audit reg. No 3352)
- “A systematic review of treatment options for the surgical management of recurrent stress urinary incontinence” K.Nikolopoulos, S.Doumouchtsis Oral podium presentation
37th annual IUGA meeting Brisbane Australia 2012
- “Low molecular weight heparin for the treatment of deep vein thrombosis in patients with cancer.” M. Fasoulakis, E.Karanikola, E. Spanidis, G.Chronas, K.Nikolopoulos, E.Redoumi, S. Monastiriotis, S. Miliotis 21-24/1/2010: 12th National Medical Congress of “vascular surgery” in Athens
- “Pseudoaneurysms of the femoral artery, at the intravenous drug addicted patients. Emergency vascular surgery nowadays.” M. Fasoulakis, E.Karanikola, E.Spanidis, ,G.Chronas, K.Nikolopoulos, E. Redoumi, S. Monastiriotis, S. Miliotis 21-24/1/2010: 12th National Medical Congress of “vascular surgery” in Athens

- “The modified major thymectomy as a treatment of myasthenia Gravis”
K.Nikolopoulos, C.Ikonomou, C. Athinadi, C.Prokakis, N. Charoulis, E. Apostolakis, D.Dougenis. 5-7/5/2006: 12th National Scientific Congress of the Medical Schools of Greece in Larissa.
- “The fraction $Bax/Bcl-2 > 1$ increases the caspase-3 and the thymus apoptosis in patients with myasthenia Gravis and it is related with the disease’s prognosis.” C.Ikonomou K.Nikolopoulos, C.Athinadi, C.Prokakis, E.Koletsis, Apostolakis, D.Dougenis, D.Bonikos, S.Salakou. 5-7/5/2006: 12th National Scientific Congress of the Medical Schools of Greece in Larissa.

ΒΡΑΒΕΙΑ

Καλύτερη προφορική ανακοίνωση:

- “Increased Bax/Bcl-2 ratio up-regulates caspase-3 and increases apoptosis in the thymus of patients with myasthenia gravis”
C.Ikonomou, K.Nikolopoulos, C.Athinadi, C.Prokakis, E.Koletsis, S.Apostolakis, D.Dougenis, D.Bonikos, S.Salakou.
5-7/5/2006: 12th National Scientific Congress of the Medical Schools of Greece in Larissa.
- Βραβείο Papanikolaou, χορηγία για την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής: “Αποκατάσταση βλάβης ηβο-ουρηθρικού συνδέσμου σε επίμυες ως μέθοδος θεραπείας της ακράτειας προσπάθειας ” 08/2014

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Modified autologous fascial sling technique (‘sling on a string’) for stress incontinence
V Asfour, K Nikolopoulos IUJO D-20-00955R2
- An animal experimental study on pubourethral ligament restoration with platelet rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence
Kostis I. Nikolopoulos, Eleftheria Chrysanthopoulou, Vasilios Pergialiotis, Laskarina Maria Korrou, Despina N. Perrea, Dimitrios

Dimitroulis, and Stergios K. Doumouchtsis Cent European J Urol. 2019; 72(2): 134–141.

- The use of 3D ultrasound in comparing surgical techniques for posterior wall prolapse repair: a pilot randomised controlled trial
A Derpapas, G Vijaya , K Nikolopoulos , M Nikolopoulos, D Robinson, V Khullar PMID: 32851902 DOI: 10.1080/01443615.2020.1786805
- Clinical outcomes in women undergoing laparoscopic hysteropexy: a systematic review
R. Nair, K.I. Nikolopoulos*, L.S. Claydon
EJOB 11/2016 European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 208 (2017) 71–80
- Restoration of the pubourethral ligament with platelet rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence
Kostis I. Nikolopoulos*, Vasilios Pergialiotis, Despina Perrea, Stergios K Doumouchthis
Medical Hypotheses 90 (2016) 29–31
- Surgical management of recurrent stress urinary incontinence: a systematic review
Kostis I. Nikolopoulos*, Cornelia Betschart, Stergios K. Doumouchtsis
AOGS (2015) DOI: 10.1111/aogs.12625
- Menstrual and fertility outcomes following surgical management of postpartum haemorrhage: a systematic review
Stergios Doumouchtsis, Kostis Nikolopoulos, Vikram Sinai Talaulikar, Archana Krishna, Sabaratnam Arulkumaran
BJOG 2013 DOI: 10.1111/1471-0528.12546

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΩΝ

- Oxford handbook

Emergencies in Obstetrics and Gynaecology,
Editor: SK Doumouchtsis, S Aroulkumaran
2nd Edition 2016

- Textbook: "Childbirth Trauma" By Springer
DOI 10.1007/978-1-4471-6711-2
Editor: SK Doumouchtsis

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Instructor at the MRCOG part 3 course at St Georges Hospital

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ
2. ΒΑΣΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ
 - Οστά της πυέλου
 - Σύνδεσμοι πυέλου
 - Μύες πυελικού εδάφους
 - Ουροδόχος κύστη, ουρήθρα και κόλπος
3. ΟΡΙΣΜΟΙ
4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΚΡΑΤΕΙΑΣ ΟΥΡΩΝ ΑΠΟ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ
 - Μηχανισμός εγκράτειας ούρων
 - Θεωρίες για την αιτιολογία της ακράτειας ούρων από προσπάθεια
5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ
6. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
7. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΚΡΑΤΕΙΑΣ ΑΠΟ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ
8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΚΡΑΤΕΙΑΣ ΑΠΟ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ
2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ
 - Ζωικά Πρότυπα
 - Πειραματικές ομάδες
 - Περιγραφή χειρουργικών τεχνικών
 - Καθετηριασμός ουροδόχου κύστης
 - Μέθοδος διατομής συνδέσμου και έγχυσης του PRP
 - Μέτρηση LPP
 - Παρασκευή PRP
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην Ελληνική γλώσσα

Στην Αγγλική γλώσσα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ακράτεια από Προσπάθεια (Stress Urinary Incontinence, SUI), είναι η ακούσια διαφυγή ούρων που συμβαίνει σε προσπάθεια ή άσκηση ή σε βήχα ή πτέρνισμα. Είναι ένα σύμπτωμα που οφείλεται σε αδυναμία σύγκλεισης της ουρήθρας σε αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση.(1)

Η επίπτωση της ακράτειας ούρων απο προσπάθεια ανέρχεται σε μια στις τέσσερις ενήλικες γυναίκες, επηρεάζοντας σοβαρά την ποιότητα ζωής των μισών εκ των πασχόντων.(2) Παρά το γεγονός ότι πάρα πολλές χειρουργικές μέθοδοι εφαρμόζονται για τη θεραπεία της ακράτειας, τα ποσοστά αποτυχίας ανέρχονται στο 10-20% των ασθενών.(3) Στις ΗΠΑ, περισσότερες από 120,000 γυναίκες υποβάλλονται σε επέμβαση για ακράτεια κάθε χρόνο.(4)(5)

Η εγκράτεια των ούρων εξαρτάται από μια σύνθετη δυναμική διαδικασία που περιλαμβάνει την ουρήθρα, την ουροδόχο κύστη, τους μύες και τους συνδέσμους της πυέλου. Με βάση την ολοκληρωτική θεωρία (integral theory) οι ηβο-ουρηθρικοί σύνδεσμοι (PUL: Pubourethral ligaments) είναι το πιο σημαντικό ανατομικό τμήμα που όταν τραυματίζεται, σχετίζεται με την ακράτεια εκ προσπάθειας.(6) Οι ηβο-ουρηθρικοί σύνδεσμοι, αποτελούνται από λείες μυικές ίνες, ελαστίνη, κολλαγόνο, νεύρα και αιμοφόρα αγγεία. Αυτοί οι σύνδεσμοι ενώνουν το πρόσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας με την ηβική σύμφυση. Διαχωρίζονται σε κολπικό και ουρηθρικό τμήμα. Στο ουρηθρικό τμήμα οι άνω ηβοουρηθρικοί σύνδεσμοι εισέρχονται στο μεσαίο τμήμα της ουρήθρας, ενώ στο κολπικό τμήμα οι οπίσθιοι ηβο-ουρηθρικοί σύνδεσμοι εισέρχονται στον κόλπο πλαγίως και οπισθίως της ουρήθρας.(6)

Οι παράγοντες κινδύνου, που σχετίζονται με την ακράτεια προσπάθειας περιλαμβάνουν την εγκυμοσύνη, τον τοκετό, τη γήρανση, την εμμηνόπαυση, και συγγενείς νόσους του κολλαγόνου.

Με βάση την ολοκληρωτική θεωρία, η δομή και η λειτουργία ενός οργάνου είναι άμεσα συσχετισμένες, και χαρακτηριστικά αναφέρεται: “αποκατάσταση την δομή και θα διορθώσει τη λειτουργία”.

Πολλές χειρουργικές τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ακράτειας ούρων από προσπάθεια.

Οι ταινίες ελεύθερης τάσης είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες και έχουν μεγάλη αποτελεσματικότητα στην διόρθωση της υπερκινητικότητάς της ουρήθρας που είναι αιτία της ακράτειας από προσπάθεια και οφείλεται σε βλάβη των ηβο-ουρηθρικών συνδέσμων. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που εκτιμάει την αποτελεσματικότητα των χειρουργικών τεχνικών για την ακράτεια από προσπάθεια καταλήγει στο ότι η τεχνική με τη χρησιμοποίηση ταινιών ελεύθερης τάσης έχει τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας, είναι η πιο ασφαλής και η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη χειρουργική τεχνική.(7) Παρ' όλα αυτά σχετίζεται με διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως αιμορραγία, τραυματισμό της ουροδόχου κύστης και των ουρητήρων, πόνο, δυσκολία ούρησης, ουρολοιμώξεις και διάβρωση του κόλπου από το συνθετικό πλέγμα.(8)

Οι ενέσιμοι ουρηθρικοί διογκωτικοί παράγοντες είναι μία ελαφρώς επεμβατική και πολύ ασφαλής χειρουργική τεχνική αλλά με χαμηλά ποσοστά επιτυχίας.(9) Το 2007 δημοσιεύτηκε μια μετα-ανάλυση Cochrane που καταλήγει στο ότι οι ενέσιμοι ουρηθρικοί διογκωτικοί παράγοντες δεν πρέπει να θεωρούνται ως πρώτης γραμμής θεραπεία για γυναίκες που είναι κλινικά εφικτό να επιλέξουν άλλη μορφή θεραπείας.(10)

Τα τελευταία χρόνια εντείνεται η έρευνα στον τομέα των αυξητικών παραγόντων και στις δυνατότητες επούλωσης που προσφέρουν σε ιστούς που έχουν υποστεί κακώσεις. Ανάμεσα σε αυτούς του παράγοντες συγκαταλέγεται το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (Platelet-rich plasma, PRP). Το PRP αποτελεί μέρος του πλάσματος, πλούσιο σε αιμοπετάλια, και κατ' επέκταση πλούσιο σε αυξητικούς παράγοντες, το οποίο παρασκευάζεται από το ολικό αίμα με φυγοκέντρηση. Οι αυξητικοί παράγοντες επιτείνουν τη μιτωτική διαδικασία και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, επιταχύνουν τη νεοαγγειογένεση, επιδρούν χημειοτακτικά σε μακροφάγα, μονοκύτταρα και ινοβλάστες και αυξάνουν τη σύνθεση κολλαγόνου.(11)(12) Επίσης, δρουν ως αντιμικροβιακοί παράγοντες στην περιοχή όπου εγχύονται, καθώς προκαλούν αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων. Η ουσία της θεραπείας με αυτούς τους παράγοντες εξαρτάται από τη δράση διαφόρων αυξητικών παραγόντων, μορίων συγκόλλησης και γλυκοπρωτεϊνών που περιέχονται στα

συμπυκνωμένα αιμοπετάλια, και δρουν σε διάφορους τραυματισμούς ιστών με περίπλοκο τρόπο.(13) Το PRP περιλαμβάνει τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), το νέο ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα (IGF-I), τον αυξητικό παράγοντα αιμοπεταλίων (PDGF), τον ηπατοκυτταρικό αυξητικό παράγοντα (HGF), τον μετασχηματιστικό αυξητικό παράγοντα b (TGF-b) και τον ινοβλάστικό αυξητικό παράγοντα. Αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες παίζουν πολύ μεγάλο ρόλο στην παθοφυσιολογία της αναδόμησης των συνδέσμων.(14) Συστηματικές αναδρομικές μελέτες έχουν καταλήξει στο ότι το PRP μπορεί να θεωρηθεί αποτελεσματική θεραπεία σε κακώσεις συνδέσμων με πιθανώς γρηγορότερη ανάρρωση και με απουσία παρενεργειών. Οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιούνται ευρέως στον τομέα της ορθοπαιδικής, (15)(16)(17) αλλά και στην πλαστική χειρουργική και την οδοντιατρική.(18) Πιο συγκεκριμένα, έχουν χρησιμοποιηθεί αυξητικοί παράγοντες πλάσματος για αντιμετώπιση επούλωσης πλάγιου συνδέσμου επιγονατίδας και σε βλάβη του Αχίλλειου τένοντα και προτείνεται ως θεραπεία τραυματισμών, καθώς αυξάνει το απόλυτο φορτίο και την ακαμψία των συνδέσμων.(19)(20)

Το PRFG έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία επίσης κλινικά στη θεραπεία των συριγγίων του πυελικού εδάφους και πειραματικά κατά το κλείσιμο του κολπικού θόλου ύστερα από υστερεκτομή.(21)(22) Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα αυτών των παραγόντων δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα στη θεραπεία της ακράτειας των ούρων από προσπάθεια. Οι συγκολλητικές, επουλωτικές, αιμοστατικές και αναγεννητικές δυνατότητες του PRP, μπορεί να έχουν αποτέλεσμα στην θεραπεία της ακράτειας ούρων από προσπάθεια με την αναδόμηση της στήριξης της ουρήθρας και του αυχένα της ουροδόχου κύστης στην ηβική σύμφυση. Με άλλα λόγια εάν η έγχυση αυτών των αυξητικών παραγόντων διορθώσει την υπερκινητικότητα της ουρήθρας, η ακράτεια των ούρων από προσπάθεια μπορεί να θεραπευτεί με μηδαμινές ή και χωρίς επιπλοκές.

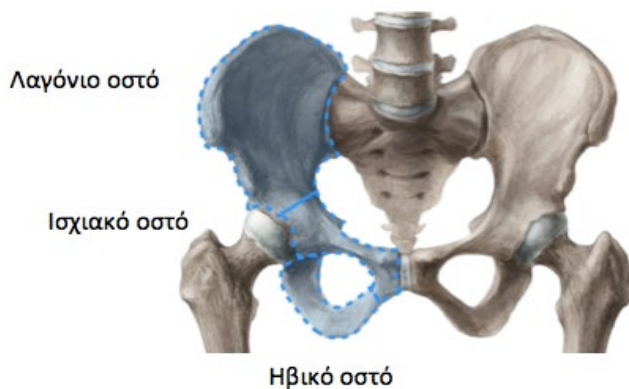
Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής, είναι η μελέτη της επίδρασης του PRP στη θεραπεία της ακράτειας ούρων, σε περιπτώσεις πλήρους διατομής του ηβο-ουρηθρικού συνδέσμου σε επίμυες.

ΒΑΣΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ

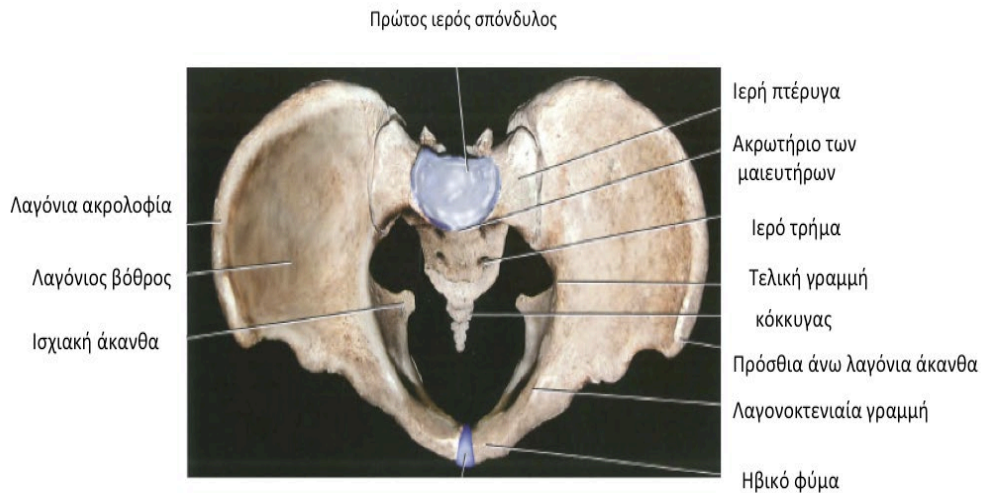
Οστά της πυέλου

Πυελική κοιλότητα ονομάζεται ο χώρος που περιβάλλεται από την οστέινη πύελο της γυναίκας, η οποία σχηματίζεται από τα δύο ανώνυμα οστά (δεξιά και αριστερά), και από το ιερό οστό και τον κόκκυγα στο πίσω μέρος.

Κάθε ανώνυμο οστόν αποτελείται από τρία τμήματα: το λαγόνιο, το ηβικό και το ισχιακό οστόν. Κατά τη γέννηση, τα οστά αυτά συνδέονται με χόνδρο στην περιοχή της κοτύλης. Στην ηλικία των 16-18 ετών τα τρία οστά συγχωνεύονται σε ένα ενιαίο οστόν. Το ιερό οστόν αρθρώνεται προς τα πάνω με τον Ο-5 σπόνδυλο στην οσφυοϊερή άρθρωση. Τα ανώνυμα οστά αρθρώνονται προς τα πίσω με το ιερό οστόν στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις και μεταξύ τους προς τα εμπρός στην ηβική σύμφυση.(23)(24)(25)



Εικόνα 1: Οστά πυέλου (www.kenhub.com)



Εικόνα 2: Οστά πυέλου (M. Baggish MK. Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery. 2012)

Σύνδεσμοι πυέλου

Μείζων Ισchioϊερός Σύνδεσμος

Εκφύεται από το ιερό οστόν (απο τα κατώτερα εγκάρσια ιερά φύματα και τα κατώτερα όρια του ιερού οστού και το ανω μέρος του κόκκυγα) και καταφύεται στο ισχιακό κύρτωμα.

Ελάσσων ισchioϊερός Σύνδεσμος

Εκφύεται από την ισχιακή άκανθα, πορεύεται προς τη μέση γραμμη και οπισθίως, και καταφύεται με μία ευρεία βάση στα έξω χείλη του ιερού και του κόκκυγα μπροστά στον μείζονα ισchioϊερό σύνδεσμο.

Θυροειδής υμένας

Φράζει το μεγαλύτερο μέρος του μείζονος θυροειδούς τρήματος. Μεταξύ του υμένα αυτού και του παρακείμενου οστού σχηματίζεται ένας μικρός πόρος, ο θυροειδής πόρος, ο οποίος αποτελεί μια οδό επικοινωνίας μεταξύ του κάτω άκρου (έσω μυϊκό διαμέρισμα μηρού) και της κοιλιοπυελικής χώρας και τον οποίον διατρέχουν το θυροειδές νεύρο και η θυροειδής αρτηρία και φλέβα.

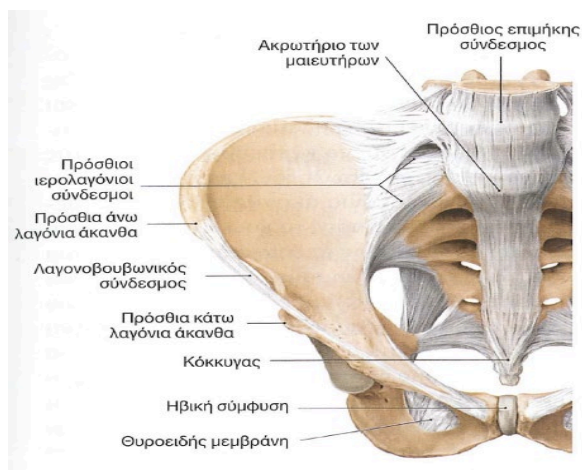
Βουβωνικός Σύνδεσμος

Σχηματίζεται από το κατώτερο χείλος της απονεύρωσης του έξω λοξού κοιλιακού μυός. Εκτείνεται από την πρόσθια άνω λαγόνια άκανθα προς τα έξω μέχρι το ηβικό φύμα προς τα έσω.

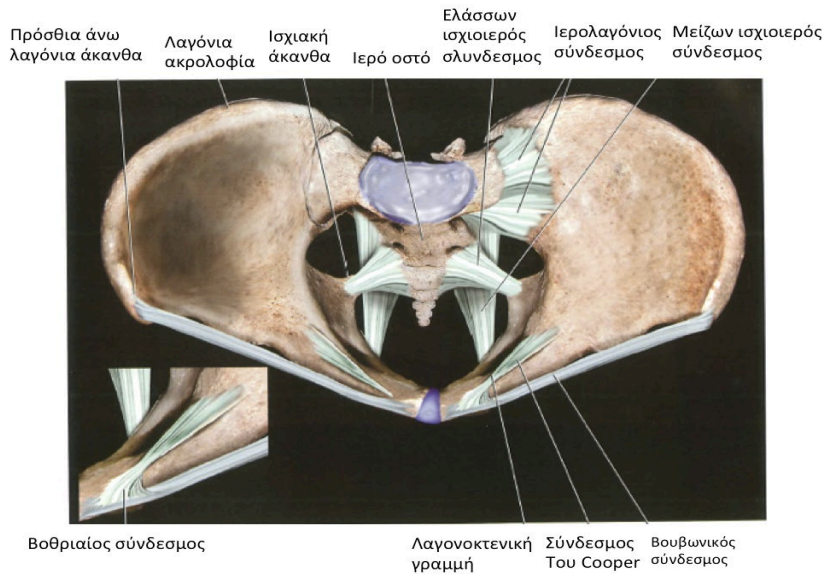
Κτενιαίος σύνδεσμος (Cooper)

Εκτείνεται από το βοθριαίο σύνδεσμο κατά μήκος της κτενιαίας ακρολοφίας της ανώνυμης γραμμής.

Άλλοι σύνδεσμοι πυέλου: Πρόσθιος επιμήκης σύνδεσμος, πρόσθιος ιεροκοκκυγικός σύνδεσμος, ιερολαγόνιοι, ιεροσπονδυλικοί, ιεροφυματώδεις, βοθριακοί σύνδεσμοι.(25)(24)



Εικόνα 3: Σύνδεσμοι της πυέλου (Liapis A. Ουρογυναικολογία και Διαταραχές του Πυελικού Εδάφους, 2014.)



Εικόνα 4: Σύνδεσμοι της πυέλου (M. Baggish MK. Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery. 2012)

Μύες πυελικού εδάφους

Πυελικό έδαφος και πάγιο πυελικό τοίχωμα

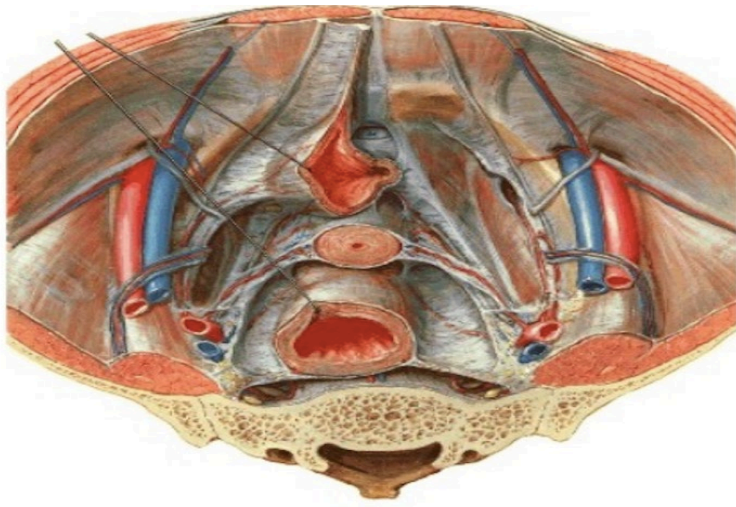
Το πυελικό έδαφος φράσσει το επίπεδο εξόδου της πυέλου με πλήθος πεπλατυσμένων μυϊκών ινών και περιτονιών, αφήνοντας μόνον οπές απ' όπου διέρχονται η ουρήθρα, ο κόλπος και το ορθό.

Οι περιτονίες του πυελικού εδάφους διαχωρίζονται στις πλευρικές οι οποίες καλύπτουν τους μύες και τα οστά, και στις σπλαχνικές όπου καλύπτουν τα όργανα της πυέλου.

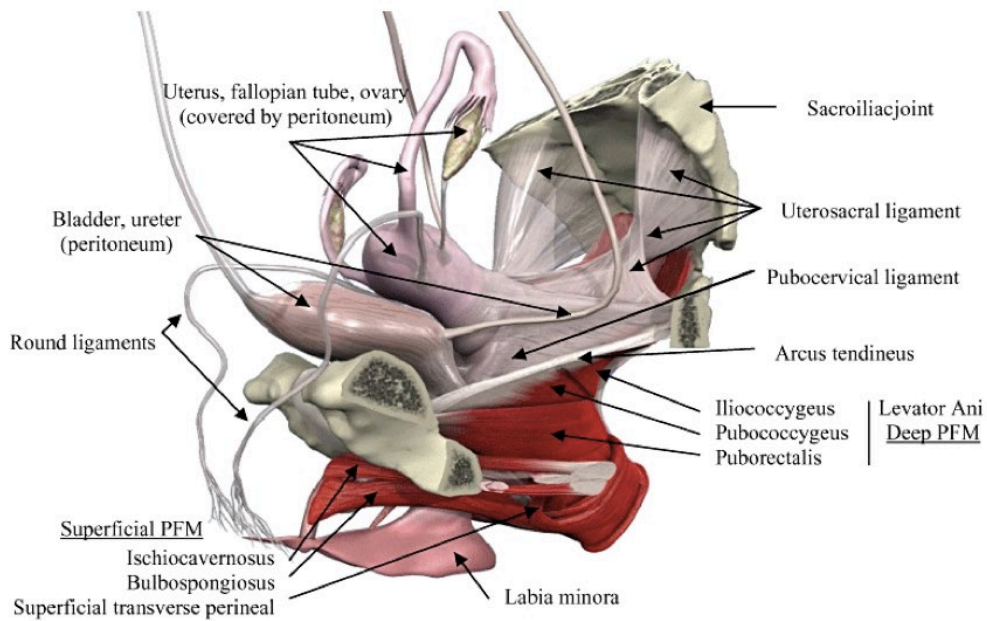
Η ενδοπυελική περιτονία είναι ένα δίκτυο ιστού που εμπεριέχει όλα τα όργανα της πυέλου και τα συνδέει ώστε να στηρίζονται χαλαρά, στους μύες και τα οστά της πυέλου. Ο όρος ενδοπυελική περιτονία χρησιμοποιείται για να περιγράψει τον ιστό που βρίσκεται μεταξύ των επιφανειών του περιτοναίου των μυών και των πυελικών οργάνων. Ιστολογικά αποτελείται από κολλαγόνο, ελασίνη, λιπώδη ιστό, νεύρα, κανάλια λέμφου και λείες μυϊκές ίνες. Οι ιδιότητα αυτής της περιτονίας είναι ότι προσφέρει στήριξη και σταθεροποίηση των οργάνων της πυέλου επιτρέποντας την κινητικότητα και τη διαστολή των οργάνων.

Η πλευρική περιτονία είναι η περιτονία που εκτείνεται από την ηβική συμφυση μπροστά μέχρι τον κόκκυγα προς τα πίσω και προσκολλάται στο πλάγιο

πυελικό τοίχωμα σε μια πεπαχυσμένη γραμμική ταινία στην θυρεοειδική περιτονία που ονομάζεται τενόντιο τόξο του ανελκτήρα του πρωκτού (ATFP: arcus tendineus fascia pelvis). Αυτή η πεπαχυσμένη ταινία της περιτονίας, εκτείνεται από την ισχιακή άκανθα μέχρι το ηβικό φύμα. Οι μύες του ανελκτήρα του πρωκτού εκφύονται από αυτή την ινομυϊκή δομή. Πάχυνση αυτής της περιτονίας αναφέρεται στην χειρουργική ανατομία ως σύνδεσμος (σύμπλεγμα ιεροτραχηλικών και πλάγιων τραχηλικών συνδέσμων).(25)(24)



Εικόνα 5: Ενδοπυελική περιτονία (Netter F. Atlas of Human Anatomy. 1999.)

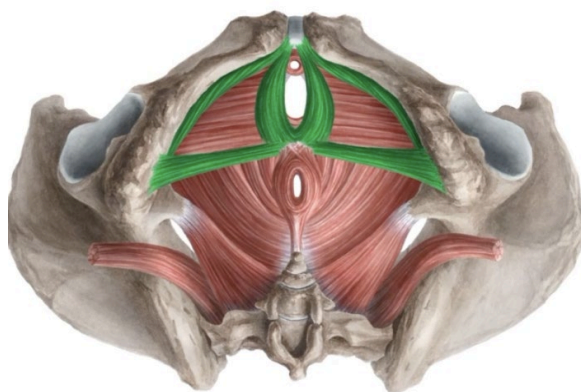


Εικόνα 6: Ενδοπυελική περιτονία (Primal Pictures 2009)

Οι μύες του πυελικού εδάφους διαχωρίζονται σε τρία επίπεδα.

1. Επιπολής στιβάδα:

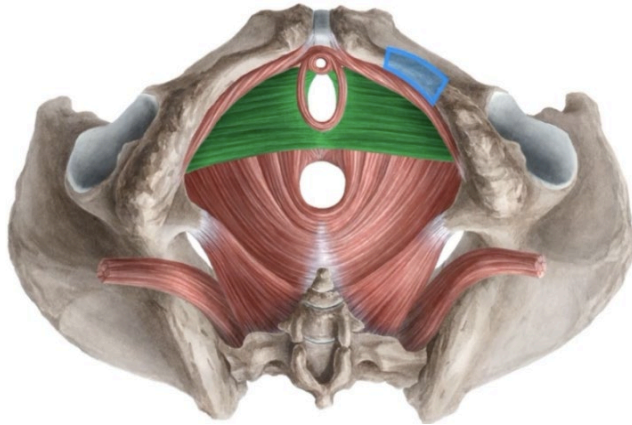
- Έξω σφιγκτήρας του ορθού
- Έπιπολής εγκάρσιος μυς του περινέου
- Ισχιοσπραγγώδης μυς
- Βολβοσπραγγώδης μυς



Εικόνα 7: (www.kenhub.com)

2. Η μέση στιβάδα:

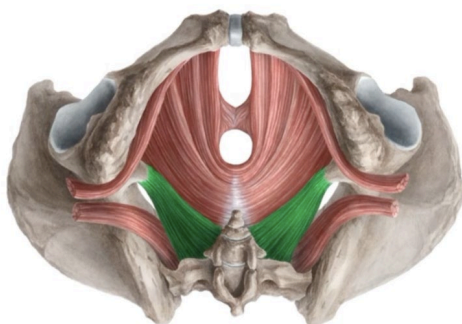
- Εν τω βάθει εγκάρσιος μυς του περινέου
- Σφιγκτήρας μυς της ουρήθρας



Εικόνα 8: (www.kenhub.com)

3. Η εν τω βάθει στιβάδα:

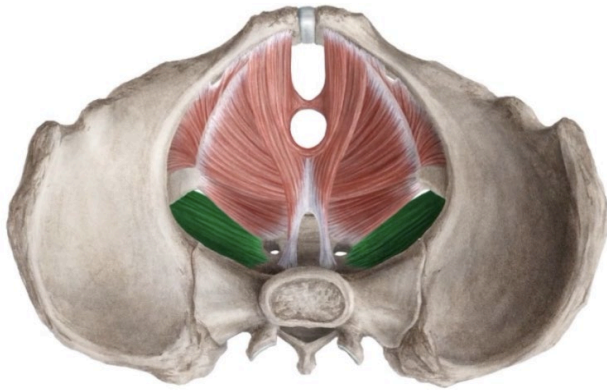
- Ανεκκτήρας μυς του πρωκτού (ηβο-ορθικός, ηβο-κοκκυγικός και λαγονοκοκκυγικός μυς)
- Ισχιοκοκκυγικός μύς (ή κοκκυγικός μυς)



Εικόνα 8: (www.kenhub.com)

Μύες πλάγιου πυελικού τοιχώματος

- Απιοειδής (ή πυραμοειδής)
- Έσω θυρεοειδής



Εικόνα 9: (www.kenhub.com)

Ουροδόχος κύστη, ουρήθρα και κόλπος

Το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα αποτελείται από την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα.

Ουροδόχος κύστη

Αποτελείται από το σώμα της ουροδόχου κύστης και τον αυχένα:

Το σώμα αποτελείται από τον εξωστήρα μύ και το τρίγωνο.

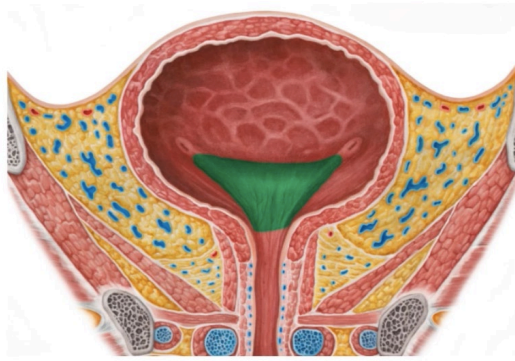
Καλύπτεται από το περιτόναιο και την κυστική μεμβράνη

- Εξωστήρας μύς
Αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες και ελαστικό συνδετικό ιστό, ο οποίος επιτρέπει στην κύστη να διαστέλλεται χωρίς να αυξάνεται η ενδοκυστική πίεση κατά τη διάρκεια πλήρωσής της.
- Το τρίγωνο είναι μια μυώδης, τριγωνική περιοχή, που βρίσκεται στο οπίσθιο τοίχωμα της κύστης. Οι δύο ουρητήρες εισέρχονται στην κύστη στις δύο άνω γωνίες του τριγώνου ενώ στο κατώτερο σημείο του τριγώνου, βρίσκεται ο αυχέννας που οδηγεί στην ουρήθρα. Αποτελείται από δύο μυϊκές στοιβάδες, την επιπολής λεία μυϊκή στοιβάδα όπου έρχεται σε συνέχεια με το οπίσθιο τμήμα της ουρήθρας και την εν τω βάθει στοιβάδα που βρίσκεται σε συνέχεια με τον εξωστήρα μυ.

Ιδιαίτερη σημασία σχετικά με τη στήριξη και λειτουργία του οργάνου στην πύελο έχει ο αυχέννας της ουροδόχου κύστης, ο οποίος περιβάλλει την αρχή

της ουρήθρας. Είναι το κατώτερο και το περισσότερο καθηλωμένο τμήμα της κύστης. Στηρίζεται από δύο ισχυρές ινομυώδεις ταινίες, τους ηβοκυστικούς συνδέσμους.

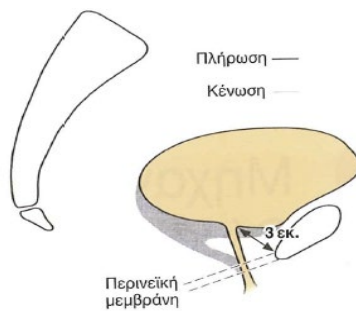
Το εσωτερικό της κύστης καλύπτεται από πολύστιβο μεταβατικό επιθήλιο (ουροθήλιο).(23)(25)(24)



Εικόνα 10: (www.kenhub.com)

Ουρήθρα

Η γυναικεία ουρήθρα έχει μήκος περίπου 4 cm και διάμετρο 6mm. Έχει μια ελαφρά κλίση και καθώς διέρχεται από τον οπίσθιο ηβοκυστικό χώρο διαπερνά την μεμβράνη του περινέου και καταλήγει στον πρόδομο του κόλπου.



Εικόνα 11: (Liapis A. Ουρογυναικολογία και Διαταραχές του Πυελικού Εδάφους. 2014.)

Το επιθήλιο της ουρήθρας είναι πλακώδες κοντά στον κόλπο και γίνεται μεταβατικό κοντά στην κύστη.

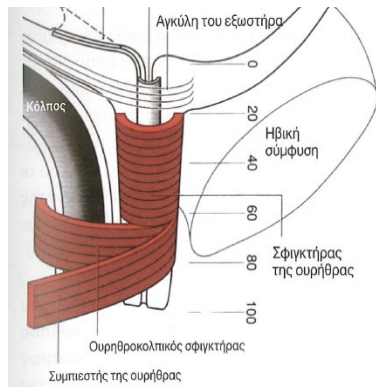
Το επιθήλιο καλύπτεται από μια στοιβάδα ινοελαστικού συνδετικού ιστού (lamina propria) και έχει πλούσια αιμάτωση. Αυτό το αγγειακό πλέγμα, βοηθάει στην αντίσταση και την υδατοστεγή σύγκλειση της ουρήθρας.

Το τοίχωμα της συνίσταται από μια εσωτερική στοιβάδα από λείες μυϊκές ίνες και μια εξωτερική στιβάδα γραμμωτών μυϊκών ινών.

Ο έσω σφιγκτήρας της ουρήθρας αποτελείται από μυϊκή στοιβάδα από λείες ίνες (αυχένας της κύστης και ουρήθρα). Αυτές οι μυϊκές ίνες βρίσκονται κάτω από α-αδρενεργικό και χολινεργικό έλεγχο.

Η μυϊκή στοιβάδα από γραμμωτές ίνες στο εγγύς τμήμα της ουρήθρας καθώς επίσης και οι γραμμωτοί παρα-ουρηθρικοί μύες αποτελούν τον έξω σφιγκτήρα (ραβδοσφιγκτήρας). Το έσω τμήμα του αποτελείται από τον σφιγκτήρα της ουρήθρας μυ, τον ουρηθροκολπικό σφιγκτήρα μύ και τον συμπιεστή της ουρήθρας μυ (οι δύο τελευταίοι αποτελούν τον εν τω βάθει εγκάρσιο μύ του περινέου).

Αυτοί οι τρεις μύες λέγονται ουρογεννητικός σφιγκτήρας.(23)(25)(26)



Εικόνα 12: (Liapis A. Ουρογυναικολογία και Διαταραχές του Πυελικού Εδάφους. 2014.)

Κόλπος

Είναι ένας ινομυώδης σωλήνας που εκτείνεται από το περίνεο μέχρι την πυελική κοιλότητα διαπερνώντας το πυελικό έδαφος. Από το εξωτερικό του στόμιο (την είσοδο) ο κόλπος φέρεται προς τα πίσω και άνω διαμέσω του υμένα του περινέου στην πυελική κοιλότητα, όπου προσφύεται στο κυκλικό χείλος του τραχήλου της μήτρας.

Το ανώτερο μέρος του κόλπου συνδέεται με συνδετικό ιστό με το ιερό οστό και τον κόκκυγα και με το πλάγιο πυελικό τοίχωμα (σύμπλεγμα ιεροτραχηλικών και πλάγιων τραχηλικών συνδέσμων). Το πρόσθιο τοίχωμά του έρχεται σε σχέση με τη βάση της ουροδόχου κύστης και την ουρήθρα, ενώ πρὸς τα πίσω έρχεται σε σχέση κυρίως με το ορθό. Οι χειρουργικοί όροι κυστεο-κολπική και ορθοκολπική περιτονία αναφέρονται στις στοιβάδες που αναπτύσσονται κατά τον διαχωρισμό του κολπικού επιθηλίου από την ουροδόχο κύστη και το ορθό αντίστοιχα. (23)(25)

ΟΡΙΣΜΟΙ

Η ακράτεια ούρων είναι μια παθολογική κατάσταση και έχει ένα πολύ ευρύ φάσμα συμπτωματολογίας και αιτιολογίας.

Η απώλεια των ούρων, μπορεί να οφείλεται σε αναστρέψιμες ή μη αναστρέψιμες συστηματικές νόσους, ανωμαλίες αποθήκευσης ούρων ή ανωμαλίες αποβολής ούρων. Η διερεύνηση της κάθε ασθενούς περιλαμβάνει εξέταση του νευρολογικού, μυϊκού και ουρογεννητικού συστήματος, καθώς επίσης ανγνώριση της επίδρασης πιθανών φαρμακευτικών, περιβαλλοντικών και ψυχολογικών παραγόντων.(27)

Σύμφωνα με τους ορισμούς της διεθνούς εταιρείας εγκράτειας (International Continence Society ICS) (1), ακράτεια ούρων είναι η ακούσια απώλεια ούρων. Ακράτεια ούρων συμβαίνει όταν η πίεση στη κύστη (εξωθητική δύναμη) υπερβαίνει την πίεση μέσα στην ουρήθρα (δύναμη σύγκλεισης).

Η πίεση διαφυγής ούρων (Leak point pressure LPP) είναι η πίεση στην ουροδόχο κύστη που προκαλεί διαφυγή ούρων από την ουρήθρα.(1)

Η ακράτεια ούρων ταξινομείται ακολούθως με βάση τη διαφορετική αιτιολογία:

1. Ακράτεια από Προσπάθεια (Stress Urinary Incontinence, SUI), είναι η ακούσια διαφυγή ούρων που συμβαίνει σε προσπάθεια ή άσκηση ή σε βήχα ή πτέρνισμα. Είναι ένα σύμπτωμα που οφείλεται σε αδυναμία σύγκλεισης της ουρήθρας σε αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση.

2. Επείγουσα Ακράτεια Ούρων (Urgency Urinary Incontinence, UUI), είναι η ακούσια διαφυγή ούρων η οποία συμβαίνει με μία δυνατή, ξαφνική και μη ελεγχόμενη επιθυμία για ούρηση. Είναι ένα σύμπτωμα που οφείλεται σε υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυ της ουροδόχου κύστης.
3. Μεικτός Τύπος Ακράτειας Ούρων (Mixed Urinary Incontinence, MUI), είναι η ακούσια διαφυγή ούρων η οποία συμβαίνει είτε με προσπάθεια είτε με επείγουσα αίσθηση για ούρηση.
4. Ακράτεια Ούρων από Υπερπλήρωση (Overflow Incontinence), είναι η διαφυγή ούρων η οποία συμβαίνει σε υπερπλήρη ουροδόχο κύστη. Είναι ένα σύμπτωμα που οφείλεται σε χάλαση και αδυναμία σύσπασης του εξωστήρα μύος της ουροδόχου κύστης (συχνά μετά απο τραύμα όπως τοκετός, χειρουργείο).
5. Συνεχής Ακράτεια Ούρων (Continuous Urinary Incontinence) είναι η συνεχής ακούσια διαφυγή ούρων. Είναι ένα σύμπτωμα που οφείλεται σε συρίγγιο ή συγγενή ανωμαλία όπως έκτοπος ουρητήρας.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΚΡΑΤΕΙΑΣ ΟΥΡΩΝ ΑΠΟ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ

Παλαιότερα, οι θεωρίες του μηχανισμού της ακράτειας από προσπάθεια επικεντρώνονταν σε μονομερείς παράγοντες όπως δυσλειτουργία του σφιγκτήρα της ουρήθρας ή ανεπαρκή στήριξη του αυχένα της ουρήθρας και της κύστης.

Στη σύγχρονη ιατρική πιστεύεται πως ο μηχανισμός της γυναικείας εγκράτειας ούρων είναι πολυπαραγοντικός. Οι μηχανισμοί που ελέγχουν την εγκράτεια των ούρων και την ούρηση είναι περίπλοκοι. Απαιτείται φυσιολογική λειτουργία του κεντρικού και περιφερειακού νευρικού συστήματος, των αγγειακών πλεγμάτων, της ουροδόχου κύστης, του εξώστηρα μύος της κύστης, της ουρήθρας και του πυελικού εδάφους. Μονομερείς διαταραχές ή συνδυασμός αυτών, οδηγούν στην ακράτεια από προσπάθεια.(27)(26)

Μηχανισμός εγκράτειας ούρων

Τέσσερις κύριοι παράγοντες συμβάλλουν στην εγκράτεια:

1. Η συμμορφωσιμότητα της κύστης

Κατά τη διάρκεια πλήρωσης της κύστης, η ενδοκυστική πίεση παραμένει χαμηλή, έως ότου συμπληρωθεί η χωρητικότητά της. Η χαμηλή πίεση της κύστης κατά τη διάρκεια πλήρωσής της, επιτρέπει στους νεφρούς την παροχέτευση ούρων. Καθώς αυξάνεται ο όγκος των ούρων στην ουροδόχο κύστη, ενεργοποιούνται νωτιαία συμπαθητικά αντανακλαστικά και αναστέλλουν τη σύσπαση του εξωστήρα μύος, καθώς επίσης ενεργοποιούνται οι α-αδρενεργικοί υποδοχείς του λείου μύος της ουρήθρας, η οποία συσπάται αυξάνοντας έτσι την αντίσταση. Επίσης το αιδοϊκό νεύρο ενεργοποιείται αυξάνοντας τον τόνο των μυών του πυελικού διαφράγματος και του ραβδοσφιγκτήρα.(26)

2. Η επαρκής λειτουργία του σφιγκτήρα της ουρήθρας

Η ανεπαρκής λειτουργία του σφιγκτηριακού μηχανισμού της ουρήθρας αναφέρεται στην αδυναμία του σφιγκτήρα να συσπασθεί επαρκώς και να παράγει αρκετή πίεση σύγκλεισης της ουρήθρας έτσι ώστε να παραμείνει η ουρήθρα κλειστή.

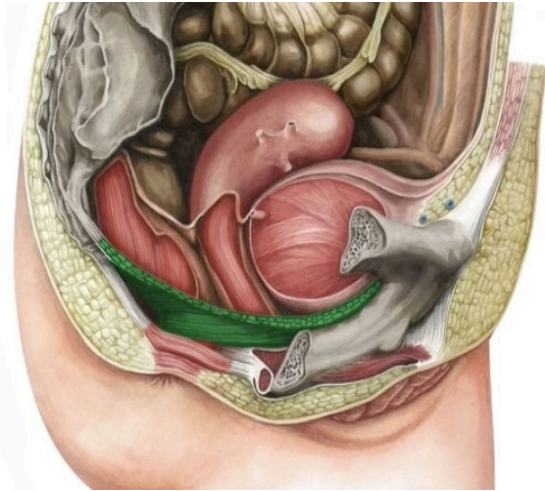
Ο ανελκτήρας του πρωκτού και ο ραβδοσφιγκτήρας παρέχουν στήριξη και τόνο στην ουρήθρα κατά τη χαλάρωση, μέσω νευρικών ινών βραδείας αγωγής, καθώς επίσης συσπώνται ταχέως κατά την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης μέσω νευρικών ινών ταχείας αγωγής.(26)

3. Η επαρκής υποστήριξη της ουρήθρας από το πυελικό έδαφος

Μελέτες του DeLancey, (28)(29) έχουν περιγράψει αναλυτικά τη στήριξη της ουρήθρας. Η ουρήθρα και ο αυχένος της ουροδόχου κύστης στηρίζονται από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα το οποίο είναι συνδεδεμένο αμφοτερόπλευρα με τους μύες του πυελικού διαφράγματος στο τενόντιο τόξο του ανελκτήρα του πρωκτού.

Επίσης ο υμένος του περινέου στηρίζει την ουρήθρα και η πάχυνση του υμένα του περινέου στο πρόσθιο τμήμα δημιουργεί τους ηβο-ουρηθρικούς

συνδέσμους οι οποίοι συνδέουν την ουρήθρα με το ηβικό οστό. Αυτές οι δομές συνδετικού ιστού παρέχουν παθητική υποστήριξη στην ουρήθρα και στον αυχένα της ουροδόχου κύστης. Σε περίπτωση αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης, εάν αυτές οι δομές είναι ακέραιες, προσφέρουν αύξηση της δύναμης δράσης του ανελκτήρα μυός επί του πυελικού εδάφους.(30)



Εικόνα 13: πυελικό έδαφος (www.kenhub.com)

4. Η υδατοστεγής σύγκλειση του βλεννογόνου της ουρήθρας

Παρέχεται από την ευκαμψία του ουροθηλίου, την αγγείωση του υποβλεννογόνιου χιτώνα της ουρήθρας και την ελαστικότητα του αυχένα της κύστης, συμβάλλοντας έτσι στη διατήρηση της εγκράτειας.(30)

Θεωρίες για την αιτιολογία της ακράτειας ούρων από προσπάθεια

Δύο θεωρίες υπερτερούν στην προσπάθεια εξηγήσης της αιτιολογίας της ακράτειας ούρων από προσπάθεια.

Η ολοκληρωτική θεωρία (integral theory)

Με αυτή τη θεωρία το 1990 οι Petros και Ulmsten(6) υποστηρίζουν ότι η ακράτεια από προσπάθεια είναι αποτέλεσμα βλαβών της ενδοπυελικής περιτονίας και των ενδοπυελικών συνδέσμων και μυών που στηρίζουν τα

ενδοπυελικά όργανα. Οι Petros και Ulmsten, έβλεπαν τον κόλπο σαν να είχε δύο ξεχωριστά ανατομικά τμήματα, που λειτουργούν μαζί για να διατηρήσουν την εγκράτεια των ούρων και τη φυσιολογική αίσθηση της ουροδόχου κύστης. Μεταξύ αυτών των δύο τμημάτων, υπάρχει ο ηβο-ουρηθρικός σύνδεσμος που δρα σαν υπομόχλιο. Ο ηβο-ουρηθρικός σύνδεσμος εκτείνεται από την μέση της ουρήθρας στην ηβική σύμφυση. Αυτή η θεωρία υποστηρίζει πως υπάρχουν δύο μηχανισμοί σύγκλεισης της ουρήθρας. Ένας στην ουρήθρα και ένας δεύτερος στον αυχένα της ουροδόχου κύστης. Ο πρώτος μηχανισμός σύγκλεισης της ουρήθρας βρίσκεται μεταξύ του κόλπου, του έξω στόμιου της ουρήθρας και των ηβο-ουρηθρικών συνδέσμων. Ο δεύτερος και πιο σημαντικός μηχανισμός σύγκλεισης της ουρήθρας βρίσκεται μεταξύ των ηβο-ουρηθρικών συνδέσμων και του αυχένα της ουροδόχου κύστης. Η σύγκλειση της ουρήθρας και του αυχένα της κύστης προκαλείται από τη σύσπαση του ηβοκοκκυγικού μυός και του έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας.

Οι ηβο-ουρηθρικοί σύνδεσμοι και το τενόντιο τόξο του ανελκτήρα μυός το πρωκτού στηρίζουν την ουρήθρα και τον κόλπο.

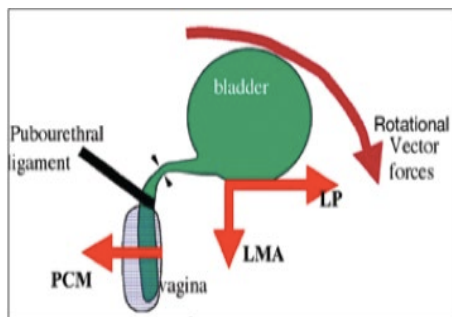
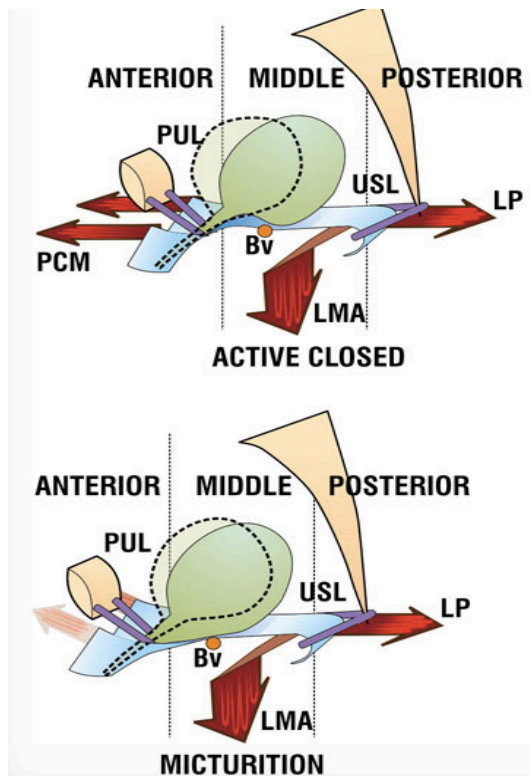
Κατά την προσπάθεια, το κάτω και πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα έχει κατεύθυνση προς την ουρήθρα (εμπρός) με έλξη από τον ηβο-κοκκυγικό μύ (PCM Pubococcygeus muscle). Επίσης το άνω τμήμα του Κόλπου και η βάση τους ουροδόχου κύστης απωθούνται προς τα κάτω και οπισθίως από τον πρωκτοκοκκυγικό σύνδεσμο (LMA longitudinal muscle of the anus) και το οπίσθιο τμήμα του ανελκτήρα του πρωκτού (LP levator plate). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την γωνίωση της ουρήθρας και τη σύγκλεισή της.

Κατά τη διάρκεια της ούρησης ο ηβο-κοκκυγικός μύς χαλαρώνει, το αντανεκλαστικό της ούρησης ενεργοποιείται, και ολόκληρο το σύστημα οδηγείται προς τα κάτω στην ούρηση.

Βλάβη - χαλάρωση των ηβο-ουρηθρικών συνδέσμων (πρόσθια ζώνη), του άνω μέσου του κόλπου (μέση ζώνη) και των ιερομητρικών συνδέσμων (οπίσθια ζώνη) καθιστά αναποτελεσματική την τριών κατευθύνσεων στήριξη του κόλπου και έχει ως αποτέλεσμα το σύμπτωμα της ακράτειας από προσπάθεια.

Οι διακεκομμένες γραμμές αντιπροσωπεύουν την ουροδόχο κύστη κατά τη

χαλάρωση.

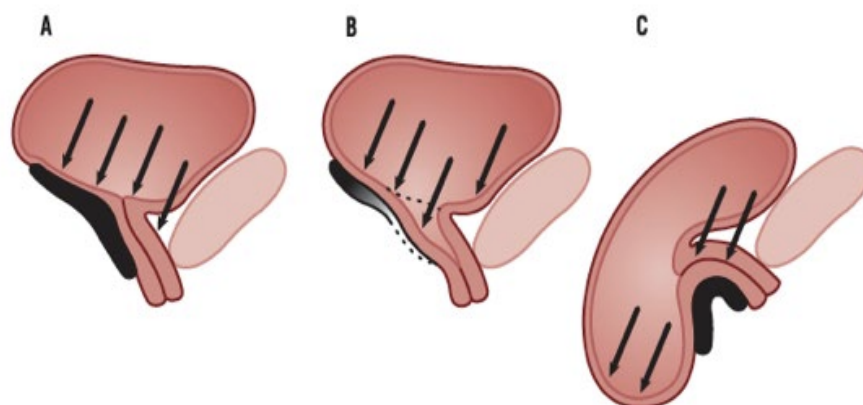


Εικόνα 14 a,b,c: PUL:pubourethral ligament, PCM: anterior portion of pubococcygeus muscle, USL: uterosacral ligament, LP: levator plate, LMA: longitudinal muscle of the anus, Bv: attachment of bladder base to vagina

Η θεωρία της αιώρας

Η δεύτερη θεωρία 'θεωρία της αιώρας' περιγράφηκε το 1994 από τον DeLancey.(28) Αυτή η θεωρία υποστηρίζει ότι η ουρήθρα και ο αυχένας της ουροδόχου κύστης στηρίζονται από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα και από την

ενδοπυελική περιτονία που είναι προσκολλημένη στον ανελκτήρα του πρωκτού και στο τενόντιο τόξο του ανελκτήρα του πρωκτού. Δυσλειτουργία αυτής της στήριξης προκαλεί πτώση του αυχένα της κύστης και της ουρήθρας με αποτέλεσμα την ανεπαρκή σύγκλειση της ουρήθρας σε καταστάσεις αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης.



Εικόνα 16: Hypotheses concerning effect of abdominal pressure on urethra and pelvic floor depending on stability of the supportive layer. A. Abdominal pressure (arrows) forces urethra against stable supportive layer (black) and compresses urethra closed. B. Unstable supportive layer (shaded) is ineffective in providing resistant backstop against which urethra can be compressed. C. Despite low, extra-abdominal position of urethra and presence of cystourethrocele, supportive layer is firm and provides adequate backstop against which urethra may be compressed closed. (Adapted from DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis)

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός της ακράτειας ούρων από προσπάθεια, έχει ένα ευρύ φάσμα και εξαρτάται από το τι ορίζουμε ως ακράτεια.

Σε μελέτες ερωτηματολογίων, η πλειοψηφία των ενήλικων γυναικών αναφέρουν απώλεια σταγόνων ούρων περιστασιακά κατά την άσκηση. Μέχρι και 50% των άτοκων νεαρών γυναικών αναφέρουν περιστασιακή απώλεια σταγόνων ούρων κατά το βήχα φτέρνισμα ή στην άσκηση.(31)

Ο επιπολασμός αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Σε επιδημιολογική μελέτη ομάδας 27,936 γυναικών άνω των 20 ετών, αποδείχτηκε ότι 25% των γυναικών πάσχουν από ακράτεια ούρων και περίπου 7% έχουν σοβαρά

συμπτώματα που επηρεάζουν τη ζωή τους. Το 50% των γυναικών με ακράτεια έχει ακράτεια τύπου προσπάθειας, το 11% επείγουσα ακράτεια και το 36% μικτού τύπου ακράτεια.(32)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Όπως έχει προαναφερθεί, υπάρχει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων ακράτειας από προσπάθεια και ο μηχανισμός της εγκράτειας είναι πολυπαραγοντικός.

Προδιαθεσικοί παράγοντες όπως η φυλή, η οικογενειακή προδιάθεση, ανατομικές ανωμαλίες και νευρολογικές ανωμαλίες (βλάβες του εγκέφαλου, νωτιαίου μυελού και περιφερικού νευρικού συστήματος) παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση ακράτειας από προσπάθεια.

Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου είναι η εγκυμοσύνη, ο τοκετός, η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση και το τραύμα από χειρουργείο ή από ακτινοθεραπεία.(26)(33)(34)(35)

Εγκυμοσύνη και τοκετός

Όπως έδειξε μεγάλη προοπτική μελέτη, το 32% των πρωτοτόκων γυναικών ανέπτυξαν ακράτεια από προσπάθεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και στο 3% παρέμειναν τα συμπτώματα μετά από ένα χρόνο από τον τοκετό. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι από αυτή την ομάδα γυναικών το 19% ανέφερε συμπτώματα ακράτειας από προσπάθειά πέντε χρόνια μετά τον τοκετό.(36)

Πολλές αλλαγές συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του τοκετού που οδηγούν στην ακράτεια από προσπάθεια. Η βασική αλλαγή είναι ότι η δύναμη του ανελκτήρα του πρωκτού μειώνεται. Το 20% των γυναικών παρουσιάζουν ελλείμματα στον ανελκτήρα του πρωκτού σε απεικονιστικές εξετάσεις μετά τον τοκετό. Επίσης υπάρχει κάθοδος του αυχένα της ουροδόχου κύστης και οι μύες της πυέλου υπόκεινται μερική απονεύρωση.(33)

Αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση

Ο χρόνιος βήχας, η παχυσαρκία, η δυσκοιλιότητα, και η εντατική φυσική άσκηση προκαλούν αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση η οποία έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με την ανάπτυξη ακράτειας από προσπάθεια.(23)(26)

Τραύμα από χειρουργείο ή ακτινοθεραπεία

Χειρουργεία της πυέλου μπορεί να προκαλέσουν απώλεια στήριξης του Κόλπου και της ουρήθρας και βλάβη των νεύρων. Επίσης με την ακτινοθεραπεία η ουρήθρα μπορεί να χάσει την ελαστικότητα της που προκαλεί αδυναμία στη σύγκλιση της.(26)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΚΡΑΤΕΙΑΣ ΑΠΟ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ

Οι πρωταρχικοί στόχοι κατά τη διερεύνηση των γυναικών με ακράτεια είναι η κλινική διάγνωση της ακράτειας από προσπάθεια έναντι των άλλων μορφών ακράτειας, ο προσδιορισμός των παραγόντων που έχουν προδιαθέσει στην ακράτεια, η εκτίμηση του πυελικού εδάφους και συνοδών νόσων όπως πρόπτωση πυελικών οργάνων και ακράτεια κοπράνων, ο προσδιορισμός της σοβαρότητας των συμπτωμάτων και η επίδραση της ακράτειας στην ποιότητα ζωής της ασθενούς.

Η βασική διερεύνηση γίνεται με το ιστορικό και την φυσική εξέταση της ασθενούς. Το ημερολόγιο της ούρησης και απλές εξετάσεις όπως ο υπολογισμός του υπολείμματος ούρων στην ουροδόχο κύστη μετά την ούρηση και η εξέταση της γυναίκας κατά τη διάρκεια βήχα (δοκιμασία βήχα) βοηθάνε στο να τεθεί η διάγνωση.

Σε περιπτώσεις δυσκολίας στον προσδιορισμό του τύπου της ακράτειας (όπως μεγάλες αποκλίσεις μεταξύ του ιστορικού και του ημερολογίου ούρησης), καθώς επίσης σε περιπτώσεις με μεγάλο υπόλειμμα ούρων, σε συνυπάρχουσες νευρολογικές νόσους, και σε περιπτώσεις αποτυχημένων προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων για τη θεραπεία της ακράτειας, γίνεται περαιτέρω διερεύνηση με ουροδυναμικό έλεγχο.(30)(26)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΚΡΑΤΕΙΑΣ ΑΠΟ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ

Οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της ακράτειας από προσπάθεια αποτελούνται από συντηρητική, φαρμακευτική και χειρουργική αντιμετώπιση. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας εξαρτάται από τους παράγοντες κινδύνου της γυναίκας, από το βαθμό σοβαρότητας της ακράτειας και από τις προσδοκίες του αποτελέσματος της θεραπείας.

Η συντηρητική αντιμετώπιση περιλαμβάνει αλλαγές τρόπου ζωής με μείωση της κοιλιακής πίεσης (όπως απώλεια βάρους, θεραπεία χρόνιου βήχα, θεραπεία δυσκοιλιότητας και αποφυγή έντονων ασκήσεων) καθώς επίσης ρύθμιση της δίαιτας (όπως αποφυγή κατανάλωσης καφεΐνης, ανθρακούχων ποτών και υπερβολικής πρόσληψης υγρών). Επίσης σε πληθυσμιακές μελέτες ερωτηματολογίων που αξιολογούν την ποιότητα ζωής των γυναικών με ακράτεια από προσπάθεια, η ενδυνάμωση του πυελικού εδάφους έχει καλά αποτελέσματα.(37)

Όσον αφορά στη φαρμακευτική θεραπεία, οι α-αδρενεργικοί αγωνιστές, τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν χρησιμοποιούνται ευρέως λόγω της μειωμένης αποτελεσματικότητάς τους.(38)

Η Δουλοξετίνη, είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης, ο οποίος προάγει τη χαλάρωση της ουροδόχου κύστης και την αύξηση της αντίστασης της ουρήθρας. Σε μεγάλες πληθυσμιακές πολυκεντρικές μελέτες η δουλοξετίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επεισόδια ακράτειας ούρων κατά 50%, αλλά μέχρι και το 22% των ασθενών διακόπτουν τη θεραπεία λόγω παρενεργειών με κυριότερη τη ναυτία.(39)

Διάφορες χειρουργικές τεχνικές χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ακράτειας ούρων από προσπάθεια. Μεταξύ αυτών, η κόλποανάρτηση κατά Burch, οι ταινίες ελεύθερης τάσης με αυτόλογο ή με συνθετικό μόσχευμα, οι τεχνητοί σφιγκτήρες και οι ενέσιμοι διογκωτικοί παράγοντες είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες χειρουργικές τεχνικές.(40)(41)

Οι ταινίες ελεύθερης τάσης αντιπροσωπεύουν την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη χειρουργική τεχνική με μακρόχρονη αποτελεσματικότητα που φτάνει το 90%. Ενώ είναι πολύ καλά ανεκτή επέμβαση και θεωρείται

ασφαλής τεχνική, ενέχει διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές. Διεγχειρητικές επιπλοκές όπως η αιμορραγία, ο τραυματισμός της ουροδόχου κύστης και των ουρητήρων καθώς επίσης και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως ο πόνος, η δυσκολία ούρησης, η διάβρωση του κόλπου από το μόσχευμα και η μόλυνση είναι οι πιο συχνά παρατηρούμενες.(8)

Οι ενέσιμοι διογκωτικοί παράγοντες είναι λιγότερο επεμβατικές τεχνικές όμως με αποτελεσματικότητα που αγγίζει το 53%.(42)

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, μελετήσαμε την επίδραση του PRP, σε περιπτώσεις πλήρους διατομής των ηβο-ουρηθρικών συνδέσμων σε επίμυες, ως δυνητική θεραπεία της ακράτειας των ούρων από προσπάθεια.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, με βάση την ολοκληρωτική θεωρία (integral theory) οι ηβο-ουρηθρικοί σύνδεσμοι είναι το πιο σημαντικό ανατομικό τμήμα που όταν τραυματίζεται, εκδηλώνεται ακράτεια από προσπάθεια.(6)

Μελέτες έχουν αποδείξει, ότι μετά από βλάβη του ηβο-ουρηθρικού συνδέσμου, (rubo-urethral ligament PUL), προκαλείται ακράτεια ούρων σε επίμυες.(43) Το 2009, ο J. Keffer και οι συνεργάτες του, χρησιμοποιώντας ομάδες των επτά θηλυκών Sprague-Dawley επίμυων, (220-280 gm), διαπίστωσαν ότι στην ομάδα επίμυων με διατομή του PUL, 28 ημέρες μετά από την επέμβαση, η πίεση διαφυγής ούρων, "leak point pressure" (LPP), μειώνεται σημαντικά (15.75 ± 6.46 cm H₂O), συγκριτικά με την ομάδα των επίμυων που χειρουργήθηκαν αλλά δεν έγινε διατομή του συνδέσμου (42.56 ± 11.58 , $p < 0.001$). Στην μια ομάδα επτά επίμυων έγινε διατομή του PUL ενώ στην άλλη αποκαλύφθηκε ο σύνδεσμος και αφέθηκε ανέπαφος. Ιστολογική μελέτη της υπερηβικής περιοχής (en bloc), επιβεβαίωσε την απουσία και παρουσία του ηβο-ουρηθρικού συνδέσμου στις αντίστοιχες ομάδες μετά την καταγραφή των πιέσεων.(43)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το PRP (Platelet-rich plasma) χρησιμοποιείται ευρέως για την αναδόμηση των συνδέσμων στη σύγχρονη ιατρική. Οι συγκολλητικές, επουλωτικές, αιμοστατικές και αναγεννητικές δυνατότητες του PRP μπορεί να έχουν αποτέλεσμα στη θεραπεία της ακράτειας ούρων από προσπάθεια με την αναδόμηση της στήριξης της ουρήθρας και του αυχένα της ουροδόχου κύστης στην ηβική σύμφυση.

Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής, είναι η μελέτη της επίδρασης του PRP στη θεραπεία της ακράτειας ούρων σε περιπτώσεις πλήρους διατομής του ηβο-ουρηθρικού συνδέσμου σε επίμυες.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ζωικά Πρότυπα

Είκοσι θηλυκοί επίμυες τύπου Wistar (ηλικίας 12 εβδομάδων) από τον ίδιο εκτροφέα (Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Τμήμα Ζωικών Προτύπων Βιοϊατρικής Έρευνας), χρησιμοποιήθηκαν για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης. Τα ζώα είχαν τα ίδια χαρακτηριστικά (όπως ηλικία και βάρος) και είχαν μεγαλώσει κάτω από τις ίδιες περιβαλλοντικές συνθήκες. Παραδόθηκαν σε κυτία με φίλτρο και για περίοδο δύο εβδομάδων παρέμειναν στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Σ. Χρηστέας» με στόχο την προσαρμογή τους, χωρίς να χρησιμοποιηθούν για την εκπόνηση κάποιας άλλης μελέτης. Οι πειραματικές διαδικασίες διενεργήθηκαν σύμφωνα με την ελληνική νομοθεσία (Προεδρικό Διάταγμα 160/1991 εναρμονισμένο με την ευρωπαϊκή οδηγία 86/609 και Νόμος 2015/1992 και σε συμφωνία με την ευρωπαϊκή συνθήκη για την προστασία των σπονδυλωτών ζώων για πειραματικούς και λοιπούς επιστημονικούς σκοπούς 123/1986).

Στον οίκο των ζωικών προτύπων επικρατούσαν οι ακόλουθες συνθήκες: ελεγχόμενη θερμοκρασία 20 ± 1 °C και ελεγχόμενη σχετική υγρασία $55 \pm 5\%$. Στα ζώα χορηγήθηκε ελεύθερα τροφή (ELVIZ 510 food pellets) κατά βούληση και υπήρχε ελεύθερη πρόσβαση σε νερό.

Πειραματικές ομάδες:

Συνολικά είκοσι θηλυκοί άτοκοι επίμυες τύπου Wistar, χρησιμοποιήθηκαν για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης. Έγινε κατανομή των ζώων σε δύο ομάδες. Η τυχαιοποίηση έγινε με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή (computer generated randomization).

Σε όλους τους επίμυες έγινε διατομή των ηβο-ουρηθρικών συνδέσμων. Στην πρώτη ομάδα (ομάδα ελέγχου, 10 επίμυες) δεν έγινε παρέμβαση μετά τη διατομή ενώ στην δεύτερη ομάδα (ομάδα μελέτης, 10 επίμυες) έγινε έγχυση PRP με πιπέτα αμέσως μετά την διατομή του συνδέσμου (πρώτη φάση μελέτης) καθώς επίσης ακολούθησε μια δεύτερη έγχυση PRP ένα μήνα μετά την πρώτη (δεύτερη φάση μελέτης). Με βάση τη διαδικασία επούλωσης των τραυμάτων η φάση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και του στρώματος είναι η πιο σημαντική φάση για την επούλωση και διαρκεί από 48 ώρες έως

και 6 εβδομάδες από τον τραυματισμό. Έχει αποδειχτεί ότι το PRP επιταχύνει την επούλωση και για αυτό η δεύτερη φάση των πειραμάτων, πραγματοποιήθηκε στις τέσσερις εβδομάδες.(44)

Η πίεση διαφυγής ούρων μετρήθηκε τέσσερις φορές συνολικά και στις δύο ομάδες. Αρχικά πριν την διατομή του ηβο-ουρηθρικού συνδέσμου, και ακολούθως αμέσως μετά την διατομή του συνδέσμου, στον ένα μήνα (δεύτερη φάση πειραμάτων) και στους δύο μήνες (τρίτη φάση πειραμάτων). Σε κάθε φάση η πίεση διαφυγής ούρων μετρήθηκε πέντε φορές και υπολογίσθηκε η μέση τιμή των μετρήσεων για να επιβεβαιωθεί η επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων.

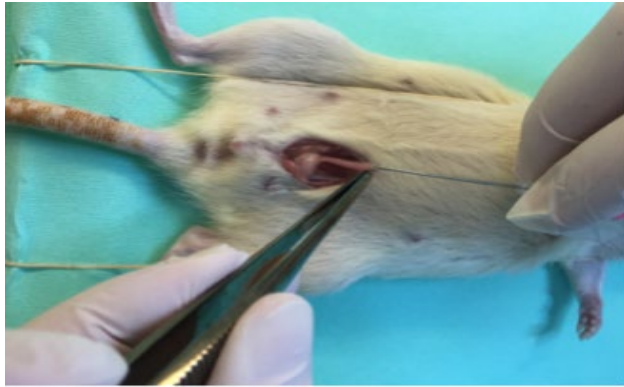
Περιγραφή χειρουργικών τεχνικών

Οι επίμυες αναισθητοποιήθηκαν με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση υδροχλωρικής κεταμίνης και ξυλαζίνης (ketamine hydrochloride 70 mg/kg and xylazine 6 mg/kg).(45)

Η χειρουργική τεχνική που χρησιμοποιήθηκε είναι μια παραλλαγή της τεχνικής που περιγράφηκε από τους Keffer et al(43) και Malmgren et al(46).

Καθετηριασμός ουροδόχου κύστης

Υπό άσηπτες συνθήκες, και με μέση κάθετο τομή περίπου 1cm, πραγματοποιήθηκε είσοδος στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Ακολούθως, η ουροδόχος κύστη εμφανίζεται και με τη χρήση ατραυματικής λαβίδας γίνεται καθετηριασμός στο θόλο της κύστης με καθετήρα μεγέθους 20G με αιχμηρή βελόνα ως οδηγό. Μετά από τη μέτρηση της πίεσης διαφυγής ούρων ο καθετήρας αφαιρείται και γίνεται κλείσιμο των κοιλιακών τοιχωμάτων με απορροφήσιμο ράμμα (5-0 Vicryl Ethicon) και του δέρματος με ράμμα (3-0 Vicryl). Και στις δύο ομάδες χρησιμοποιήθηκε η ίδια τεχνική για τον καθετηριασμό της ουροδόχου κύστης με σκοπό τη μέτρηση του LPP.

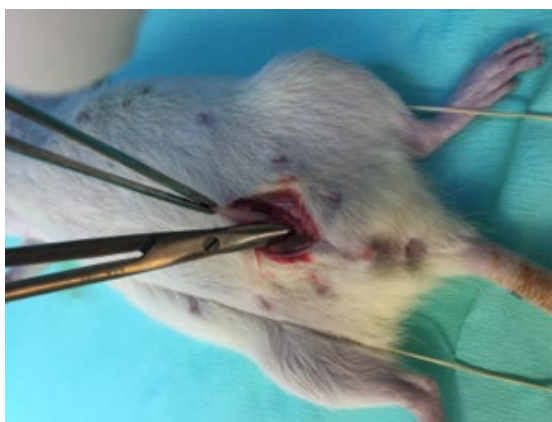


Φωτογραφία 1: The bladder is held with a pair of atraumatic forceps, whilst the catheter was inserted through the bladder dome using a sharp needle as a guide

Μέθοδος διατομής συνδέσμου και έγχυσης του PRP

Με προσεκτικούς χειρισμούς και με έλξη προς τα πίσω της ουροδόχου κύστεως με atraumaticκή λαβίδα, αποκαλύφθηκε η ουρήθρα. Ο ηβο-ουρηθρικός σύνδεσμος εμφανίζεται μεταξύ της ουρήθρας και του οπισθίου τοιχώματος της ηβικής σύμφυσης. Ακολούθησε διατομή του συνδέσμου.

Το PRP εγχύθηκε στην περιοχή οπισθίως της ηβικής σύμφυσης, αρχικά μετά την διατομή του PUL και τη μέτρηση του LPP κατά την πρώτη φάση των πειραμάτων, και ακολούθως η ίδια τεχνική χρησιμοποιήθηκε στην δεύτερη φάση των πειραμάτων (στον ένα μήνα).



Φωτογραφία 2: Transection of the pubourethral ligament. The bladder is held with a pair of atraumatic forceps and gentle traction was applied superiorly and posteriorly, whilst the PUL was transected suprapubically

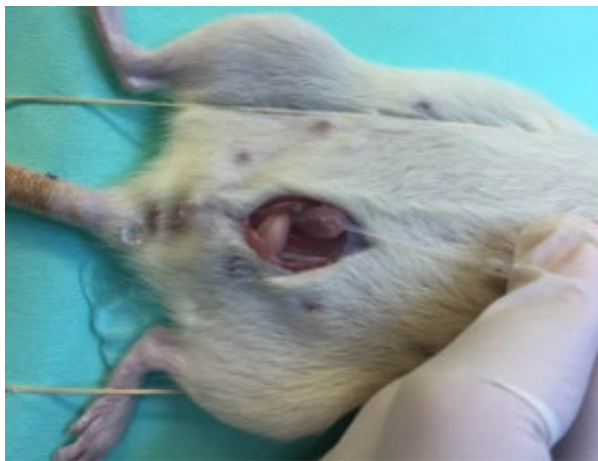
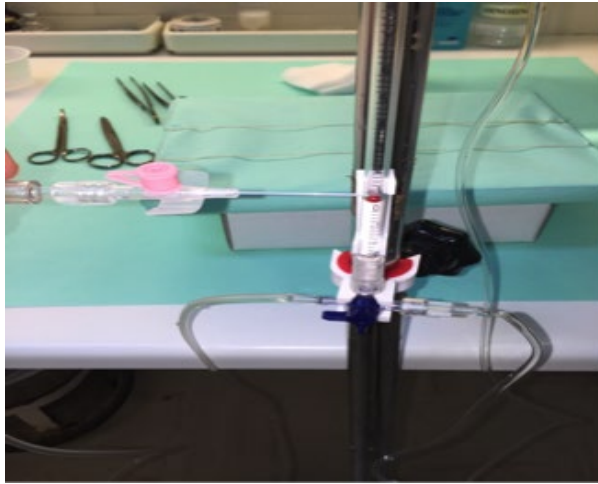
Μέτρηση LPP

Η πίεση διαφυγής ούρων μετρήθηκε με μανόμετρο νερού. Τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μια φιάλη φυσιολογικού ορού (N/S 0.9%), συσκευές έγχυσης του όρου, μια στρόφιγγα τριών κατευθύνσεων, ταινία μέτρησης της πίεσης, ένας ορθοστάτης και αλφάδι για την τοποθέτηση του σημείου μηδέν (πίεση 0 cm H₂O).

Η φιάλη του φυσιολογικού ορού τοποθετείται στον ορθοστάτη και με τις συσκευές έγχυσης του ορού και τη στρόφιγγα τριών κατευθύνσεων ο φυσιολογικός ορός επικοινωνεί με την ουροδόχο κύστη και το μανόμετρο, εφόσον η στρόφιγγα είναι ανοιχτή προς όλες τις κατευθύνσεις.

Η γραμμή έγχυσης συνδέεται με τον καθετήρα 20G που είναι τοποθετημένος στην ουροδόχο κύστη του επίμου και η ουροδόχος κύστη τοποθετείται με αλφάδι στο επίπεδο 0 της ταινίας μέτρησης της πίεσης.

Αρχικά η συσκευή έγχυσης του μανόμετρου είναι άδεια (χωρίς φυσιολογικό ορό) ενώ η συσκευή έγχυσης που ενώνει την φιάλη του φυσιολογικού ορού με τον καθετήρα της ουροδόχου κύστης είναι γεμάτη με φυσιολογικό ορό και χωρίς φυσαλίδες αέρα. Ακολουθεί το άνοιγμα της στρόφιγγας τριών κατευθύνσεων (όλες οι γραμμές ανοικτές) έτσι ώστε να επικοινωνεί η φιάλη του φυσιολογικού ορού με την ουροδόχο κύστη και με ρυθμό έγχυσης του ορού 1 ml σε 3 λεπτά, επιτρέποντας στο μανόμετρο να γεμίσει με νερό και την ουροδόχο κύστη να πληρωθεί. Καθώς αυξάνεται η πίεση στο μανόμετρο, αυξάνεται και η ενδοκυστική πίεση συνεχώς, και στο σημείο όπου παρατηρείται σταγόνα φυσιολογικού ορού να βγαίνει από την ουρήθρα γίνεται η καταγραφή της πίεσης του μανόμετρου, και σταματάει η διαδικασία μέτρησης (κλείσιμο της ροής του φυσιολογικού ορού). Αυτή είναι η ελάχιστη πίεση στην οποία γίνεται διαφυγή ούρων, και καταμετράται σε εκατοστά νερού (cmH₂O). Δεν εφαρμόζεται εξωτερική πίεση στην ουροδόχο κύστη.



Φωτογραφία 3, 4, 5: Water manometer. The bladder is at the level of the manometer and the relative hydrostatic pressure was zero cmH₂O. The red ball of the manometer represents the intravesical pressure

Παρασκευή PRP

Η βασική αρχή παρασκευής του PRP βασίζεται στη διαφορική φυγοκέντρωση του αυτόλογου αίματος. Πρόκειται για την κλασική μέθοδο φυγοκέντρωσης, όπου ο διαχωρισμός των κυτταρικών στοιχείων βασίζεται στο μέγεθος και την πυκνότητά τους. Η φυγοκέντρωση οδηγεί στον σχηματισμό ενός ιζήματος με το υπερκείμενό του, όπου τα μικρότερα σωματίδια αιωρούνται στο υπερκείμενο. Η πρώτη φυγοκέντρωση γίνεται για να διαχωριστούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια από το ολικό αίμα και ακολουθεί μια δεύτερη φυγοκέντρωση κατά την οποία λαμβάνεται εναιώρημα αιμοπεταλίων σε μικρό όγκο πλάσματος.

Η τεχνική παρασκευής του PRP που εφαρμόστηκε στην παρούσα μελέτη, ήταν η τεχνική που περιγράφηκε στα άρθρα των MR Messori και του MK Shirvan και των συνεργατών τους.(45)(21)

Ο μέγιστος δυνατός όγκος αίματος που μπορεί να ληφθεί από κάθε επίμυ χωρίς αναπλήρωση υγρών είναι 1.3ml για κάθε αιμοληψία,(47) οπότε 1.2ml αίματος ελήφθησαν με παρακέντηση των αγγείων του οφθαλμικού κόγχου. Το αίμα συλλέχτηκε σε σωληνάριο αιμοληψίας από σιλικόνη (5ml) που περιείχε 0.13ml κιτρικού νατρίου ως αντιπηκτικό, σε συγκέντρωση 10%.

Η πρώτη φυγοκέντρωση του αυτόλογου δείγματος πραγματοποιήθηκε στις 160 στροφές (G) για 20 λεπτά και σε θερμοκρασία δωματίου 22 °C. Με την πρώτη φυγοκέντρωση ξεχωρίζουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια από το ολικό αίμα. Το ολικό αίμα με την φυγοκέντρωση διαχωρίζεται σε τρεις στοιβάδες, την άνω στοιβάδα η οποία περιέχει αιμοπετάλια και λευκά αιμοσφαίρια, μια λεπτή ενδιάμεση στοιβάδα (η οποία είναι γνωστή ως buffy coat) και είναι πλούσια σε λευκά αιμοσφαίρια και την κάτω στοιβάδα που είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Δύο στιβάδες είναι ορατές μετά την φυγοκέντρωση* η κατώ, κόκκινη, και η ανώ, κίτρινη. Στα σωληνάκια σιλικόνης τοποθετήθηκε ένα σημείο στο 1mm κάτω από την ορατή γραμμή διαχωρισμού των δύο στοιβάδων, και όλο το περιεχόμενο πάνω από αυτό το σημείο, συλλέχθηκε με πιπέτα και μεταφέρθηκε σε διαφορετικό σωληνάριο σιλικόνης 5ml που ήταν σημαδεμένο με γραμμή η οποία αντιπροσώπευε τα 0.13 ml από τον πυθμένα του σωληναρίου.

Μια δεύτερη φυγοκέντρωση πραγματοποιήθηκε σε αυτό το δείγμα στις 400

στροφές (G) για 15 λεπτά, με αποτέλεσμα να δημιουργηθούν δύο κλάσματα, ένα πάνω από τη γραμμή που αντιπροσωπεύει πλάσμα πτωχό σε αιμοπετάλια (platelet poor plasma PPP) κι ένα δεύτερο κάτω από τη γραμμή που αντιπροσωπεύει πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP). Το PPP κλάσμα αφαιρέθηκε με πιπέτα και το εναπομείναν κλάσμα διατηρήθηκε στο σωληνάριο σιλικόνης και τελικά ενεργοποιήθηκε με 0.07 ml διαλύματος χλωριούχου ασβεστίου σε συγκέντρωση 10% αμέσως πριν από την εναπόθεσή του στον τραυματισμένο ηβο-ουρηθρικό σύνδεσμο. Σε κάθε επίμυ χρησιμοποιήθηκε αυτόλογο PRP. Μετά την αιμοληψία παρασκευάστηκε το PRP, ενώ ο επίμυς ήτανε στο χειρουργείο για τον καθετηριασμό της ουροδόχου κύστης.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

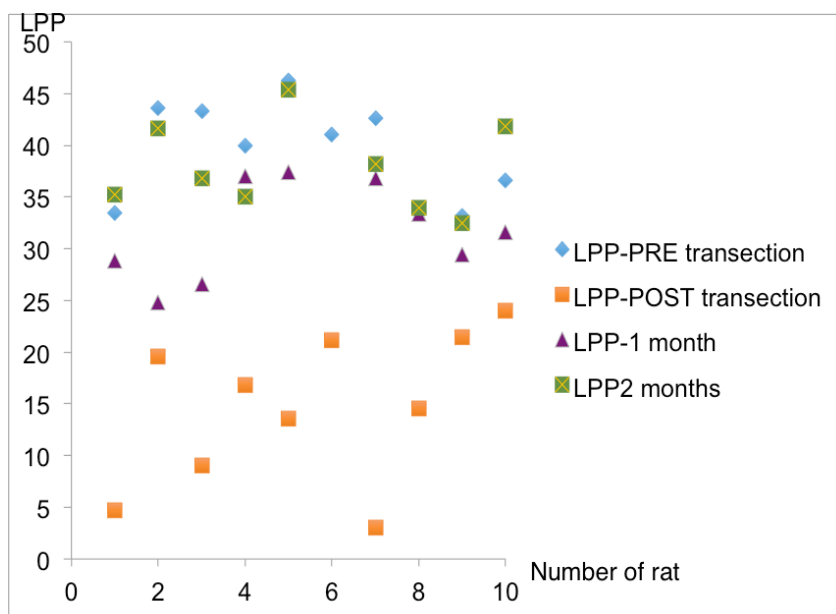
Η στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς των διάμεσων τιμών μεταξύ των ομάδων υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test λόγω της μη κανονικής κατανομής των τιμών. Οι διαφορές θεωρήθηκαν σημαντικές στο $p < 0.05$. Το SPSS “statistical package” χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη (IBM Corp. Released 2013 Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) Επειδή δεν υπάρχουν προηγούμενες μελέτες σε αυτό τον τομέα δεν πραγματοποιήσαμε υπολογισμό για τον αριθμό των δειγμάτων και ο αριθμός των ζώων που επιλέξαμε βασίστηκε στην προηγούμενη μελέτη του Kefer et al.(43)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

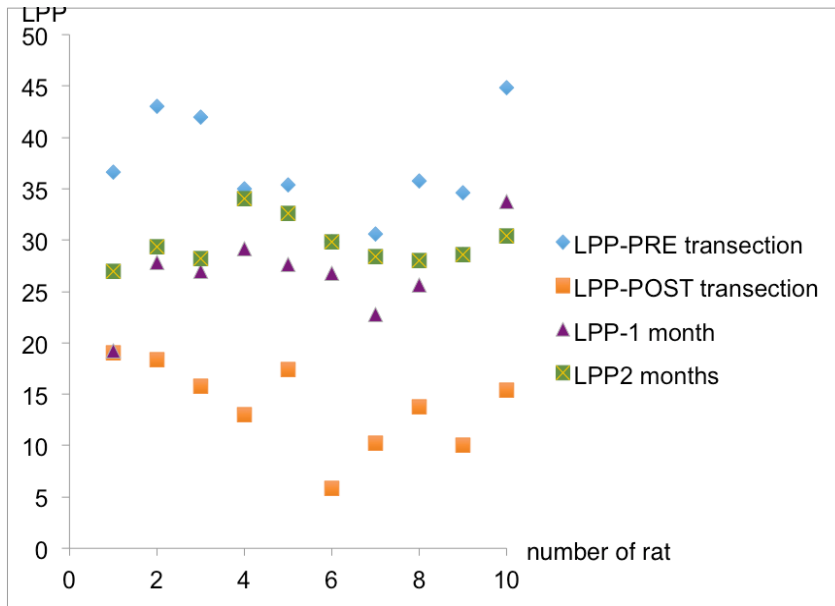
Συνολικά είκοσι θηλυκοί άτοκοι επίμυες τύπου Wistar, χρησιμοποιήθηκαν για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης και έγινε τυχαιοποίηση και κατανομή των ζώων σε δύο ομάδες. Ένας επίμυς από την ομάδα του PRP πέθανε 20 λεπτά μετά την επέμβαση. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας βασίζονται στην ανάλυση των δεδομένων από τα υπόλοιπα 19 ζώα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές πριν από την διατομή του PUL και αμέσως μετά την επέμβαση στις δύο ομάδες, με ενδιάμεσες τιμές LPPs πριν τη διατομή του PUL (prePUL transection) 35.6 (29.8-44.8) cmH₂O για την ομάδα ελέγχου και 40.5 (33.2-46.3) cmH₂O για την ομάδα του PRP ($p=0.353$) και 14.6 (5.8-19.0) cmH₂O

και 15.7 (3.0-24.0) cmH₂O (p=0.631) μετά τη διατομή του PUL (postPUL transection) αντίστοιχα.

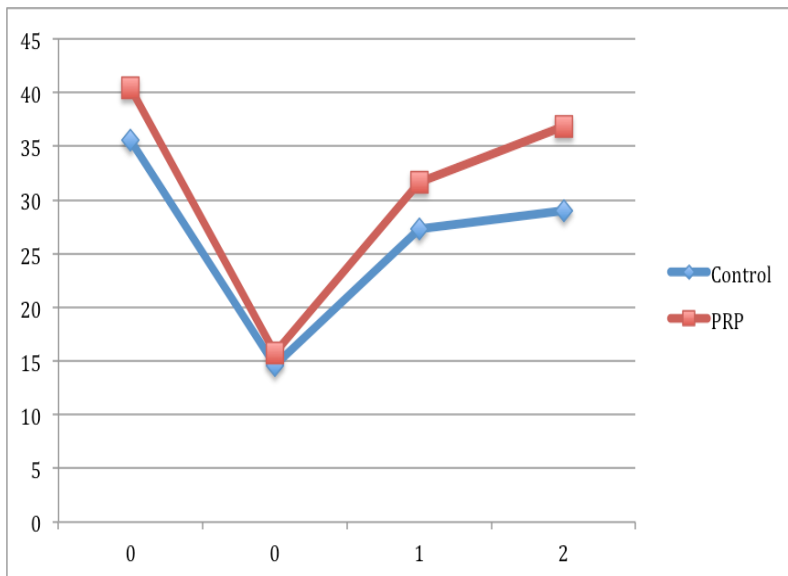
Στην παρακολούθηση του ενός μήνα οι τιμές LPP των ζώων που είχε εγχυθεί PRP ήτανε σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με αυτό της ομάδας ελέγχου 27.3(19.2-33.8) cmH₂O vs 31.6(24.8-37.4) cmH₂O (p=.043). Οι παρατηρούμενες διαφορές στις τιμές του LPPs ήτανε ακόμα σημαντικά υψηλότερες για την ομάδα έγχυσης PRP στην παρακολούθηση των δύο μηνών 29.0 (27.0-34.0) cmH₂O vs. 36.8 (32.5-45.4) cmH₂O (p<.001).



Γράφημα 1: Figure 6: PRP group results. This chart presents the mean LPPs in cmH₂O for each rat in the 4 different sets of measurements. Initially before the PUL transection and following the PUL transection and later at one and two months follow up



Γράφημα 2: Control group results. This chart presents the mean LPPs in cmH₂O for each rat in the 4 different sets of measurements. Initially before the PUL transection and following the PUL transection, and later at one and two months follow up



Γράφημα 3: Median LPPs for each group over time at 0 before the PUL transection, at 0 post PUL transection and at 1 and 2 months

<i>Leak point pressure among groups</i>			
	<i>Control</i>	<i>PRP</i>	<i>p-value</i>
LPP-pre	35.6 (29.8-44.8)	40.5 (33.2-46.3)	.353
LPP-post	14.6 (5.8-19.0)	15.7 (3.0-24.0)	.631
LPP-1 month	27.3 (19.2-33.8)	31.6 (24.8-37.4)	.043
LPP-2 months	29.0 (27.0-34.0)	36.8 (32.5-45.4)	<.001

Πίνακας 1: Results. Median pressures in cmH2O

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι το PRP ίσως μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της LPP συμβάλλοντας στην αναδόμηση του PUL. Οι αυξητικοί παράγοντες που βρίσκονται στο PRP, παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της επούλωσης του τραύματος και της αναδόμησης των συνδέσμων. Μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του PRP στην αναδόμηση συνδέσμων και τενόντων, και έχουν αποδείξει ότι αυξάνεται η συγκέντρωση των μεσεγχυματικών στελεχιαίων κυττάρων στην περιοχή εφαρμογής του PRP, με αποτέλεσμα την αύξηση της εναπόθεσης ινών κολλαγόνου.(48)

Προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει, ότι διατομή του PUL προκαλεί ακράτεια ούρων απο προσπάθεια.(43)(49)(50)

Επίσης έχει αποδειχθεί ότι το LPP θυλικών αρουραίων με ανέπαφο PUL είναι σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με αυτό των αρουραίων με διατομή του PUL (16.3 +/- 2.74 vs. 36.6 +/- 8.39 cmH2O $p < 0.00001$). (43)

Το πιο σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι η τοπική εφαρμογή του PRP σε επίμυες με διατομή του PUL, οδηγεί σε σημαντικά αυξημένες μετρήσεις του LPP σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ειδικά στην παρακολούθηση των δύο μηνών.

Η παρούσα μελέτη αξιολογεί για πρώτη φορά την εφαρμογή του PRP σε περίπτωση διατομής του ηβο-ουρηθρικού συνδέσμου σε ζωικό πρότυπο. Τα πειράματα διενεργήθηκαν σε επαναλαμβανόμενες συνθήκες υψηλής ακρίβειας. Οι μετρήσεις του LPP για κάθε επίμυ διενεργήθηκαν υπό τις ίδιες συνθήκες και με την ίδια τεχνική μέτρησης με τον ίδιο παρατηρητή και τα ίδια εξαρτήματα (ίδιο μανόμετρο και ίδιοι καθετήρες), στο ίδιο εργαστήριο και η

επανάληψη των μετρήσεων έγινε στο μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα. Σε κάθε περίπτωση το LPP μετρήθηκε πέντε φορές και η μέση τιμή των μετρήσεων υπολογίστηκε έτσι ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή ακρίβεια. Όσον αφορά στους περιορισμούς της μελέτης, η διατομή του PUL δεν είναι μια φυσιολογική αντιπροσώπευση κλινικής κατάστασης τραύματος του PUL κατά τη διάρκεια του τοκετού. Επίσης σε ένα κλινικό σενάριο ο τύπος της αναισθησίας μπορεί να επηρεάσει τον τόνο του σφιγκτήρα της ουρήθρας και τα αποτελέσματα μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν αυτά των μη αναισθητοποιημένων επίμυων. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι το ότι κατά τη διάρκεια της μέτρησης του LPP, η συνεχής ροή του φυσιολογικού ορού που χρησιμοποιήθηκε είχε ως αποτέλεσμα την συνεχιζόμενη αύξηση της ενδοκυστικής πίεσης και ήταν αδύνατο να παρατηρηθεί εάν υπάρχει σύσπαση του εξωστήρα μύος της κύστης. Επιπλέον, δε χρησιμοποιήθηκε καθετήρας με ανοιγόμενο άκρο και μικρή διαφυγή υγρού μπορεί να έχει συμβεί από το σημείο που καθετήρας είχε εισέλθει στην κύστη. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε διαφυγή ούρων μακροσκοπικά. Ένας ακόμα περιορισμός είναι ότι επειδή έγινε δεύτερη εφαρμογή PRP, δεν μπορεί να αξιολογηθεί εάν τα αποτελέσματα της παρατήρησης των δύο μηνών αντιπροσωπεύουν τη δράση της πρώτης εφαρμογής του PRP, ή εάν έχει συμβάλει και η δεύτερη εφαρμογή PRP. Τέλος, η ποσότητα του PRP που εφαρμόστηκε ήταν αυθαίρετη, με βάση τη μέγιστη δυνατή ποσότητα αίματος που μπορούσε να ληφθεί από κάθε επίμυ (1.2ml αυτόλογου αίματος) καθώς επίσης δεν έχουμε αξιολογήσει την επίδραση του PRP σε μια ομάδα αρουραίων με ανέπαφο PUL, ούτε και είχαμε μια ομάδα μελέτης με αρουραίους με ανέπαφο PUL έτσι ώστε να καταμετρήσουμε τη διάφορα της LPP κατά την πάροδο του χρόνου. Παρά το ότι η παρούσα μελέτη έχει περιορισμούς, πιστεύουμε ότι έχει συνεισφέρει ουσιαστικά στην έρευνα για τη θεραπεία της ακράτειας των ούρων από προσπάθεια παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα των PRP.

Στην παρούσα μελέτη, η θεραπεία με PRP ξεκίνησε αμέσως μετά το τραύμα του PUL. Περαιτέρω ερευνητικές μελέτες πρέπει να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του PRP στη θεραπεία της γυναικείας ακράτειας από προσπάθεια, σε πειραματικό αλλά και κλινικό επίπεδο έτσι ώστε να αξιολογηθεί και η αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας στον

άνθρωπο.

Επίσης μέχρι στιγμής δεν είναι σαφές και δεν υπάρχει απόδειξη για το εάν επαναλαμβανόμενες δόσεις PRP είναι αποτελεσματικές καθώς επίσης και για τον ακριβή χρονό επανάληψης. Ο αναφερόμενος αριθμός και η συχνότητα εφαρμογής των PRP ποικίλει σημαντικά μεταξύ των μελετών. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται μελέτες με αποτελέσματα μετά από μια εφαρμογή PRP, ή μετά από επανάληψη της εφαρμογής στις 6 εβδομάδες. Ακόμα αναφέρονται και μελέτες με πολλαπλές εφαρμογές PRP κάθε δεύτερη μέρα μέχρι την πλήρη αποκατάσταση της βλάβης.(51)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο τραυματισμός του ηβο-ουρηθρικού συνδέσμου, συνδέεται με την παθοφυσιολογία της γυναικείας ακράτειας ούρων από προσπάθεια. Η αποκατάσταση της ανατομίας αυτού του συνδέσμου, μπορεί να οδηγήσει στη θεραπεία. Οι αυξητικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτήν τη διαδικασία της αποκατάστασης των συνδέσμων και το PRP μπορεί να παρασκευασθεί πολύ εύκολα και μπορεί να εφαρμοσθεί στους τραυματισμένους συνδέσμους με πολύ μικρό κόστος. Ωστόσο περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για ένα αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας στην κλινική πράξη.

Χρηματοδότηση μελέτης

Βραβείο Παρανικολαου, χορηγία για την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής:
“Αποκατάσταση βλάβης ηβο-ουρηθρικού συνδέσμου σε επίμυες ως μέθοδος
θεραπείας της ακράτειας προσπάθειας ” 08/2014

Παρουσιάσεις και δημοσιεύσεις

- Restoration of the pubourethral ligament with platelet rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence
Kostis I. Nikolopoulos*, Vasilios Pergialiotis, Despina Perrea, Stergios K Doumoucthis
Medical Hypotheses 90 (2016) 29–31
- An animal experimental study on pubourethral ligament restoration with platelet rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence
Kostis I. Nikolopoulos, Eleftheria Chrysanthopoulou, Vasilios Pergialiotis, Laskarina Maria Korrou, Despina N. Perrea, Dimitrios Dimitroulis, and Stergios K. Doumouchtsis Cent European J Urol. 2019; 72(2): 134–141.
- «Restoration of the pubourethral ligament with platelet rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence» RCOG congress Cape Town 2017

ΠΕΡΙΛΗΨΗ (Στην Ελληνική γλώσσα)

Δεδομένα και σκοπός

Τα τελευταία χρόνια εντείνεται η έρευνα στον τομέα των αυξητικών παραγόντων και στις δυνατότητες επούλωσης και αναδόμησης που προσφέρουν σε ιστούς που έχουν υποστεί κακώσεις. Ανάμεσα σε αυτούς του παράγοντες συγκαταλέγεται το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (Platelet-rich plasma, PRP). Οι ηβο-ουρηθρικοί σύνδεσμοι (PUL: Pubourethral ligaments) είναι το πιο σημαντικό ανατομικό τμήμα που όταν τραυματίζεται, σχετίζεται με την ακράτεια εκ προσπάθειας. Αυτοί οι σύνδεσμοι ενώνουν το πρόσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας με την ηβική σύμφυση.

Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής, είναι η μελέτη της επίδρασης του PRP στη θεραπεία της ακράτειας ούρων, σε περιπτώσεις πλήρους διατομής του ηβο-ουρηθρικού συνδέσμου σε επίμυες.

Υλικά και μέθοδος

Συνολικά είκοσι θηλυκοί άτοκοι επίμυες τύπου Wistar, χρησιμοποιήθηκαν για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης. Έγινε κατανομή των ζώων σε δύο ομάδες. Σε όλους τους επίμυες έγινε διατομή των ηβο-ουρηθρικών συνδέσμων. Στην πρώτη ομάδα (ομάδα ελέγχου, 10 επίμυες) δεν έγινε παρέμβαση μετά τη διατομή ενώ στην δεύτερη ομάδα (ομάδα μελέτης, 10 επίμυες) έγινε έγχυση PRP με πιπέτα αμέσως μετά την διατομή του συνδέσμου. Επίσης ακολούθησε μια δεύτερη έγχυση PRP ένα μήνα μετά την πρώτη. Η πίεση διαφυγής ούρων μετρήθηκε τέσσερις φορές συνολικά και στις δύο ομάδες. Αρχικά πριν την διατομή του ηβο-ουρηθρικού συνδέσμου, και ακολούθως αμέσως μετά την διατομή του συνδέσμου, στον ένα μήνα και στους δύο μήνες.

Αποτελέσματα

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στις πιέσεις διαφυγής ούρων πριν από την διατομή του PUL και αμέσως μετά την επέμβαση στις δύο ομάδες, με ενδιάμεσες τιμές LPPs πριν τη διατομή του PUL (prePUL transection) 35.6 (29.8-44.8) cmH₂O για την ομάδα ελέγχου και 40.5 (33.2-46.3) cmH₂O για την ομάδα του PRP (p=0.353) και 14.6 (5.8-19.0) cmH₂O και 15.7 (3.0-24.0) cmH₂O (p=0.631) μετά τη διατομή του PUL (postPUL transection) αντίστοιχα. Στην παρακολούθηση του ενός μήνα οι

τιμές LPP των ζώων που είχε εγχυθεί PRP ήτανε σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με αυτό της ομάδας ελέγχου 27.3(19.2-33.8) cmH₂O vs 31.6(24.8-37.4) cmH₂O (p=.043). Οι παρατηρούμενες διαφορές στις τιμές του LPPs ήτανε ακόμα σημαντικά υψηλότερες για την ομάδα έγχυσης PRP στην παρακολούθηση των δύο μηνών 29.0 (27.0-34.0) cmH₂O vs. 36.8 (32.5-45.4) cmH₂O (p<.001).

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι το PRP ίσως μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της LPP συμβάλλοντας στην αναδόμηση του PUL.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ (Στην Αγγλική γλώσσα)

Introduction

Minimally invasive methods for injured ligament and tendon restoration have been developed and gained popularity in recent years. Injury and relaxation of the pubourethral ligament (PUL) can lead to stress urinary incontinence (SUI). The aim of this study was to investigate the impact of injecting platelet rich plasma (PRP) into the PUL following its surgical transection resulting in SUI, confirmed by leak point pressure (LPP) measurements pre and post intervention in an experimental animal model.

Materials and methods

For the experimental part of our study, twenty female adult Sprague-Dawley rats were assigned in 2 groups: 1) treatment group with transection of the PUL and application of PRP at the time of transection and at one month follow up and 2) a control group, with transection of the PUL only. Leak point pressures (LPPs) were measured prior to transection, following the transection and at 1 and 2 months in both groups.

Results

The analysis of the results of our study shows that PRP injections on transected PULs significantly increased LPPs at one month follow-up [31.6cmH₂O (24.8-37.4) vs 27.3cmH₂O (19.2-33.8), p=.043]. This effect was confirmed at two months [36.8cmH₂O (32.5-45.4) vs 29.0cmH₂O (27.0-34.0), p<.001].

Conclusion

Injection of PRP into transected PULs significantly improved LPPs at one and two months' follow-up. However, further experimental and clinical research is needed to evaluate the safety and efficacy of this treatment, in clinical practice.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn* [Internet]. 2019 Feb 25;38(2):433–77. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/nau.23897>
2. Shao Y, He H, Shen Z, Zhou W. Tension-free vaginal tape retropubic sling for recurrent stress urinary incontinence after Burch colposuspension failure. *Int J Urol* [Internet]. 2011 Jun;18(6):452–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21435022>
3. Ashok K, Wang A. Recurrent urinary stress incontinence: an overview. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2010 Jun;36(3):467–73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598022>
4. Fialkow M, Symons RG, Flum D. Reoperation for urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Nov;199(5):546.e1-8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18639207>
5. Leach GE, Dmochowski RR, Appell RA, Blaivas JG, Hadley HR, Luber KM, et al. Female Stress Urinary Incontinence Clinical Guidelines Panel summary report on surgical management of female stress urinary incontinence. The American Urological Association. *J Urol* [Internet]. 1997 Sep;158(3 Pt 1):875–80. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258103>
6. Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* [Internet]. 1990;153:7–31. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2093278>
7. Fusco F, Abdel-Fattah M, Chapple CR, Creta M, La Falce S, Waltregny D, 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* [Internet]. 2017;72(4):567–91. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479203>
8. Tommaselli GA, Di Carlo C, Formisano C, Fabozzi A, Nappi C. Medium-term and long-term outcomes following placement of midurethral slings for stress urinary incontinence: a systematic review and metaanalysis. *Int Urogynecol J* [Internet]. 2015 Sep;26(9):1253–68. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25990203>
9. Kasi AD, Pergialiotis V, Perrea DN, Khunda A, Doumouchtsis SK. Polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) for stress urinary incontinence in women: a systematic review of the literature. *Int Urogynecol J* [Internet]. 2016 Mar;27(3):367–75. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209952>
10. Keegan PE, Atiemo K, Cody J, McClinton S, Pickard R. Periurethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2007 Jul 18;(3):CD003881. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636740>
11. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* [Internet]. 2001;10(4):225–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11813662>
 12. Amable PR, Carias RBV, Teixeira MVT, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJF, Granjeiro JM, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2013 Jun 7;4(3):67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759113>
 13. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 2009 Aug;91(8):987–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19651823>
 14. Alsousou J, Ali A, Willett K, Harrison P. The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Platelets* [Internet]. 2013;24(3):173–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22647081>
 15. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Devilee R, et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br J Sports Med* [Internet]. 2010 Dec;44(15):1072–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21106774>
 16. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* [Internet]. 2011 Apr;19(4):516–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21082164>
 17. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med* [Internet]. 2007 Feb;35(2):245–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17099241>
 18. Sadoghi P, Rosso C, Valderrabano V, Leithner A, Vavken P. The role of platelets in the treatment of Achilles tendon injuries. *J Orthop Res* [Internet]. 2013 Jan;31(1):111–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22886696>
 19. Yoshioka T, Kanamori A, Washio T, Aoto K, Uemura K, Sakane M, et al. The effects of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) on healing of medial collateral ligament of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* [Internet]. 2013 Aug;21(8):1763–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22527414>
 20. Fernández-Sarmiento JA, Domínguez JM, Granados MM, Morgaz J, Navarrete R, Carrillo JM, et al. Histological study of the influence of plasma rich in growth factors (PRGF) on the healing of divided Achilles tendons in sheep. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 2013 Feb 6;95(3):246–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23389788>
 21. Shirvan MK, Alamdari DH, Ghoreifi A. A novel method for iatrogenic vesicovaginal fistula treatment: autologous platelet rich plasma injection and platelet rich fibrin glue interposition. *J Urol* [Internet]. 2013 Jun;189(6):2125–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23276515>
 22. Lima AG, Taha MO, Rivoire HC, Fagundes ATN, Fagundes DJ. Fibrin

- adhesive and the vaginal vault synthesis on female rabbits abdominal hysterectomies. *Acta Cir Bras* [Internet]. 24(1):30–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19169539>
23. Liapis A. Ουρογυναικολογία και Διαταραχές του Πνευλικού Εδάφους. 2014.
 24. M. Baggish MK. *Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery*. 2012.
 25. Netter F. *Atlas of Human Anatomy*. 1999.
 26. Nygaard IE, Heit M. Stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):607–20.
 27. Robinson D. Pathophysiology of female lower urinary tract dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998;25(4).
 28. DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1994 Jun;170(6):1713–20; discussion 1720-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8203431>
 29. DeLancey JO, Starr RA. Histology of the connection between the vagina and levator ani muscles. Implications for urinary tract function. *J Reprod Med* [Internet]. 1990 Aug;35(8):765–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2213737>
 30. M Walters MK. Urogynaecology and reconstructive pelvic surgery.
 31. Wolin LH. Stress incontinence in young, healthy nulliparous female subjects. *J Urol* [Internet]. 1969 Apr;101(4):545–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5776039>
 32. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S, Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. J Clin Epidemiol* [Internet]. 2000 Nov;53(11):1150–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11106889>
 33. DeLancey JOL, Kearney R, Chou Q, Speights S, Binno S. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 Jan;101(1):46–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517644>
 34. Dietz HP, Bennett MJ. The effect of childbirth on pelvic organ mobility. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 Aug;102(2):223–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907092>
 35. Snooks SJ, Swash M, Mathers SE, Henry MM. Effect of vaginal delivery on the pelvic floor: a 5-year follow-up. *Br J Surg* [Internet]. 1990 Dec;77(12):1358–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2276018>
 36. Viktrup L, Lose G, Rolff M, Barfoed K. The symptom of stress incontinence caused by pregnancy or delivery in primiparas. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1992 Jun;79(6):945–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1579319>
 37. Moroni RM, Magnani PS, Haddad JM, Castro R de A, Brito LGO. Conservative Treatment of Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review with Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2016 Feb;38(2):97–111. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26883864>

38. Rogers RG. Urinary Stress Incontinence in Women. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Mar 6;358(10):1029–36. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp0707023>
39. Mariappan P, Alhasso A, Ballantyne Z, Grant A, N'Dow J. Duloxetine, a Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI) for the Treatment of Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review. *Eur Urol* [Internet]. 2007 Jan;51(1):67–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283806010098>
40. McCracken GR, Henderson NA, Ashe RG. Five year follow-up comparing tension-free vaginal tape and colposuspension. *Ulster Med J* [Internet]. 2007 Sep;76(3):146–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17853641>
41. Fritel X, Fauconnier A, Bader G, Cosson M, Debodinance P, Deffieux X, et al. Diagnosis and management of adult female stress urinary incontinence: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2010 Jul;151(1):14–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20236751>
42. Davis NF, Kheradmand F, Creagh T. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. *Int Urogynecol J* [Internet]. 2013 Jun;24(6):913–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224022>
43. Kefer JC, Liu G, Daneshgari F. Pubo-urethral ligament injury causes long-term stress urinary incontinence in female rats: an animal model of the integral theory. *J Urol* [Internet]. 2009 Jan;181(1):397–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19010492>
44. Docheva D, Müller SA, Majewski M, Evans CH. Biologics for tendon repair. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2015 Apr;84:222–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25446135>
45. Messoria MR, Nagata MJH, Furlaneto FAC, Dornelles RCM, Bomfim SRM, Deliberador TM, et al. A standardized research protocol for platelet-rich plasma (PRP) preparation in rats. *RSBO*. 2011;8(3):299–304.
46. Malmgren A, Uvelius B, Andersson KE, Andersson PO. On the reversibility of functional bladder changes induced by infravesical outflow obstruction in the rat. *J Urol* [Internet]. 1990 May;143(5):1026–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2329592>
47. McGuill MW, Rowan AN. Biological Effects of Blood Loss: Implications for Sampling Volumes and Techniques * Commentary: H. Richard Adams. *ILAR J*. 1989;31(4):5–20.
48. Guevara-Alvarez A, Schmitt A, Russell RP, Imhoff AB, Buchmann S. Growth factor delivery vehicles for tendon injuries: Mesenchymal stem cells and Platelet Rich Plasma. *Muscles Ligaments Tendons J* [Internet]. 2014 Jul;4(3):378–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25489557>
49. Abramowitch SD, Feola A, Jallah Z, Moalli PA. Tissue mechanics, animal models, and pelvic organ prolapse: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2009 May;144 Suppl:S146-58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19285776>
50. Petros PE. The pubourethral ligaments--an anatomical and histological

- study in the live patient. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* [Internet]. 1998;9(3):154–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745975>
51. Dallaudière B, Meyer P, Hummel V, Perozziello A, Peuchant A, Moreau-Durieux M-H, et al. Efficacy of second intra-tendinous platelet-rich-plasma injection in case of incomplete response of the first injection: three-year follow up experience. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2013 Sep;94(9):871–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23931981>

ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Group	Group	LPP- pre(mean)	LPP- pre1	LPP- pre2	LPP- pre3	LPP- pre4	LPP- pre5
PRP	1 A	33,5	33	32	38	34,5	30
PRP	1 B	43,6	43	46	38	49,5	41,5
PRP	1 C	43,3	41	48	43,5	46	38
PRP	1 D	40	44	42	38,5	37	38,5
PRP	1 E	46,3	44	45	45	47	50,5
PRP	1 F	41	40	45	40	37	38
PRP	1 G	42,6	50	45	46	34	38
PRP	1 H	33,6	44	43	42	38	38
PRP	1 I	33,2	43	30	27	33	33
PRP	1 J	36,6	33	41	47	31	31
Control	0 K	36,6	28	41	34	42	38
Control	0 L	43	44	47	39	30	31
Control	0 M	42	46	47	45	39	33
Control	0 N	35	40	47	33	30	25
Control	0 O	35,4	38	33	23	25	38
Control	0 P	29,8	30	37	28	25	29
Control	0 Q	30,6	34	32	33	29	25
Control	0 R	35,8	43	33	34	39	30
Control	0 S	34,6	28	34	41	33	37
Control	0 T	44,8	42	49	44	49	40

Group		<i>Group</i>	<i>LPP- post(mean)</i>	<i>LPP-post1</i>	<i>LPP-post2</i>	<i>LPP- post3</i>	<i>LPP- post4</i>	<i>LPP- post5</i>
PRP	1	A	4,7	4	4,5	6	5	4
PRP	1	B	19,6	18	22	20	17	21
PRP	1	C	9	15	5	10	7	8
PRP	1	D	16,8	10	15	20	17	22
PRP	1	E	13,6	12	23	14	18	14
PRP	1	F	21,2	28	21	22	18	17
PRP	1	G	3	3	3	4	3	2
PRP	1	H	14,6	15	16	17	15	10
PRP	1	I	21,4	19	22	20	26	20
PRP	1	J	24	23	27	27	23	20
Control	0	K	19	11	22	17	24	21
Control	0	L	18,4	16	19	19	18	20
Control	0	M	15,8	15	18	13	16	17
Control	0	N	13	12	4	4	4	5
Control	0	O	17,4	4	2	7	8	3
Control	0	P	5,8	2	9	9	4	5
Control	0	Q	10,2	8	10	9	17	7
Control	0	R	13,8	15	23	10	7	14
Control	0	S	10	18	11	3	7	11
Control	0	T	15,4	16	17	22	7	15

Group		Group	LPP- 1month(mean)	LPP-1month1	LPP- 1month2	LPP- 1month3	LPP- 1month4	LPP- 1month5
PRP	1	A	28,8	27	31	29	30	27
PRP	1	B	24,8	21	23	28	23	29
PRP	1	C	26,6	30	23	28	23	29
PRP	1	D	37	35	33	35	30	35
PRP	1	E	37,4	36	37	38	38	38
PRP	1	F						
PRP	1	G	36,8	29	40	39	38	38
PRP	1	H	33,4	31	32	35	39	30
PRP	1	I	29,4	35	25	30	27	30
PRP	1	J	31,6	32	28	33	32	33
Control	0	K	19,2	20	21	21	21	21
Control	0	L	27,8	27	28	27	29	28
Control	0	M	27	30	27	24	26	28
Control	0	N	29,2	32	29	26	28	31
Control	0	O	27,6	28	25	26	28	31
Control	0	P	26,8	28	29	22	27	28
Control	0	Q	22,8	21	21	28	22	22
Control	0	R	25,6	22	28	27	25	26
Control	0	S	28,6	29	27	29	30	28
Control	0	T	33,8	30	35	35	33	36

Group		<i>Group</i>	<i>LPP-2months (mean)</i>	<i>LPP-2months1</i>	<i>LPP-2months2</i>	<i>LPP-2months3</i>	<i>LPP-2months4</i>	<i>LPP-2months5</i>
PRP	1	A	35,2	33	39	34	36	34
PRP	1	B	41,6	40	41	38	43	46
PRP	1	C	36,8	43	34	35	37	35
PRP	1	D	35	33	34	36	38	34
PRP	1	E	45,4	48	50	35	46	48
PRP	1	F						
PRP	1	G	38,2	40	37	40	37	37
PRP	1	H	34	31	29	32	38	40
PRP	1	I	32,5	31	32	29	36	34
PRP	1	J	41,8	40	45	40	42	42
Control	0	K	27	30	27	24	26	28
Control	0	L	29,4	30	32	27	29	29
Control	0	M	28,2	29	29	28	28	27
Control	0	N	34	36	37	30	32	35
Control	0	O	32,6	34	35	31	30	33
Control	0	P	29,8	32	25	34	28	30
Control	0	Q	28,4	28	31	28	24	31
Control	0	R	28	26	28	30	29	27
Control	0	S	28,6	28	26	29	32	28
Control	0	T	30,4	30	37	33	30	22