

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ – СКОПЈЕ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ



**Биполарна трансуретрална ресекција на симптоматска сквамозна
кератинизирачка метаплазија на мочниот меур кај жени**

докторска дисертација

Кандидат:

д-р Марковски Дарко

Ментор:

проф. д-р Гроздановски Крсто

Ментор

проф. д-р Гроздановски Крсто

Членови на комисија

проф. д-р Оливер Станков

проф. д-р Скендер Саиди

проф. д-р Сашо Дохчев

проф. д-р Игор Стојковски

проф. д-р Крсто Гроздановски

Датум на одбрана

Медицински факултет - Скопје

На Нина, Марко и Љубица

Овој труд го финализира мојот досегашен професионален и личен развој.

Посебна благодарност изразувам до мојот ментор, проф. Др. Крсто Гроздановски, кој посветено и одговорно го следеше секој чекор од изработката на овој труд, за сите конструктивни совети и забелешки, за довербата и поддршката на патот кон моето професионално созревање.

Благодарност до моите колеги од одделението за Урологија за отворената поддршка.

АПСТРАКТ

Вовед. Сквамозната кератинизиращка метаплазија на мочниот меур СКМ (позната и како леукоплакија) претставува редок хроничен процес каде што нормалниот преоден уротел е заменет со плочест, кератинизиращки епител. Оваа состојба најчесто се поврзува со долготрајна иритација од хронични уринарни инфекции, калкули, катетеризација или други механички фактори. Клинички, пациентките се жалат на упорни и неспецифични симптоми на долен уринарен тракт - LUTS (зачестено мокрење, ургентност, дизурија), често придружени со супрапубична болка и микрохематурија. Поради тоа, актуелниот клучен пристап е активен терапевтски: целосна ендоскопска ресекција на променетата слузница проследена со редовни контроли.

Цели. Да се определи користа од трансуретралната ресекција врз симптомите кај жените со сквамозната кератинизиращка метаплазија на мочниот меур; да се утврди поврзаноста на леукоплакијата со трансформација во сквамозен карцином на мочен меур; да се одреди процентот на рецидиви по спроведен хируршки третман на леукоплакијата.

Материјали и методи. Во оваа студија се вклучени 103 жени на возраст од 18 до 70 години, селектирани во уролошката амбуланта на ГОБ „8 Септември“ во Скопје, во период од две години. Сите пациентки дадоа информирана согласност за учество. Инклузивни критериуми беа: цистоскопски потврдена сквамозна метаплазија на мочниот меур и присуство на LUTS, хронични уринарни инфекции или хематурија. Ексклузивни критериуми беа: машки пол, возраст над 70 или под 18 години, негативен цистоскопски наод, присуство на папиломатозни промени асоцирани со малигнитет, акутен цистит или невроген мочен меур.

Пред интервенцијата (Биполарна трансуретрална ресекција Би-ТУР –Bipolar TUR), беше вклучена проценка на уринарните симптоми преку ИПСС- меѓународен прашалник за симптоми на долен уринарен тракт (прилагоден за жени) - (IPSS International Prostate Symptom Score), лабораториски анализи (анализа на урина, уринокултура, цитологија и БТА тест - БТА Bladder tumor antigen), како и цистоскопски преглед за потврдување на леукоплакијата. Хируршката интервенција се состоеше од биполарна трансуретрална ресекција на цела

леукопластична лезија. По интервенцијата, се обезбеди стандардна постоперативна нега: контрола на крвна слика, забележување на боја и матност на урина, како и ревизија на евентуално крварење пред вадење на катетерот.

Резултати. За статистичка обработка на податоците беа искористени непараметриски тестови за повторени мерења. Поради ординалната природа на IPSS и Квалитетот на животот - QoL скалите и повторените мерења на истите пациентки (пред операцијата, по првата контрола и по втората контрола), беше применет Friedman тест, а потоа парни Wilcoxon-тестови за споредба меѓу временските точки. Статистичката значајност беше поставена на $p < 0,05$.

По интервенцијата средната вкупна IPSS вредност значително се намали, а особено падна процентот на пациентки со умерени до тешки симптоми – од 51,28% пред ресекцијата на 15,38% по третманот. Скоро две третини од пациентките пријавија јасно подобрување на симптомите и квалитетот на живот, додека остатокот остана во стабилна состојба. Анализата на податоците покажа дека сите домени на IPSS (фреквенција, интермитентност, млаз, напон, итност) регистрираа значително намалување во постоперативниот период $p < 0,05$. Парните Wilcoxon-тестови потврдија дека разликата во резултатите помеѓу приемот и двете контроли беше статистички значајна ($p < 0,05$)

Заклучок. Спроведената студија ја потврди хипотезата дека биполарната трансуретрална ресекција претставува ефикасен, безбеден и оправдан терапевтски пристап за симптоматска сквамозна кератинизирачка метаплазија на мочниот меур кај жени. Овој минимално инвазивен третман значително ги намалува симптомите на долниот уринарен тракт (зачестено и итно мокрење, печење, супрапубична болка) и ја елиминира хематуријата, при што значително се подобрува квалитетот на живот на пациентките. Нашите податоци ја зацврстуваат важноста на агресивниот пристап и се поткрепени со клучни докази во литературата, од кои произлегуваат препораки за рана интервенција и будно следење кај пациентките со оваа ретка, но клинички значајна патологија.

Клучни зборови: сквамозна метаплазија, леукоплакија, мочен меур, биполарна трансуретрална ресекција, симптоми на долен уринарен тракт.

ABSTRACT

Introduction. Squamous keratinizing metaplasia of the bladder SKM (also known as leukoplakia) is a rare chronic process in which the normal transitional urothelium is replaced by squamous, keratinizing epithelium. This condition is most often associated with long-term irritation from chronic urinary tract infections, calculi, catheterization, or other mechanical factors. Clinically, patients complain of persistent and nonspecific lower urinary tract symptoms - LUTS (frequent urination, urgency, dysuria), often accompanied by suprapubic pain and microscopic hematuria. Therefore, the current key approach is active therapeutically: complete endoscopic resection of the altered mucosa followed by regular controls.

Objectives. To determine the benefit of transurethral resection on symptoms in women with squamous keratinizing metaplasia of the bladder; to establish the association of leukoplakia with transformation into squamous cell carcinoma of the bladder; to determine the percentage of recurrences after surgical treatment of leukoplakia.

Materials and methods. This study included 103 women aged 18 to 70 years, selected in the urology outpatient clinic of the GOB "8 Septemvri" in Skopje, over a period of two years. All patients gave informed consent to participate. Inclusion criteria were: cystoscopically confirmed squamous metaplasia (leukoplakia) of the bladder and the presence of lower urinary tract symptoms, chronic urinary infections or hematuria. Exclusion criteria were: male gender, age over 70 or under 18 years, negative cystoscopic findings, presence of papillomatous changes associated with malignancy, acute cystitis or neurogenic bladder.

Before the intervention (Bipolar TUR), an assessment of urinary symptoms was included using the IPSS - Lower Urinary Tract Symptoms Questionnaire (adapted for women), laboratory tests (urinalysis, urine culture, cytology, and BTA test), and cystoscopic examination to confirm leukoplakia. The surgical intervention consisted of bipolar transurethral resection of the entire leukoplakic lesion. After the intervention, standard postoperative care was provided: blood count control, urine color and pain recording, and revision of any bleeding before catheter removal.

Results. Nonparametric tests for repeated measures were used for statistical processing of the data. Due to the ordinal nature of the IPSS and QoL scales and repeated measurements of the same patients (before surgery, after the first control, and after the second control), the Friedman test was applied, followed by paired Wilcoxon tests for comparison between time points. Statistical significance was set at $p < 0.05$. After the intervention, the mean total IPSS value decreased significantly, and in particular, the percentage of patients with moderate to severe symptoms dropped – from 51.28% before resection to 15.38% after treatment. Almost two-thirds of the patients reported a clear improvement in symptoms and quality of life, while the rest remained in a stable state. Data analysis showed that all IPSS domains (frequency, intermittency, stream, volume, urgency) registered a significant decrease in the postoperative period $p < 0.05$. Paired Wilcoxon tests confirmed that the difference in the results between the admission and the two controls was statistically significant ($p < 0.05$)

Conclusion. The conducted study confirmed the hypothesis that bipolar transurethral resection is an effective, safe and justified therapeutic approach for symptomatic squamous keratinizing metaplasia of the bladder in women. This minimally invasive treatment significantly reduces lower urinary tract symptoms (frequent and urgent urination, burning, suprapubic pain) and eliminates haematuria, significantly improving the quality of life of patients. Our data reinforce the importance of an aggressive approach and are supported by key evidence in the literature, from which recommendations for early intervention and vigilant monitoring in patients with this rare but clinically significant pathology arise.

Keywords: squamous keratinizing metaplasia (SKM), leukoplakia, bladder, bipolar transurethral resection, lower urinary tract symptoms

ЛИСТА НА КОРИСТЕНИ КРАТЕНКИ ВО ТЕКСТОТ (англ. abbreviations)

1. СКМ-Сквамозна кератинизиращка метаплазија на мочниот меур - (SKM Squamous keratinizing metaplasia of the bladder)
2. ЛУТС-Симптоми на долен уринарен тракт - (LUTS
3. -Lower Urinary Tract Symptoms)
4. Би-ТУР-Биполарна трансуретрална ресекција - (Bi-TUR Bipolar Transurethral Resection)
5. ИПСС-меѓународен прашалник за симптоми на долен уринарен тракт – (IPSS International Prostate Symptom Score)
6. БТА тест - (BTA Bladder tumor antigen test)
7. Квалитет на животот - (Quality of Life - QoL)
8. Фридманов тест - (Friedman test)
9. Парни Вилкоксон тестови – (paired Wilcoxon tests)
10. ГАГ гликозаминогликан – (GAG)
11. Хексаминолевулит – (HAL)
12. Ендоскопија со тесен спектар на светлина – Narrow band imaging (NBI)
13. Интраепителна неоплазија – Carcinoma in situ (CIS)
14. УТИ Инфекции на уринарен тракт– UTI-Urinary tract infections
15. Париски систем за цитологија – TPS-The Paris System
16. ЕУА-Европска Уролошка Асоцијација – EAU-European Association of Urology
17. АУА-Американска Уролошка Асоцијација – AUA-American Urological Association
18. Британска Асоцијација на Уролошки хирурзи – BAUS-British Association of Urological Surgeons
19. Американска Агенција за Храна и Лекови – FDA-Food and Drug Administration

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД.....	1
1.1 Анатомија на мочниот меур.....	1
1.2 Ембриологија на мочен меур.....	5
1.3 Физиологија на мочен меур.....	6
1.4 Ретки заболувања на мочниот меур.....	8
1.4.1 Леукоплакија на мочниот меур.....	8
1.4.2 Малакоплакија на мочниот меур.....	20
1.4.3 Еозинофилен циститис.....	22
1.4.4 Интерстицијален циститис.....	24
1.4.5 Интраепителна неоплазија (карцином in situ).....	25
2. СОВРЕМЕНИ ДИЈАГНОСТИЧКИ ИСПИТУВАЊА ВО УРОЛОГИЈАТА.....	26
2.1 Анализа на урина.....	26
2.2 Уринокултура.....	27
2.3 Цитолошка анализа на урина.....	29
2.4 ВТА (bladder tumor antigen) тест.....	32
2.5 Цистоскопија.....	35
2.6 Хистопатолошка анализа на оперативните примероци.....	38
3. МОТИВ.....	40
4. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	41
5. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ.....	42
5.1 Материјал.....	42
5.2 Методи.....	43
5.2.1 IPSS скор прашалник	43
5.2.2 Биполарна vs. монополарна техника на ресекција.....	47
5.2.3 Трансуретрална биполарна ресекција на леукоплакија.....	51
6. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИ.....	66
7. РЕЗУЛТАТИ.....	69
8. ДИСКУСИЈА.....	120

9. ЗАКЛЮЧОК.....	141
10. ЛИТЕРАТУРА.....	145

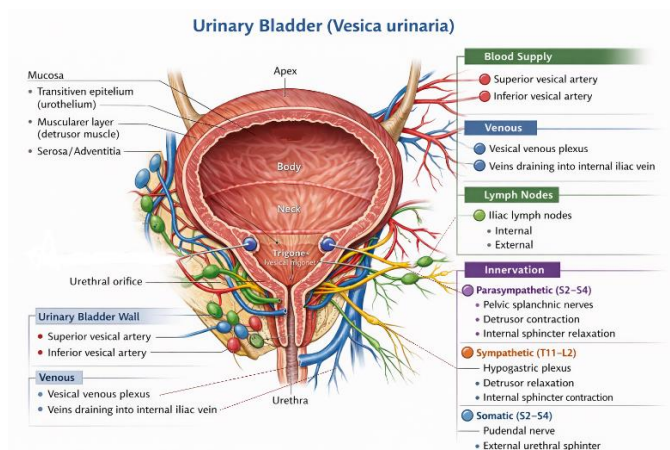
1. ВОВЕД

1.1 АНАТОМИЈА НА МОЧНИОТ МЕУР

Положба и надворешен изглед

Мочниот меур (лат. *vesica urinaria*) е шуплив мускулен орган во карличната празнина, сместен зад симфизата и служи како резервоар за урина. Кај возрасен човек нормално собира околу 300–500 ml урина пред да се појави нагон за празнење. Формата и големината варираат според наполнетоста: празен има дебели сидови и е сместен зад пубичната коска, додека при полнење се издига и навлегува во абдоминалната празнина, истегнувајќи се во овална форма (1). Горниот дел (врв или апекс) е насочен напред кон папокот и со него е поврзан преку средниот папочен лигамент (остаток од уракусот). Главниот дел го сочинува телото на мочниот меур, а на долната задна површина се наоѓа дното (фундус) или базата на меурот, каде што влегуваат уретерите. Преминот кон мочниот канал (уретрата) се нарекува врат на мочниот меур, кој кај мажите лежи врз простатата (1).

Мочниот меур има четири основни сегменти: врв (апекс), тело, дно (база) и врат (Слика бр. 1). Врвот е поврзан со папокот со влакнест остаток – уракус (среден папочен лигамент). Дното е свртено наназад и надолу, кон ректумот кај мажите и кон вагината кај жените. Вратот на меурот е најнискиот дел кој преминува во уретрата и е фиксиран со лигаменти за карлицата. Мочниот меур е екстраперитонеален орган; само неговата горна површина е покриена со перитонеум, која при полн мочен меур се издига и формира перитонеални џебови помеѓу мочниот меур и соседните органи (2).



Слика 1. Мочен меур, градба, васкуларизација и инервација (преземено од Campbell-Walsh Urology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021).

Внатрешна структура и сид на мочниот меур

Внатрешноста на празен мочен меур е нерамна поради наборите во мукозата, кои овозможуваат проширување при полнење. Исклучок е мазната триаголна површина на дното, наречена тригонум на мочниот меур, ограничена од отворите на двата уретри и внатрешниот отвор на уретрата. Тригонумот има мазна слузокожа без набори и мускулниот слој под него е цврсто припоен, што обезбедува лесен проток на урината кон уретрата. Од врвот на тригонумот напред, во вратот на меурот кај мажите се наоѓа мала испакнатина (uvula vesicae), создадена од средниот лобус на простатата (2).

Сидот на мочниот меур има повеќеслојна градба. Слузницата е изградена од специјализиран преоден епител – уротел со дебел гликокаликсен слој на површината, кој ги штити подолните клетки од иритативното дејство на урината. Епителот лежи на тенка базална мембрана и сврзоткивна ламина проприја богата со крвни садови. Под мукозата се наоѓа дебел мускулен слој – детрузор, составен од три меѓусебно испреплетени слоја мазни мускулни влакна (внатрешен надолжен, среден кружен и надворешен надолжен слој). Овие мускулни слоеви овозможуваат сидот да се истегнува при полнење и силно да се контрахира при празнење на мочниот меур. Надворешно, поголемиот дел од сидот е прекриен со адвентиција (сврзно ткиво), додека горната купола е покриена со перитонеум (сероза). Кога мочниот меур е празен, дебелината на сидот изнесува околу 5 mm, а при растегнат полн мочен меур сидот може да стане тенок и помалку од 3 mm (2).

Во вратот на мочниот меур се наоѓаат и два кружни мускулни прстена – уретрални сфинктери, кои ја контролираат елиминацијата на урината.

Внатрешниот уретрален сфинктер се наоѓа на преминот од мочниот меур во уретрата (на вратот на меурот) и е изграден од мазна мускулатура. Кај мажите овој сфинктер формира јасна кружна мускулна структура под автономна нервна контрола, која спречува ретроградно движење на семената течност во текот на ејакулацијата. Кај жените не постои јасно издвоен анатомски внатрешен сфинктер - функцијата на вратот од мочниот меур и проксималната уретра заедно делуваат како функционален сфинктер. Надворешниот уретрален сфинктер се наоѓа дистално и е изграден од скелетни мускулни влакна (дел од мускулатурата на карличното дно – *m. sphincter urethrae externus* во рамките на урогениталната дијафрагма). Овој сфинктер е под доброволна (соматска) контрола и овозможува свесно задржување на мокрењето (2).

Крвоснабдување и лимфна дренажа

Артериското снабдување на мочниот меур потекнува главно од гранки на внатрешната илијачна артерија (*a. iliaca interna*) (3). Главна артерија е горната везикална артерија (*a. vesicalis superior*) која васкуларизира поголем дел од мочниот меур. Кај мажите, дополнителна васкуларизација дава долната везикална артерија (*a. vesicalis inferior*), гранка од внатрешната илијачна артерија, која снабдува делови од дното на мочниот меур и простатата. Кај жените, нејзината улога ја преземаат гранки од утерината артерија и вагиналните артерии, кои обезбедуваат васкуларизација за долниот дел на мочниот меур. Дополнителни мали гранки понекогаш доаѓаат од обтураторната или од инфериорната глутеална артерија (3).

Венската крв од мочниот меур се собира во густ венски сплет - везикален венски плексус, на латералните и задната страна на мочниот меур. Овој плексус се влева во внатрешните илијачни вени (*vv. Iliacae interna*). Кај мажите, везикалниот плексус е поврзан со простатниот венски плексус (Санториниев плексус) во ретропубичниот простор, кој прима крв и од дорзалната вена на пенисот. Кај жени, плексусот комуницира со венски од вагината и матката (3).

Лимфната дренажа на горните делови од мочниот меур се одвива кон надворешните илијачни лимфни јазли, додека вратот и дното на мочниот меурот се дренираат кон внатрешните илијачни и сакралните лимфни јазли. Мал број лимфни садови доспеваат и до заедничките илијачни јазли. Ова е важно бидејќи туморите или инфекциите на мочниот меур може да метастазираат или да се шират првенствено во овие групи лимфни јазли (3).

Инервација на мочниот меур

Мочниот меур има богата автономна и соматска инервација, која овозможува прецизна контрола на складирањето и празнењето на урината. Симпатичната инервација потекнува од тораколумбалниот сегмент (T11–L2) на ’рбетниот мозок (4). Преганглиските влакна патуваат во n. hypogastricus и преку супериорниот и инфериорниот хипогастричен плексус стигнуваат до мочниот меур. Нореpineфринот ослободен од симпатичките нерви делува на β -адренергичните рецептори во детрузорот, предизвикувајќи негово релаксирање и овозможувајќи полнење на мочниот меур. Истовремено, симпатичните влакна делуваат и на α -адренергичните рецептори во мазната мускулатура на вратот на мочниот меур и проксималната уретра, предизвикувајќи контракција на внатрешниот сфинктер и задржување на урината. Ова симпатичко „затворање“ на излезот е особено значајно во фазата на исполнет меур (фаза на складирање) (4).

Парасимпатичната инервација потекнува од сакралниот сегмент (S2–S4) на ’рбетниот мозок, преку карличните спланхнични нерви (nn. splanchnici pelvici) кои формираат плексус околу мочниот меур. Овие нерви ослободуваат ацетилхолин, кој делува на мускаринските рецептори во детрузорот, предизвикувајќи силна контракција на мускулниот сид и стимулирање на мокрењето. Парасимпатичките влакна исто така ослободуваат азот оксид (NO) кај вратот на меурот и уретрата, што доведува до релаксација на внатрешниот сфинктер и отворање на излезот. Така, парасимпатичките сигнали го иницираат и одржуваат празнењето на меурот (4).

Соматската инервација е обезбедена преку пудендалниот нерв (n. pudendus) од сегментите S2–S4, кој ги инервира скелетните влакна на надворешниот уретрален сфинктер и мускулите на пелвичното дно. Овој нерв овозможува волева контрола

- со негово активирање се контрахира надворешниот сфинктер и се спречува мокрењето, додека инхибицијата на пудендалниот нерв дозволува релаксација на сфинктерот и празнење на меурот (4).

Односи со соседните органи

Кај жените, мочниот меур е сместен пред матката и горниот дел на вагината. Перитонеумот меѓу овие органи образува везико-утерин џеб (простор меѓу мочниот меур и матката) (1). Горната површина на женскиот мочен меур лежи под матката, па оттаму капацитетот на меурот кај жените може да биде малку помал отколку кај мажите (особено во бременост, кога матката го притиска меурот). Дното на женскиот мочен меур лежи врз предниот сид на вагината, од кој е одвоен со тенок слој сврзно ткиво, и е поддржан од m. levator ani и сврзните фасциални структури на карличното дно.

1.2. ЕМБРИОЛОГИЈА НА МОЧНИОТ МЕУР

Развој од клоаката и морфолошки промени

Развојот на мочниот меур е тесно поврзан со формирањето на каудалниот дел од ембрионот наречен клоака - проширена заедничка комора за урогениталниот и дигестивниот тракт кај раниот ембрион (5). Во текот на четвртата до седмата гестациска недела, уроректалниот септум (мезодермална преграда) расте од кранијален правец и ја дели клоаката на два дела: урогенитален синус напред и анален канал позади. Овој процес го одделува идниот мочен меур и уретрата од ректумот и аналниот отвор. На крајот на седмата недела септумот се спојува со клоакалната мембрана, која потоа се перфорира на два одделни отвори – урогенитален и анален.

Во раните фази, мочниот меур добива отвори од примарните ембрионални бубрези (мезонефрос) преку Волфовите канали (мезонефрични канали) (5). Првично, мезонефричните канали се влеваат ниско во задниот сид на урогениталниот синус, а од нив како пупки никнуваат уретерите (феталните мочоводи). Со напредувањето на развојот, се случува важна реорганизација: отворите на уретерите се префрлаат од мезонефричните канали директно во идниот мочен меур. Мезонефричните канали, пак, постепено се апсорбираат во сидот на мочниот меур и нивните отвори се придвижуваат надолу кон уретрата. Овој процес резултира со формирање на

мазниот тригонум на мочниот меур, кој ембриолошки потекнува од мезодермалното ткиво на интегрираните мезонефрични канали (6). Наспроти тоа, поголемиот дел од остатокот на мочниот меур е од ендодермално потекло (од урогениталниот синус). Затоа, тригонумот и остатокот од мочниот меур имаат различно ембрионално потекло: тригонумот е со мезодермално, а телото на мочниот меур е со ендодермално потекло. До крајот на ембрионалниот период, отворите на уретерите се сместени во горните агли на тригонумотот, а отворот на уретрата на неговиот долен агол, воспоставувајќи ги трите ориентациони точки на возрасниот мочен меур.

Разбирањето на ембриолошкиот развој на мочниот меур не само што објаснува вакви аномалии, туку и осветлува одредени анатомски посебности, како што е мезодермалното потекло на тригонумотот (кој има помалку еластична слузница) или положбата на уракусот (7). Овие знаења се основа за правилно дијагностицирање и лекување на конгениталните пореметувања на уринарниот систем.

1.3. ФИЗИОЛОГИЈА НА МОЧНИОТ МЕУР

Фаза на полнење и складирање на урина

Основна функција на мочниот меур е привремено складирање на урината која доаѓа од бубрезите, се до времето на волево празнење (2). Во фазата на полнење, сидот на меурот се прилагодува на зголемување на волуменот без значително да расте интравезикалниот притисок. Ова е овозможено преку два механизми: прво, преку распоредувањето на наборите во слузокожата – како што меурот се полни, овие набори се рамнат, зголемувајќи го внатрешниот капацитет; второ, мазните мускулни влакна на детрузорот се опуштаат и истегнуваат. Детрузорот има висока комплајанса - може да го зголеми обемот со минимален отпор, сè до одредена граница на исполнетост. На тој начин, меурот делува како еластичен резервоар кој складира урина што континуирано пристига низ мочоводите (2).

Во текот на фазата на складирање, нервниот систем автоматски обезбедува контрахирани сфинктери и релаксиран сид на мочниот меур. Симпатичните импулси од лумбалниот 'рбетен мозок (преку хипогастричниот нерв) доминираат: тие го држат детрузорот релаксиран (низ β -адренергичната стимулација) и го

држат внатрешниот сфинктер затегнат (α -адренергична стимулација) (4). Истовремено, постои рефлексна активација и на соматските моторни неврони во S2–S4 кои патуваат по пудендалниот нерв и го контрахираат надворешниот уретрален сфинктер – овој “чувар рефлекс” (guarding reflex) се иницира со првите знаци на истегнување на сидот и служи за спречување на непосакувано истекување на урина при зголемување на интраабдоминалниот притисок (на пр., при кашлање, смеење) (4). Така, во фазата на полнење, меурот се однесува како затворен сад: неговиот излез е активно затворен, а сидот мускулно релаксиран и растеглив.

Како што волуменот на урина се зголемува, растегнувањето на сидот активира сензорни рецептори кои испраќаат сигнали до сакралниот дел на ’рбетниот мозок и до мозочното стебло. Кога количината на урина ќе достигне 300 mL (обично меѓу 300 и 400 mL), овие сигнали стануваат доволно интензивни за да создадат свесен нагон за мокрење (4). Чувството за исполнетост на мочниот меур се должи на аферентни импулси кои патуваат преку карличните нерви до сакралните сегменти на ’рбетниот мозок, а оттаму преку подолни патишта (дорзалните столбови) до сензорните области на мозокот. Во оваа фаза, доколку околностите не се погодни за мокрење, вишите центри во мозокот (фронталниот кортекс) ја превземаат контролата и ја засилуваат контракцијата на сфинктерите со цел волево одложување на празнењето.

Фаза на празнење – микција (уринирање)

Микцијата претставува координиран невромускулен процес на празнење на мочниот меур. Иницирањето на мокрењето нормално е волев чин под контрола на повисоките мозочни центри. Кога лицето ќе одлучи да мокри (обично на соодветно место), се активираат центри во медијалниот фронтален кортекс и хипоталамусот кои ја отстрануваат инхибицијата врз понтниот центар за микција (локализиран во дорзолатералниот мост на мозочното стебло). Понтниот микциски центар (ПМЦ) е главен координатор кој испраќа импулси надолу низ ’рбетниот мозок и ги преклопува рефлексните лакови, обезбедувајќи синхронизирана акција: активација на парасимпатичките неврони и истовремена инхибиција на соматските и симпатичките неврони (2).

На крајот од микцијата, кога волуменот на урина се намалил и притисокот во меурот спласнува, детрузорот спонтано се релаксира. Активноста на парасимпатичките нерви се намалува, додека симпатичките и соматските неврони повторно се активираат за да ги затворат сфинктерите. Остатокот на урина (физиолошки < 10–20 mL, т.н. резидуална урина) останува во меурот (2). Циклусот потоа започнува одново со фаза на полнење.

1.4. РЕТКИ ЗАБОЛУВАЊА НА МОЧНИОТ МЕУР

Ретките заболувања на мочниот меур опфаќаат состојби кои се јавуваат невообичаено и можат да претставуваат дијагностички и терапевтски предизвик (8). За разлика од почестите заболувања како што се инфекции на уринарниот тракт или карциноми на преодниот епител на мочниот меур, ретките заболувања може да бидат воспалителни, премалигни или конгенитални по природа. Во оваа категорија спаѓаат леукоплакија, малакоплакија, еозинофилен циститис, интерстицијален циститис и ретки тумори. Иако се ретки, овие состојби бараат темелна анализа поради можниот сериозен клинички тек и потребата од специфичен третман.

1.4.1. Леукоплакија на мочниот меур

Првиот опис на леукоплакија го дал Рокитански, во 1861 година (8). Постарите статистички податоци покажуваат дека леукоплакијата била почеста кај мажите. Во поновите истражувања пак, меѓу болните преовладуваат жените. Најголема зачестеност на леукоплакијата е помеѓу 30 и 60 годишна возраст. Леукоплакијата е два пати почеста кај мочниот меур отколку кај пиелонот и уретерот (8). Поретко се сретнува и кај уретрата.

Леукоплакијата на мочниот меур позната и како сквамозна кератинизирачка метаплазија СКМ (squamous keratinizing metaplasia SKM) претставува ретка патолошка состојба на слузницата на мочниот меур, која се карактеризира со замена на нормалниот преоден епител (уротелиум) со повеќеслоен плочест (сквамозен) епител прекриен со слој од кератин (9). Овој процес е познат и како кератинизирачка сквамозна метаплазија и понекогаш се именува како „кератинизирачки цистит“ (Слика 2). Најчесто промените се локализирани во пределот на тригонумот на мочниот меур, при што слузницата добива беличеста,

плочеста промена поради наслаги од кератин. Леукоплакијата се смета за контроверзно заболување бидејќи долго време се дебатира околу нејзината етиологија, клиничко значење и потенцијал за малигна прогресија. (9) Сепак, повеќето автори ја класифицираат како премалигна лезија на мочниот меур, со оглед на тоа што може да прогресира до дисплазија и настанување на сквамозен карцином.(8,9)

Епидемиолошки, леукоплакијата на мочниот меур е невообичаена и се среќава кај мал процент од уролошките пациенти. Старите студии наведуваат дека нејзината инциденца е околу 1 на 10.000 пациенти со уролошка дијагноза според МКБ системот (10). Заболувањето може да се појави кај двата пола, но најчесто се дијагностицира кај жени на средна возраст, веројатно поради почестите уринарни инфекции кај женскиот пол. Една поголема современа студија во Кина покажа дека сите 223 испитувани пациенти со леукоплакија биле жени (просечна возраст 40 години) (10). Оваа изразена преваленција кај жените може да се должи на анатомските и хормоналните фактори, иако во пораните публикации леукоплакијата е опишувана и кај мажи со одредена фреквенција. Без оглед на тоа, заедничко за погодените пациенти е историјата на хронични и рецидивирачки воспаленија на мочниот меур, што укажува на блиска поврзаност меѓу хроничниот циститис и развојот на оваа состојба.



Слика 2. Леукоплакија на мочен меур (слика од наша пациентка)

Етиологија

Главен етиолошки фактор за леукоплакија на мочниот меур е долготрајната иритација и воспаление на уротелиумот (11). Најчесто тоа се случува поради хронични уринарни инфекции, особено повторувачки бактериски циститиси кои не се комплетно излекувани. Перзистентните инфекции со *Escherichi coli* и други уропатогени доведуваат до оштетување на заштитниот слој на слuzницата и иницирање на метапластични промени. Покрај бактериските инфекции, во етиологијата улога може да имаат и сексуално преносливи микроорганизми (како *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma* и др.), кои се поврзани со „уретрален синдром“ и хроничен цистит кај жените. Долготрајното присуство на овие инфекции резултира со постепено оштетување на уротелиумот и трансформација во сквамозна слuzница со кератин. Интересно е дека кај напреднати случаи на леукоплакија понекогаш нема активна бактериска инфекција, што сугерира дека инфекцијата делува како иницијален причинител, додека понатамошните промени можат да се случат и без присуство на инфекција (11). Покрај инфекциите, други фактори кои предизвикуваат хронична иритација на мочниот меур се исто така поврзани со настанувањето на леукоплакија. Тука спаѓаат:

1. Механички иритирачки фактори: Долготрајна катетеризација на мочниот меур, присуство на камен во мочниот меур или странo тело, како и хронична уринарна ретенција и опструкција, создаваат услови за континуирано оштетување на слuzницата (12). Овие состојби доведуваат до притисок и микротрауми на епителот, поттикнувајќи реактивна метаплазија.
2. Анатомски фактори кај жените: Жените имаат пократка и поширока уретра, што го олеснува патот на инфекциите во мочниот меур (2). Исто така, конгенитални аномалии како ектопија на надворешниот отвор на уретрата (женска хипоспадија) и уретрална хипермобилност можат да доведат до хронични цистити и последично леукоплакија.
3. Намален локален имунитет: Честите инфекции и воспаленија можат да го компромитираат локалниот имунолошки одговор на слuzницата. Ова, заедно со нарушување на нормалниот гликозаминогликански (GAG) слој, создава подлога

за понатамошно оштетување на епителот. GAG-слојот нормално делува како заштитна бариера и анти-адхезивен фактор на површината на уротелиумот; неговото разградување од страна на инфекциите овозможува полесно врзување на бактерии и токсини на епителните клетки (12).

4. Ембриолошка теорија - Ембриолошката теорија смета дека леукоплакијата се развива од ектодермални клетки, кои во тек на ембриогенезата случајно или со генетски механизам дошле во уринарниот тракт (12). Можно е при каудалната дислокација на “*ductus Wolffii*” да се случи дислокација на некои ектодермални клетки. Кератинизацијата е основен патолошки критериум кој ја разликува леукоплакијата од повеќеслојниот плочест епител од вагинален тип. “*Vaginal-like*” епител често се наоѓа на тригонумот кај жените. Повеќеслоен сквамозен епител без кератинизација се наоѓа на тригонумот и на задниот дел од уретрата кај 50-70% на жени во генеративниот период од животот. Под влијание на половите хормони, овој епител се менува во текот на менструалниот циклус и со текот на годините. Освен сквамозна метаплазија со кератинизација може да се најдат воспалителни промени и во сидот на вагината под овие лезии. Електронската микроскопија покажала посебен вид на базални клетки со мали, густе грануляции. Овие клетки личат на *Merkel*-овите клетки кои се наоѓаат во кожата а имаат хормонска и сензорна функција. Овој тип на клетки е најден не само во зоната на леукоплакијата туку и во зоните на “*Vaginal-like*” епителот на тригонумот на мочниот меур кај жените. Присуството на овие клетки оди во прилог на теоријата за дислокација на ектодермалните клетки во текот на ембриогенезата (12).

Во многу случаи на леукоплакија се присутни повеќе од еден од наведените фактори. Затоа, може да се каже дека етиологијата е мултифакторска – хроничната инфекција најчесто го започнува процесот, а дополнителните иритирачки фактори и predispositions придонесуваат за негово одржување и прогресија.

Патофизиологија

Под дејство на хроничното воспаление и иритација, во слузницата на мочниот меур се одвива процес на метаплазија – преодниот епител (уротелиумот) постепено се заменува со повеќеслоен плочест (сквамозен) епител како адаптивен механизам за

заштита. Оваа сквамозна метаплазија иницијално може да биде без кератинизација (слична на вагиналниот епител), што се смета за бенигна промена (13). Сепак, при перзистентна иритација, метапластичниот епител почнува да формира површински слој на кератин - токму тогаш настанува „вистинска“ леукоплакија, која макроскопски се манифестира како белузлава груба плочеста лезија на слузницата. Кератинизацијата е клучниот хистопатолошки критериум што ја разликува леукоплакијата од обичната некератинизирана метаплазија на мочниот меур. Под кератинизираниот епител често се забележуваат изразени воспалителни промени во ламина проприја (инфилтрација со лимфоцити, плазмоцити и други клетки на воспаление) како одраз на хроничната дразба.

Најчеста локализација на овие промени е тригонумот и задниот сид на мочниот меур, иако кај некои пациенти лезиите можат да се прошират дифузно по целата слузница. Дополнително, кај пациентките со сквамозна метаплазија на тригонумот е утврдено дека уротелиумот има зголемена пропустливост и намалена еластичност (неможност за нормално растегнување), што ги прави клетките почувствителни на повреда. Оштетувањето на GAG-слојот, доведува до тоа компонентите на урината полесно да продрат во сидот на мочниот меур и да го одржуваат воспалителниот процес дури и откако инфекцијата ќе се елиминира. Тоа создава еден вид „затворен круг“ – инфекцијата ја иницира метаплазијата, но еднаш настаната кератинизирачка лезија продолжува да ја нарушува бариерната функција на мочниот меур и да предизвикува симптоми, со или без присутна бактериска инфекција (13).

При напреднати случаи може да се јави и карактеристична субмукозна фиброза – задебелување и лузни на подмукозното ткиво, што долгорочно може да доведе до намалување на еластичноста и капацитетот на мочниот меур. Во контекст на молекуларните промени, забележано е дека кај диспластичните или преканцерозни лезии нивото на тумор-супресорниот протеин p53 и на пролиферацискиот маркер Ki-67 може да биде покачено, што укажува на генетски оштетувања слични на оние кај раниот карцином (14). Од имунохистохемиски аспект, позитивноста на цитокератините 5 и 6 ја потврдува сквамозната (плочесто клеточна) диференцијација на метапластичниот епител (14).

Важно е да се потенцира дека леукоплакијата го претставува првиот чекор во спектарот на промени на уротелиумот. Додека обичната сквамозна метаплазија без кератин (тригонитис) генерално се смета за бенигна, кератинизиращката метаплазија е дистрофично-пролиферативна промена која потенцијално може да еволуира во малигнитет. Старите истражувања нотирале присуство на карцином (најчесто сквамозен карцином) кај 10–20% од случаите на леукоплакија во моментот на поставување на дијагнозата (14). Иако поновите студии даваат различни податоци (некои сугерираат и пониска стапка на малигна трансформација) леукоплакијата во принцип се третира како лезија која заслужува следење и навремен третман. (15)

Клиничка слика

Клиничката презентација на леукоплакијата на мочниот меур најчесто е слична на хроничен или рекурентен цистит, со преовладувачки симптоми од долниот уринарен тракт ЛУТС (LUTS - lower urinary tract symptoms). Пациентите имаат упорни тегоби кои може да бидат резистентни на вообичаениот конзервативен третман (15). Карактеристични се:

1. Зачестено и итно мокрење: Чест нагон за мочање (поллакизурија) со испуштање на мали количества урина, како и силно изразена ургентност (неможност за одложување на мочањето). Неретко е присутна и ноктурија (често ноќно мокрење) поради намален капацитет на мочниот меур.
2. Дизурија: Болка, печење или жарење при мокрење е многу чест симптом, понекогаш проследен со грчеви супрапубично (над симфизата). Ова е знак на активна иритација на слузницата.
3. Болка во карлицата: Тапа болка или притисок во долниот дел на стомакот (над симфизата) или во перинеумот, која може да биде постојана или да се влошува при полнење на мочниот меур. Кај некои пациентки присутна е и болка при полов однос (диспареунија), како индиректна последица на хроничното воспаление.
4. Хематурија: Понекогаш се јавува мала количина крв во урината, најчесто микроскопска хематурија, а ретко и видно розева или црвена урина. Ова обично настанува поради фрагилноста на воспалената слузница.

5. Уринарни инфекции: Поради нарушената заштитна бариера, пациентките често страдаат од рекурентни уринарни инфекции. Симптомите на инфекција (печење при мокрење, заматена урина со непријатен мирис, покачена температура) може да се преклопуваат со горенаведените тегоби. Во една клиничка студија, активна инфекција била потврдена кај околу 48% од пациентките со леукоплакија (15).
6. Други наоди: Во урината може да се забележат флотирачки белузлави честички или „трошки“ – тоа се десквамирани кератински налепи од слузницата, кои создаваат т.н. ефект на „снежна бура“ при протресување на мочниот меур. Кај некои долготрајни случаи, во мочниот меур може да се формираат мали камчиња (калцификати) околу наслагите од кератин, поради таложење на минерали на местото на лезиите.

Сите овие симптоми обично се хронични и долготрајни. Пациентките најчесто имаат историја на месеци или години упорни уринарни тегоби, кои привремено се подобруваат со антибиотици ако има инфекција, но никогаш целосно не исчезнуваат. Оваа рефракторност на стандардната терапија е важен клинички сигнал кој побудува сомнеж за постоење на структурни промени како леукоплакија. Клиничката слика може да наликува и на други состојби, како интерстицијален цистит (синдром на болен мочен меур) или радијациски цистит, па дијагнозата не може да се базира исклучиво на симптомите.

Дијагноза

Дијагностичкиот пристап кај сомнение за леукоплакија на мочниот меур вклучува комбинација на лабораториски, ендоскопски и хистопатолошки испитувања. Првиот чекор е секогаш земање детална анамнеза и физикален преглед, надополнети со основни лабораториски анализи:

1. Анализа на урина и уринокултура: Се изработуваат општа анализа на урина (седимент) и уринокултура, со цел да се открие евентуална активна инфекција и да се идентификува причинителот. Кај леукоплакијата често се наоѓа пиурија (леукоцити во урината) (16), а може да има и еритроцити. Ако уринокултурата е позитивна, се спроведува соодветна антибактериска терапија, иако како што

е нагласено, елиминацијата на инфекцијата не значи и излекување на основната лезија.

2. Ултразвук на мочен меур: Со ехографија на уринарниот тракт може да се оцени дебелината на сидот на мочниот меур, присуството на резидуална урина, камчиња или други аномалии (16).
3. Цитолошки преглед на урина: Цитологијата на урината може да послужи за откривање на атипични или малигни клетки во случај да постои веќе развиен карцином *in situ* или инвазивен карцином. Кај чиста леукоплакија, без малигна трансформација, цитологијата најчесто е негативна или покажува само сквамозни метапластични клетки (16).
4. Златен стандард за дијагноза е цистоскопијата (16). Цистоскопскиот преглед овозможува директна визуелизација на промените во мочниот меур. Типично, при леукоплакија се забележуваат белузлаво-сивкасти, груби плочи на слузницата, најчесто на тригонумот или на задниот сид. Лезиите можат да имаат сјаен изглед и јасна граница спрема околното нормално ткиво. При воведувањето на цистоскопот, урината во меурот може да содржи бели снегулки – феномен опишан како „снежна бура“ – кој настанува од лупење на кератинскиот слој (16). Доколку леукоплакијата е дифузна, речиси целиот сид на мочниот меур може да биде покриен со неправилни белузлави мембрани. Покрај белите плаки, често се забележуваат знаци на хронично воспаление: црвенило околу лезиите, едем, па дури и псевдополипозни или булозни промени на слузницата. Овие наоди, иако типични, не се патогномонични единствено за леукоплакија – затоа е неопходна ресекција на лезијата.

Диференцијалната дијагноза на цистоскопските наоди опфаќа: малакоплакија, хроничен цистит од друга етиологија (на пр. интерстицијален цистит со типични Хунерови улкуси, кои се црвени и крвават, наспроти белите плаки кај леукоплакијата), потоа карцином *in situ* (што дава црвеникава површина во ниво на слузницата на мочниот меур и позитивни цитолошки наоди), и други ретки состојби. Општо, белата боја и хистолошката потврда на кератин ја дефинираат леукоплакијата и ја разликуваат од повеќето други лезии. Со оглед на

премалигниот потенцијал, секоја суспектна лезија треба да се евалуира со патохистолошки наод пред да се информира пациентот дека е „само воспаление“.

Третман

Лекувањето на леукоплакијата на мочниот меур претставува предизвик, бидејќи конзервативните мерки често не се доволни за трајно решавање на лезијата. Целите на третманот се: елиминација на симптомите, искоренување на предизвикувачките фактори (инфекција или механичка иритација), отстранување на метапластичното ткиво и превенција на рецидиви или малигна прогресија. Во таа насока, терапевтскиот пристап може да се подели на конзервативен (медикаментозен) и хируршки, при што често е потребна комбинација од двата пристапа.

Конзервативен (медикаментозен) третман: За жал, во моментот не постои ефикасна фармаколошка терапија која сама по себе може да ја излекува леукоплакијата. Сепак, одредени мерки се преземаат кај сите пациенти:

1. Антибиотска терапија: Доколку е изолирана бактериска инфекција, се третира со соодветни антибиотици според антибиограм. Ова е неопходно за санирање на акутната инфекција и намалување на воспалителниот процес. Меѓутоа, често леукоплакијата опстојува и по искоренување на бактериите, бидејќи метапластичниот епител останува како нидус за повторна инфекција. Затоа, антибиотиците не ја решаваат самата лезија, туку служат како поддршка во контролирање на инфекции.
2. Противовоспалителни и други помошни средства: Во обид за смирување на симптомите, понекогаш се користат антиинфламаторни лекови или антихолинергици (особено ако има изразена ургентност и спазми), но нивниот ефект е ограничен. Алфа-блокаторите можат да помогнат кај машки пациенти со истовремена опструкција (на пр. од простата), но немаат директно дејство врз леукоплакијата.
3. Интравезикални инстилации (локална терапија): Во поново време, вниманието го привлекуваат инстилациите на агенси во мочниот меур кои имаат за цел да го обноват оштетениот слој на слuzницата. Еден од најистражуваните е хијалуронската киселина (ХК) – главна компонента на GAG-слојот. Теоретски, внесувањето на ХК директно во мочниот меур треба да ги подобри заштитните

својства на слузницата, да го намали воспалението и да го поттикне процесот на заздравување.(20) Поединечни случаи и мали серии покажуваат охрабрувачки резултати: кај пациентки третирани со трансуретрални ресекции и последователни инстилации на хијалуронска киселина, е забележана регресија на лезијата и значително ублажување на симптомите. Сепак, контролирани студии се ограничени и овој пристап се смета уште за експериментален. Други GAG-аналози исто така се испитувани – на пример, пентозан полисулфат (синтетски гликозаминогликан, користен орално за интерстицијален цистит). Уште во 1987 година, Мулер и соработници објавиле податок дека 6-месечна орална терапија со пентозан полисулфат довела до повлекување на симптомите (ургентност, зачестено мокрење) и исчезнување на сквамозната метаплазија кај пациенти со леукоплакија (16). Исто така, постојат студии за успешна интравезикална примена на хепарин (кој е исто така GAG-супстанца) во комбинација со локален анестетик, со цел обнова на слузничната бариера. Во една серија од 50 пациентки третирани со инстилации на хепарин и лидокаин во тек на 3 месеци, дури 76% при контролна цистоскопија имале значајна регресија на леукоплакијата и подобрување на симптомите (16). Овие резултати укажуваат дека обновувањето на нормалниот епител е можна стратегија, но потребни се понатамошни истражувања за да се стандардизира ваквиот третман.

Со оглед на ограниченоста на медикаментозната терапија, хируршкиот третман претставува основа во менаџментот на леукоплакијата. Целта е физички да се отстранат метапластичните и кератинизирани делови од слузницата, со што се отстранува фокусот за инфекции и се дава шанса на здравиот епител повторно да порасне. Постојат неколку пристапи:

1. Трансуретрална ресекција (ТУР): Ова е минимално инвазивна ендуролошка процедура при која преку цистоскоп се воведува ресектоскопска јамка со дијатермија (14,15,16). Под визуелна контрола, хирургот ги ресектира (сече) и коагулира зафатените делови од слузницата до здраво ткиво во длабочина и околу лезијата. ТУР овозможува и да се земат поголеми делови за хистологија. Таа претставува главен стандарден дијагностичко-терапевтски третман за леукоплакија. Една ретроспективна студија со 92 жени покажа дека околу 64%

од пациентките имале значително подобрување на умерените до тешки симптоми (како фреквенција, задржување, итн.) по изведена ресекција и електрофулгурација на леукоплакијата (16). Сепак, останува дел од пациентки кај кои симптомите можат да перзистираат или да се појават повторно, што бара понатамошен третман и следење.

2. Ласерска аблација: Употребата на ендоскопски ласер (на пр. Holmium:YAG ласер) е уште една минимално инвазивна опција. Ласерот се насочува кон лезиите и ги испарува (аблатира) кератиничните плочи. Овој метод нуди прецизна деструкција со минимално крвање. Недостаток на оваа техника е во немањето на квалитетен ткивен материјал за патохистолошко испитување (9).
3. Комбиниран пристап: Сè почесто, уролозите препорачуваат комбинирање на хирурското отстранување со адјувантна локална терапија. По извршената ТУР или ласерска аблација, се спроведуваат серии на интравезикални инстилации (на пример со хијалуронска киселина, хепарин или други агенси) за побрзо заздравување и превенција на рецидив. Овој мултимодален пристап има за цел да ги искористи предностите на двата методи – хирургијата го отстранува поголемиот дел од абнормалното ткиво, додека инстилациите помагаат во реставрација на слузницата и сузбивање на резидуалното воспаление. Првичните податоци сугерираат дека комбинираната терапија дава подобри исходи во однос на симптомите и стапката на рецидив, во споредба со самиот хируршки третман (17).

По третманот, клучен дел од менаџментот на болеста е следењето на пациентот. Поради можноста за рецидиви и задоцнета малигна дегенерација, пациентките со леукоплакија треба редовно да се контролираат со цистоскопии и други анализи. Вообичаена препорака е контролна цистоскопија да се направи 3–6 месеци по третманот, а потоа најмалку еднаш годишно во следните неколку години. Доколку во почетниот материјал имало дисплазија или атипичност, контролите се прават почесто (на пр., на секои 6 месеци) бидејќи тие пациенти се со поголем ризик за рецидив или прогресија во карцином (14). Истовремено, се преземаат мерки за модификација на ризик-факторите: одржување на добра хигиена, навремено лекување на секоја нова уринарна инфекција, избегнување на долготрајна

катетеризација ако е можно, со цел спречување на повторно оштетување на слузницата.

Прогнозата за пациентите со леукоплакија на мочниот меур зависи од навременото поставување на дијагнозата, присуството на дисплазија и применетиот третман. Самиот поим леукоплакија имплицира премалигнен потенцијал, но конкретниот ризик за малигна трансформација варира во различни студии. Традиционално, се сметало дека 15–20% од нелекуваните или неадекватно третирани леукоплакии ќе прогресираат во инвазивен плоскоклеточен карцином на мочниот меур (14). Долгорочни следења укажуваат дека ризикот за појава на карцином (вклучително и карцином *in situ*) во областите на леукоплакија е околу 10–20% (14). Меѓутоа, поновите истражувања, особено во ерата на рана ендоскопска интервенција, пријавуваат пооптимистички исходи. На пример, голема ретроспективна серија од Кина со 223 пациентки третирани со ТУР и следени просечно 4 години не евидентирала ниту еден случај на малигна трансформација во тој период (17). Исто така, друга анализа сугерира дека ризикот од развој на класичен карцином на транзиционалниот епител (кој е најчестиот тип на карцином на мочен меур) е многу низок кај пациентите со леукоплакија, околу 0,8% според одредени извори (17). Овие наоди наведуваат дека, доколку леукоплакијата се лекува навреме и адекватно, непосредната закана од карцином е мала. Сепак, недостатокот на студии со највисоко ниво на докази (рандомизирани испитувања) значи дека не можеме целосно да го отфрлиме премалигниот карактер на болеста.

Што се однесува до рецидивите, тие не се невообичаени ако не се отстранат сите предиспонирачки фактори. Дури и по наизглед успешна иницијална терапија, леукоплакијата може да се појави повторно доколку продолжат хроничните инфекции или другите иритации. Спроведената студија од Кина открила стапка на рецидив од околу 13,9% (31 од 223 пациенти) во период од неколку години по хируршки третман (17). Истиот труд идентификува дека присуството на атипична уротелна хиперплазија (диспластични промени) во ресектираниот материјал е најсилен независен предиктор за понатамошен рецидив. Тоа значи дека пациентите кај кои хистологијата покажала преканцерозни промени треба да бидат под поконзервативно набљудување и евентуално да примат дополнителни превентивни терапии. Од друга страна, кај пациенти со „едноставна“ (без атипија)

леукоплакија, особено ако е фокална и целосно отстранета, можноста за излекување е голема. Некои студии бележат дека околу половина до две третини од пациентите се речиси целосно или комплетно ослободени од уринарните симптоми по ресекцијата на лезијата (18). Секако, постои подгрупа кај која симптомите перзистираат, што може да укажува на истовремено постоење на други состојби (на пр. интерстицијален цистит) или непотполно отстранета лезија.

Важен аспект на прогнозата е и квалитетот на живот на пациентите. Пред третманот, хроничните болки, зачестеното мокрење и стравот од малигнитет значително го нарушуваат секојдневното функционирање. Со успешно лекување – особено ако се постигне долготрајна ремисија без симптоми – пациентките доживуваат големо олеснување. Затоа, и покрај потенцијално застрашувачкиот карактер на дијагнозата, со соодветна терапија и мониторинг, многу пациентки имаат добра прогноза во смисла на контролирање на болеста и превенирање на нејзините најлоши компликации.

На крај, долгорочниот успех во справувањето со оваа состојба зависи од внимателното постоперативно следење. Редовните контролни цистоскопии, особено во првите неколку месеци и години по интервенцијата, се клучни за рано откривање на можен рецидив или малигна трансформација. Пациентките треба да бидат едуцирани за важноста на овие контроли и да се охрабрат отворено да ги соопштуваат сите нови симптоми. Само со ваков мултидисциплинарен, внимателен пристап – комбинирајќи ги најновите научни сознанија со ригорозно клиничко следење – може да се обезбеди најдобра прогноза за пациентите со леукоплакија на мочниот меур, овозможувајќи им подобрен квалитет на живот и минимизирање на ризикот од сериозни компликации на долг рок.

1.4.2. Малакоплакија на мочниот меур

Патогенеза и етиологија

Малакоплакијата е ретка хронична грануломатозна инфламаторна болест која најчесто се јавува во генитоуринарниот тракт, особено во мочниот меур. Етиопатогенезата е поврзана со нарушена функција на макрофагите во елиминацијата на бактериските инфекции. Имено, се смета дека дефект во фаголизозомалната активност на макрофагите доведува до неможност за целосен

распад на фагоцитираните бактерии, при што во клетките се таложат остатоци од бактерискиот материјал во комплекс со калциум и железо. Ова резултира со хроничен инфламаторен одговор и формирање на грануломатозни лезии. Првпат е опишана во 1902 година од Michaelis и Gutmann, по кои се именувани и патогномоничните структури присутни во ткивото – Михаелис-Гутманови тела (19). Тие претставуваат мали, заоблени, базофилни, калцифицирани интрацелуларни инклузии во цитоплазмата на макрофагите, кои се откриваат со специјални хистохемиски бои (на пр. von Kossa). Хистолошки, покрај овие тела, се забележува инфилтрат од хистиоцити (познати и како von Hansemann клетки) и други воспалителни клетки.

Малакоплакијата најчесто се јавува кај лица со ослабен имунолошки систем или хронична инфекција. Факторите на ризик вклучуваат состојби на имunosупресија (дијабетес, малигни заболувања, ХИВ/СИДА, трансплантација на орган и имunosупресивна терапија) или перзистентни инфекции со грам-негативни бактерии, најчесто *Escherichia coli* (20). Иако може да се појави и кај имунокомпетентни лица, кај мнозинството пациенти постои подолготрајна уринарна инфекција. Се смета дека малакоплакијата претставува невообичаен исход на хронична инфекција во услови на нарушен имун одговор.

Клиничка слика и дијагноза

Кај малакоплакијата на мочниот меур, пациентите најчесто се јавуваат со неспецифични уринарни симптоми слични на хроничен циститис: зачестено и болно мокрење, ургентност, понекогаш и хематурија. Во некои случаи може да се формираат плаки на слузницата на мочниот меур кои цистоскопски изгледаат како жолтеникаво-кафени кадифести промени, (најчесто на подрачјето на тригонумот) (20). Овие лезии понекогаш можат да имитираат туморска маса на радиолошките испитувања или цистоскопија, што може да наведе на лажно сомневање за малигнитет. Затоа, биопсијата е клучна за поставување на дијагноза. Хистопатологијата ја потврдува присутноста на опишаните грануломатозни промени со Михаелис-Гутманови тела, што ја потврдува дијагнозата на малакоплакија. Уринокултурата често е позитивна на *E. coli* или други бактерии, но не во сите случаи. Потребно е и имунохистохемиско боење (CD68, CD163) за

да се потврди дека инфилтратот е од макрофаги. Диференцијалната дијагноза вклучува отфрлање на можен коегзистентен карцином, бидејќи малакоплакијата може да коегзистира со тумор или клинички да го имитира.

Третман и прогноза

Лекувањето на малакоплакијата е насочено кон елиминација на инфекцијата и подобрување на фаголизозомалната функција на макрофагите. Примарна терапија претставува пролонгирана антибиотска терапија со агенси кои добро продираат интрацелуларно (на пр., флуорокинолони или триметоприм-сулфаметоксазол) во тек од најмалку 6-12 недели. Често се препорачува истовремено да се администрираат и витамин Ц (аскорбинска киселина) и холинергички агенс (на пр. бетанехол хлорид) кои ја зголемуваат активноста на макрофагите и ја подобруваат киселоста во лизозомите, со што се потпомага бактерицидната функција (21). Овој комбиниран пристап во повеќе случаи резултира со регресија на лезиите.

1.4.3. Еозинофилен циститис

Патогенеза и етиологија

Еозинофилниот циститис е ретко инфламаторно заболување на мочниот меур кое се карактеризира со доминантен еозинофилен инфилтрат во сите слоеви на сидот на мочниот меур (22). Точната етиологија не е целосно разјаснета, но се претпоставува дека се работи за хиперсензитивна имунолошка реакција. Кај некои пациенти постои историја на алергии (атопија), астма или изложеност на одредени медикаменти или хемикалии, што сугерира алергиски механизам. Хипотезата е дека присуството на одреден антиген (на пр. храна, лек или паразит) доведува до IgE-посредувана реакција во мочниот меур, со активација на мастоцити и ослободување на цитокини кои привлекуваат еозинофили во ткивото. Резултатот е еозинофилно воспаление кое предизвикува оштетување на уротелот и сидот на мочниот меур (22).

Хистолошки карактеристики

Клучна карактеристика е тешката инфилтрација на мочниот меур со еозинофили (23). Микроскопски се забележува густ инфилтрат од мешани воспалителни клетки (лимфоцити, хистиоцити, неутрофили), но со доминација на еозинофили,

распространет трансмурално – од мукозата, преку субмукозата, до детрузорот. Ламина проприа е едематозна и силно инфилтрирана, често со фокални некрози на мускулните влакна и фиброза на детрузорот при хроничен тек. Присуството на еозинофили може да се потврди со специјални боења (Giemsa, Wright) или со еозинофилен кристален протеин имунохистохемија.

Клиничка слика

Еозинофилниот циститис може да се манифестира во било која возраст и кај машки и кај женски, со просечна возраст околу четвртата деценија, иако е опишан и кај деца (24). Пациентите типично се жалат на симптоми слични на останатите циститиси: зачестено мокрење, ноќно мокрење, дизурија, ургентност и супрапубична болка. Кај околу две третини од случаите е присутна макроскопска или микроскопска хематурија. Лабораториски, во околу 40–50% од пациентите се наоѓа периферна еозинофилија (зголемен број на еозинофили во крвта), особено ако постои алергиска позадина (24).

Цистоскопијата е важна за дијагнозата – типично се гледаат дифузни едематозни промени на мукозата, често со црвеникави или жолтеникави полипоидни лезии и кадифеста површина. Овие промени не се специфични и можат да личат на интерстицијален циститис, туберкулозен циститис или дури карцином *in situ*, па затоа биопсијата е неопходна за потврда на дијагнозата. Визуелно може да се забележат и улцерации или фиброзни промени (24). Кај 10-20% од пациентите се јавуваат компликации како опструкција на уретерите со хидронефроза поради ригидност на меурот и уретеровезикална стеноза, што може да доведе до бубрежна инсуфициенција доколку не се препознае навреме (24).

Терапија и прогноза

Третманот на еозинофилниот циститис првенствено е конзервативен и насочен кон смирување на воспалението и отстранување на можниот причинител. Доколку се идентификува конкретен алерген или тригер (на пр. прекин на сомнителен лек или диететски суплемент), неговото отстранување може да доведе до излекување. Кај идиопатските случаи, иницијалниот пристап обично вклучува нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и антихистаминици, кои кај дел од пациентите даваат подобрување. Ако овие мерки не се доволни, следен чекор е

терапија со кортикостероиди – најчесто орално преднизон во умерена доза, со постепено намалување. Системските кортикостероиди често се ефикасни во намалување на еозинофилното воспаление и симптомите (25).

1.4.4. Интерстицијален циститис (синдром на болен мочен меур)

Патогенеза и карактеристики

Интерстицијалниот циститис (ИЦ), познат и како синдром на болен мочен меур, е хроничен клинички синдром, кој се карактеризира со перзистентна болка во мочниот меур и карлицата, придружена со зачестено мокрење и ургентност, при отсуство на инфекција или други јасни причинители. За разлика од претходно опишаните состојби, интерстицијалниот циститис не е дефиниран со единствена хистопатолошка особина – напротив, претставува дијагноза на исклучување која опфаќа хетерогена група на случаи со слична клиничка слика (26). Патогенезата на ИЦ не е целосно разјаснета и веројатно е мултифакторна. И покрај бројните истражувања, сè уште не е идентификуван единствен биомаркер за ИЦ. Кај мал број на пациенти (т.н. „улцеративен“ ИЦ), цистоскопски се забележуваат Ханерови улкуси (Hunner lesions) – хронични воспалителни улцерации на мукозата – кои се сметаат за класична форма на ИЦ. Кај останатите („не-улцеративен“ тип), вакви улкуси нема, но може да има точкести крварења (гломерулации) по истегнување на меурот при цистоскопија (26).

Клиничка слика и дијагноза

Интерстицијалниот циститис се јавува почесто кај жени (околу 70–90% од случаите) и обично во средна возраст, иако може да се појави и кај помлади (26). Пациентите имаат хронична, дифузна болка во пределот на мочниот меур и малата карлица, која се засилува како што се полни меурот и се олеснува по мокрење. Карактеристични се зачестено дневно мокрење и ноќна полиурија (ноктурија), често со многу мал волумен на урина при секое празнење поради намален капацитет на меурот (27). Физикалниот преглед се карактеризира со палпаторна болка супрапубично, а кај жени често болна осетливост во област на вагината или мускулите од пелвичното.

Третман

Поради сложената и нецелосно разјаснета патофизиологија, не постои единствен, универзално ефективен третман за интерстицијалниот циститис. Наместо тоа, се применува мултимодален пристап, индивидуализиран според тежината на симптомите и одговорот на терапијата.

1.4.5. Интраепителна неоплазија (карцином *in situ*)

Интраепителната неоплазија на мочниот меур, позната како *carcinoma in situ* (CIS), претставува рамна, неинвазивна, но малигна неоплазма на уротелот (28). Таа е класифицирана како Cis стадиум на карциномот на мочниот меур и секогаш е од висок степен (high-grade) по хистолошки карактеристики. Клинички може да даде слика слична на хроничен циститис – иритациски симптоми (често мочање, печење) и микроскопска хематурија – или да биде асимптоматски и да се посомнева ме поради позитивна цитологија на урина (малигни клетки во урината) при скрининг. Цистоскопски CIS може да изгледа како црвеникаво поле на мукозата, но понекогаш слузницата изгледа и сосема нормално, па затоа се земаат мултифокални биопсии ако постои сомнеж (на пр. позитивна цитологија). Хистопатолошки, CIS се карактеризира со изразена нуклеарна атипичност и митотска активност на уротелните клетки по целата дебелина на епителот, без инвазија во подмукозата.

Овој облик на „рамен“ карцином има висока стапка на рецидив и прогресија. Доколку не се лекува, голем процент од случаите на CIS ќе прогресираат во инвазивен карцином кој инфилтрира во мускулатура (статистиките варираат, но околу 50% прогресија во рок од 5 години е често цитиран податок) (28). Поради тоа, CIS се третира агресивно и веднаш по дијагнозата. Стандардниот третман е ТУР на лезијата со последователна интрававезикална имунотерапија со BCG (Бацил Калмет-Герин) – жив атенуиран туберкулозен бацил, кој кога се инстилира во мочниот меур предизвикува локален имунолошки одговор против туморските клетки (28).

2. СОВРЕМЕНИ ДИЈАГНОСТИЧКИ ИСПИТУВАЊА ВО УРОЛОГИЈАТА

2.1. Анализа на урина (макроскопска, хемиска и микроскопска анализа)

Анализата на урина претставува едно од најстарите и најважните лабораториски тестирања во медицината, со докази дека се применува години наназад и денес сè уште е моќна, рутинска и економична дијагностичка алатка (29). Комплетната анализа на урината се состои од три дела: макроскопски преглед, хемиска и микроскопска анализа на седиментот.

1. **Макроскопска (физичка) анализа:** Оценува боја, просирност (бистрина) и мирис на урината. Нормалната свежа урина е просирна и жолта (од светло до килибарно-жолта). Промени во изгледот можат да индицираат патологија – на пр., црвена или кафеава урина сугерира присуство на крв (хематурија) или билирубин, заматена урина може да укажува на пиурија (гној во урина) или кристали, а необичен мирис може да се јави при инфекции (на пр. „фетиден“ мирис кај уринарна инфекција). Сепак, во мал број случаи макроскопските карактеристики сами по себе имаат дијагностичка вредност и секое отстапување се забележува како потенцијално значајно (29).
2. **Хемиска анализа:** Се изведува со тест-лентички (дипстик) потопени во урината, кои преку колориметриски реакции детектираат присуство на различни хемиски соединенија. Стандардно се тестира рН вредност, специфична тежина, протеини, глукоза, кетонски тела, билирубин, уробилиноген, крв (еритроцити/хемоглобин), нитрити (30). Овие параметри откриваат различни пореметувања: на пр., позитивен резултат на нитрити сугерира можна бактериска инфекција на уринарен тракт, присуство на протеини (протеинурија) индицира бубрежно оштетување (гломеруларна болест), глукоза укажува на можен дијабетес, а хемоглобин/еритроцити на крварење во уринарниот тракт. Треба да се нагласи дека одредени фактори можат да влијаат на точноста на тест-лентичките – на пр., алкална урина може лажно да даде позитивен наод на протеини, присуство на аскорбинска киселина (витамин С) може да даде лажно позитивни реакции на крв или глукоза, а долготрајно стоење на примерокот на собна температура доведува до распаѓање на клетки и бактериски раст со лажни резултати.

3. Микроскопска анализа: Се изведува на талог (седимент) од урината по центрифугирање. Под микроскоп се пребаруваат клетки (еритроцити, леукоцити, епителни клетки), цилиндри (формации од протеини и клетки формирани во бубрежните каналчиња), кристали, бактерии или паразити (29,30). Нормално, во уринарен талог може да се најдат само поединечни клетки и кристали, додека присуство на поголем број еритроцити сугерира хематурија, голем број леукоцити укажува на инфекција или воспаление, а откривање цилиндри (на пр. еритроцитни или гранулирани цилиндри) е показател за бубрежно оштетување (гломерулонефритис и сл.). Микроскопскиот наод на бактерии потврдува бактериурија, но треба да се прави разлика дали е значајна инфекција или контаминација – за што е потребна уринокултура (30).

Квалитетот на урино анализата во голема мера зависи од правилното земање и ракување со примерокот. Стандардно се препорачува првиот утрински млаз (“midstream” среден млаз од првото утринско мочање) во стерилен сад, по претходна тоалета на гениталното подрачје, за да се минимизира контаминацијата. Урината треба да се анализира во рок од 1 час по мокрењето, бидејќи подолгото стоење на собна температура доведува до распаѓање на клетките и цилиндрите и размножување на бактерии, што може лажно да ги измени резултатите. Доколку е неопходно одложено испитување, примерокот треба да се складира во фрижидер на +4°C, најдолго до 24 часа. Придржувањето до овие стандарди обезбедува веродостојни резултати од макроскопската, хемиската и микроскопската анализа на урината, кои заедно даваат суштински податоци за дијагноза на болести на бубрезите, мочните патишта, па дури и системски нарушувања (дијабетес, хепатални заболувања итн.) (30).

2.2. Уринокултура (дијагноза на инфекции, типови микроорганизми, методи на култивација)

Уринокултурата претставува микробиолошки златен стандард за дијагностика на инфекции на уринарниот тракт (УТИ) – Urinary tract infections (UTI). Се заснова на квалитативно и квантитативно одредување на бактерии присутни во урината, со

цел да се потврди присуство на патогени организми, да се одреди нивниот вид и да се испита осетливоста на антибиотици (антибиограм) за соодветна терапија (31).

Најчесто се користи среден млаз утринска урина (по истиот „midstream“ принцип опишан погоре) во стерилен контејнер (31). При неможност за спонтано мокрење или за контрола на контаминација, може да се земе урина со катетеризација или супрапубична аспирација на мочниот меур (последнава метода најчесто се користи кај доенчиња). Клучно е примерокот брзо да се транспортира и процесира – во рок од 30 минути, а најдоцна до 1-2 часа; во спротивно, треба да се чува на 4°C или во конзерванс (на пр. борна киселина) до 24-48 ч. за да се спречи лажно позитивен резултат (31).

Во лабораторија, точно одмерен мал волумен урина (на пр. 1 μL) се посејува на соодветни подлоги и се инкубира најчесто 18–24 часа на 35–37°C (31). Стандардно се користат општи хранливи средини (како крвен агар) и селективни средини за грам-негативни бактерии (на пр. MacConkey агар) за да се олесни растот и диференцијацијата на уропатогените. По инкубација, се брои бројот на израснати колонии и се пресметува концентрацијата на бактерии (колонии по милилитар). Значајна бактериурија традиционално се дефинира со раст на ≥ 100.000 колонии/ml (10^5 CFU/ml) од еден патоген, праг утврден во класични студии (31). Сепак, современите сознанија укажуваат дека и пониски концентрации (на пр. 10^3 – 10^4 CFU/ml) можат да бидат клинички значајни кај симптоматски пациенти, особено кај мажи или кај примерок земен инвазивно (катетер, цистоскопија) (31). Присуство пак на повеќе од два различни микроорганизми најчесто значи контаминација на примерокот, бидејќи вистинските инфекции обично се монокултури. Во таков случај се препорачува повторување на тестот со нов, правилно земен примерок.

Најчест причинител на инфекции на уринарниот систем е *Escherichia coli* (слика 3), која предизвикува 65–75% од случаите на некомплицирани UTI (32). Други вообичаени уропатогени се *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus* (особено кај млади жени), а кај болнички инфекции или комплицирани случаи и *Pseudomonas*, *Serratia*, *Candida* габични инфекции и др. (32). Позитивна уринокултура со значаен раст и позитивни симптоми потврдува

УТИ и бара третман, додека асимптоматска бактериурија (позитивна култура без симптоми) најчесто не се лекува освен во специфични состојби (бремени жени, пред уролошки операции, трансплантирани пациенти) согласно современите водичи (32).

Уринокултурата е незаменлива за дијагноза на уринарни инфекции – таа со висока сигурност го потврдува етиолошкиот агенс на инфекцијата и обезбедува насоки за најефикасна терапија. Треба да се напомене дека ни една брза или неинвазивна метода (нитрит тест, микроскопија и сл.) нема чувствителност и специфичност колку уринокултурата, па затоа таа останува референтна метода. Правилното земање на примерок и навременото процесирање се предуслови за доверливи резултати и избегнување лажно позитивни (контаминации) или лажно негативни наоди (ако примерокот е неправилно чуван или пациентот веќе примал антибиотик).



Слика 3. уринокултура-петријева чаша со ешерихија коли (превземено од одделот за микробиологија)

2.3. Цитолошка анализа на урина (детекција на уроепителни малигнитети)

Уринарната цитологија е микроскопско испитување на клетки во урината, со главна намена да се откријат малигни клетки од преодниот епител (уротел) на уринарниот тракт (33). Овој тест е особено значаен за дијагностика на уротелијален карцином на мочен меур, особено високо малигни тумори како карцином *in situ* (CIS) и високо-градирани инвазивни карциноми, кои често испуштаат абнормални клетки во урината.

За цитолошка анализа се користи свежа урина (најдобро неутринска, туку дневна проба, бидејќи утринската стои подолго во мочниот меур и може да доведе до дегенерација на клетките) со волумен од најмалку 25-50 mL (33). Примерокот се обработува (центрифугира) и на предметно стакло се нанесува талогот, кој потоа се бои и се прегледува под микроскоп од страна на цитопатолог (на пр. Папаниколау техника, користена во нашата студија), во која резултатите се класифицираат во 5 групи (33).

Група I – Нормална цитологија

- **Опис:** Присутни нормални уротелни клетки и клетки од дисталните делови на уринарниот тракт. Нема атипичја.
- **Толкување:** Негативно за малигнитет.
- **Пример:** нормални клетки со јасна цитоплазма, униформно јадро, без нуклеоларни промени.

Група II – Реактивни или бенигни промени

- **Опис:** Мали промени на клетките поради воспаление, инфекција (на пр. циститис), присуство на катетер, каменчиња или терапевтски влијанија.
- **Толкување:** Негативно за малигнитет, но присутна реактивна атипичја.
- **Пример:** зголемени јадра со мазна мембрана, појачана базофилија, без неправилности во хроматинот.

Група III – Сомнителна цитологија

- **Опис:** Клетки со изразена атипичја, но без доволно критериуми за дефинитивно малигно толкување.
- **Толкување:** Суспектно на малигнитет – потребно е повторување на тестот или биопсија.
- **Пример:** присуство на неколку клетки со зголемен, хиперхроматски јадрен однос, нуклеоларна промена, но без тродимензионални групи.

Група IV – Веројатен малигнитет

- Опис: Многу атипични клетки, но бројот или зачуваноста не дозволува дефинитивна дијагноза.
- Толкување: Веројатен карцином – препорачана е цистоскопија и биопсија.
- Пример: групи на уротелни клетки со значајна хиперхромазија и нуклеарна неправилност.

Група V – Позитивна цитологија (малигнитет)

- Опис: Присутни клетки со типична морфологија на уротелијален карцином (високостепен).
- Толкување: Позитивно за малигнитет.
- Пример: клетки со зголемен нуклео-цитоплазматски однос, груб хроматин, нуклеоларна промена, клеточни групи со тродимензионална архитектура.

Понов метод е Парискиот систем за уринарна цитологија (The Paris System, TPS) (33), стандардизиран критериум кој фокусот го става на детекција на високо-градиран карциноми. Според TPS, наодот може да биде негативен, атипичен (неодреден), суспектен или позитивен на малигнитет, зависно од присуство на клеточни критериуми како големи хиперхроматски јадра, неправилна хроматина структура, зголемена нуклеарна големина и сл. карактеристични за високо-малигни уротелни клетки (33).

Основната вредност на уринарната цитологија е нејзината висока специфичност – позитивен цитолошки наод речиси сигурно значи присуство на малигнен тумор некаде во уринарниот тракт (34). Особено за карцином *in situ* на мочен меур, кој може да биде незабележлив при цистоскопија (рамни, суптилни лезии), цитологијата често прва сигнализира постоење на малигни клетки (34). Сепак, чувствителноста на цитологијата е ограничена, особено за ниско-градираните (Low-grade) тумори. Статистички, цитологијата детектира само 50% од сите карциноми на мочен меур во просек, но дури 85–95% од High-grade туморите (34). Ниско-градираните папиларни карциноми често не покажуваат значајни клеточни атипии и може цитолошки да изгледаат нормално, па затоа цитологијата може да ги пропушти. Тоа значи дека негативен цитолошки резултат не го исклучува

карциномот, особено ако постои видлива лезија (34). Од друга страна, позитивна цитологија со отсутна лезија во мочниот меур треба да разбуди сомнеж за можен карцином – во горните мочни патишта (бубрежна карлица, уретери) или на простатичната уретра кај мажи - па затоа понатамошни испитувања (уретероцистоскопија, биопсии на мочен меур) се индицирани во такви случаи (34).

Водичите ја препорачуваат уринарната цитологија како дополнително средство во дијагноза и следење на карциномот на мочниот меур, паралелно со цистоскопијата. На пример, Европската Уролошка Асоцијација (EUA) - European Association of Urology (EAU) водичот препорачува земање цитологија при секое следење на пациенти со високоризичен немускулно-инвазивен карцином, за навремено откривање на евентуален рецидив или CIS (35).

Цитолошката анализа на урина е неинвазивен тест со голема специфичност за малигном кој игра особено важна улога во откривање и мониторирање на уроепителни малигнитети со висок степен. Иако не е доволно сензитивна за да се потпреме како на единствен скрининг или дијагностички метод, таа останува вреден сојузник на цистоскопијата.

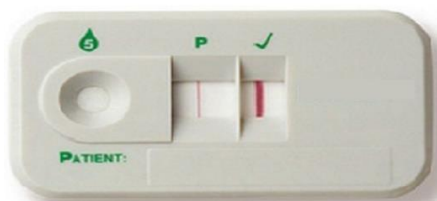
2.4. Bladder Tumor Antigen (BTA) тест – механизам, чувствителност, специфичност, споредба со други маркери

BTA тестот е неинвазивен уринарен биомаркер за карцином на мочен меур, дизајниран да открие протеини ослободени од туморските клетки во мочниот меур (36). Конкретно, BTA детектира присуство на т.н. фактор X- протеин (HCFHrp – human complement factor H - related protein) во урината - протеин сличен на човечкиот комплемент фактор X, кој нормално се лачи во мали количества за заштита на клетките од бактерии, но уротелните карциноми го произведуваат во поголеми концентрации (36). Постојат две комерцијални варијанти на тестот:

1. BTA stat® (Слика 4, користен во нашата студија)

- Брз, квалитативен имунохроматографски тест (сличен на тест за бременост).
- Дава резултат за 5–10 минути.
- Се изведува во ординација или лабораторија без потреба од специјална опрема.

- Резултат: Позитивен (присутна линија) или негативен (линијата отсуствува).



Слика 4. BTA test стик

2. BTA TRAK®

- Квантитативен ензимски имуноасан (ELISA) тест.
- Ја мери точната концентрација на антигените во урина.
- Потребна е лабораториска обработка и читање на резултати со ELISA читач.
- Овозможува поголема чувствителност и специфичност.

Табела 1. Ја прикажува дијагностичката вредност на BTA stat® vs. BTA TRAK®, Поголема чувствителност од уринарната цитологија за нискостепени тумори, но помала специфичност поради лажно позитивни резултати (36).

Параметар	BTA stat	BTA TRAK
Чувствителност	60-80%	70-90%
Специфичност	60-75%	70-80%
Позитивна предиктивна вредност	70-85%	75-90%
Негативна предиктивна вредност	60-75%	70-85%

Лажно позитивни резултати

BTA тестот може да биде позитивен и во отсуство на малигнитет, бидејќи HCNgrp може да се појави и при други состојби со воспаление или оштетување на уротелиумот, како:

- Акутен или хроничен циститис
- Уринарни инфекции
- Хематурија (присуство на крв во урина)
- Присуство на катетер
- Камења во мочниот меур
- Хируршка или ендоскопска манипулација

Овие тестови се одобрени од Американската Агенција за Храна и Лекови – (FDA-Food and drug Administration) како додаток во мониторирање на пациенти со историја на карцином на мочен меур, во комбинација со цистоскопија, но не и како замена за ендоскопска дијагноза (37).

Предноста на ВТА во однос на класичната цитологија е релативно повисоката чувствителност за откривање на карцином (38). Студиите и мета-анализите покажуваат дека ВТА Stat во просек постигнува сензитивност околу 60–75% (во зависност од стадиумот и степенот на туморот), наспроти 50% за цитологија (38). На пр., една мета-анализа на 13 студии најде просечна сензитивност 67% и специфичност 75% за ВТА Stat. (37,38) Друга анализа на 22 студии (Chou *et al.*) покажа слично 64% сензитивност и 77% специфичност (39). ВТА TRAK (квантитативниот тест) има споредливи перформанси (65% сензитивност, 70–75% специфичност) (39). Значајно е дека чувствителноста на двата теста е поголема за високо градирани и поголеми тумори - како што туморската маса расте, така расте и веројатноста ВТА тестот да биде позитивен.

Сепак, цената за повисоката чувствителност е помала специфичност во споредба со цитологијата (39). ВТА тестовите често даваат лажно позитивни резултати кај бенигни состојби: присуство на крв во урината (хематурија), активна инфекција или воспаление на мочниот меур, камен во мочните патишта, па дури и неодамнешна уринарна манипулација (катетер, цистоскопија) може да доведат до покачување на фактор X сродни протеини и позитивен ВТА резултат без присуство на карцином. Во едно истражување специфичноста на ВТА Stat кај пациенти со бенигни заболувања паднала и до 64%, но кај здрави контроли достигнувала >90%

(39). Тоа значи дека ВТА има тенденција на лажно-позитивни резултати, што ја ограничува неговата применливост како самостоен скрининг-тест.

Покрај ВТА, постојат уште неколку FDA одобрени уринарни маркери за карцином на мочен меур – како NMP22 (nuclear matrix protein 22), UroVysion FISH (цитогенетски тест за анеуплоидија), ImmunoCyt/uCyt+ и др (39). Општо земено, сите овие тестови покажуваат подобра чувствителност, но послаба специфичност од цитологијата. На пример, мета-анализа за NMP22 покажува 68–77% сензитивност и 75–88% специфичност во зависност од методот, што е слично на ВТА (39). UroVysion FISH има околу 72–76% сензитивност и 83–85% специфичност во откривање на високоградусни тумори (39). Значи, ниту еден од овие маркери самостојно не ја надминува по точност инвазивната цистоскопија. Водечките уролошки водичи (на пр. EAU, AUA) засега не препорачуваат рутинска замена на цистоскопијата со уринарни маркери во стандардната пракса, туку дозволуваат нивна употреба како дополнување во одредени ситуации на пр., за одложување на контролна цистоскопија кај пациенти со нискоризичен карцином што имаат негативни маркери, или како потврда при нејасен цитолошки наод (39).

ВТА тестот може да биде корисен “rule-in” тест: негов позитивен резултат (особено ако е повторно позитивен) укажува на потреба од дијагностичка цистоскопија и можеби брза интервенција. Но негативен ВТА тест, за жал, не е доволно сигурен да исклучи присуство на тумор. Студиите покажуваат дека комбинирањето на ВТА со цитологија ја зголемува детекцијата на тумори кои би биле пропуштени само со цитологија, но цената е повеќе лажно позитивни резултати (40). Затоа, клиничката вредност на ВТА е пред сè во следење на пациенти со веќе дијагностициран карцином на мочен меур - во периодот меѓу редовните цистоскопии. Кај тие пациенти, позитивен ВТА може да сугерира рецидив и да поттикне порано спроведување на цистоскопија.

2.5. Цистоскопија – индикации, техники, дијагностичка вредност

Цистоскопијата претставува ендоскопски преглед на мочниот меур и уретрата, при што со тенок оптички инструмент (цистоскоп) се визуелизира внатрешноста на мочниот меур во реално време (41). Ова е инвазивна, но рутинска уролошка постапка, која останува златен стандард за дијагностика на заболувањата на

мочниот меур, особено за откривање на тумори. Ниеден неинвазивен тест засега нема поголема точност од цистоскопијата во директното откривање на лезии (41).

Главна индикација за дијагностичка цистоскопија е хематурија (присуство на крв во урина), макроскопска и перзистентна микроскопска хематурија – што буди сомнеж за тумор на мочниот меур или присуство на друга патологија. Националните и меѓународни водичи (EAU) препорачуваат дека секој возрасен пациент со хематурија треба да се подложи на цистоскопија како дел од иницијалната евалуација (41). Покрај хематурија, индикации се и: присуство на атипични или позитивни уринарни цитолошки резултати, рецидивирачки уринарни инфекции кои не реагираат на терапија (за исклучување камен, тумор или страно тело), хронична иритација на мочниот меур со непозната етиологија, верификација на наоди од имиџинг методи (ултразвук, КТ) кои покажуваат суспектна маса, како и следење на пациенти со претходно дијагностициран карцином на мочниот меур (редовни контролни цистоскопии според ризичната група на пациентот). Во нашата студија цистоскопијата се користеше како главна алатка во дијагностицирањето и постоперативното следење на леукоплакијата на мочниот меур.

Цистоскопот може да биде флексибилен (со подвижен врв, се воведува со локална анестезија амбулантски) или ригиден (прав инструмент, обично во краткотрајна општа или спинална анестезија, се користи и за хируршки интервенции). Дијагностичката цистоскопија најчесто се изведува амбулантски – се аплицира локален анестетски гел во уретрата, потоа цистоскопот нежно се воведува преку уретрата во мочниот меур. Лекарот систематски го прегледува целиот мочен меур – тригонумот, отворите на уретерите, куполата, страничните и задниот сид – барајќи абнормалности: тумори (обично се гледаат како папиларни израстоци, црвеникави или белузлави лезии), леукоплакични промени, ерозии, улкуси, камења или структури. Секоја забележана лезија се опишува според локација, големина, број и изглед.

Денес има современи техники, кои овозможуваат подобра детекција на туморите и другите лезии кои можат да се пропуштат со обична цистоскопија „бела светлина“. На пример, флуоресцентна цистоскопија (PDD) со претходна инстилација HAL

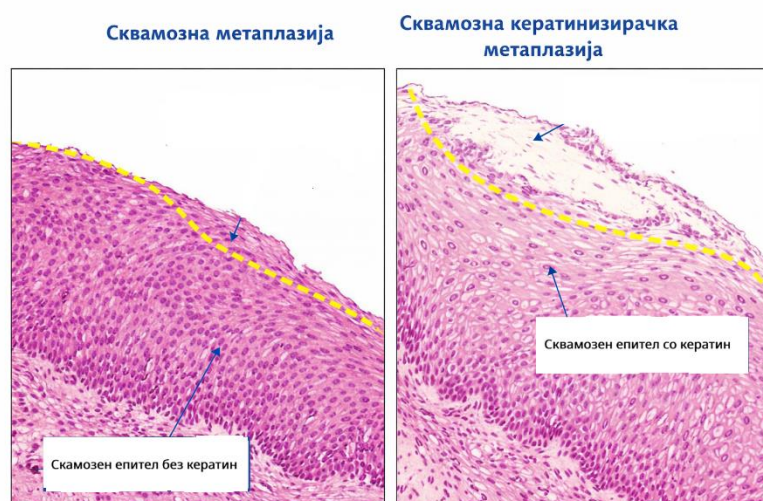
(хексаминолевулинат) во мочниот меур ги осветлува туморските клетки со розево-сина флуоресценција под сино-виолетово светло, што овозможува откривање на повеќе лезии, особено CIS. Клинички студии покажуваат дека со цистоскопија со сина светлина се детектираат околу 20% повеќе тумори отколку со обична светлина (42). Исто така, Narrow Band Imaging (NBI) е технологија на ендоскопија со тесен спектар на светлина што го нагласува васкуларниот образец на слузницата и може да помогне во воочување на мали тумори (42). Ваквите техники се препорачуваат каде што се достапни, особено при ТУР на мочен меур за порадикална ресекција на сите лезии.

Цистоскопијата директно визуелизира и дозволува биопсија, па нејзината чувствителност за откривање на видливи тумори е многу висока. Таа е задолжителна за поставување дијагноза на карцином на мочниот меур (43). Меѓутоа ниту една слика или тест не може да ја замени хистолошката потврда која доаѓа преку ендоскопски земена биопсија или ресекција на веќе цистоскопски верифицирана промена (43). Освен тумори, цистоскопски се дијагностицираат и други патологии: леукоплакија, камења во мочниот меур, дивертикули, итн. Ограничување на методата е тоа што се работи за инвазивна процедура – пациентот може да почувствува непријатност или болка при манипулацијата. Постои мал ризик од компликации како уринарна инфекција, крварење или повреда на уретрата или мочниот меур. Сепак, сериозни компликации се ретки кога процедурата ја изведува искусен уролог. Друга „слаба точка“ е што цистоскопијата визуелизира само дофатливи лезии: многу мали тумори (<1–2 мм) или рамни дисеминирани промени можат да се превидат со стандардна техника (затоа помагаат подобрените методи PDD/NBI) (44).

Сумирано, цистоскопијата е клинички највредната дијагностичка процедура за болестите на мочниот меур, без реална алтернатива. Индицирана е при секое сомнение за неоплазија (особено хематурија) и е составен дел на следењето на пациентите со леукоплакија и карцином. Иако е инвазивна, нејзиниот дијагностички придонес далеку ги надминува малите ризици, а напредокот на технологијата ја прави сè побезбедна и попрецизна во откривањето и на суптилни лезии на мочниот меур (44).

2.6. Хистопатолошка анализа на леукоплакија на мочен меур – морфологија, диференцијална дијагноза, клиничко значење

Хистопатолошката анализа е неопходна за дефинитивна дијагноза на леукоплакијата. Макроскопски, ресектираните примероци обично се во вид на белузлави ламеларни фрагменти од мукоза. Микроскопски, карактеристичен наод е сквамозна метаплазија со или без кератинизација – повеќеслоен плочест епител наместо нормалниот уротел, со кератински слој (stratum corneum) на површината (Слика 5). Под епителот често се забележуваат хронични воспалителни промени во ламина проприја (лимфоцитни инфилтрати) како реакција на долготрајната иритација. Наодот на кератин на површината е критериум што ја разликува вистинската леукоплакија (кератинизирачка сквамозна метаплазија) од некератинизирачката „vaginal like“ метаплазија која може да се најде на тригонумот кај околу половина од жените во репродуктивен период (45). Присуството на кератин сигнализира патолошка промена со ризик за прогресија кон карцином. Затоа, патохистолошката потврда на кератинизацијата е од големо значење. Во сериите на некои автори, истовремено со леукоплакијата во иницијалната биопсија се открива и сквамозен карцином во до 10-30% од случаите – најчесто in situ или површински карцином, што ја нагласува потребата од внимателен хистопатолошки преглед на целиот ресектиран материјал (46).



Слика 5. Микроскопски пресек (H&E бојење) разлика меѓу кератинизирачка и некератинизирачка метаплазија (леукоплакија) на мочен меур. Превземено од оддел за патологија при ГОБ 8ми Септември

Хистолошкиот квалитет на добиените ресектирани парчиња може да зависи од употребената техника. Термичкото оштетување на ткивото (коагулациона некроза на рабовите, замаглени нуклеуси, артефакт на изгореници) претставува предизвик за патолозите, бидејќи може да го отежне проценувањето на присуство на дисплазија или инвазија. Овие “cautery” артефакти се јавуваат и кај монополарната и кај биполарната ресекција, но со различен интензитет. Студиите покажуваат дека биполарната ТУР предизвикува значајно помал степен на термички артефакти во споредба со монополарната – во една проспективна анализа, термички артефакти се сретнале кај 46.7% од примероците ресектирани монополарно наспроти 25% кај биполарно ресектираните ($p < 0.01$) (47). Намалениот термички ефект на биполарната технологија практично значи дека патохистолошкиот преглед е полесен и посигурен, што е особено важно кај леукоплакијата за да се детектира евентуална малигна трансформација. Затоа, од патолошки аспект, биполарната ресекција се смета дека обезбедува поквалитетни биопсии од монополарната.

3. МОТИВ

Мотивот за изработка на оваа докторска дисертација произлегува од практичната потреба да се понуди научно заснован, безбеден и ефективен третман за пациентки со симптоматска сквамозна кератинизиращка метаплазија на мочниот меур, како и да се надополни постојната медицинска литература со клинички резултати добиени од систематски следена група пациентки. Истовремено, трудот придонесува кон подобро разбирање на клиничкиот тек на ова заболување, го потенцира значењето на раната цистоскопска дијагностика и патохистолошката верификација, како и практични препораки за терапевтски пристап и следење со цел навремено откривање на евентуален рецидив или малигна промена.

4. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

- да се определи користа од трансуретралната ресекција врз симптомите кај жените со сквамозната кератинизиращка метаплазија на мочниот меур
- да се утврди поврзаноста на леукоплакијата со трансформација во сквамозен карцином на мочен меур
- да се одреди процентот на рецидиви по спроведен хируршки третман на леукоплакијата

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

5.1. Материјал

- Пресечна, проспективна, моноцентрична студија со вкупно 103 испитаници;
- Испитуваната група од 103 пациенти е со сквамозна метаплазија на мочниот меур (леукоплакија) докажана со цистоскопија и со патохистолошки наод.

Елаборација и план

По докажувањето на леукоплакијата со цистоскопски преглед, пациентките кои се вклучени во ова истражување се селектираа во амбулантата за урологија при Одделот за Урологија во Градска општа болница “ГОВ 8 ми Септември” - Скопје. Со претходно потпишаната информирана согласност од пациентките се отпочна испитувачкиот процес. Сите пациентки пополнија ИПСС прашалник - (IPSS International Prostate Symptom Score) предоперативно, на третиот и шестиот месец постоперативно. Предоперативно и на шестиот месец постоперативно кај пациентките се изврши анализа на хемограмот и серумската биохемија, вредностите на хемостаза, крвна група и Rh-фактор, биохемиска анализа на урина, одредување на цитолошката група на урината, уринокултура пред и 6 месеци постоперативно, ВТА тест предоперативно, како и патохистолошка анализа по оперативниот третман. Целокупното испитување траеше две години. Контролни прегледи се вршеа на третиот и шестиот месец постоперативно.

Инклузивни критериуми

- Женски пол
- Возраст од 18 до 70 години
- Пациентки со хронични уринарни инфекции со цистоскопски докажана леукоплакија
- Пациентки со симптоми на долен уринарен тракт со цистоскопски докажана леукоплакија
- Пациентки со хематурија со цистоскопски докажана леукоплакија

Ексклузивни критериуми

- Машки пол
- Возраст под 18 и над 70 години
- Негативен наод на цистоскопија
- Наод на папиломатозни промени на мочниот меур кои се асоцирани со карцином на мочниот меур
- Акутен бактериски цистит
- Невроген мочен меур

5.2 Методи

5.2.1 IPSS скор прашалник

International Prostate Symptom Score (IPSS) е осум-прашален прашалник (седум прашања за уринарни симптоми и едно прашање за квалитет на живот) развиен од Американската уролошка асоцијација (American Urology Association-AUA) во 1992 година (48). Првично, оваа скала служела за проценка на долните уринарни симптоми (ЛУТС) поврзани со бенигна простатска хиперплазија (БПХ) кај мажи (48). Секое од седумте прашања има одговори оценети од 0 до 5 поени (0 – ништо, 5 – најсилен симптом). Вкупниот резултат варира од 0 до 35 поени, при што вкупна збир 0–7 се смета за блага симптоматологија, 8–19 за умерена, а 20–35 за тешка (48). Во пракса, покрај машката популација, IPSS многу често се користи и за проценка на LUTS кај жените, иако неговото име сугерира наменетост само за мажи. При тоа, треба да се има предвид дека IPSS не ги вклучува специфичните аспекти на женските уринарни симптоми (на пр., сексуална функција или хормонални влијанија), па некои студии предупредуваат дека за жени IPSS може да има ограничена дијагностичка вредност (48).

Содржина на IPSS прашалникот

IPSS прашалникот опфаќа седум прашања насочени кон вообичаените симптоми на долниот уринарен тракт: чувство на непотполно празнење на мочниот меур, честота на мокрење, испрекинат млаз при уринирање (интермитентен млаз), итност за мокрење, слаб млаз на урина (тенок млаз), напнатост/напор при

започнување на мокрење, и ноктурија (мокрење преку ноќ) (49). Секоја компонентна скала има шест опции (0–5), при што пониските поени укажуваат на поретка појава на симптомот. На пример, прашањето за честота „Колку често во изминатиот месец моравте повторно да мокрите во рок од помалку од два часа по завршеното мокрење?“ го мери интервалот во два часа и вклучува одговори „никогаш“ (0 поени) до „секогаш“ (5 поени). Аналогно, прашањето за ноктурија „Колку пати просечно во ноќта моравте да станувате за да мокрите?“ се бодува со бројот пати (0=ниту еднаш до 5=пет пати или повеќе). Другите прашања, како непрекинато мокрење „Колку често во изминатиот месец морате да го запирате и продолжите уринирањето неколку пати?“, итност „Колку често ви е тешко да одложите уринирање?“, слаб млаз „Колку често имавте слаб проток на урина?“, тешкотии при почнување „Колку често моравте да напнете/притиснете за да започнете уринирање?“ , и непотполно испразнување „Колку често чувствувате дека мочниот меур не се празни целосно?“, се бодуваат слично, од 0 (најмалку проблем) до 5 (најголем проблем). Поените од сите прашања се собираат, како што е прикажано во табелата подолу.

Приказ на IPSS прашалник со седум прашања и скала 0–5. Табелата бр. 2 ја рефлектира македонската варијанта на прашалникот со идентичен концепт на прашањата и поените (0 = најмалку симптоми, 5 = најмногу симптоми). Собраните поени од прашањата (0–35) може да се класифицираат како благи (0–7), умерени (8–19) или тешки (20–35) симптоми (49).

Табела 2.

IPSS Прашалник

Име и презиме

Датум

Во изминатиот месец	Никогаш	Многу ретко	Повремено	Често	Многу често	Речиси секогаш
1. Колку често сте имале чувство на нецелосно празнење на мочниот меур по мокрењето?	0	1	2	3	4	5

2. Колку често сте имале потреба да уринирате во период помал од два часа?	0	1	2	3	4	5
3. Колку често забележавте прекини во протокот на млазот при мокрење?	0	1	2	3	4	5
4. Колку често имавте проблем да ја задржите урината откако почувствувавте потреба да уринирате?	0	1	2	3	4	5
5. Колку често сте имале слаб проток (млаз) на урина при мокрење?	0	1	2	3	4	5
6. Колку често сте морале да се напрегате за да започнете со мокрење?	0	1	2	3	4	5
	никогаш	еднаш	2 пати	3 пати	4 пати	5 пати >
7. Колку често сте се буделе ноќно време затоа што сте морале да мокрите?	0	1	2	3	4	5
Проценка на квалитетот на животот						
Како би се чувствувале ако проблемите со мокрењето што ги имате денес, ги имате во текот на целиот свој живот?						
Многу добро	Задоволно	Претежно задоволно	Мешани чувства	Претежно незадоволно	Незадоволно	Многу лошо
0	1	2	3	4	5	6

Пречекорување на вкупниот резултат од сите прашања се категоризира како благи (0–7), умерени (8–19) или тежки (20–35) симптоми

Прашање за квалитетот на животот

Освен симптоматските прашања, IPSS прашалникот вклучува и едно дополнително прашање за квалитетот на животот (QoL), кое корисникот го оценува од 0 (најзадоволувачки) до 6 (најлошо чувство) според својот впечаток од тековната состојба на уринарните симптоми (48,49). Прашањето гласи: „Ако го поминувате остатокот од животот со овие уринарни симптоми, колку би биле задоволни од тоа?“ Одговорите се во форми на емоционални дефиниции (на пр. „задоволно“, „претежно задоволно“, „мешано“, „претежно незадоволно“, „незадоволно“ и „многу лошо“, или просто скалата 0–6). Овој поединечен резултат не се додава во основниот IPSS поен (0–35), туку служи како секундарна мерка за влијанието на симптомите врз квалитетот на животот на пациентот (48,49).

Валидност и применливост кај жени со леукоплакија

И покрај оригиналната машка намена на IPSS прашалникот, оваа скала се користи во истражувањата за LUTS и кај жени, вклучувајќи жени со уринарни заболувања како што е леукоплакијата на мочниот меур. Леукоплакијата е ретка состојба која често предизвикува иритација и болка при мокрење, и кај неа може да се појават типични LUTS. Поради тоа, IPSS прашалникот може да служи за квантитативно мерење на општите LUTS симптоми кај овие пациенти. Сепак, треба да се има предвид дека IPSS не е специјално валидиран за жените и не опфаќа дополнителни симптоми кои може да бидат специфични за женското здравје. Претходни студии укажуваат дека IPSS прашалникот може да ја рефлектира тежината на LUTS кај жени, но неговата употреба е ограничена. Тоа значи дека IPSS може да даде општ впечаток за тежината на уринарните симптоми кај жената, но препорачливо е дополнително да се комбинира со клинички и уродинамички испитувања (49).

Покрај ова, неколку извори ја потврдуваат релевантноста на IPSS во женската популација. Истражувањата покажуваат дека неговата психометриска вредност и валидност може да биде слична кај мажи и жени, и дека IPSS прашалникот како индикатор за LUTS може да се користи и кај жени (49). Сепак, како стандарден алат за субјективна проценка на симптомите, IPSS прашалникот овозможува

споредливост со претходни студии и може да се користи во дисертацијата како мерка за тежината на симптомите и нивниот ефект врз животот на жените со леукоплакија на мочниот меур.

Податоците и тврдењата во оваа студија се засноваат на научни извори. International Prostate Symptom Score (IPSS) е опишан од Liao (50) и потврден како прашалник за ЛУТС – симптоми на долен уринарен тракт (LUTS – lower urinary tract symptoms) (Panahi et al., 2025) (51). Дополнително, Erbay et al. (2024) ги истражува перформансите на IPSS кај жени со пореметувања на фазата на мокрење (48). Извор на IPSS е BAUS (British Association of Urology Surgeons) документот (табела 2), која ги содржи оригиналните прашања и скали за бодување (48,49).

5.2.2. Биполарна vs. монополарна техника на ресекција

Предностите на биполарната техника се сумирани во Табела 3. Како главни придобивки на биполарната технологија се истакнуваат подобрената хемостаза и видливост и намалениот термички ефект врз околното ткиво како и елиминирањето на ТУР-синдромот. Од друга страна, монополарната опрема е поевтина и широко застапена, со докажана успешност во долгогодишната практика.

Табела 3: Клучни разлики помеѓу монополарна и биполарна ТУР на мочен меур

Карактеристики	Монополарна ресекција	Биполарна ресекција
Електричен тек	Струјата тече од инструментот низ телото до надворешна плоча.	Струјата кружи локално меѓу две електроди на јамката.
Работен медиум (вид на течност)	Не-спроводлива (глицин, манитол и сл.) – ризик од хипонатремија при апсорпција.	Физиолошки раствор (NaCl 0.9%) – безбедна апсорпција, нема ТУР-синдром.
Термички ефект врз ткиво	Поголемо латерално ширење на топлината, подлабока некроза.	Минимална латерална штета – попрецизен рез со

		помалку некротични промени.
Визуелизација	Послаба при крварење – хемолизата во несолениот медиум го замаглува видното поле.	Подобра – физиолошкиот раствор овозможува јасна слика, помалку меурчиња.
Безбедност	Ризик од ТУР-синдром, особено кај долги ресекции. Мал ризик од елек. изгореници на кожа (електрода).	Нема ТУР-синдром (изотоничен медиум). Помал ризик од перфорација (поради подобра контрола и видливост).
Опрема и трошок	Стандардна, широко достапна и обично поевтина опрема.	Потребна понова специјализирана опрема (повисока иницијална цена).
Примероци (биопсии)	Повеќе термички артефакти во ткивните примероци – може да ги отежне хистолошките проценки	Помал термички артефакт – поквалитетни биопсии за анализа.
Постоперативни аспекти	Можна поголема интраоперативна загуба на крв и постоперативна хематурија. -обтураторен рефлекс.	Помало крварење и пократок престој во болница. Нема значајна разлика во време на катетеризација или стапка на компликации како перфорација според студии.

Ендоскопската ресекција е златен стандард во третман на леукоплакијата на мочниот меур, бидејќи овозможува отстранување на метапластичните лезии, намалување на симптомите и добивање ткиво за хистопатолошка дијагноза (52). Конзервативната терапија (антибиотици, антиинфламаторни медикаменти, хормони) најчесто не успева трајно да ја елиминира леукоплакијата или симптомите. Особено е важно да се изврши ресекција доколку лезиите се атипични, дифузни или перзистирачки, со цел да се исклучи присуство на дисплазија или карцином. Монополарната и биполарната техника, можат успешно да ги отстранат овие лезии - изборот зависи од достапноста на опремата и искуството на урологот. Биполарната ТУР генерално се преферира кога е достапна, заради нејзиниот подобар безбедносен профил и прецизност кај деликатни лезии (53). Леукоплакијата често зафаќа деликатни површини на слузницата од мочниот меур. Биполарната еза овозможува поконтролирана ресекција на лезијата со помала веројатност за длабока повреда на сидот на меурот, што е особено значајно кај лезии кои се наоѓаат блиску до уретералните отвори (орифициуми) или вратот на мочниот меур и уретра, каде преопсежна ресекција може да доведе до перфорација на мочниот меур или стеноза на остиумот на уретрата (54). Дополнително, подобрата хемостаза со биполарната техника обезбедува појасно видно поле, олеснувајќи го целосното отстранување на сите леукоплакични плаки. Пред ТУР, треба да се третира секоја активна уринарна инфекција – познато е дека околу 50% од пациентките со леукоплакија имаат присутна инфекција на мочните патишта (54). Профилактичката антибиотска терапија го намалува ризикот од постоперативен цистит или уросепса. При самата ресекција, урологот мора да внимава на можниот обтураторен рефлекс – контракција на адукторните мускули на натколеницата предизвикана од иритација на обтураторниот нерв при ресекција на латералните сидови на мочниот меур (54). Ова може да доведе до неконтролирано движење и евентуална перфорација на меурот. Биполарната ресекција статистички не покажува значајно намалување на обтураторниот рефлекс според мета-анализите, па затоа во ризични случаи (латерални лезии) се препорачува и блокада на обтураторниот нерв за превенција (54).

Биполарната енергија овозможува посигурна коагулација со помал ризик од продор во длабочина, што претставува предност кај вакви лезии. Во најголем број

случаи, трансуретралната ресекција е и дијагностичка и тераписка метода на избор. По ресекцијата, кај дел од пациентите се применуваат и адјувантни мерки за намалување на рецидивите, како што е интравезикална инстилација на хијалуронска киселина или други гликозаминогликани, кои покажале охрабрувачки резултати во подобрување на симптомите и намалување на рецидивите.

Повеќекратни студии, особено кај пациенти со тумори на мочниот меур, покажуваат дека биполарната техника носи одредени бенефити во однос на интра- и постоперативниот тек (54). Пред сè, интраоперативното крварење е помало, што се отсликува со помал пад на хемоглобинот постоперативно и поретка потреба за трансфузија. Подобрената хемостаза и јасната визуелизација придонесуваат и за побрзо завршување на интервенцијата во некои случаи, иако времетраењето на самата операција не се разликува значајно меѓу двете техники во повеќето контролирани студии (54). Пациентките кои подлежат на биполарна ТУР просечно поминуваат пократко време со катетер и пократко време на хоспитализација – во една мета-анализа има статистички значајно намалување на должината на болнички престој за 0.5 дена во просек со биполарна ресекција (54). Дополнително, подобриот квалитет на добиените хистолошки примероци кај биполарната ресекција значи посигурна дијагностика на промените. Сето ова укажува на тоа дека за пациентки со леукоплакија, кои често имаат дифузни промени и потенцијал за малигна трансформација – биполарната ресекција претставува современа опција која нуди прецизност и безбедност.

Главниот недостаток е потребата од специфична опрема – биполарни ресектоскопи и соодветен електрохируршки генератор (извор на енергија) – што не секогаш е достапно во сите установи и претставува финансиски трошок. Исто така, биполарната технологија подразбира и потенцијална крива на учење за оперирачкиот уролог, иако во пракса искусен ендоеуролог брзо се адаптира на разликите. Некои системи се „хибридни“, дозволувајќи користење и на монополарни и на биполарни електроди со ист ресектоскоп, што може да биде логично решение.

5.2.3 Трансуретрална биполарна ресекција на леукоплакија

Прием на пациентот во болница

Во моментот на прием, кај сите пациентки потребно е да бидат потврдени дијагностичките предуслови и индикациите за хируршка интервенција. Индикација за биполарна ендоскопска ресекција на лезијата е цистоскопски потврдена леукоплакија на мочниот меур, особено кај пациентки со упорни симптоми, имајќи предвид дека КСМ има ризик за малигна трансформација (проценет околу 15–20%) (14). Оптималниот пристап кон третман на леукоплакијата, според литературата, е целосна трансуретрална ресекција на зафатената зона во комбинација со динамичко следење на пациентот (редовно следење (*follow-up*) (14). Предоперативно ги спроведовме сите потребни испитувања: детална анамнеза и клинички преглед, лабораториски анализи (крвна слика, биохемиски анализи, анализа на урина, уринокултура) и имиџинг уролошки испитувања. Особено важна е анализата на урината – микроскопската хематурија често е присутна, а треба да се исклучи и уринарна инфекција која може да биде етиолошки фактор; секоја инфекција се лекуваше пред оперативниот зафат. Исто така, се направи цитолошки преглед на урина за откривање евентуални малигни клетки. По потреба, се изведуваа и ултразвук на уринарен тракт или КТ урографија за проценка на горниот уринарен тракт – особено ако лезијата беше блиску до орифициумите, за да се исклучи хидронефроза или други промени.

Пациентките се примаа на уролошкото одделение со план за трансуретрална ресекција. Пред приемот, обезбедени беа стандардните предуслови: стабилни витални параметри, контролирани коморбидитети (на пр. регулирана гликемија кај дијабетичари, стабилен крвен притисок), прекин на антикоагулантна терапија согласно протокол (на пр. варфарин или други антикоагуланси се прекинуваат неколку дена пред операцијата), како и потпишување писмена информирана согласност од пациентката.

При приемот на пациентката во болница беше потврдено дека сите дијагностички испитувања се извршени и дека постојат јасни индикации за операција. Пациентката е целосно информирана за природата на болеста и потребата од оперативен третман (согледувајќи го ризикот од нелекување – хронични LUTS,

прогресија на лезијата или малигна трансформација) и се согласува со планот. Се објаснуваа деталите за процедурата, очекуваниот постоперативен тек и потенцијалните ризици, по што пациентката дава писмена согласност за оперативниот зафат.

Припрема за операција

Пред секоја хируршка интервенција неопходна е темелна предоперативна проценка на пациентката. Ова вклучуваше анестезиолошка евалуација (проценка на општата состојба, ASA класификација, статус на срцево-белодробна функција, проверка на лабораториски резултати) и оптимизација на сите коморбидитети. Се правеше проверка дали пациентката е соодветно подготвена: да е постигната соодветна хемостаза (на пр. антикоагулантите да се суспендирани благовремено), да нема активна инфекција (стерилна урина) и виталните параметри да се во граници на нормала (крвен притисок, пулс, електролити, гликемија итн.). Доколку пациентката зема антиагрегациони или антикоагулантни лекови, се спроведуваат мерки според протоколите – обично прекин на терапијата неколку дена пред операција (на пр. аспирин или клопидогрел се прекинуваат 5–7 дена претходно во консултација со кардиолог), а кај високоризични пациенти се вклучува нискомолекуларен хепарин.

Пациентката детално се информираше за планот за операција. Во рамки на информираната согласност, и се објаснуваат целите на зафатот – отстранување на леукоплакичната лезија и превенција на понатамошни компликации – како и можните ризици (на пр. крварење, повреда на мочниот меур, инфекција или потреба од повторни интервенции). Се дискутираа и опциите доколку постојат алтернативи (на пр. опсервација со чести контроли кај мали, асимптоматски лезии, иако поради премалигниот потенцијал на леукоплакијата ваквиот пристап е редок). Пациентката го потпишуваше формуларот за информирана согласност откако ќе ги разбере сите аспекти.

Како дел од предоперативните мерки, на пациентката и се даваа упатства за подготовка: најмалку 6–8 часа пред анестезијата да не консумира храна (а од 2 часа пред операција и да не пие течности). Утринската терапија на денот на операцијата се прилагодува според инструкциите – одредени лекови (на пр. за хипертензија)

може да се земат со голтка вода, додека други (на пр. орални хипогликемици) се прескокнуваат или заменуваат со инсулин според совет на лекар. Вечерта пред операцијата или утрото, на пациентката може да и се даде лесен седатив за смирување (премедикација), особено ако е анксиозна. Се проверува дали пациентката спровела хигиенски подготовки – туширање, а по потреба и бричење на гениталната регија – за да се намали ризикот од инфекција на хируршкото поле.

Профилактичката антибиотска терапија се планира согласно ризикот од инфекција. Според европските уролошки водичи, кај пациентки со низок ризик (без присутен катетер, без чести уринарни инфекции и со стерилна урина) трансуретралните интервенции може да се изведат и без антибиотска профилакса, додека кај високоризични пациентки или при подолги интервенции се препорачува да се даде профилактична доза антибиотик. Во пракса, најчесто се администрираме една доза широкоспектарен антибиотик интравенски непосредно пред почетокот на операцијата (на пр. втора генерација цефалоспорин или флуорокинолон), особено ако пациентката имаше фактори на ризик за инфекција.

Конечно, утрото на операцијата се потврдува дека пациентката нема внесено храна и течности, лабораториските резултати (хемоглобин, коагулации, електролити) се проверени и во граници, и дека анестезиолошкиот тим е запознаен со сите релевантни податоци (алергии, тешкотии при претходна анестезија, интубација или спинална пункција и сл.). Со тоа, пациентката е подготвена за трансфер во операционата сала.

Подготовка во операциона сала

Во операционата сала, откако ќе се воспостави анестезијата (спинална или општа, според планот), пациентката се позиционира во литотомна положба. Нозете се поставуваат во држачи (стапалки) со колковите и колената флексирани околу 90° и умерено абдуцирани, при што карлицата е на работ од оперативната маса за да се овозможи лесен трансуретрален пристап. Се внимава на правилно поставување на екстремитетите за да се избегнат нервни оштетувања (компресија на п. *peroneus communis* на нивото на главите на фибулата и сл.). Рацете на пациентката обично се поставени покрај телото или на подлактични држачи, заштитени со меки

подлошки. Доколку е во спинална анестезија, позиционирањето се врши откако анестезиологот ќе се потврди адекватен сензорен и моторен блок.

Следи антисептичка подготовка на оперативното поле. Надворешните гениталии и перинеалната регија темелно се дезинфицираат со соодветен кожен антисептик (на пр. повидон-јод или хлорхексидин). Особено внимание се посветува на уретралниот отвор и околната кожа. Потоа се поставуваат стерилни покривки (стерилно поле) така што изложена останува само генитоуринарната област.

Во тимот учествуваат хирург-уролог, асистент (може да биде втор уролог или специјализант) и инструментарна сестра, како и анестезиолошки тим. Пред почетокот се спроведува стандардна проверка („time-out“) на пациентката, процедура согласно безбедносните протоколи во хирургијата.

Инструментариумот за ресекцијата е подготвен и проверен. Клучен инструмент е биполарниот ресектоскопот – цевчест метален ендоскопски инструмент со дијаметар (26 Fr) со работен канал и оптичка компонента, опремен со систем за континуирана иригација и биполарна електродна жица (јамка-еза) за ресекција. Ресектоскопот се поврзува со извор на светло и камера, овозможувајќи визуелизација на внатрешноста на мочниот меур на монитор. Биполарниот електрохируршки генератор се подесува на соодветни параметри за сечење и коагулација. Во случајот на биполарна ресекција, се користи стерилен физиолошки раствор (0.9% NaCl) наместо неелектролитски течности – предност е што кај биполарната техника нема потреба од поставување неутрална електрода на пациентот, бидејќи струјата циркулира исклучиво меѓу активната и повратната електрода на самиот инструмент.

Покрај ресектоскопот, на располагање се и други неопходни алатки: тројноцевен Фолиев катетер (обично 20–22 Fr) за постоперативна дренажа и испирање на мочниот меур, Еликов-евакуатор за евакуација на ресектираните ткивни фрагменти од мочниот меур, како и резервна електродна жица (или валјак-електрода за коагулација на поголема површина) доколку е потребна. Сите инструменти се проверуваат за функција и проодност пред интервенцијата – се тестира протокот на иригационата течност низ ресектоскопот, функционирањето

на ножната педала за електрокаутерот, јасноста и фокусот на оптичката слика на екранот и сл.

Откако пациентот е позициониран, полето е стерилно а инструментите подготвени, се пристапува кон изведување на ендоскопската ресекција.

Спинална анестезија

За овој тип на уролошка интервенција вообичаено се применува регионална (спинална) анестезија, која обезбедува добра аналгезија и мускулна релаксација во долниот дел од телото, при што пациентката останува свесна и спонтано дише. Како анестетик најчесто се користи 0,5% хипербаричен бупивакаин, во доза доволна да блокира сензација до најмалку Th10 дерматом (за да се покрие инервацијата на мочниот меур). По потреба, во спиналниот анестетик се додава и мала доза опиоид (на пр. фентанил 20–25 µg или морфин ~0,1 mg) за подобра и продолжена аналгезија во текот на постоперативниот период. Постапката се изведува стерилно: по локална анестезија на кожата, се пунктура субарахноидалниот простор обично на ниво L3–L4 со тенка спинална игла (25G–27G). По појавата на ликвор, се аплицира анестетикот и пациентката се поставува во лежечка положба за рамномерно да се распореди растворот.

Дејството на спиналната анестезија настапува за 5–10 минути. Анестезиологот тестира сензорен блок (со убод или ладно средство) и потврдува дека нивото е доволно високо (обично до папокот). Потоа се продолжува со хируршката интервенција. Во текот на целата процедура пациентката е под постојан мониторинг: се мерат крвниот притисок, срцевиот ритам и сатурацијата на кислород (стандардно неинвазивно следење), а често се обезбедува и нископроточна кислородна поддршка (назални канили) поради седација. Поради симпатичкиот блок предизвикан од спиналната анестезија, очекувано е намалување на крвниот притисок, па превентивно се даваат интравенски течности (кристалоиди) пред или веднаш по апликацијата на спиналниот анестетик. Доколку настане поизразена хипотензија, анестезиологот е подготвен да реагира со вазопресори (ефедрин, фенилефрин) и дополнителни инфузии.

За комодитет на пациентката, може да се администрира лесна седација интравенски (на пр. мала доза мидазолам или ниска инфузија на пропофол), но

пациентката се одржува во состојба да може да комуницира. Една од придобивките на спиналната анестезија е што пациентката е будна и може да сигнализира доколку почувствува болка во горниот абдомен или рамениците – потенцијален знак за иритација на дијафрагмата при евентуална перфорација на мочниот меур, што овозможува побрза реакција на хирургот. Дополнително, клиничкото искуство покажува дека комбинирањето на спинална анестезија со блокада на обтураторниот нерв (која ја изведува анестезиологот под ултразвук или со нервен стимулатор) значително го намалува ризикот од појава на обтураторен рефлекс за време на ресекцијата. Обтураторниот рефлекс се манифестира со неконтролирана адукција на натколеницата при иритирање на n. obturatorius (обично при ресекција на латералниот сид на мочниот меур), што може да доведе до перфорација на сидот. Затоа кај лезии на латералните сидови, анестезиологот често изведува и блок на обтураторниот нерв (со инјекција на локален анестетик во регијата на foramen obturatorium).

Во случај спиналната анестезија да е контраиндицирана или недоволна, се преминува на општа ендотрахеална анестезија. Сепак, за повеќето пациентки со леукоплакија на мочниот меур, спиналната анестезија е погоден и безбеден избор поради помалиот интра- и постоперативен морбидитет (помал ризик од кардиопулмонални компликации, одлична постоперативна аналгезија и побрзо будење).

Ендоскопска биполарна ресекција

По завршената подготовка, се започнува со самата ендоскопска ресекција. Ресектоскопот (со веќе поставена биполарна јамка и оптика) се подмачкува и внимателно се воведува трансуретрално во мочниот меур. Низ ресектоскопот постојано циркулира стерилен физиолошки раствор кој го исполнува мочниот меур и овозможува јасна видливост. Откако ќе се навлезе во внатрешноста на мочниот меур, се прави систематски преглед на слузницата. Леукоплакичната лезија обично се манифестира како бело пребоено поле на слузницата со јасни граници во однос на околното здраво ткиво. Се лоцира лезијата (најчесто на тригонумот на мочниот меур).

Ресекцијата се изведува со контролирани движења на биполарната јамка. Јамката се поставува непосредно над средината на лезијата и со активирање на електрокаутерот се повлекува кон себе, сечејќи го и отстранувајќи го површинскиот слој на изменетата слузница. Биполарната струја истовремено коагулира, така што помалите крвни садови се затвораат уште при самото сечење. Доколку лезијата е поголема, ресекцијата се врши парцијално – се дели на повеќе сегменти и постепено се отстранува целата видлива бела плоча. Целта е да се ресектира целосно до здраво ткиво околу сите рабови, без притоа да се навлегува предлабоко во мускуларниот слој на сидот (освен ако не се забележуваат делови што сугерираат дисплазија или инвазија). Доколку лезијата е блиску до устието на уретрите (орифициумите), се пристапува внимателно: се избегнува оштетување на самиот отвор за да не дојде до стеснување и последователен рефлукс. Слично, ако лезијата е блиску до вратот на мочниот меур, се внимава да не се повреди сфинктерот, со цел да се спречи постоперативна инконтиненција.

Во текот на ресекцијата, поголемите исечени фрагменти се евакуираат периодично. Хирургот може привремено да прекине со ресекцијата за да ги отстрани исечените парчиња со помош на Еликов-евакуатор (преку испирање и вшмукување) или со голем шприц преку ресектоскопскиот канал. Собраните ткивни фрагменти се складираат во означени садови со формалин за хистопатолошка анализа – тоа е клучно за финална дијагноза, односно потврда дека лезијата е навистина леукоплакија и за проверка на евентуално присутна дисплазија или малигнитет во ткивото. Биполарната енергија овозможува добар квалитет на ресектираните примероци – патолошкиот наод не е нарушен од термички артефакти како кај стандардната монополарна техника.

Откако целата видлива лезија е отстранета, се врши темелна цистоскопија на мочниот меур. Повторно ја прегледуваме целата внатрешна површина за евентуални преостанати абнормалности. Доколку се забележат сомнителни зони надвор од примарната лезија, може да се земат дополнителни биопсии (на пр. ако постои сомнеж за карцином *in situ* или друга метаплазија во околното ткиво). Потоа се пристапува кон постигнување конечна хемостаза. Со биполарниот каутер се коагулираат сите видливи точки на крварење на ресектираната површина. За поширока дифузна коагулација на целата површина, може да се искористи валјак-

електрода со која се поминува преку целата ресецирана област за да се спречат дифузни капиларни крварења. Благодарение на биполарната технологија и користењето на солен раствор, крварењето обично е минимално, а ризикот од т.н. ТУР синдром - TUR syndrome (разредувачка хипонатремија поради апсорпција на иригационата течност) е практично елиминиран. Студиите укажуваат дека во споредба со монополарната ресекција, биполарната техника се поврзува со помал интра- и постоперативен губиток на крв (помал пад на хемоглобинот) и пократка хоспитализација за пациентите (52).

По завршената ресекција, коагулација и евакуација на ресецираното ткиво, ресектоскопот внимателно се отстранува. Преку уретрата потоа се поставува Фолиев катетер (најчесто тропатен) со соодветен дијаметар (18–22 Fr кај возрасни) и балон кој се полни (обично со 15-20 ml стерилен физиолошки раствор) за да се фиксира катетерот во мочниот меур. Катетерот се поврзува со систем за континуирана иригација на мочниот меур со стерилен физиолошки раствор. Целта е постојано плакнење (испирање) на мочниот меур во првите часови по операцијата, за да се спречи крварење и создавање на коагулума и да се одржи урината светло розева или прозирна. Доколку ресектираната површина е мала и крварењето минимално, можно е да се остави катетерот и без активна иригација (на „гравитација“), но најчесто во случај на леукоплакија се спроведува барем краткотрајно плакнење превентивно. Со поставувањето на катетерот завршува хируршкиот дел од интервенцијата, по што пациентот се транспортира во просторијата за бужење (оддел за интензивна нега).

Постоперативен тек

По операцијата, пациентката се префрла во просторијата за опоравување под надзор на анестезиолошкиот тим и медицинскиот персонал. Доколку е под спинална анестезија, се следи враќањето на моторната функција на нозете и се одржува хемодинамичка стабилност. Преку катетерот веднаш започнува контролирана иригација со стерилен физиолошки раствор. Се следи количината и бојата на иригационата течност како и присуството на коагулума. Во првите часови можно е урината да биде розева или светло црвена, но треба брзо да се избиструва. Брзината на иригација се регулира така што урината да биде едвај

розева; доколку стане јасно црвена или се појават поголеми згрутчувања, се зголемува протокот и се известува урологот. Многу е значајно катетерот да функционира непречено: ако дренажата стагнира или запре, треба да се посомнева затнување од коагулум – во тој случај се врши рачно испирање на катетерот со стерилен шприц и раствор, со цел да го отстрани пречката.

Болката по интервенцијата најчесто е блага. Спиналната анестезија обезбедува аналгезија неколку часа постоперативно; по нејзиното спласнување, се применуваат аналгетици по потреба. Се користат нестероидни антиинфламаторни лекови (на пр. диклофенак или парацетамол интравенски) за контрола на умерена болка, а доколку тоа не е доволно, се додава и опиоид. Ако пациентката чувствува силен нагон за мокрење или грчеви на мочниот меур (т.н. спазми) поради присуството на катетерот, може да се даде антиспазмолитик (на пр. оксипутинин орално или венски). Чувството на итен нагон за уринирање е вообичаено додека катетерот е на место како и поради иритација од свежо ресектираната површина, но тоа обично се смирува во рок од ден-два; кај некои пациентки потребна е медикаментозна терапија за релаксација на мочниот меур додека е присутен катетерот. Може да се очекува појава на мала количина крв во урината или ситни коагулуми, што вообичаено исчезнуваат во текот на 1–2 дена од операцијата. Пациентката се охрабрува да не се плаши доколку урината е розева; сепак, треба да пријави ако забележи поголеми крвни згрутчувања, темноцрвена боја на урината или ако катетерот престане да дренира.

Покрај мониторирањето на диурезата и бојата на урината, се следат и општите параметри: крвен притисок, пулс, телесна температура. Секоја појава на треска или покачена температура може да укаже на инфекција (циститис или уросепса), па превентивно на пациентката и се продолжува антибиотската терапија. При вакви симптоми вообичаено, ако предоперативно е дадена профилакса, постоперативно таа се продолжува уште 24 часа (до наредниот ден) со антибиотик со широк спектар. Доколку се појави фебрилност или леукоцитоза, се зема примерок од урина за уринокултура и крв за хемокултура и се започнува со соодветен антибиотик емпириски, според протокол за уросепса.

Наредното утро по операцијата се вршат контролни лабораториски анализи. Се проверува хемоглобинот, бројот на леукоцити (за евентуална инфекција) и електролитите. Бидејќи кај биполарната ресекција се користи физиолошки раствор, не се очекуваат нарушувања во серумскиот натриум (хипонатремија) какви што се среќаваат кај TUR синдромот со глицин, но сепак се проверуваат општата хидратација и електролитниот баланс. Ако сите параметри се стабилни и уринарната е бистра, се планира вадење на катетерот (обично на 1–2 ден по операцијата, во зависност од обемот на ресекцијата и бојата на урината).

Вадење на катетерот

Одлуката за вадење на уринарниот катетер се носи врз база на проценка на клиничката состојба и изгледот на урината. Обично катетерот се задржува просечно 1–2 дена по интервенцијата. Кај помали и некомплицирани случаи, катетерот понекогаш се вади уште наредниот ден, додека кај пошироки ресекции или продолжено крварење, може да остане 2–3 дена, се додека урината не стане бистра. Пред вадење на катетерот, проверуваме дека урината е без значителни траги на крв и дека не се присутни активни крвавења. Исто така, проверуваме дека пациентката нема знаци на инфекција или силни спазми кои би изнудиле подолго задржување на катетерот.

Важно е да се документира функционалната способност на мочниот меур по интервенцијата – се мери количината на урина при првото празнење и, по можност, се оценува резидуалниот волумен (најчесто со ултразвук на мочниот меур). Пациентката треба да мокри без значителен напор и без јака болка. Присуството на минимално печење или блага дизурија при првите неколку мокрења е очекувано поради заздравувањето на слузницата. Обично, пациентката успева самостојно да уринира, и доколку измокри задоволителни количества урина неколкупати по ред без голема резидуална урина, тоа е критериум за успешна елиминација на катетерот и подготовка за отпуст. Доколку, пак, настане проблем – на пр. пациентката не може да мокри во разумен временски период (6–8 часа) или има значителна ретенција (голем резидуален волумен) – тогаш привремено повторно се поставува катетер (или се врши интермитентна катетеризација) и се одложува

вадењето за 1–2 дена. Ова е ретко потребно, бидејќи кај повеќето пациентки по ваква интервенција мочниот меур ја враќа својата функција брзо.

По отстранување на катетерот, се набљудува пациентката за финална проценка на уринарната функција. Се проверува дали има задршка на урина, инконтиненција или други проблеми при мокрењето. Обично, пациентот ќе почувствува олеснување по вадењето на катетерот, иако може да има чести позиви за мокрење во првите ден-два додека слезницата е сè уште иритирана. Со поминување на времето (неколку дена) мокрењето се нормализира, и симптомите на иритација кои пациентот ги имал пред интервенцијата (често мокрење, итност, болка) значајно се намалуваат. Успешната ресекција на леукоплакијата најчесто резултира со подобрување на симптомите, освен ако постојат други придружни состојби (на пр. прекумерна активност на меурот како последица на претходните хронични воспаленија) кои ќе се третираат одделно по отпуст.

Болнички престој и отпуст

Болничкиот престој по биполарна ресекција на леукоплакија на мочниот меур најчесто е краток. Во некомплицирани случаи, пациентката може да биде отпуштен веќе првиот ден по операцијата (откако ќе се отстрани катетерот и ќе се увериме дека нормално мокри). Во нашата студија просечно, престојот изнесуваше 3 дена – доволно за да се спроведе иницијалниот постоперативен надзор, да се отстрани катетерот и да се осигуриме дека нема рани компликации. Подолг престој е ретко потребен, на пр. ако имало значајно крварење, ако пациентката има коморбидитети кои бараат надзор или ако се јават компликации (инфекција, задршка на урина итн.).

Критериумите за отпуст вклучуваат: стабилна општа состојба (афебрилна пациентка со уреден притисок и пулс), чиста или многу слабо розева урина без свежи коагулуми, самостојно мокрење повеќепати со целосно празнење на мочниот меур, отсуство на значајна болка (или болка лесно контролирана со орални аналгетици) и уредни лабораториски наоди. Исто така, важно е пациентката да може да се храни и хидрира преку уста без мачнини или повраќање пред да биде отпуштена, поради што најчесто се чека барем 1 ден по анестезијата.

При отпуст, на пациентката и се даваат детални упатства за понатамошна нега. Препорачано е да одмара во првите неколку денови дома и да избегнува тешки физички активности барем 2 недели постоперативно. Подигнување тежок товар, нагло напрегање или интензивно вежбање може да предизвика повторно крварење од ресекционата површина, па затоа пациентката треба да се воздржи од такви активности додека ткивото целосно не заздравува. Исто така, треба да избегнува напрегање при дефекација во раниот постоперативен период – препорачана е исхрана богата со растителни влакна (овошје, зеленчук, житарки) и доволен внес течности, за столицата да биде мека. Доколку пациентката е склона кон опстипација, се советува употреба на благ лаксатив пред појава на опстипација. Ова е важно бидејќи силното напнување може рефлексно да предизвика крварење од свежата рана на мочниот меур.

Хидратацијата е многу значајна: пациентката треба да внесува доволно течности (најмалку 2 литри вода дневно во првата недела) за да го одржува протокот на урина и да помогне во испирање на евентуални микроскопски коагулуми. Треба да се избегнуваат напитоци кои би можеле да ја иритираат слузницата на меурот – на пр. прекумерен кофеин, алкохол или газирани пијалаци – барем во првите 1–2 недели по операцијата. Исхраната може постепено да се врати на вообичаениот режим штом пациентката ќе се чувствува подготвена.

Од медикаментите, пациентката обично добива рецепт за аналгетик по потреба (на пр. парацетамол или НСАИЛ за следните неколку денови). Доколку е започната антибиотска терапија профилактично, понекогаш се продолжува уште неколку денови орално (или се довршува започнатиот курс) по проценка на лекарот. Ова зависи од ризик-профилот – при стерилна урина и комплетна ресекција без компликации, честопати не е потребно продолжување на антибиотикот дома, но ако пациентката била со инфекција или е со висок ризик, антибиотската терапија се продолжува.

На отсутната листа се наведуваат препораки: пациентката да одржува добра лична хигиена, особено генитална, за да спречи уринарна инфекција додека слузницата заздравува, и да внимава на знаци на влошување. Тие вклучуваат: појава на силна болка во долниот дел на стомакот, неможност за мокрење, обилно крварење во

урината (црвена урина со згрутчувања) или висока температура и треска. Доколку некој од овие симптоми се појави, треба веднаш да се јави на уролог или во најблискиот ургентен центар. Во отсуство на такви симптоми, нормалното опоравување би требало да се одвива со секојдневно подобрување – постепено враќање на вообичаените активности по околу 2 недели, со целосно заздравување на слузницата на мочниот меур за 4–6 недели (кога оперираната мукоза повторно епителизира). Пациентката добива план за контролни прегледи: најчесто првиот преглед кај уролог (со увид во хистопатолошкиот наод) се закажува 7–14 дена по операцијата, за да се дискутираат резултатите и понатамошните препораки, а следните контроли се одвиваат според шемата за следење (*follow-up*) (контрола на 3 и 6 месеци постоперативно).

Компликации и follow-up

Како и кај секоја хируршка процедура, и кај биполарната ресекција на мочниот меур постојат потенцијални компликации. Интраоперативно, најсериозна е можноста за перфорација на сидот на мочниот меур. Таа може да биде екстраперитонеална (ако инструментот пробие низ латералните сидови) или ретко интраперитонеална (перфорација на куполата). Мала екстраперитонеална перфорација обично се третира конзервативно со продолжена катетеризација и дренажа додека не заздраве, додека голема или интраперитонеална перфорација би наложила итна хируршка санација. Перфорацијата често е поврзана со обтураторен рефлекс – нагло движење на ногата при ресекција на латералниот сид – што може нагло да го помести ресектоскопот и да пробие низ сидот. Превенција е адекватна анестезија или блокада на обтураторниот нерв, како што беше опишано погоре. Друга интраоперативна компликација е обилно крварење: поголем крвен сад или васкуларизирана област може да предизвика крварење што тешко се контролира ендоскопски. Во таков случај може да биде потребна трансфузија и, многу ретко, конверзија во отворена хирургија за лигација на садот. Сепак, кај леукоплакијата (која е површинска лезија) тешко крварење е невообичаено. Оштетување на уретерите или уретрална траума се исклучително ретки – внимателното манипулирање со инструментот превенира раскинување на уретрата, а избегнувањето на длабока ресекција кај уретералните остиуми ги штити уретерите.

Раните постоперативни компликации вклучуваат: продолжено крварење и коагулум-тампонада на мочниот меур (доколку се формира голем коагулум што го блокира истекот на урина), инфекција (уринарна инфекција или уросепса), акутна ретенција на урина (на пр., ако катетерот се затне со коагулум или по негово прерано отстранување доколку има едем на уретрата) и компликации поврзани со анестезијата (на пр. главоболка по спинална анестезија – постпункциона, која може да се јави 1–2 дена по интервенцијата). Крварењето обично се менаџира со продолжена иригација и евентуално повторна ендоскопска интервенција за коагулација доколку е потребно. Инфекциите се третираат со антибиотици според микробиолошкиот наод; профилактичната терапија го прави овој ризик низок, но сепак во литературата се наведува дека 10–40% од пациентките развиваат некаков облик на инфекција по трансуретрална ресекција на меурот, најчесто циститис (15). Затоа пациентките се следат за појава на фебрилност, треска или значајни уринарни симптоми.

Доцните компликации можат да вклучуваат: структура на уретрата (поради траума од инструментите – може да се манифестира месеци подоцна со слаб млаз и бара дилатација или уретротомија), контракција на вратот на мочниот меур (ретка компликација кај ресекции во тригоналната област, што би можело да влијае на уринарната функција) и повторна појава на самата лезија (рецидив на леукоплакијата). Истражувањата покажуваат дека рецидив на КСМ по хируршки третман се јавува кај 13,9% од пациентките при подолг период на следење (17). Фактор на ризик за повторна појава е присуството на атипична уроепителна хиперплазија во ресектираниот примерок – кај тие пациентки веројатноста за рецидив е значајно поголема, па затоа се потребни почести и подетални контроли. Од големо значење е хистопатолошкиот наод: доколку покаже знаци на дисплазија (премалигни промени) или карактеристики сомнителни за инвазивност, пациентката може да бара пократок интервал до следната контрола или дополнителен третман (на пр. повторна подлабока ресекција, повеќе биопсии или, во случај на докажан карцином, радикален третман како цистектомија). За среќа, кај повеќето случаи на леукоплакија не се присутни инвазивни малигнитети. Сепак, леукоплакијата се смета за преканцерозна состојба со долгорочен ризик. Според одделни литературни податоци, кај 15–20% од пациентите со нелечена

леукоплакија може да се развие сквамозен карцином на мочниот меур со тек на годините (17). Поради тоа, долгорочниот уролошки надзор (follow-up) е клучен дел од менаџментот.

Програмата за follow-up по ресекцијата е насочена кон рано откривање на евентуален рецидив или малигна трансформација. Пациентката обично се повикува на прва цистоскопска контрола на 6 месеци по интервенцијата со цел да се провери дали има нови лезии или рецидив на претходната. Ако тој прв преглед е уреден, следните контроли може да се разредат. Вообичаена препорака (во отсуство на високоризични наоди) е цистоскопски преглед на секои 12 месеци во наредните години, бидејќи случаите на малигна алтерација можат да се јават и по подолг временски период. Сепак, интервалот на контролите се прилагодува според ризик-профилот на пациентката. Така, кај пациентки со потешки промени во патохистолошкиот наод (на пр. тешка атипична или дисплазија) како и пациентки со континуирани ризик-фактори (перзистентни уринарни инфекции, долготраен катетер, калкулоза на мочниот меур), контролите се почести – на секои 6 месеци во првите 1–2 години, а потоа еднаш годишно. При секоја контрола се прави цистоскопија. Исто така, се врши анализа на урина и уринокултура рутински, а по потреба и цитолошки преглед на урина за атипични клетки.

Биполарната ендоскопска ресекција на леукоплакијата на мочниот меур претставува безбеден и ефикасен третман за отстранување на оваа претканцерогени лезија, проследен со редовен мониторинг. Стручната литература истакнува дека оптималниот метод за третман е токму трансуретралната ресекција на лезијата, надополнета со внимателен и долгорочно следење (*follow-up*) на пациентите (17). Со соодветен постоперативен надзор и редовни уролошки контроли, прогнозата е поволна – симптомите најчесто значајно се подобруваат, а ризикот од прогресија во малигнитет се сведува на минимум со будно следење и навремени интервенции доколку се појават нови промени.

6. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИ

Добиените податоци се внесуваа во компјутерска база за податоци, а потоа статистички се обработуваа. За оценка на дистрибуцијата на анализираните примероци се користеше Колмогоров-Смирнов тестот. Со оглед на тоа што IPSS и QoL се ординални варијабли и мерењата се повторени кај истите пациенти (предоперативно, прва и втора контрола), за анализа на трендот низ времето беше применет Friedman тест за повторени мерења. За сите поединечни IPSS домени (IPSS бр. 1–IPSS бр. 7), за вкупниот IPSS скор и за QoL беше добиена статистички значајна разлика меѓу трите мерења (Friedman χ^2 , $p < 0,05$), што укажува на систематско намалување на симптомите и подобрување на квалитетот на живот со тек на времето.

За да се утврди помеѓу кои временски точки постои значајна разлика, беа изведени парни Wilcoxon signed-rank тестови:

- прием vs. прва контрола,
- прием vs. втора контрола,
- прва vs. втора контрола.

Кај повеќето параметри (особено IPSS вкупно, IPSS бр. 1, IPSS бр. 2, IPSS бр. 4 и QoL) разликите помеѓу предоперативното мерење и двете контроли беа статистички значајни ($p < 0,05$), додека помеѓу првата и втората контрола најчесто се забележува дополнително, но помало намалување, кое во дел од домените може да биде на границата на значајност. Овие резултати го потврдуваат впечатокот од дескриптивната анализа дека најголем дел од подобрувањето се случува во раниот постоперативен период, со последователна стабилизација и дополнително намалување на симптомите.

Ефект на Wilcoxon тестовите ($r = Z/\sqrt{N}$) може да се пресмета за секој домен посебно. Кај IPSS вкупно и QoL најчесто се очекуваат средни до големи ефекти ($r \approx 0,5–0,7$), што укажува не само на статистички, туку и на јасно клинички значаен ефект.

Добиените резултати се во согласност со податоците од современата литература за третман на леукоплакија и сквамозна кератинизиращка метаплазија на мочниот меур. Во повеќе клинички серии, хируршкиот третман со трансуретрална ресекција

(TUR/bi-TUR) доведува до значајно намалување на LUTS и подобрување на QoL кај жените. Студиите на пациенти со леукоплакија на мочниот меур покажуваат постоперативно намалување на IPSS скорот за 60–65% и јасно подобрување на квалитетот на живот, што е многу блиску до нашите резултати (55). Во поновите истражувања со додатна интравезикална хијалуронска киселина по биполарна ресекција се демонстрира уште поизразена редукција на IPSS и QoL скалите и пониска стапка на ран рецидив (56).

Слични наоди се пријавени и кај жени со симптоматска кератинизирачка сквамозна метаплазија, каде bi-TUR значајно ги намалува уринарните симптоми, а околу половина до две третини од пациентките пријавуваат клинички релевантно подобрување на квалитетот на живот (56). Овие податоци го потврдуваат концептот дека ресекцијата на патолошки изменетата слезница ја редуцира хроничната иритација, воспалението и секундарните функционални нарушувања на мочниот меур.

Нашите резултати се конзистентни и со поголеми сериски студии за трансуретрална интервенции кај пациенти со LUTS, каде постоперативното намалување на IPSS и подобрувањето на QoL се документирани во повеќе временски точки по операцијата (56). Во овие работи е нагласено дека IPSS и придружната QoL под скала претставуваат чувствителни алати за follow-up, што се потврдува и во нашата студија, каде јасно го регистрираат постепеното опаѓање на симптомите од прием до втора контрола.

Современите прегледни трудови за пациенти со хронични заболувања на мочниот меур, вклучувајќи неконтролирани инфламаторни состојби и тумори, силно го потенцираат значењето на систематско следење на квалитетот на живот како краен исход, а не само на „тврдите“ клинички параметри (56). Нашиот наод за значајно намалување на QoL медијаната од 6 на 2, паралелно со редукцијата на IPSS, ја поддржува оваа препорака и покажува дека успешниот хируршки третман на леукоплакијата има директен и опиплив бенефит за секојдневното функционирање на пациентките.

Конечно, треба да се потенцира дека и покрај реткоста на леукоплакијата на мочниот меур, добиените резултати се робусни и во линија со податоците за други,

почести LUTS-поврзани состојби. Биполарната ресекција се потврдува како ефикасен и безбеден терапевтски метод кој значително ги намалува уринарните симптоми и го подобрува квалитетот на живот, при што нашата студија дополнително го зајакнува постојното знаење за оваа ретка, но клинички значајна патологија.

7. РЕЗУЛТАТИ

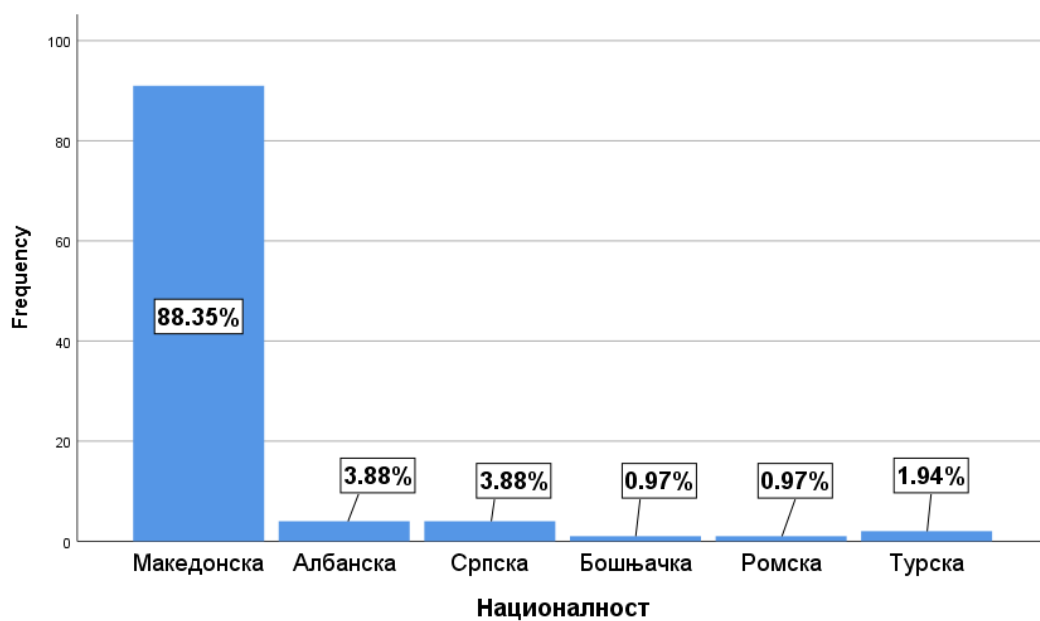
Во студијата беа вклучени 103 пациентки со средна возраст од 49,9 години (СД 11,5), со опсег од 20 до 70 години, што укажува на доминација на перименопаузална и постменопаузална популација. Доминантно испитаниците беа од македонската националност (88,3%), додека останатите националности беа застапени со поединечни случаи. Пушачкиот статус е релативно рамномерно распределен (49,5% пушачи наспроти 50,5% непушачи), што овозможува анализа на потенцијалната улога на пушењето како ризик-фактор. Серолошки, само една пациентка (1,0%) беше HBsAg позитивна, а сите испитанички беа негативни за anti-HCV и anti-HIV, што упатува на ниска преваленца на хронични вирусни инфекции во оваа кохорта. Најчеста крвна група беше групата А (58,3%), следена од 0-нулта (24,3%), што може да биде релевантно во контекст на можни асоцијации меѓу крвнотипниот систем и појавата на лезии на мочниот меур. (Табела 4).

Табела 4. Општи карактеристики на анализираните пациенти

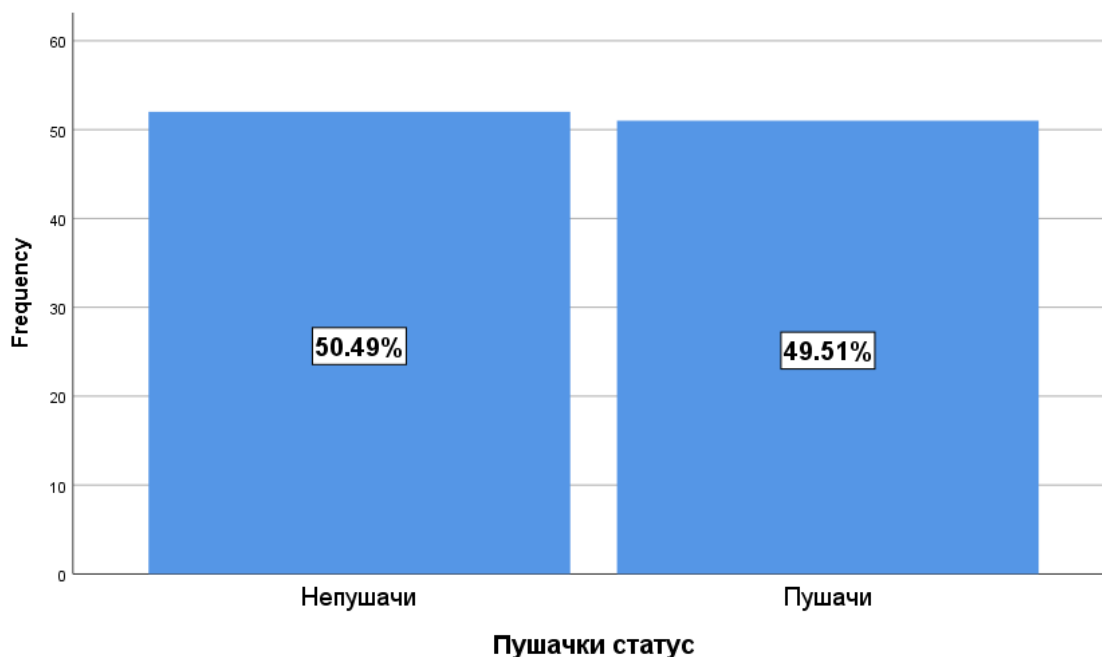
Возраст, (n)	n=103
Средна Вредност	49,9
Стандардна Девијација	11,5
Минимум	20
Максимум	70
Националност, n (%)	n=103
Македонска	91 (88,3)
Албанска	4 (3,8)
Српска	4 (3,8)
Бошњачка	1 (0,9)
Ромска	1 (0,9)
Турска	2 (1,9)
Пушачки статус, n (%)	
Пушачи	51 (49,5)

Непушачи	52 (50,5)
HBsAg, n (%)	
Позитивен	1 (1,0)
Негативен	102 (99)
Anti HCV, n (%)	
Позитивен	0
Негативен	103 (100)
Anti HIV, n (%)	
Позитивен	0
Негативен	103 (100)
Крвна група, n (%)	
0	25 (24,3)
A	60 (58,3)
B	13 (12,6)
AB	5 (4,9)

Графикон 1. Ја потврдува доминацијата на пациентки од македонска националност во примерокот, со минимално учество на други етнички групи.



Графикон 2. Показува речиси рамномерна распределба помеѓу пушачи и непушачи.



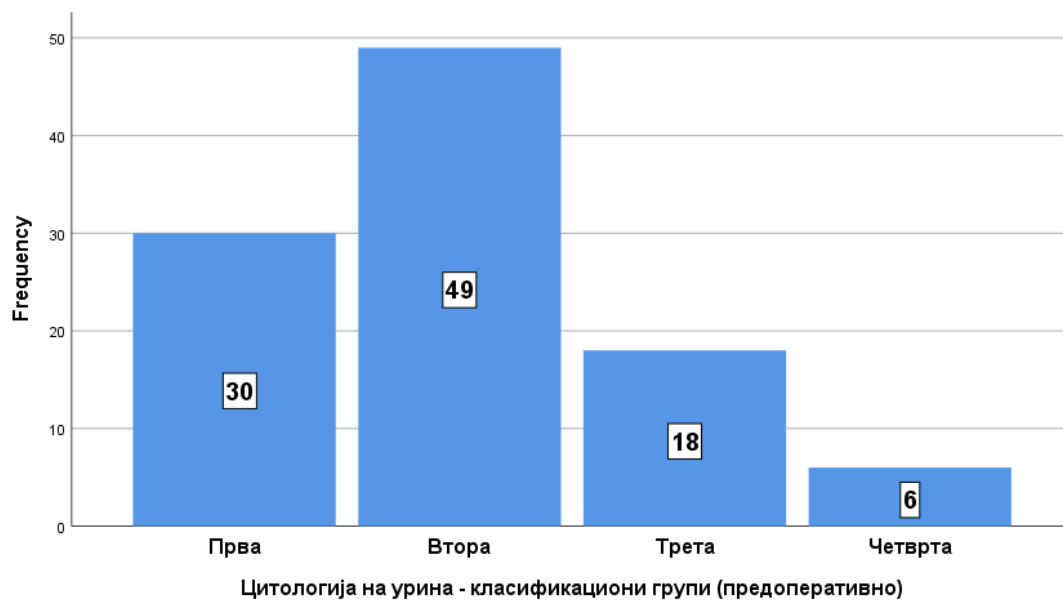
Табела 5 покажува значајна промена во распределбата на ПАП класификационите групи предоперативно и во контролниот период. Резултатите од χ^2 -тестот (Pearson Chi-Square = 36,905; $p < 0,001$) укажуваат на статистички значајна разлика во распределбата на ПАП класификационите групи предоперативно и во контролата.

Табела 5. Класификациона група според ПАП (Папаниколау)

Класификациона група	Предоперативно	контрола	p
Прва, n (%)	30 (29,1)	85 (82,5)	<0,001
Втора, n (%)	49 (47,6)	11 (10,7)	
Трета, n (%)	18 (17,5)	7 (6,8)	
Четврта, n (%)	6 (5,8)	0 (0)	

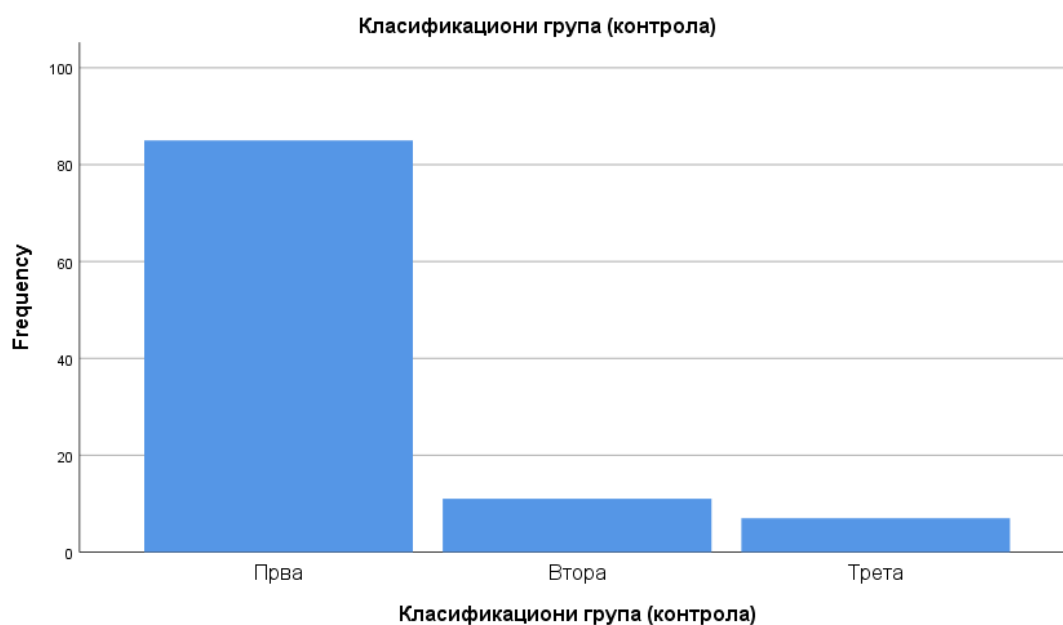
Графикон 3. Класификациона група според ПАП (Папниколау) – предоперативно

Ја прикажува предоперативната дистрибуција на ПАП групите и ја нагласува присутноста на повисоките класи (III и IV)



Графикон 4. Класификациона група според ПАП (Папниколау) – контрола

Демонстрира драматично поместување кон I ПАП група во контролниот период, со исчезнување на IV група и минимално присуство на III група.

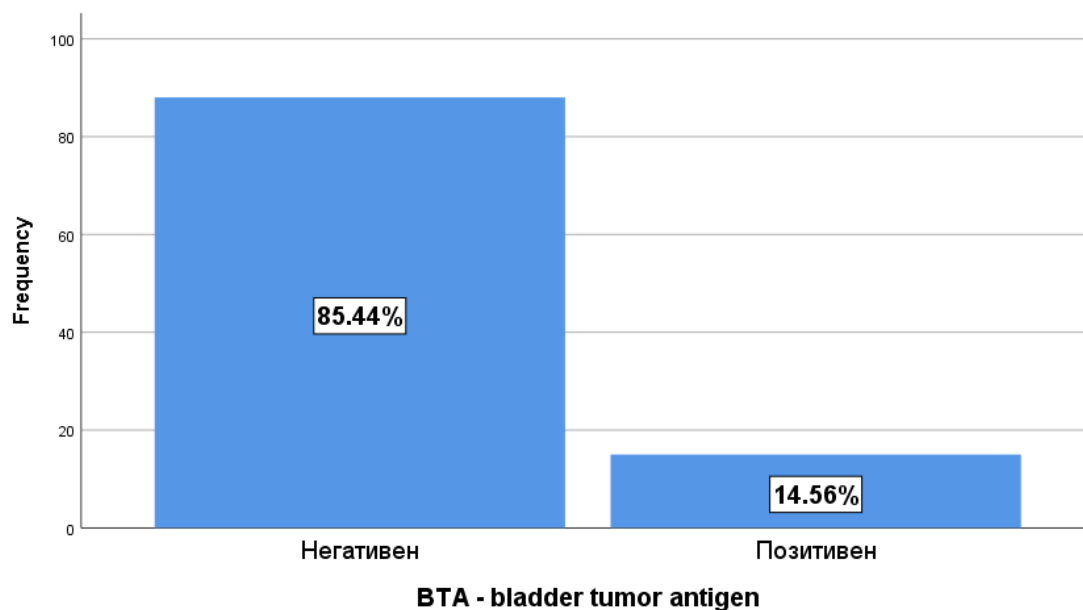


БТА тестот беше позитивен кај 14,6% од пациентките а негативен кај 85,4% (табела 6).

Табела 6. БТА (BTA-bladder tumor antigen)

	(n)	(%)
Вкупно	103	100
Позитивен	15	14,6
Негативен	88	85,4

Графикон 5. БТА (BTA-bladder tumor antigen) Ја прикажува доминацијата на БТА негативните пациенти, со помала, но клинички релевантна група на БТА позитивни случаи. Овој распоред истовремено сугерира дека БТА тестот може да има улога како дополнителен скрининг или биомаркер за следење, но не и како единствен дијагностички критериум.



Табела 7 демонстрира дека во најголем дел од случаите (72,8%) е потврдена сквамозна метаплазија, додека кај 13,6% е детектирана кератинизирачка сквамозна метаплазија. Хроничен циститис е евидентиран кај 8,7% од пациентките, а карцином кај 4,9%. Овие резултати ја потврдуваат доминацијата на бенигни

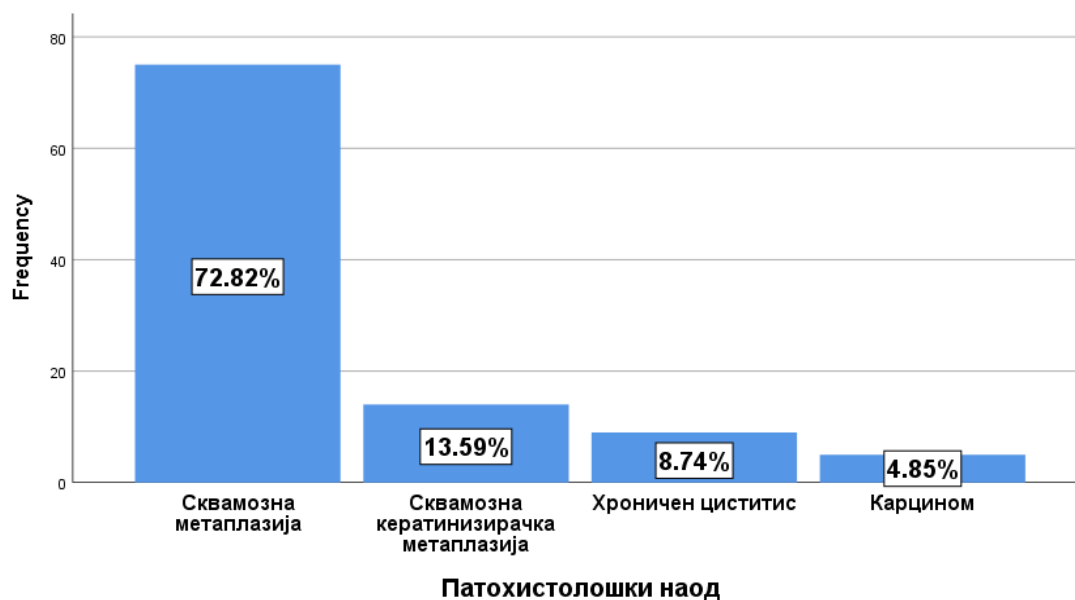
метапластични промени, но истовремено укажуваат на постоење на мал, но значаен дел од пациентки со карцином.

Табела 7. Патохистолошки наод

	(n)	(%)
вкупно	103	100
Сквамозна метплазија	75	72,8
Кератинизиращка сквамозна метаплазија	14	13,6
Хроничен циститис	9	8,7
Карцином	5	4,9

Графикон 6 го отсликува патохистолошкиот спектар на лезиите, со доминација на сквамозна метаплазија и помала, но релевантна застапеност на кератинизиращка метаплазија и карцином.

Графикон 6. Патохистолошки наод



Табела 8 покажува дека кај 85,4% од пациентките не е евидентиран рецидив, додека кај 14,6% повторно се појавиле лезии. Ова укажува на релативно добар оперативен исход и стабилна локална контрола по интервенцијата, но истовремено

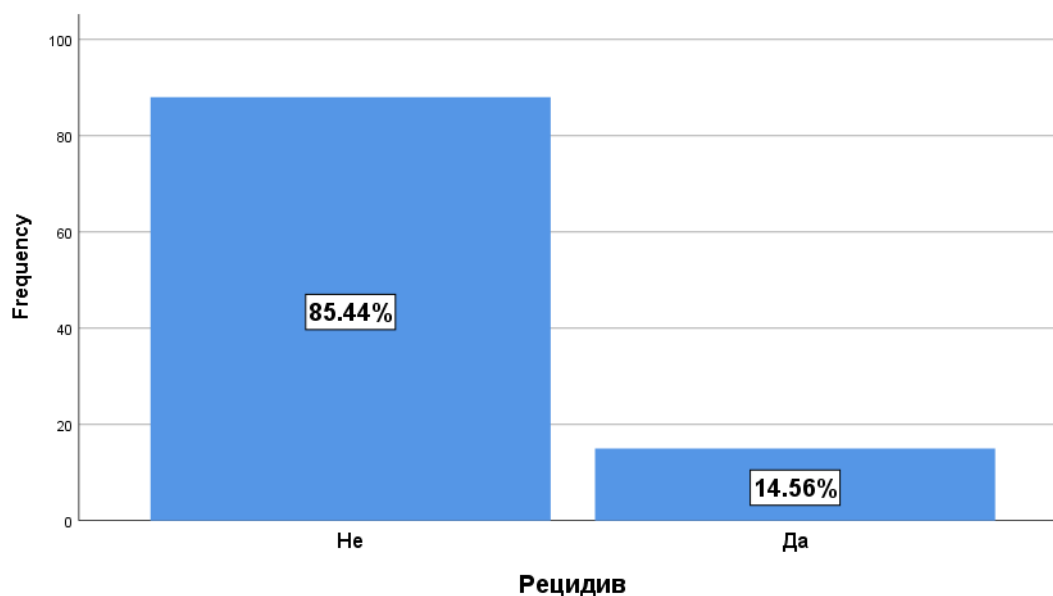
потсетува дека кај одреден процент пациенти постои ризик од повторување, што ја оправдува потребата од редовно следење и контрола.

Табела 8. Рецидив

	(n)	(%)
Вкупно	103	100
Не	88	85,4
Да	15	14,6

Графикон 7 ја нагласува доминацијата на пациентки без рецидив, наспроти помалиот дел со повторна појава на болест. Овој графички сооднос го поткрепува заклучокот за висока ефективност на третманот, но и за постоење на подгрупа со повисок ризик кај која се оправдани поинтензивни контролни прегледи.

Графикон 7. Рецидив



Табела 9 прикажува дека 77,7% од пациентките имаа вкупен болнички престој од 3 дена, додека 7,8% беа отпуштени по 2 дена и 14,6% престојуваа 4 дена. Ова укажува дека најголемиот дел од пациентките се стабилизираат и се подготвени за

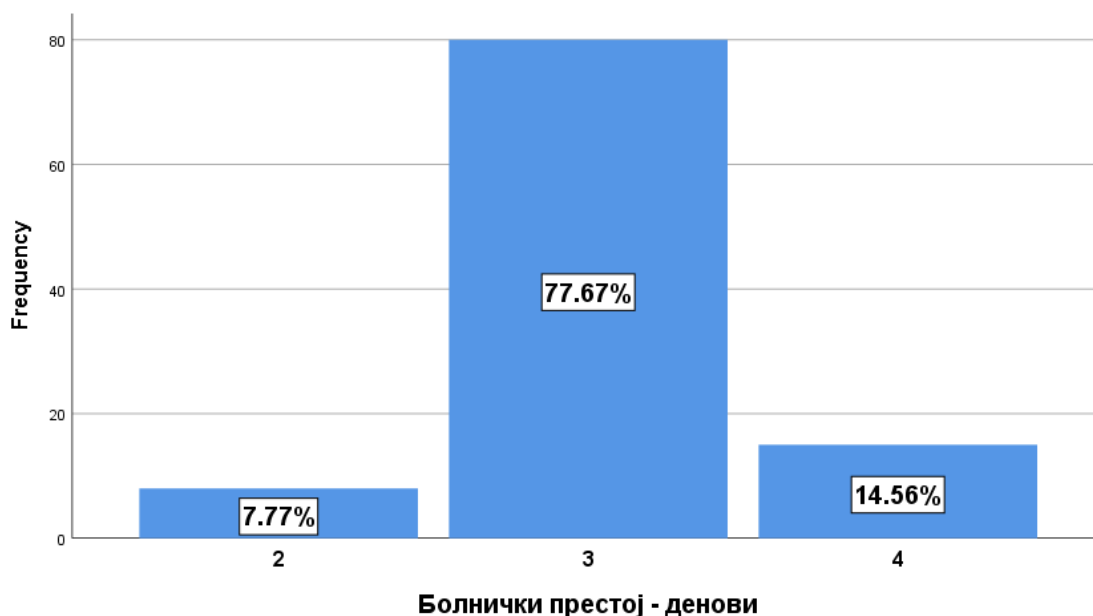
отпуст во рок од 3 дена, што говори за минимално инвазивен карактер на постапката и добра постоперативна толеранција.

Табела 9. Болнички престој (денови)

	(n)	(%)
вкупно	103	100
2 дена	8	7,8
3 дена	80	77,7
4 дена	15	14,6

Графикон 8 ја нагласува доминацијата на три-дневниот болнички престој, со мал број екстремни кон пократок или подолг престој. Овој распоред е индикација за стандарден, предвидлив постоперативен тек и ефективно болничко менаџирање на пациентките.

Графикон 8. Болнички престој (денови)



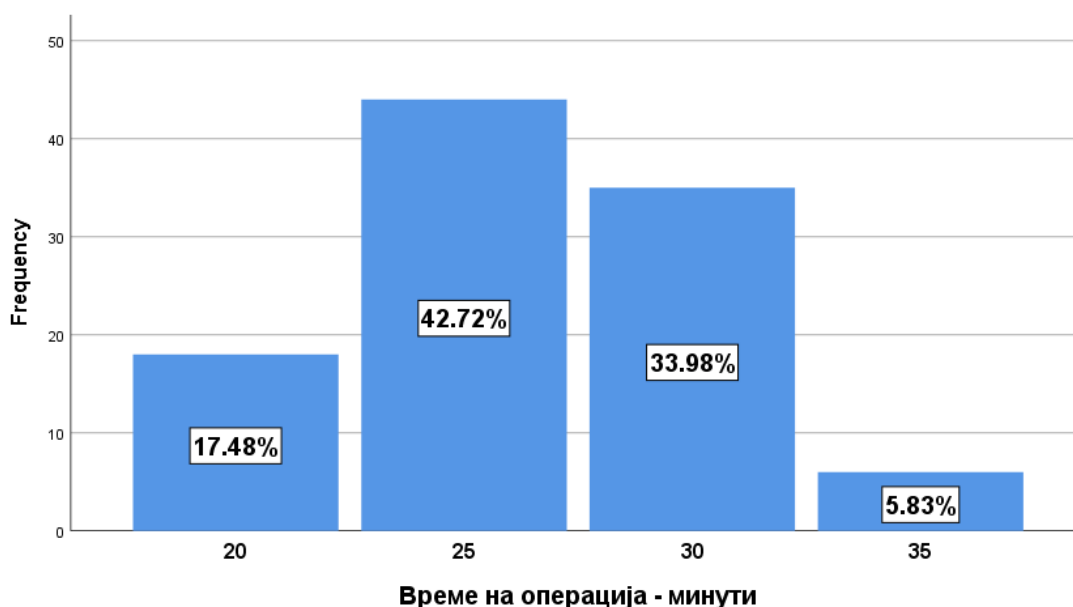
Табела 10 покажува дека средното времетраење на операцијата изнесува 26,41 минути (СД 4,11), со опсег од 20 до 35 минути.

Табела 10. Времетраење на операција

Вкупно	n=103
Средна Вредност	26,41
Стандардна Девијација	4,107
Минимум	20
Максимум	35

Графикон 9 го илустрира распределувањето на времетраењето на операциите, кое е концентрирано околу средната вредност со тесна дисперзија. Ова говори за добра оперативна техника и конзистентен пристап кај сите пациенти.

Графикон 9. Времетраење на операција



Табела 11 ги прикажува медијаните на предоперативните и контролни биохемиски параметри, заедно со резултатите од Wilcoxon тестот. Забележливо е статистички значајно намалување на леукоцитите, калиумот, гликемијата, АСТ, уреата и вкупниот билирубин ($p < 0,05$), што укажува на нормализација на воспалителните и метаболните параметри по интервенцијата. Истовремено е регистрирано статистички значајно зголемување на еритроцитите и хематокритот ($p < 0,01$), што може да се толкува како стабилизација на хематолошкиот статус.

Табела 11. Биохемиски параметри

Биохемиски параметри Медијана (IQR)	Предоперативно	Контрола	Z	p
Леукоцити ($10^9/l$)	6,8 (5,60-7,90)	5,9 (5,40-6,80)	-4.942 ^b	<0,001
Еритроцити ($10^{12}/l$)	4,4 (4,20-4,70)	4,5 (4,30-4,60)	-2.736 ^c	0,006
Тромбоцити ($10^9/l$)	271 (220-313)	263 (235-298)	-.753 ^b	0,452
Хематокрит (%)	39,9 (38.5-41,1)	40,63 (39,1-41,6)	-5.229 ^c	0,000
Натриум (mmol/l)	139 (138-140)	139 (138-140)	-.544 ^c	0,587
Калиум (mmol/l)	4,4 (4,1-4,7)	4,2 (4,1-4,4)	-4.094 ^b	0,000
Хлор (mmol/l)	103 (101-106)	102 (101-103)	-1.651 ^b	0,099
Гликемија (mmol/l)	5,3 (4,9-5,8)	4,9 (4,5-5,2)	-5.380 ^b	0,000
АСТ (U/l)	19 (17-23)	17 (15-20)	-5.086 ^b	0,000
АЛТ (U/l)	25 (20-30)	22 (19-26)	-1.885 ^b	0,059
Уреа (mmol/l)	4,3 (3,8-5,0)	4,1 (3,9-4,8)	-1.988 ^b	0,047
Креатинин ($\mu\text{mol/l}$)	70,1 (63,0-78,0)	69 (63,9-76,5)	-1.686 ^b	0,092
Вк. Билирубин ($\mu\text{mol/l}$)	10,2 (8,0-13,0)	9,2 (8,2-11,0)	-3.169 ^b	0,002

Во табела 12 прикажани се параметрите на хемостаза та предоперативно и на контролата. Нема значајни разлики помеѓу групите во протромбинското време и аРТТ ($p > 0.05$).

Табела 12. Вредности на хемостаза

	Предоперативно (медијана)	Контрола (медијана)	P
Протромбинско време	11,2	11,4	0,536
aPTT	27,2	27,4	0,008
INR	0,9	0,9	<0.001

Табела 13 ги опфаќа податоците од анализата на урина. Предоперативно има почести абнормални наоди во урината во споредба со контролата, особено индикатори за инфекција.

Табела 13. Биохемиска анализа на урина

	Предоперативно	Контрола	P
Билирубин, n(%)	4 (3,9)	0	0,125
Еритроцити, n(%)	75 (72,8)	17 (16,5)	<0,001
Гликоза, n(%)	1	0	1,000
Кетон, n(%)	8 (7,8%)	0	0,008
Леукоцити, n(%)	86 (83,5%)	24 (23,3%)	<0,001
Нитрити, n(%)	16 (15,5)	9 (8,7)	0,65
Протеини, n(%)	27 (26,2)	3 (2,9)	<0,001
Уробилиноген, n(%)	12 (11,7)	1 (1)	0,003

Табела 14 (pH и Специфична тежина на урина): Меѓу двете мерења не се забележува значајна разлика во pH вредноста на урината (медијана 6,0; $p = 0,481$), што укажува на сличен киселинско-базен статус во урината кај базичната и контролната група. Сепак, специфичната тежина на урината е статистички

значајно повисока предоперативно (1,016 наспроти 1,013; $p < 0,001$), што може да биде резултат на поголема концентрација на растворени супстанции.

Табела 14. рН и Специфична тежина на урина

	Предоперативно (медијана)	Контрола (медијана)	P
рН	6,0	6,0	0,481
Специфична тежина	1,016	1,013	<0,001

Табела 15 (Боја на урина): Предоперативно почесто се забележуваат отстапувања од нормалната жолта боја на урината, во споредба со контролата.

Табела 15. Боја на урина

	Предоперативно	Контрола	p
Жолта, n (%)	60 (58,3)	90 (87,4)	<0,001
Портокалова, n (%)	36 (35,0)	12 (11,7)	
Црвена, n (%)	7 (6,8)	1 (1,0)	

Fisher exact test

Табела 16 (Заматеност на урина): Степенот на заматеност на урината значајно се разликува помеѓу двете мерења. Поголем дел од примероците на урина предоперативно се заматени (матни) во споредба со оние од контролата ($p < 0.05$).

Табела 16. Заматеност на урина

	Предоперативно	Контрола	p
Бистра, n(%)	58(56,3)	87 (84,5)	<0,001
Слабо заматена, n(%)	25 (24,3)	15 (14,6)	
Матна, n(%)	20 (19,4)	1 (1%)	

Fisher exact test

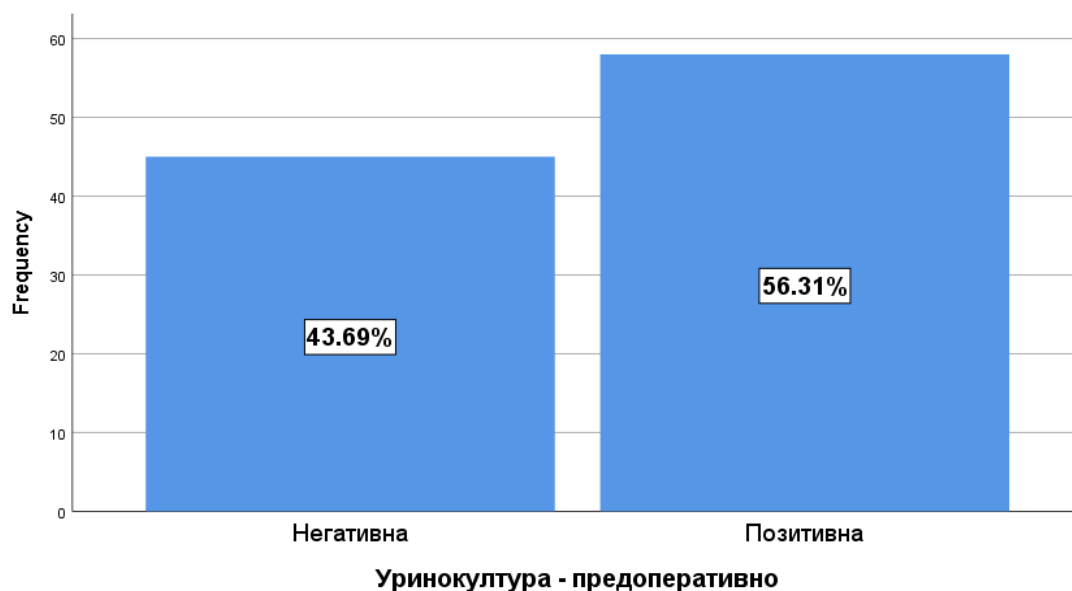
Табела 17 (Уринокултура): Резултатите од урино културите покажуваат дека предоперативно има значајно повисок процент на позитивни наоди на бактерии во урината во споредба со контролата ($p < 0.05$).

Табела 17. Уринокултура

Уринокултура	Предоперативно	Контрола	Вредност
Позитивна, n(%)	58 (56,3)	17 (16,5)	<0,001
Негативна, n(%)	45 (43,7)	86 (83,5)	

Графиконот¹⁰ ја прикажува дистрибуцијата на резултатите од урино културата во испитаната група, каде што 56,31% од примероците се позитивни, а 43,69% негативни. Овој наод укажува на висока зачестеност на бактериурија, што укажува на активна уринарна инфекција кај повеќе од половина од испитаниците.

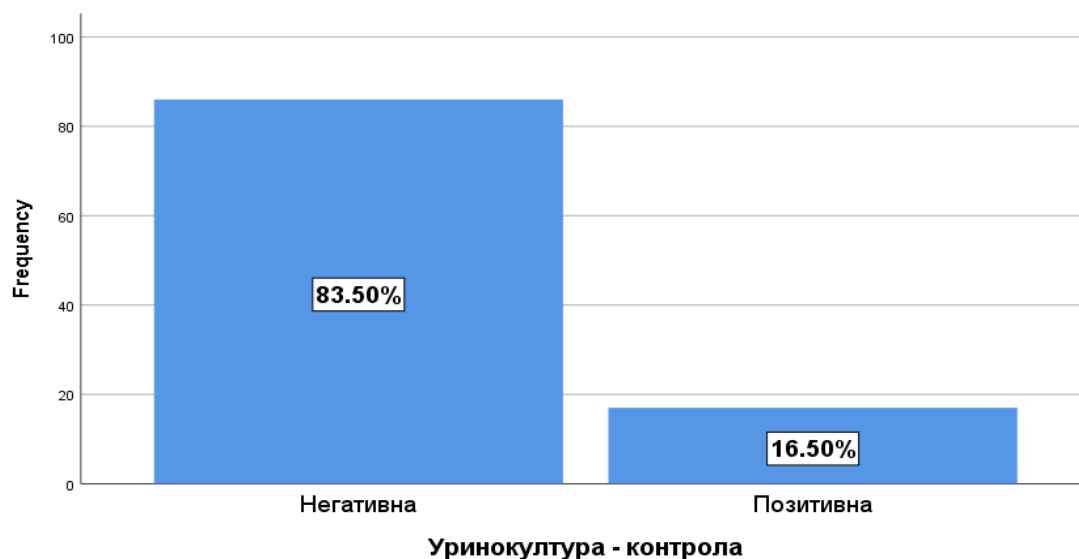
Графикон 10. Уринокултура - предоперативно



Графиконот 11 ја илустрира фреквенцијата на позитивни и негативни резултати од уринокултура кај контролното испитување. Големото мнозинство на примероци (83,50%) се негативни, што укажува на ниска застапеност на уринарни инфекции.

Само 16,50% од културите се позитивни, што е очекувано за асимптоматски индивидуи без клинички знаци на инфекција. Овој резултат претставува важен компаративен показател во однос на испитаните предоперативни резултати, каде што значително повисок процент има позитивна бактериурија, нагласувајќи ја разликата во микробиолошкиот статус и клиничката состојба помеѓу двете испитувања.

Графикон 11. Уринокултура (контрола)



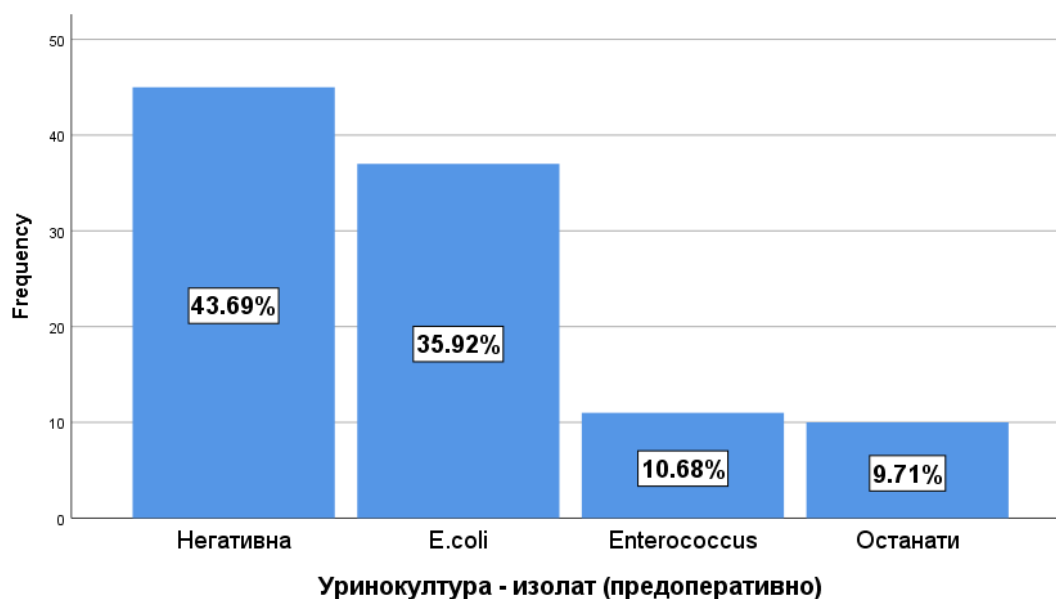
Табелата 18 ги прикажува резултатите од изолираните микроорганизми при уринокултура предоперативно и кај контролата. Забележлива е статистички значајна разлика во фреквенцијата на негативни култури, кои се значително почести во контролната група (83,5%) отколку во базичната (43,7%) ($p < 0,001$). Најчест изолат кај базичната група е *Escherichia coli*, присутен кај 35,9% од испитаниците, што е во согласност со познатиот етиолошки профил на уринарни инфекции.

Табела 18. Изолат од уринокултура

Уринокултура - изолат	Предоперативно	Контрола	P
Негативни, n(%)	45 (43,7)	86 (83,5)	<0,001
E. Coli, n(%)	37 (35,9)	3 (2,9)	
Enterococcus spec., n(%)	11 (10,7)	7 (6,8)	
Останати, n(%)	10 (9,7)	7 (6,8)	

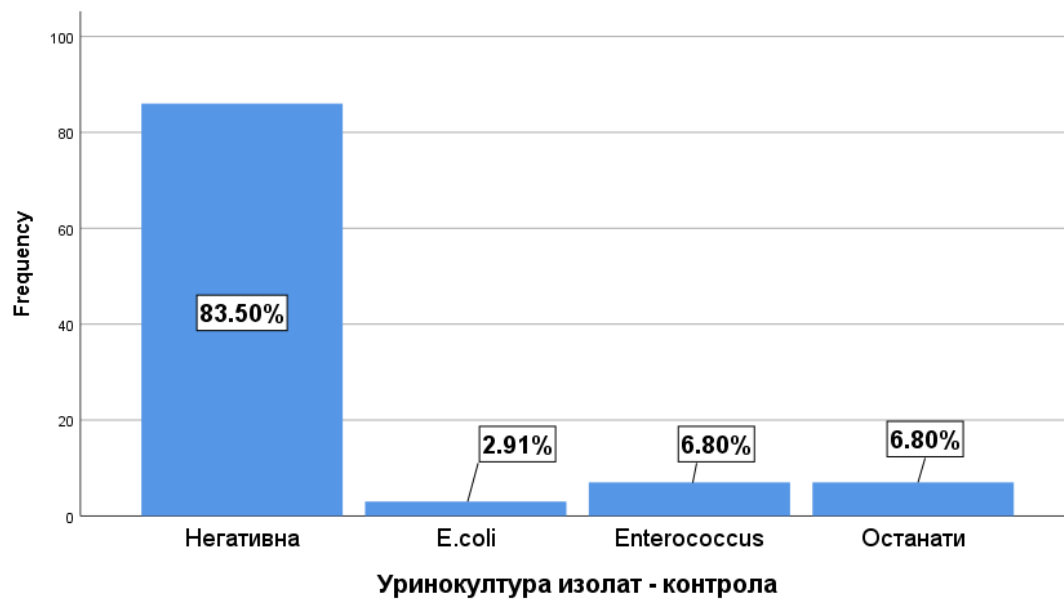
На графикон 12 во предоперативните резултати најзастапен изолат е *Escherichia coli* (35,92%), следен од *Enterococcus* spp. (10,68%) и останати микроорганизми (9,71%). Само 43,69% од примероците се негативни..

Графикон 12. Изолат од уринокултура – предоперативно



На графикон 13 кај контролните резултати доминираат негативните уринокултури (83,50%), со минимално присуство на *E. coli* (2,91%) и умерена застапеност на *Enterococcus* spp. и други микроорганизми (по 6,80%). Оваа дистрибуција е во согласност со очекувањата за здрава, асимптоматска популација.

Графикон 13. Изолат од уринокултура (контрола)



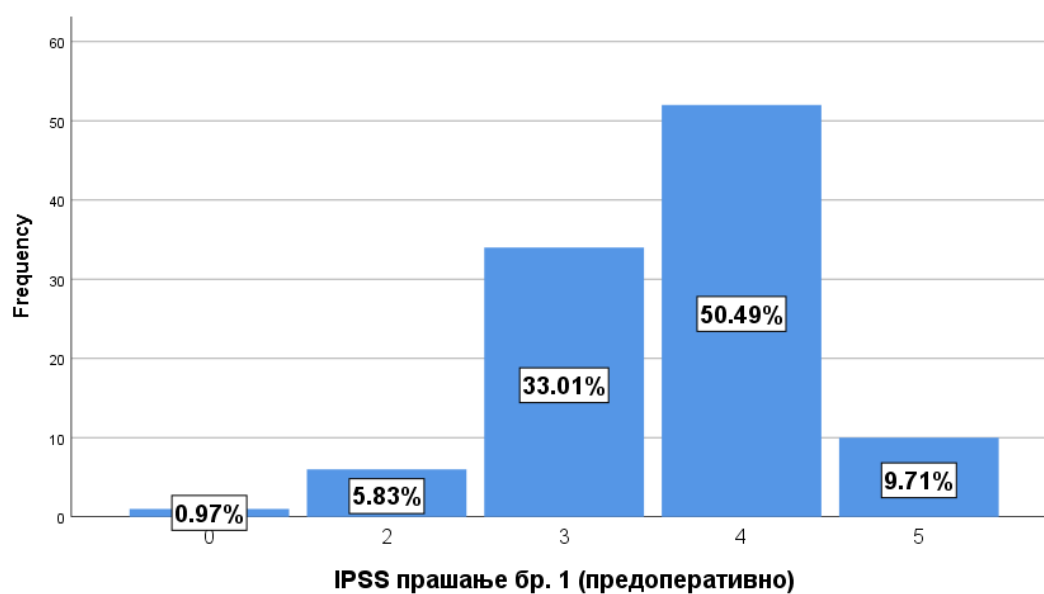
Табела 19. покажува дека на првото прашање од ИПСС прашалникот предоперативно, најголем дел од пациентките (50,5%) пријавиле умерена до значителна симптоматологија (поени 3 и 4), што укажува на доминантна присутност на чувство на непотполно празнење на мочниот меур, што одговара на клиничката состојба кај леукоплакија.

Табела 19. Резултати од предоперативни IPSS вредности на прашање број 1.

Поени	(n)	(%)
0	1	1,0
2	6	5,8
3	34	33,0
4	52	50,5
5	10	9,7
Вкупно	103	100,0

Графикон 14 го нагласува концентрирањето на резултатите околу средните и повисоките скорови, што визуелно ја потврдува значајната предоперативна симптоматологија кај испитаниците.

Графикон 14. Графички приказ на предоперативни IPSS вредности на прашање број 1.



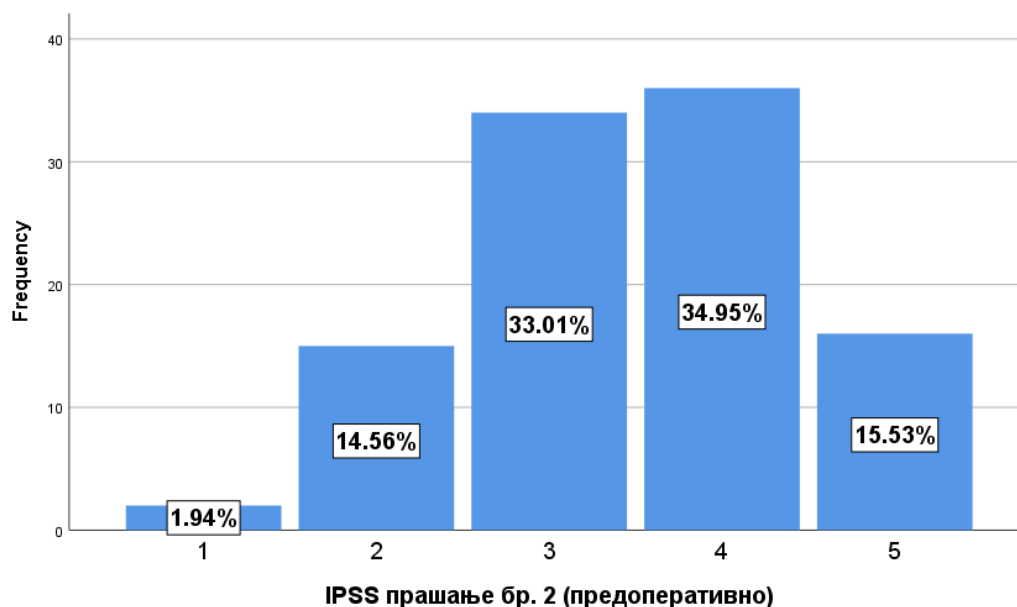
Во табела 20 доминираат 3 и 4 поени кај 68% од пациентките што ја одразува доминацијата на симптомот „често мокрење во тек на денот во интервал помал од 2 часа“, што е типично за иритација на физикалната мукоза и субепителните промени.

Табела 20. Резултати од предоперативни IPSS вредности на прашање број 2.

Поени	(n)	(%)
1	2	1,9
2	15	14,6
3	34	33,0
4	36	35,0
5	16	15,5
Вкупно	103	100,0

Графиконот 15 демонстрира концентрирана група на пациенти со висока зачестеност на дневната уринарна фреквенција, што укажува на значително нарушување на квалитетот на живот пред операцијата.

Графикон 15. Графички приказ на предоперативни IPSS вредности на прашање број 2.



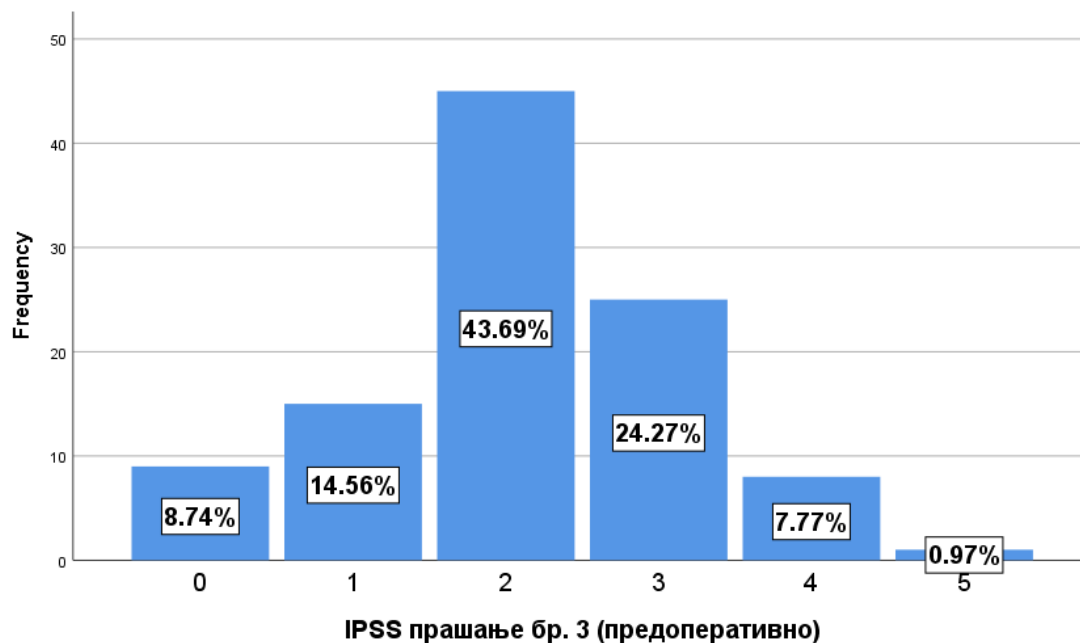
Во табела 21 најчеста оценка е 2 (43,7%), што укажува на умерено нарушување во протокот на урина. Иако повисоките оценки се помалку застапени, сепак вкупната распределба говори за функционално нарушување на млазот на урина кај повеќето пациентки.

Табела 21. Резултати од предоперативни IPSS вредности на прашање број 3.

Поени	(n)	(%)
0	9	8,7
1	15	14,6
2	45	43,7
3	25	24,3
4	8	7,8
5	1	1,0
Вкупно	103	100,0

Графикон 16 покажува асиметрична распределба со доминација на средни вредности, што е карактеристично за функционални субвезикални пореметувања кај хронични воспалителни состојби.

Графикон 16. Графички приказ на предоперативни IPSS вредности на прашање број 3.



Табела 22 бележи висока симптоматска тежина – 76,7% од пациентките пријавуваат поени 4 или 5, што рефлектира сериозен степен на неможност на задржувањето на урината. Ова е индиректен показател за мукозни и субмукозни промени.

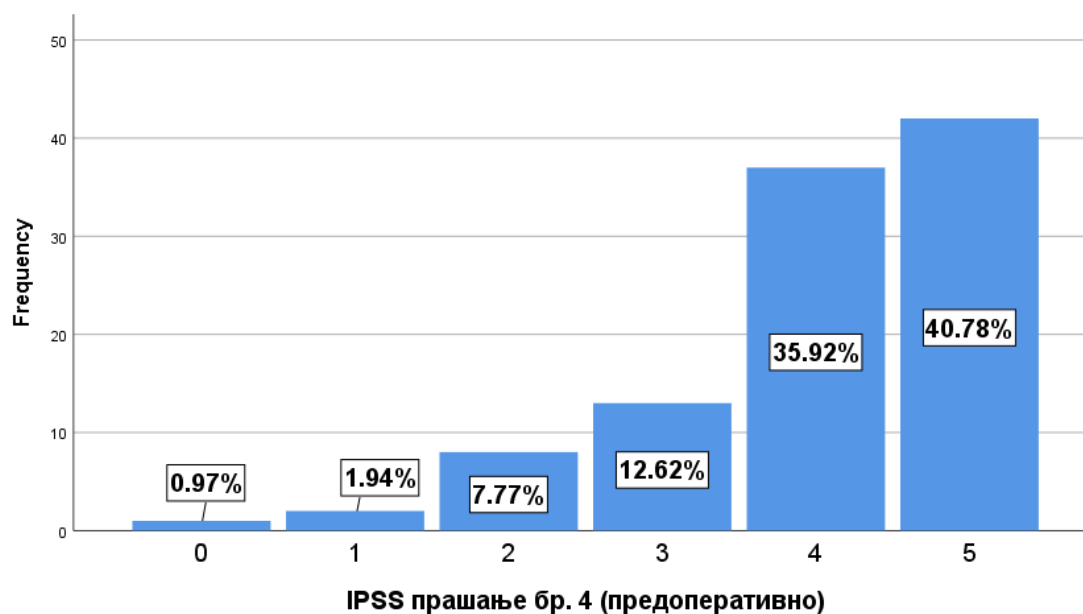
Табела 22. Резултати од предоперативни IPSS вредности на прашање број 4.

Поени	(n)	(%)
0	1	1,0
1	2	1,9
2	8	7,8
3	13	12,6

4	37	35,9
5	42	40,8
Вкупно	103	100,0

Графиконот 17 ја нагласува изразената предоперативна симптоматологија и големото функционално оптоварување поврзано со неможноста на задржување на урината.

Графикон 17. Графички приказ на предоперативни IPSS вредности на прашање број 4.



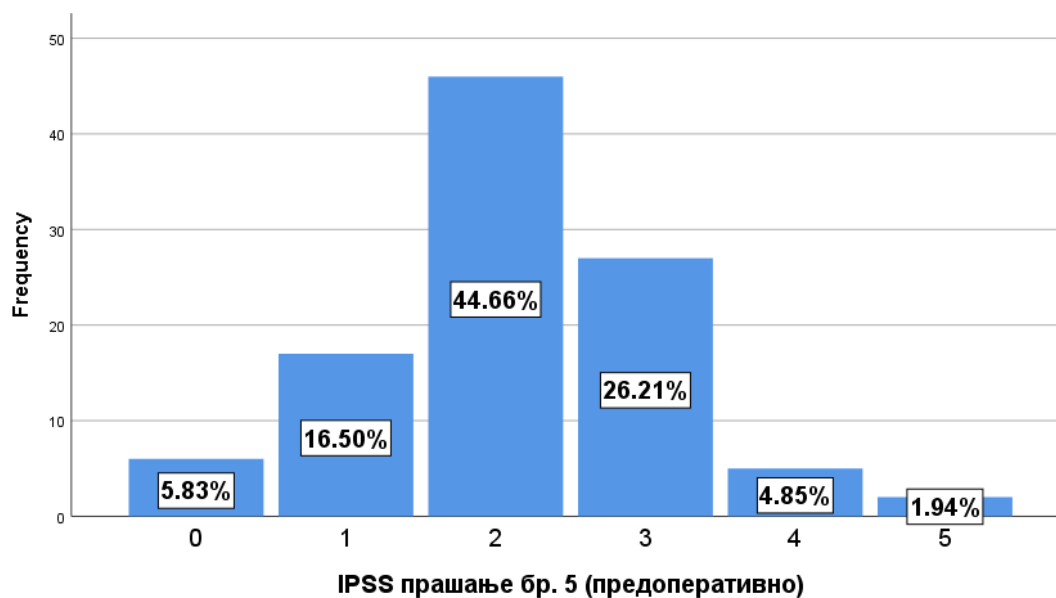
Резултатите од табела 22 покажуваат умерена до средно изразена симптоматологија во поглед на испрекинатост на млазот, при што најчести вредности се 2 и 3 (вкупно 70,9%). Ова е конзистентно со останатите симптоми кои упатуваат на опструктивно-функционални елементи.

Табела 22. Резултати од предоперативни IPSS вредности на прашање број 5.

Поеми	(n)	(%)
0	6	5,8
1	17	16,5
2	46	44,7
3	27	26,2
4	5	4,9
5	2	1,9
Вкупно	103	100,0

Графиконот 18 визуелно ја потврдува концентрацијата во средните скорови, што е очекувано кај пациенти со хронични везикални промени.

Графикон 18. Графички приказ на предоперативни IPSS вредности на прашање број 5.



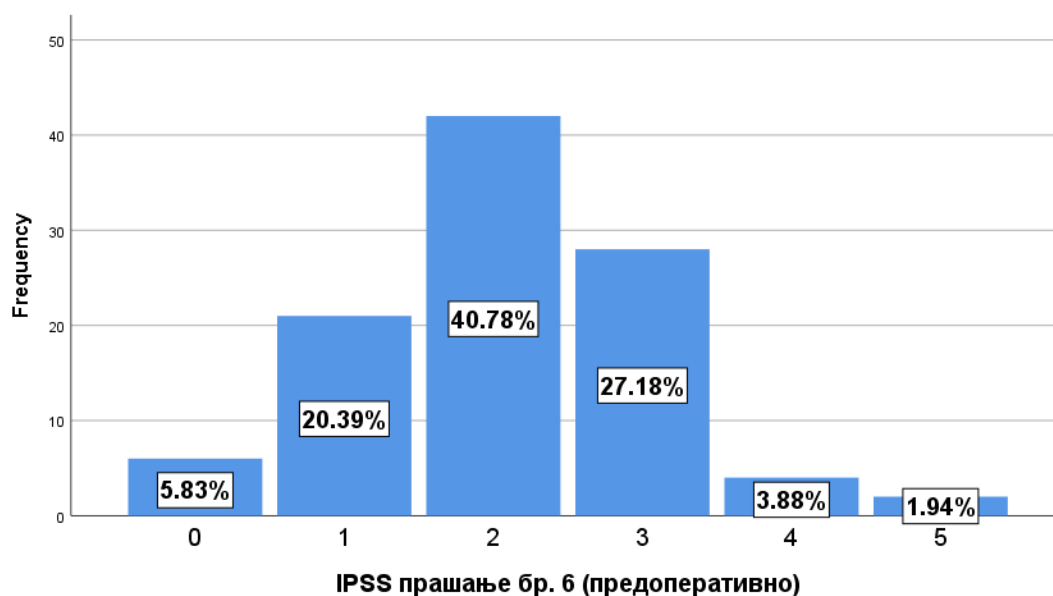
Присутноста на умерени симптоми (поени 1–3) кај 88,4% од пациентките укажува дека напнувањето при мокрење е чест проблем, што ја одразува намалената еластичност и иритација на мукозата на мочниот меур.

Табела 23. Резултати од предоперативни IPSS вредности на прашање број 6.

Поени	(n)	(%)
0	6	5,8
1	21	20,4
2	42	40,8
3	28	27,2
4	4	3,9
5	2	1,9
Вкупно	103	100,0

Графиконот 19 ја засилува сликата за висока зачестеност на симптомот „напнување при мокрење“ и негово клиничко значење во вкупната патофизиологија.

Графикон 19. Графички приказ на предоперативни IPSS вредности на прашање број 6.



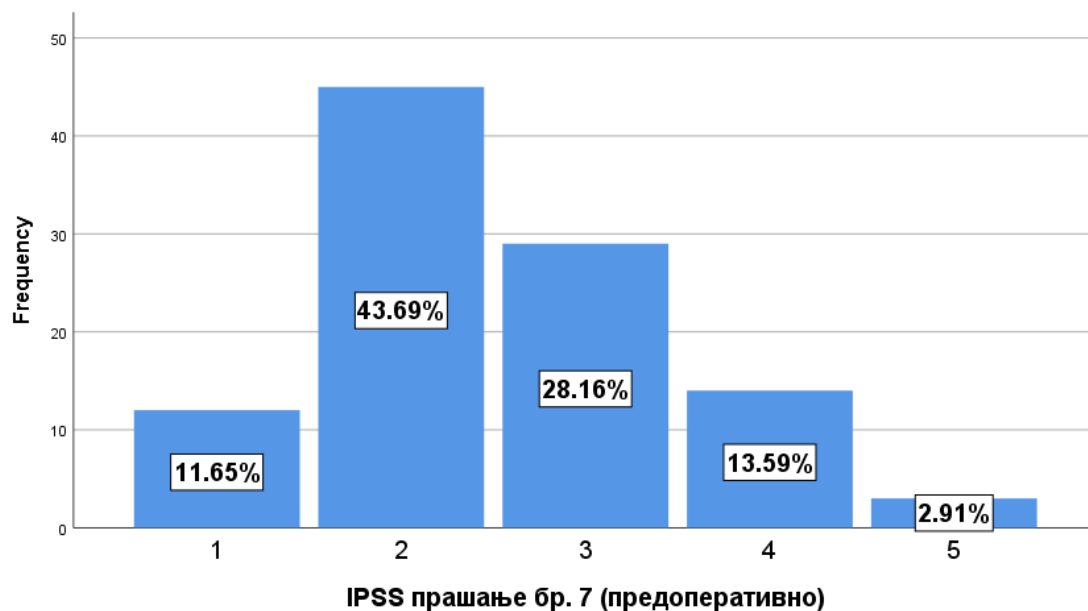
Табела 24 покажува значително нарушување на нокното мокрење, со доминација на поени 2 и 3 (71,9%). Ноктуријата често е првиот индикатор на детрузорна дисфункција.

Табела 24. Резултати од предоперативни IPSS вредности на прашање број 7.

Поени	(n)	(%)
1	12	11,7
2	45	43,7
3	29	28,2
4	14	13,6
5	3	2,9
Вкупно	103	100,0

Графиконот 20 нагласува стабилен тренд на изразена ноктурија во предоперативниот период.

Графикон 20. Графички приказ на предоперативни IPSS вредности на прашање број 7.



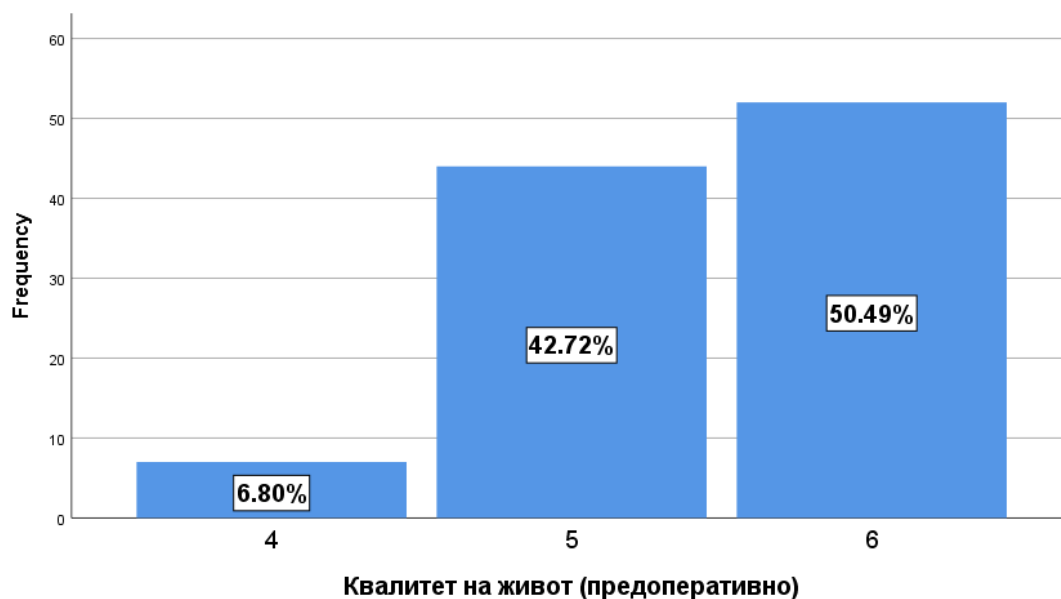
Во табела 25, речиси сите пациентки (93,2%) пријавуваат значително нарушен квалитет на живот (поени 5 и 6), што ја нагласува клиничката тежина на симптомите и нивното влијание врз секојдневното функционирање.

Табела 25. Квалитет на живот при прием (предоперативно)

Поени	(n)	(%)
4	7	6,8
5	44	42,7
6	52	50,5
Вкупно	103	100

Графиконот 21 ја отсликува значителната психофизичка оптовареност на пациентките, што оправдува терапевтска интервенција.

Графикон 21. Графички приказ на предоперативни вредности на квалитет на живот



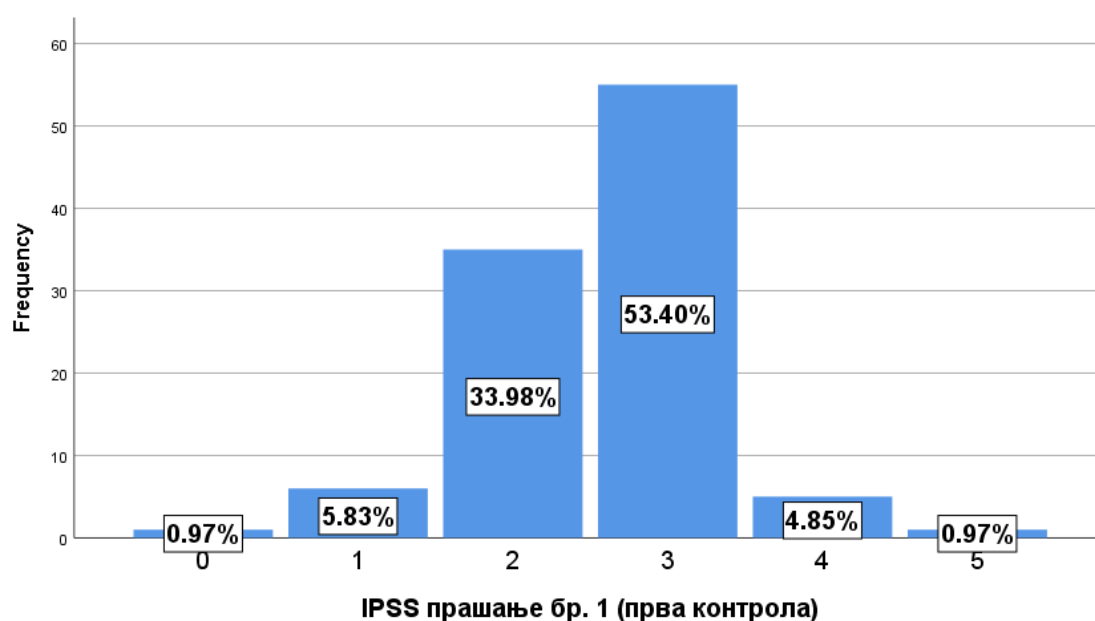
Во табела 26. дистрибуцијата покажува јасно подобрување: доминантни стануваат поените 2 и 3, што укажува на постепено нормализирање на чувството на непотполно празнење. Високите предоперативни вредности се значително редуцирани.

Табела 26. Резултати од прва контрола на IPSS вредности на прашање број 1.

Поени	(n)	(%)
0	1	1,0
1	6	5,8
2	35	34,0
3	55	53,4
4	5	4,9
5	1	1,0
Вкупно	103	100,0

Графиконот 22 ја визуелизира транзицијата кон пониски IPSS вредности, што е ран индикатор за ефикасност на третманот.

Графикон 22. Графички приказ на вредности на IPSS на прва контрола на прашање број 1.



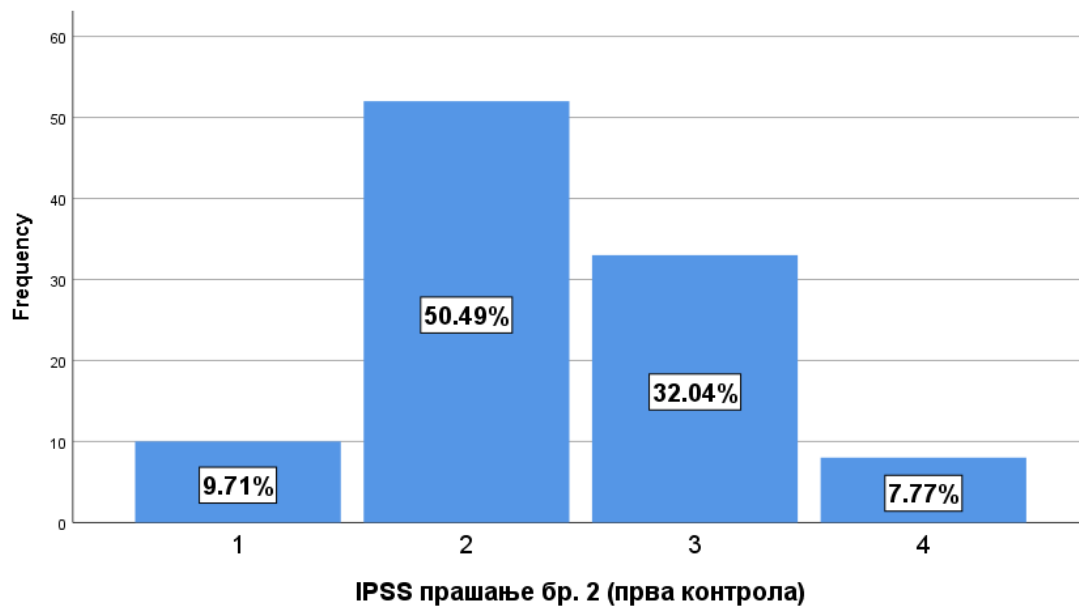
Во табела 27 се забележува јасно намалување на дневната фреквенција на мокрење, со 50,5% од пациентките во поени 2 и само 7,8% со поени 4. Ова укажува на рана клиничка корист.

Табела 27. Резултати од прва контрола на IPSS вредности на прашање број 2.

Поени	(n)	(%)
1	10	9,7
2	52	50,5
3	33	32,0
4	8	7,8
Вкупно	103	100,0

Графиконот 23 ја потенцира симетричната прераспределба од високи кон пониски вредности.

Графикон 23. Графички приказ на вредности на IPSS на прва контрола на прашање број 2.



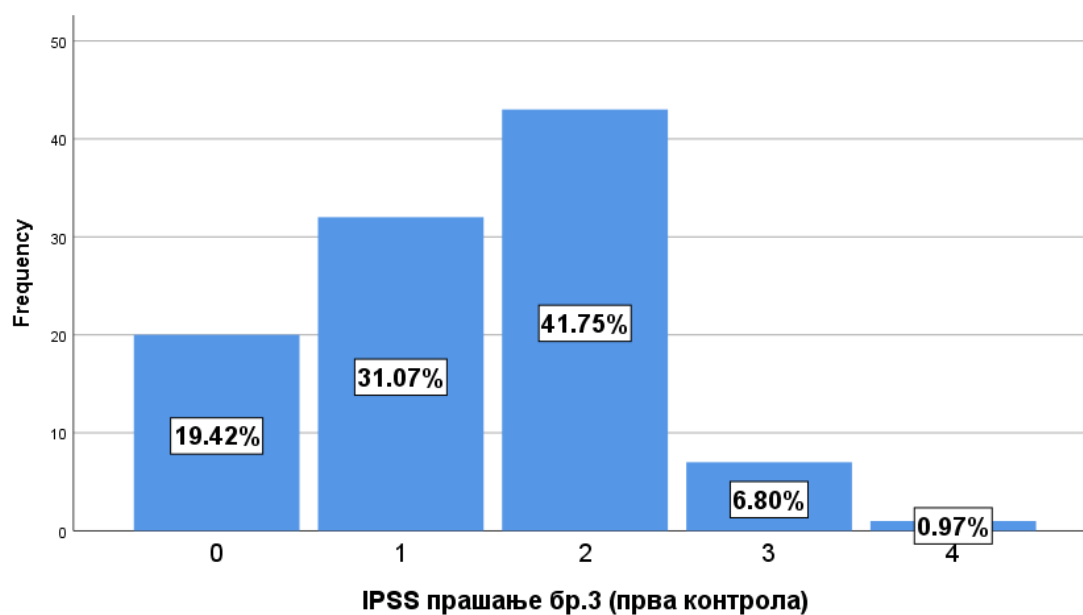
Во споредба со предоперативните вредности, значително се намалува бројот на пациентки со изразени нарушувања на млазот (поени 3–4), што укажува на функционална стабилизација (табела 28).

Табела 28. Резултати од прва контрола на IPSS вредности на прашање број 3.

Поени	(n)	(%)
0	20	19,4
1	32	31,1
2	43	41,7
3	7	6,8
4	1	1,0
Вкупно	103	100,0

Со графиконот 24 се потврдува намалувањето на патолошките вредности и преминот кон нормализирани вредности.

Графикон 24. Графички приказ на вредности на IPSS на прва контрола на прашање број 3.



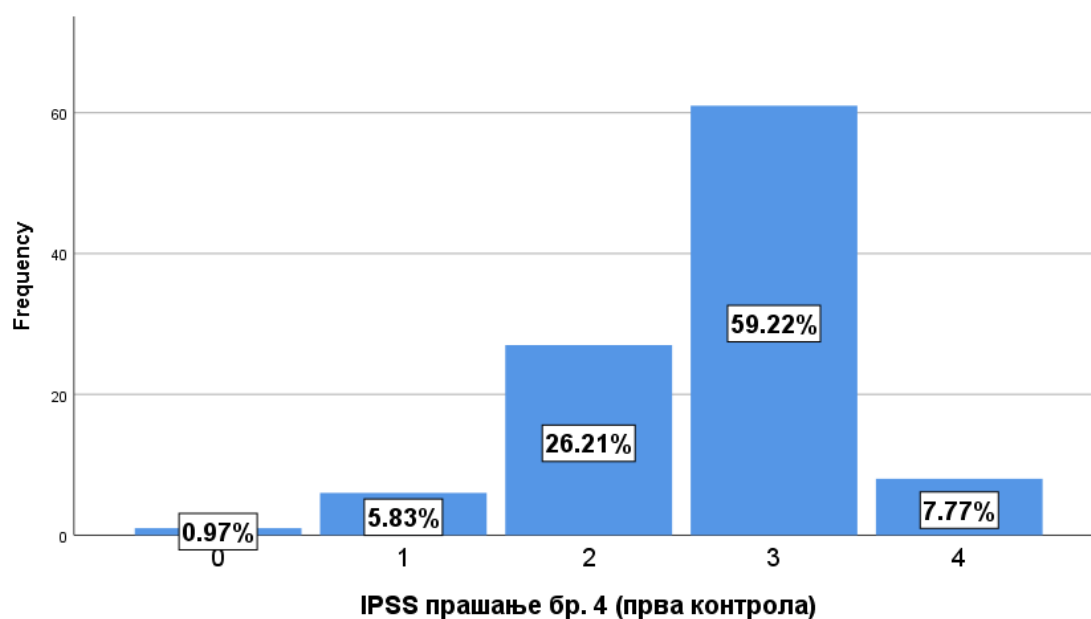
Табела 29 ни укажува дека задржувањето на урината е подобро, но останува релативно повисоко симптоматско прашање, со 59,2% во поен 3 – што укажува на делумно но значајно подобрување.

Табела 29. Резултати од прва контрола на IPSS вредности на прашање број 4.

Поени	(n)	(%)
0	1	1,0
1	6	5,8
2	27	26,2
3	61	59,2
4	8	7,8
Вкупно	103	100,0

Графиконот 25 визуелно го прикажува умереното подобрување, со намалување на највисоките предоперативни поени.

Графикон 25. Графички приказ на вредности на IPSS на прва контрола на прашање број 4.



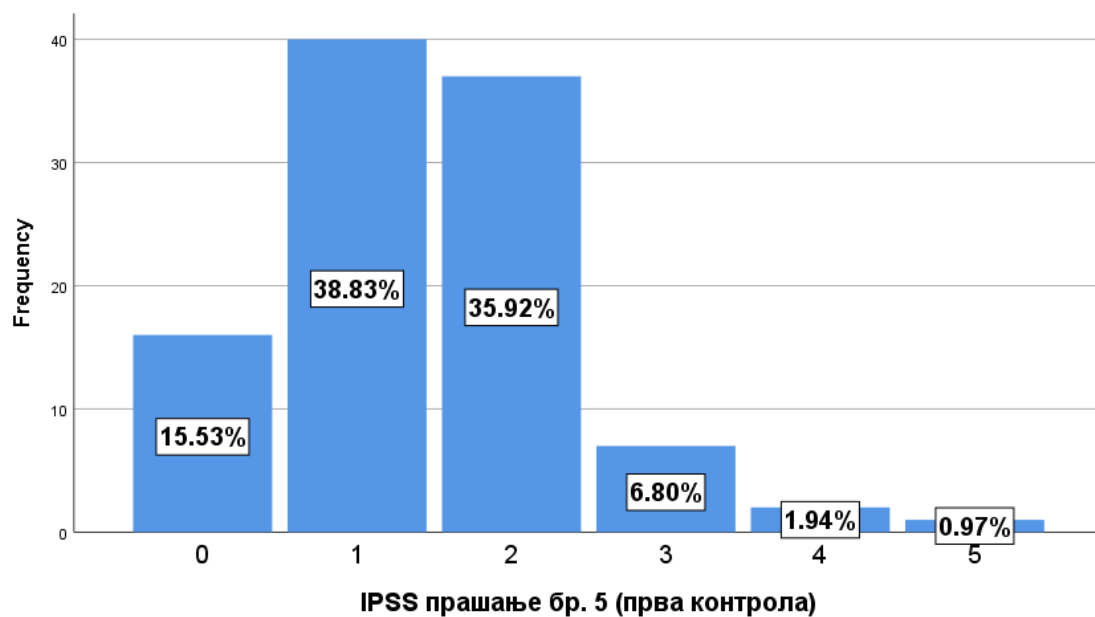
Табелата 26 го отсликува значајното подобрување на млазот на урина, особено со доминација на поените 0–2 (86%). Ова е важен ран индикатор на функционално олеснување.

Табела 30. Резултати од прва контрола на IPSS вредности на прашање број 5.

Поени	(n)	(%)
0	16	15,5
1	40	38,8
2	37	35,9
3	7	6,8
4	2	1,9
5	1	1,0
Вкупно	103	100,0

Од графиконот 26 е јасно дека бројот на пациентки со тешки симптоми драматично опаднал.

Графикон 26. Графички приказ на вредности на IPSS на прва контрола на прашање број 5.



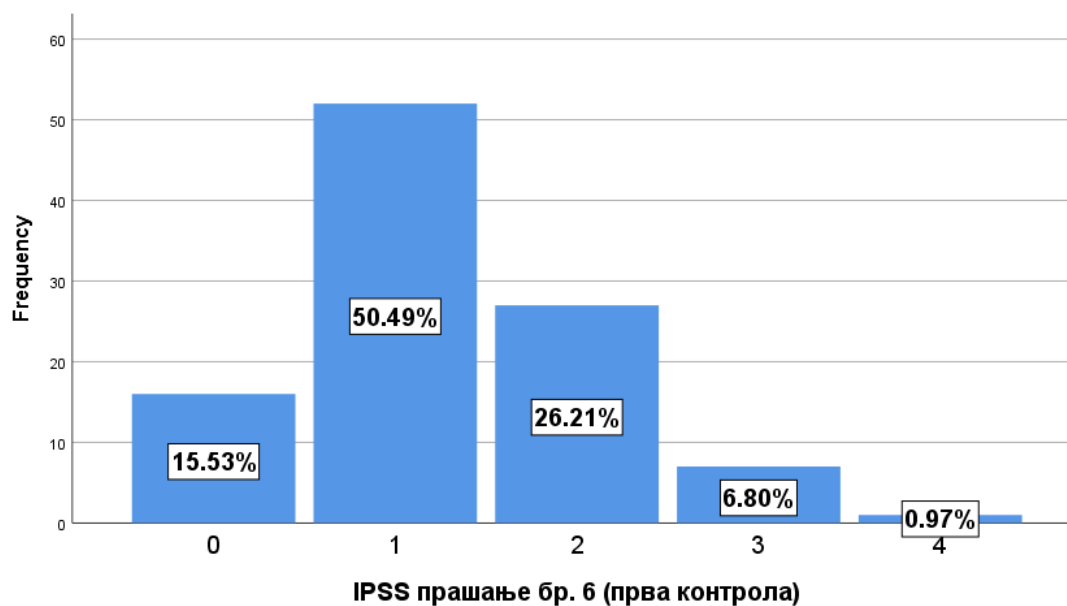
Во табела 31 повеќе од половина пациентки (50,5%) пријавуваат поен 1, што укажува на значително олеснување на напрегањето за мокрење.

Табела 31. Резултати од прва контрола на IPSS вредности на прашање број 6.

Поени	(n)	(%)
0	16	15,5
1	52	50,5
2	27	26,2
3	7	6,8
4	1	1,0
Вкупно	103	100,0

Графички се прикажува драматично подобрување со поместување кон ниски поени.

Графикон 27. Графички приказ на вредности на IPSS на прва контрола на прашање број 6.



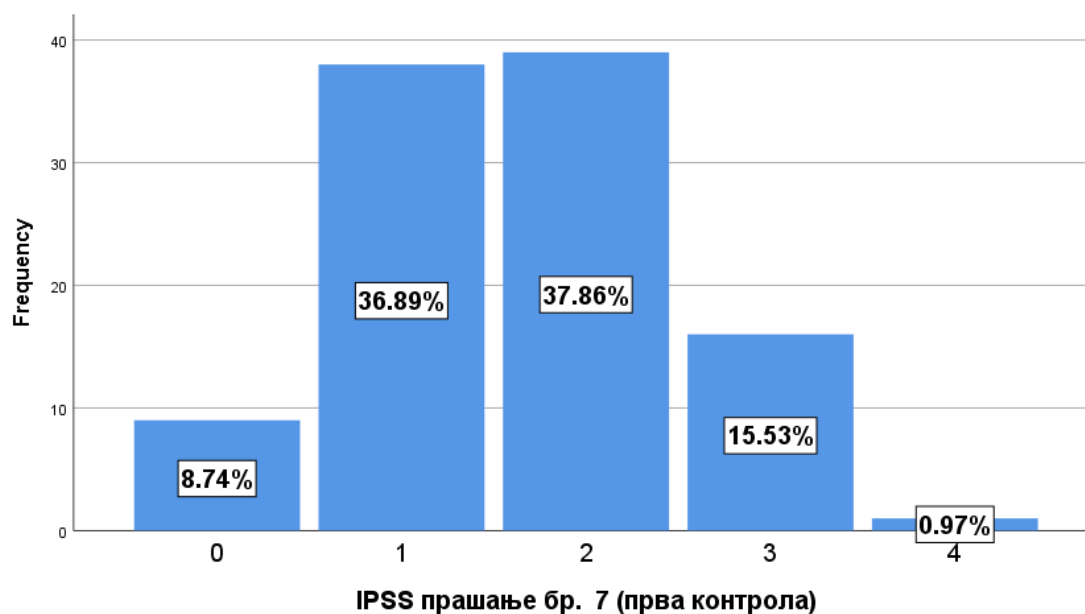
Ноктуријата значително се намалува: поголем процент е во поен 1 или 2 – што претставува значајна разлика од предоперативниот статус. (табела 32)

Табела 32. Резултати од прва контрола на IPSS вредности на прашање број 7.

Поени	(n)	(%)
0	9	8,7
1	38	36,9
2	39	37,9
3	16	15,5
4	1	1,0
Вкупно	103	100,0

Графиконот 28 го акцентира значајното подобрување во нокното мокрење.

Графикон 28. Графички приказ на вредности на IPSS на прва контрола на прашање број 7.



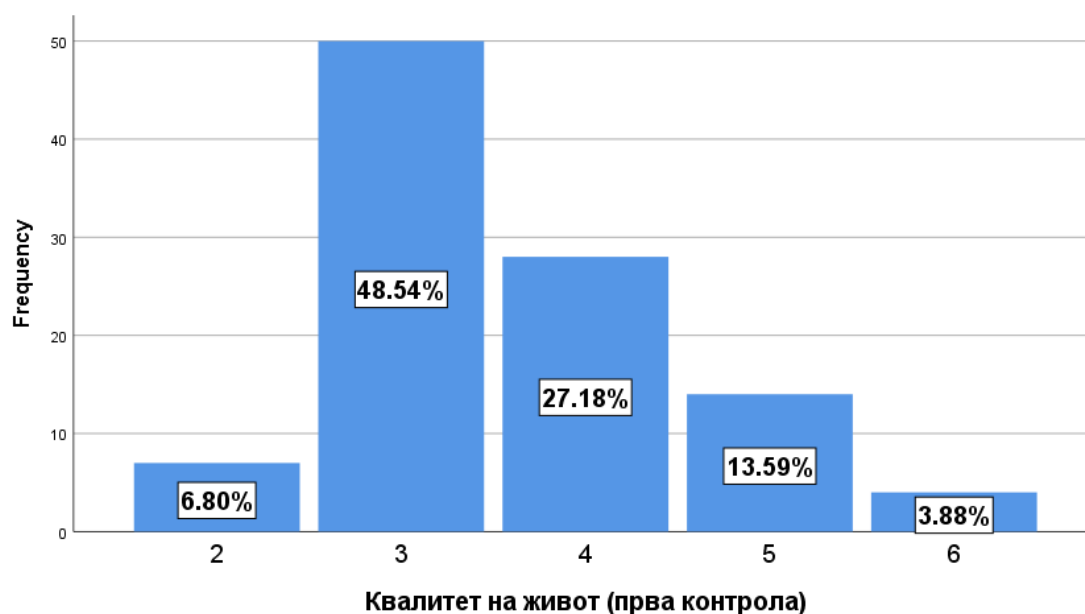
Во табела 33 повеќето пациентки (48,5%) даваат поен 3, што претставува значително подобрување во однос на предоперативниот период. Намалениот процент на 5 и 6 поени, укажува дека симптомите значително помалку го нарушуваат секојдневието.

Табела 33. Квалитет на живот (прва контрола)

Поени	(n)	(%)
2	7	6,8
3	50	48,5
4	28	27,2
5	14	13,6
6	4	3,9
Вкупно	103	100

Графиконот 29 ја прикажува изразената транзиција од „незадоволителен“ кон „умерено задоволителен“ квалитет на живот.

Графикон 29. Графички приказ на квалитет на живот (прва контрола)



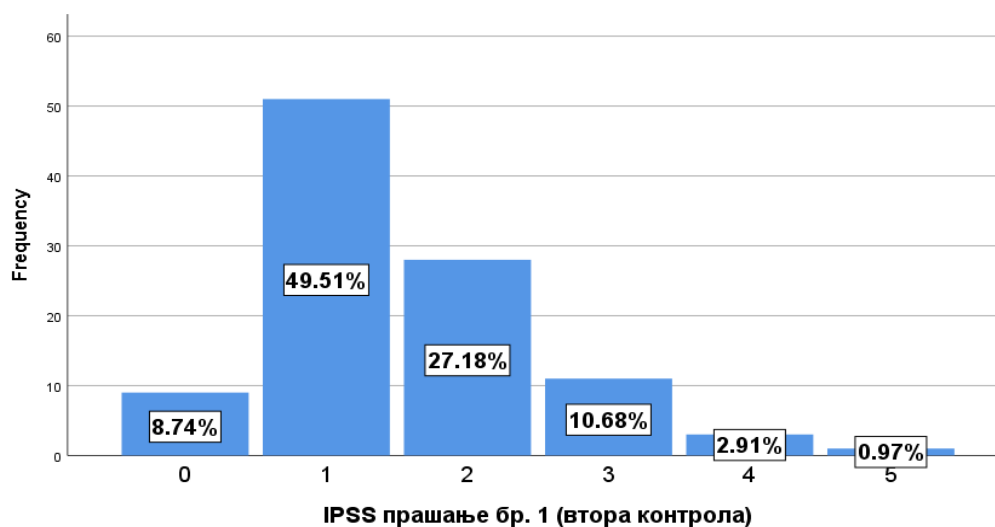
Табела 34 демонстрира значително подобрување на симптомот „чувство на непотполно празнење“ во втората контрола. Доминантни се поените 0–2 (85,4%), што претставува драматично намалување во споредба со предоперативниот период. Овој тренд укажува на јасно подобрување на функционалниот капацитет на мочниот меур по хируршкиот третман и стабилизација на детрузорната активност.

Табела 34. Резултати од втора контрола на IPSS вредности на прашање број 1.

Поени	(n)	(%)
0	9	8,7
1	51	49,5
2	28	27,2
3	11	10,7
4	3	2,9
5	1	1,0
Вкупно	103	100,0

Графичкиот приказ го визуелизира преминот кон ниско-симптоматски вредности.

Графикон 30. Графички приказ на вредности на IPSS на втора контрола на прашање број 1.



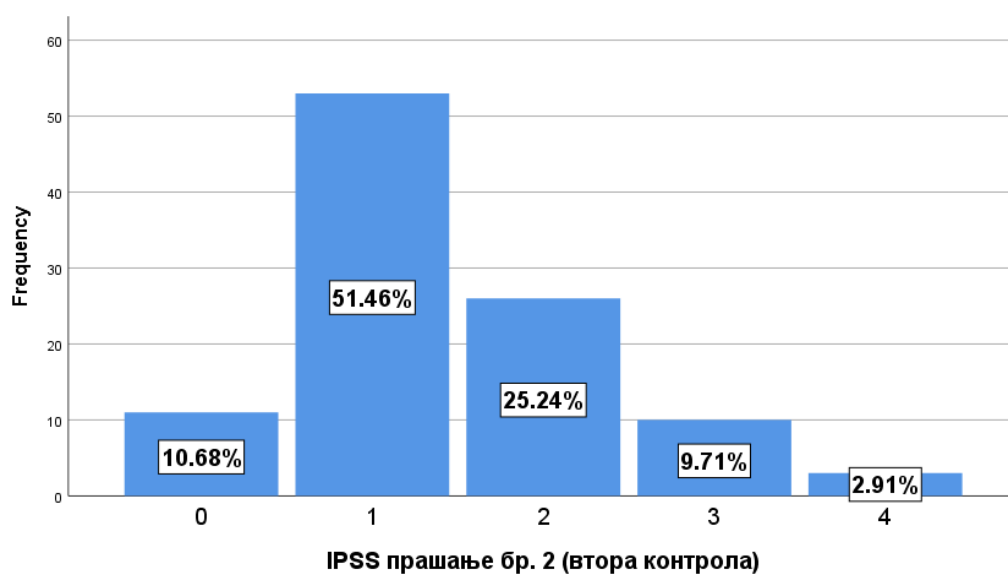
Резултатите од табела 35 покажуваат дека повеќе од половина пациентки (51,5%) пријавуваат поен 1, а само 2,9% имаат повисоки симптоми (поени 4). Ова укажува на значително намалување на дневната фреквенција на мокрење и на подобрена адаптација на капацитетот на мочниот меур.

Табела 35. Резултати од втора контрола на IPSS вредности на прашање број 2.

Поени	(n)	(%)
0	11	10,7
1	53	51,5
2	26	25,2
3	10	9,7
4	3	2,9
Вкупно	103	100,0

Графиконот 31 ја истакнува доминацијата на ниските поени и го потврдува значајното редуцирање на уринарната иритација во вториот контролен период.

Графикон 31. Графички приказ на вредности на IPSS на втора контрола на прашање број 2.



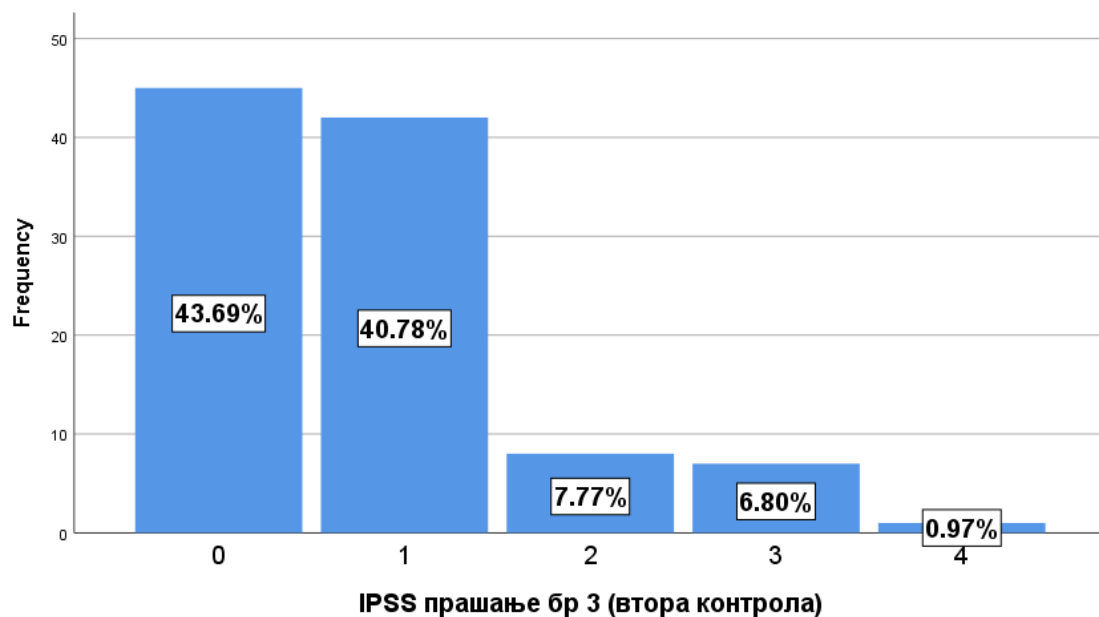
Во табела 36 е евидентно дека 84,5% од пациентките имаат поени 0 или 1, што укажува на речиси потполна нормализација на протокот на урина. Присуството на минимално нарушување (поени ≥ 2) е ретко и клинички незначајно.

Табела 36. Резултати од втора контрола на IPSS вредности на прашање број 3.

Поени	(n)	(%)
0	45	43,7
1	42	40,8
2	8	7,8
3	7	6,8
4	1	1,0
Вкупно	103	100,0

Графички, резултатите ја демонстрираат најсилната редукција на симптомите во однос на другите прашања, со изразен поместен центар кон нормалните поени.

Графикон 32. Графички приказ на вредности на IPSS на втора контрола на прашање број 3.



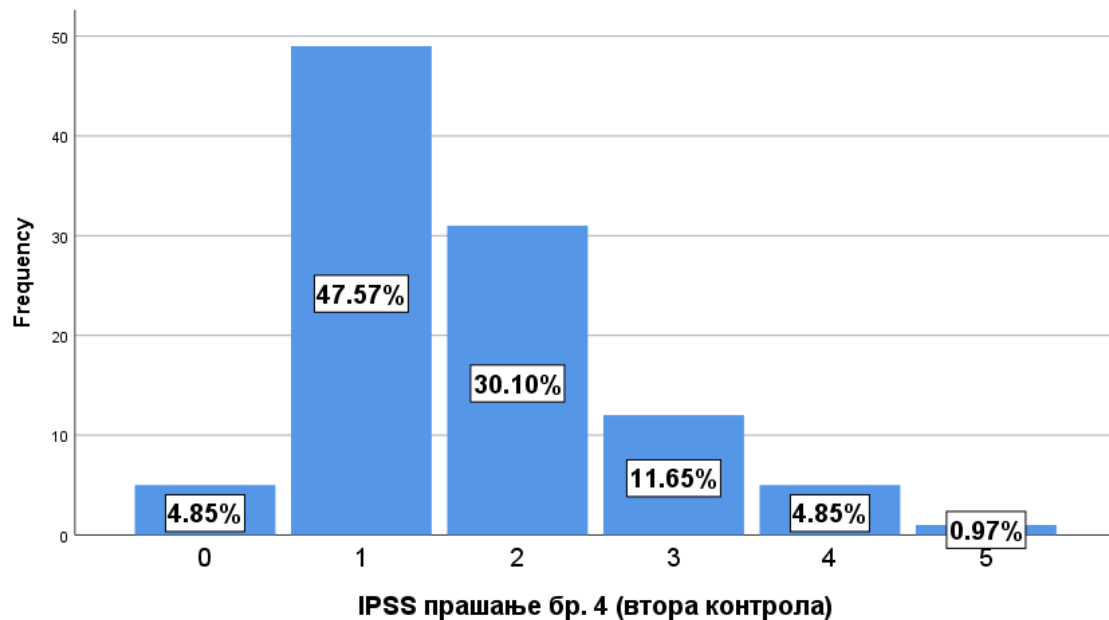
Резултатите од табела 37 покажуваат дека дури 82,6% од пациентките имаат поени 0–2, што претставува значајно подобрување во задржувањето на урината. Иако кај мал процент е присутно отежнато задржување на урината, вкупните вредности укажуваат на структурно и функционално подобрување на мускулатурата на мочниот меур.

Табела 37. Резултати од втора контрола на IPSS вредности на прашање број 4.

Поени	(n)	(%)
0	5	4,9
1	49	47,6
2	31	30,1
3	12	11,7
4	5	4,9
5	1	1,0
Вкупно	103	100,0

Графичкиот приказ го истакнува постепеното преминување на повеќето пациентки кон минимални нарушувања, што е во согласност со патофизиолошкото закрепнување по интервенцијата.

Графикон 33. Графички приказ на вредности на IPSS на втора контрола на прашање број 4



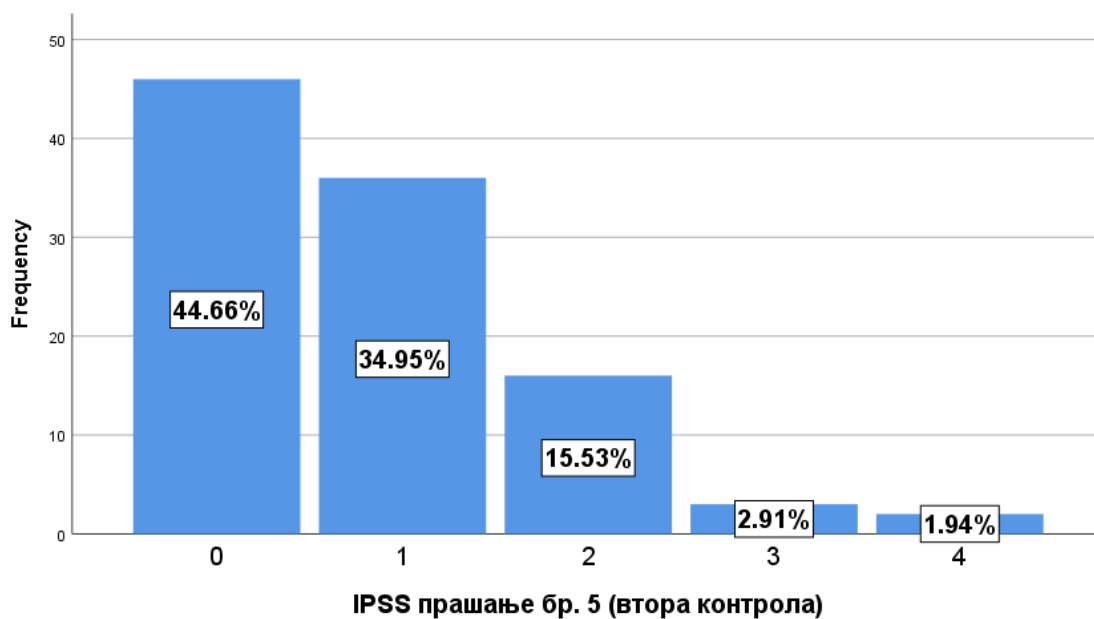
Податоците од табела 38 покажуваат речиси еднаква распределба меѓу поен 0 и 1 (44,7% и 35,0%), што укажува на значајно подобрување на протокот и млазот на урината. Симптомот е речиси елиминиран, а високите поени се присутни во занемарлив процент.

Табела 38. Резултати од втора контрола на IPSS вредности на прашање број 5.

Поени	(n)	(%)
0	46	44,7
1	46	35,0
2	16	15,5
3	3	2,9
4	2	1,9
Вкупно	103	100,0

Графиконот 34 јасно ја покажува доминантната група со минимални нарушувања, што го рефлектира подобриот млаз на урина.

Графикон 34. Графички приказ на вредности на IPSS на втора контрола на прашање број 5.



Табелата 39 покажува дека 82,5% од пациентките пријавиле поени 0–1, што е индикативно за нормализација и значително намалување на напрегањето со започнување на мокрењето. Ова демонстрира стабилност на детрузорниот одговор и намалена иритација на везикалниот сид.

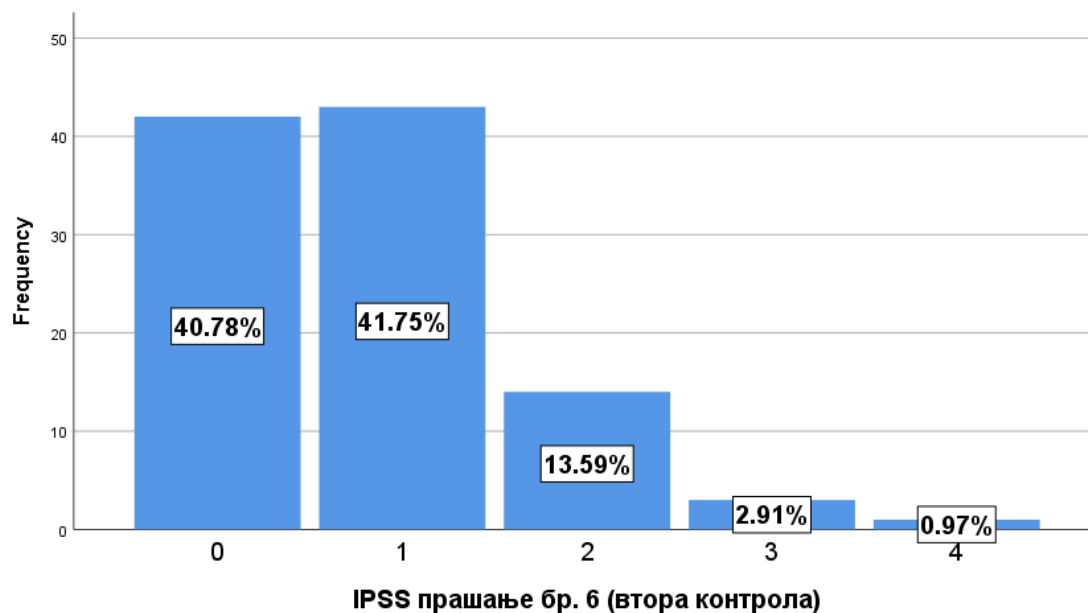
Табела 39. Резултати од втора контрола на IPSS вредности на прашање број 6.

Поени	(n)	(%)
0	42	40,8
1	43	41,7
2	14	13,6
3	3	2,9
4	1	1,0

Вкупно	103	100,0
--------	-----	-------

Графиконот го нагласува преовладувањето на ниските поени и ја потврдува функционалната адаптација на мочниот меур.

Графикон 35. Графички приказ на вредности на IPSS на втора контрола на прашање број 6.



Во табелата 40 се забележува значително намалување на ноктуријата: 77,6% од пациентките имаат поени 0–1. Овој резултат е од висок клинички значај, бидејќи ноктуријата е често симптом кој најдоцна се подобрува кај уролошките пациенти.

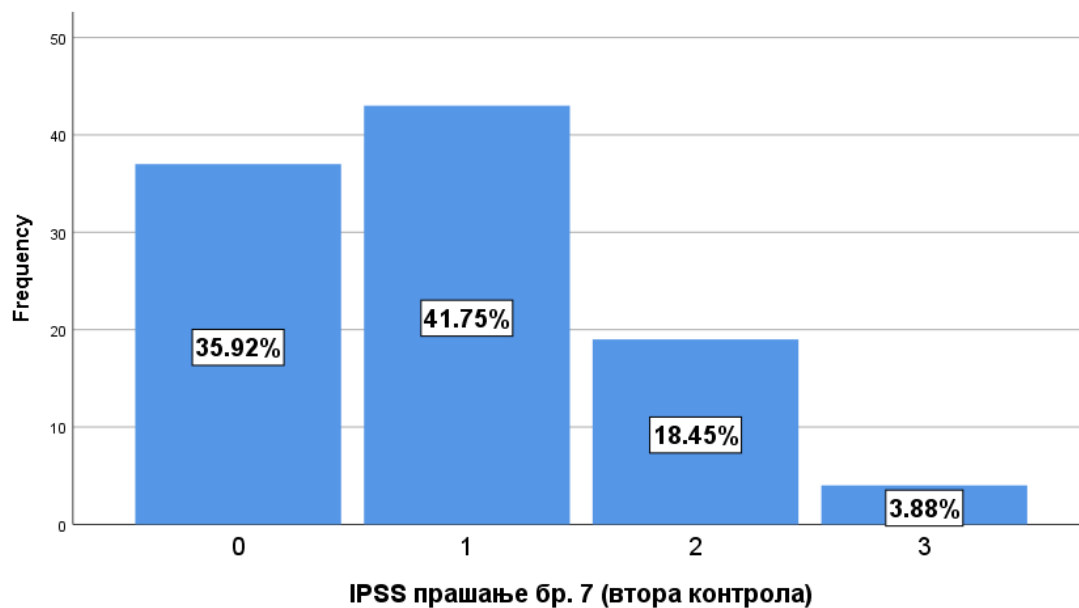
Табела 40. Резултати од втора контрола на IPSS вредности на прашање број 7.

Поени	(n)	(%)
0	37	35,9
1	43	41,7
2	19	18,4
3	4	3,9

Вкупно	103	100,0
--------	-----	-------

Графиконот 36 демонстрира стабилна и конзистентна редукција на ноќното мокрење, што ја одразува обновената физиологија на везикалната функција.

Графикон 36. Графички приказ на вредности на IPSS на втора контрола на прашање број 7.



Резултатите од табела 42 ја прикажуваат најоптималната распределба во споредба со сите претходни мерења: 72,8% од пациентките пријавуваат поени 1–2. Високите оценки (5 и 6) се застапени со помалку од 13%, што е значајно подобрување во однос на првата контрола и драматично во однос на предоперативните вредности.

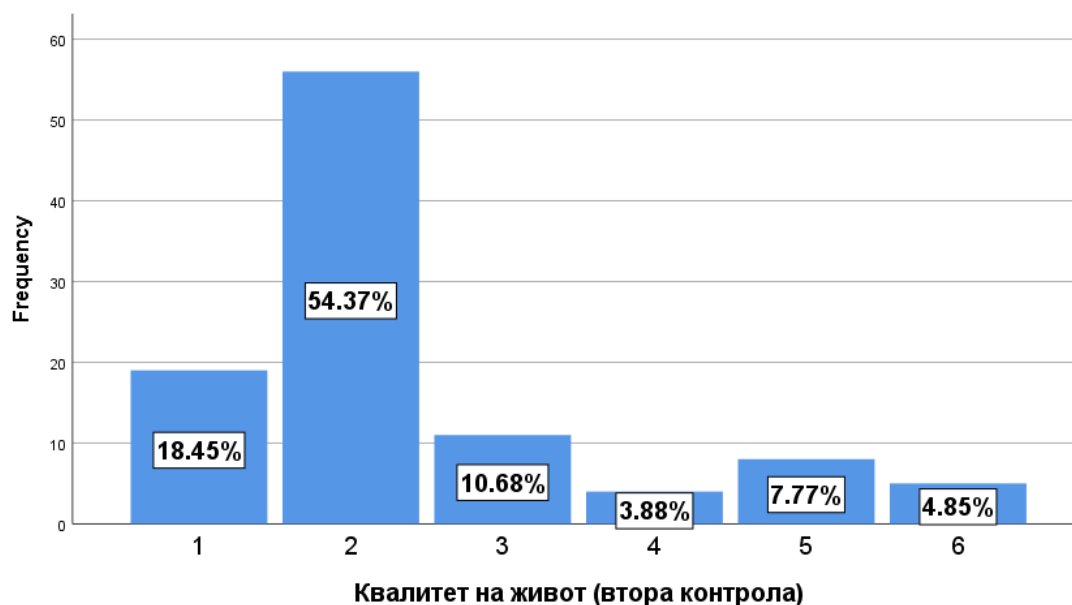
Табела 41. Квалитет на живот (втора контрола)

Поени	(n)	(%)
1	19	18,4
2	56	54,4
3	11	10,7
4	4	3,9
5	8	7,8

6	5	4,9
Вкупно	103	100

Графиконот 37 ги илустрира најдобрите постигнати резултати, со доминација на ниски вредности и целосна промена во дистрибуцијата на квалитетот на живот. Ова ја нагласува клиничката важност на интервенцијата во контекст на задоволство и функционална добросостојба на пациентките.

Графикон 37. Графички приказ на квалитет на живот (втора контрола)



Резултатите од IPSS скалата (International Prostate Symptom Score) покажуваат значајно подобрување на симптомите на долниот уринарен тракт кај пациентите по интервенцијата. (табела 42) Вредностите на сите поединечни параметри (IPSS 1–7), како и вкупниот IPSS скор, значајно се намалуваат од предоперативната проценка кон првата и втората контрола ($p < 0,001$ за сите споредби: предоперативно/прва контрола, предоперативно/втора контрола, прва/втора контрола). Медијаната на вкупниот IPSS опаѓа од 20 (IQR 16–24) на 13 (11–16), па на 6 (4–9), што укажува на значајна редукција на уринарните симптоми. Паралелно со тоа, квалитетот на живот, оценет субјективно од пациентите, исто така покажува

статистички значајно подобрување (од медијана 6 на 2; $p < 0,001$). Овие податоци потврдуваат дека третманот има клинички релевантен и мерлив позитивен ефект врз симптомите и перцепцијата на квалитетот на живот.

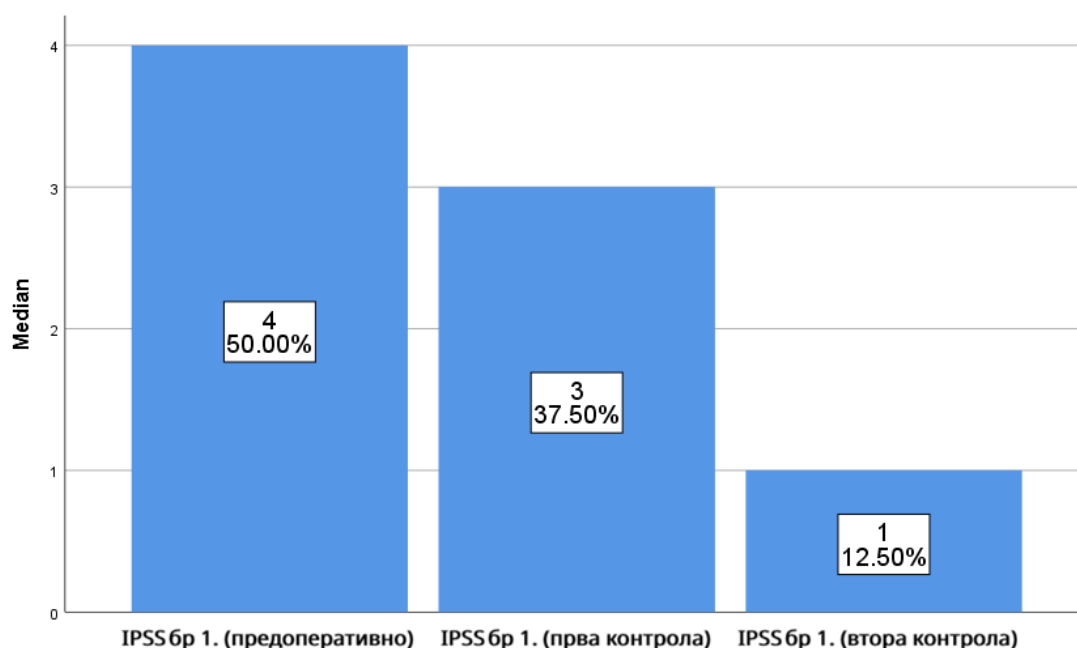
Табела 42. Споредба на IPSS поени помеѓу трите мерењата

IPSS, медијана (IQR)	Пред оперативно	Прва контрола	Втора контрола	p^*	p^{**} Споредба помеѓу мерењата		
					Б/П	Б/В	П/В
IPSS 1	4 (3-4)	3 (2-3)	1 (1-2)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IPSS 2	4 (3-4)	2 (2-3)	1 (1-2)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IPSS 3	2 (2-3)	1 (1-2)	1 (1-1)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IPSS 4	4 (4-5)	3 (2-3)	1 (1-2)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IPSS 5	2 (2-3)	1 (1-2)	1 (1-1)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IPSS 6	2 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-1)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IPSS 7	2 (2-3)	2 (1-2)	1 (1-1)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IPSS вкупни поени	20 (16-24)	13 (11-16)	6 (4-9)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Квалитет на живот	6 (5-6)	3 (3-4)	2 (2-3)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

*Friedman Test, **Wilcoxon Signed Ranks Test

На графиконот 38 се прикажани медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 1 (чувство на нецелосно празнење на мочниот меур по мокрење) во три последователни мерења (IPSS бр. 1 предоперативно, IPSS бр. 1 прва контрола и IPSS бр. 1 втора контрола). Видливо е постепено и статистички релевантно намалување на симптоматологијата по интервенцијата. Овој тренд јасно демонстрира клиничко значајно намалување на уринарните симптоми по изведената биполарна ресекција на леукоплакија, со постепена, но конзистентна редукција низ секое следно мерење. Намалувањето на медијанските вредности е индикативно за ефективната на интервенцијата и кореспондира со субјективното подобрување пријавено од пациентките во подоцнежните контролни евалуации.

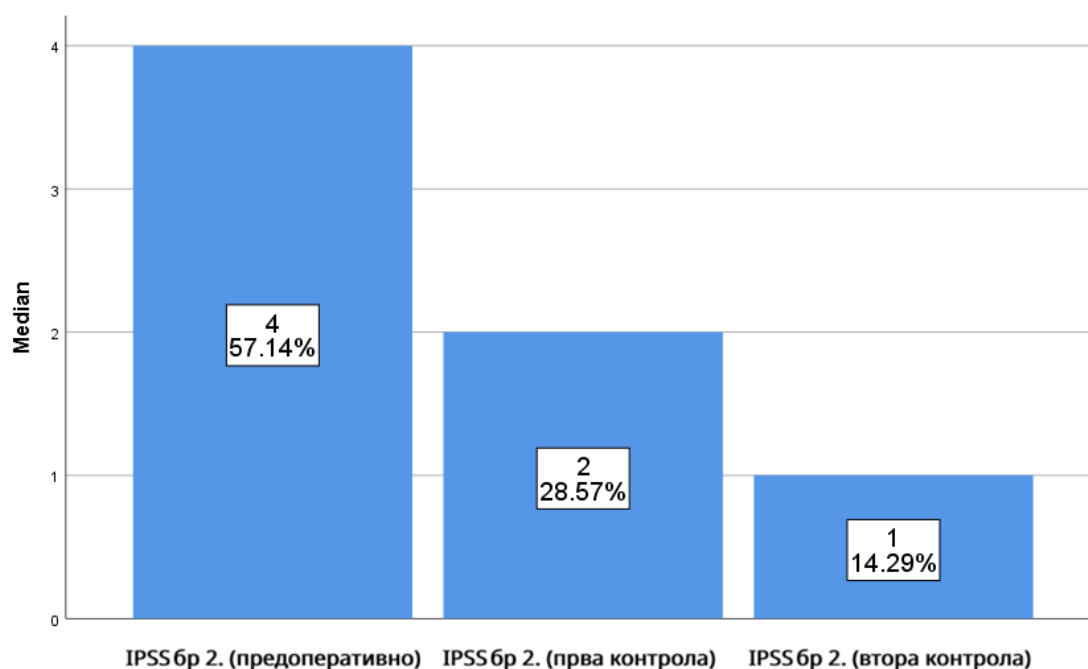
Графикон 38.



На графиконот 39 се прикажани медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 2 (колку често имате потреба да уринарите во период помал од 2 часа?), кои рефлектираат динамика на промена на симптомот преку три последователни мерења (IPSS бр. 2 предоперативно, IPSS бр. 2 прва контрола и IPSS бр. 2 втора контрола). Забележлив е јасен тренд на континуирано намалување на тежината на симптомот по интервенцијата.

Овој изразено опаѓачки тренд ја потврдува ефективноста на биполарната ресекција на леукоплакија на мочниот меур, како и постепеното, но стабилно клиничко подобрување на пациентките во постоперативниот период. Намалувањето на медијаната во секоја следна евалуација е во согласност со очекуваната физиолошка реституција по интервенцијата и покажува висок терапевтски потенцијал на применетиот метод.

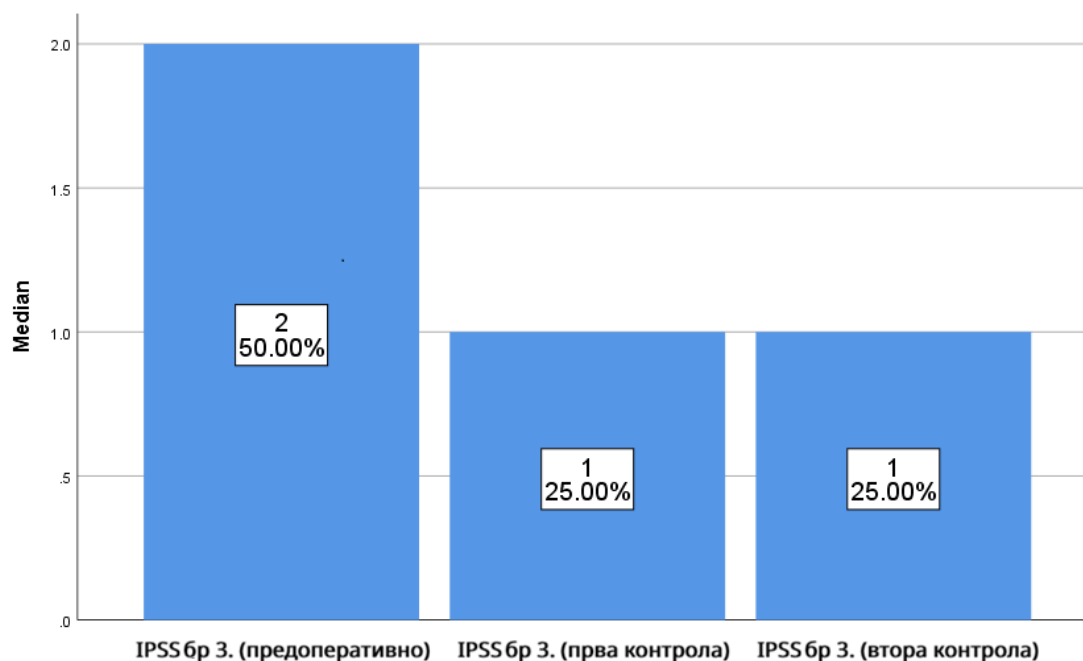
Графикон 39.



Графиконот 40 ги прикажува медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 3 (колку често забележавте прекини во протокот на млазот при мокрење?) во три последователни мерења (IPSS бр. 3 предоперативно, IPSS бр. 3 прва контрола и IPSS бр. 3 втора контрола), при што е забележливо значително и рано подобрување на симптомот веднаш по интервенцијата.

Овој параметар покажува една од најбрзите и најрано стабилизирани реакции меѓу сите IPSS под-скорови, што дополнително ја потврдува ефективноста на интервенцијата.

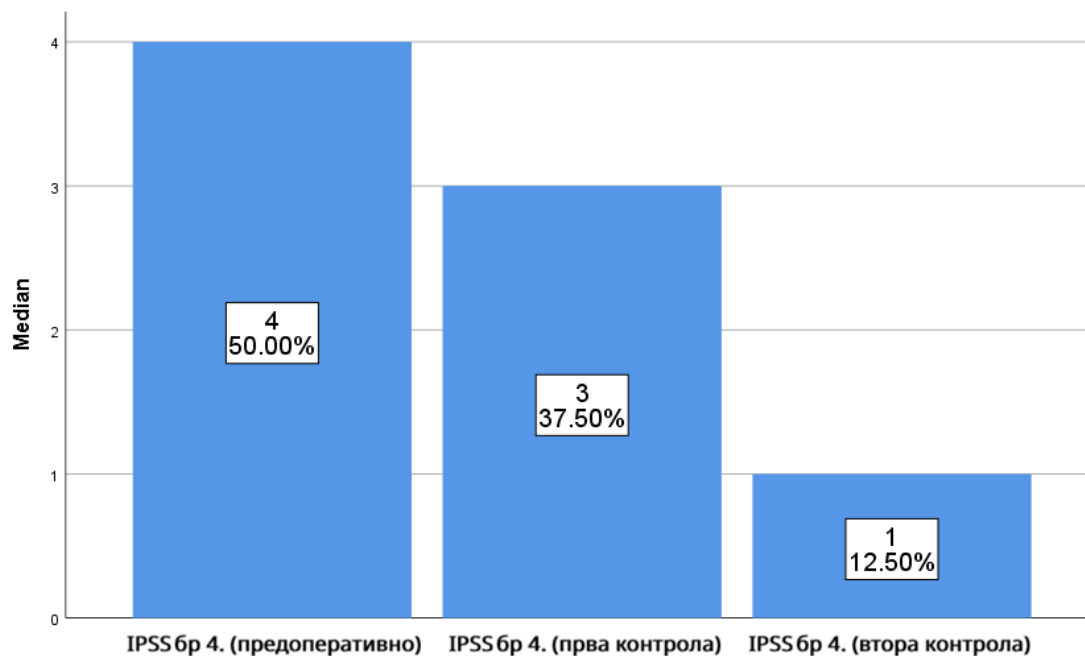
Графикон 40.



Графиконот 41 ги прикажува медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 4 (колку често имавте проблем да ја задржите урината откако почувствувавте потреба да уринирате?) во три последователни мерења (IPSS бр. 4 предоперативно, IPSS бр. 4 прва контрола и IPSS бр. 4 втора контрола), кои ја одразуваат динамиката на промена на симптомот што го оценува овој домен.

Трендот на континуирано намалување укажува на висока терапевтска ефективност на биполарната ресекција на леукоплакија на мочниот меур. Степенот на подобрување кај параметарот IPSS бр. 4 е меѓу најизразените во споредба со останатите домени, што сугерира дека овој симптом особено добро реагира на спроведената интервенција.

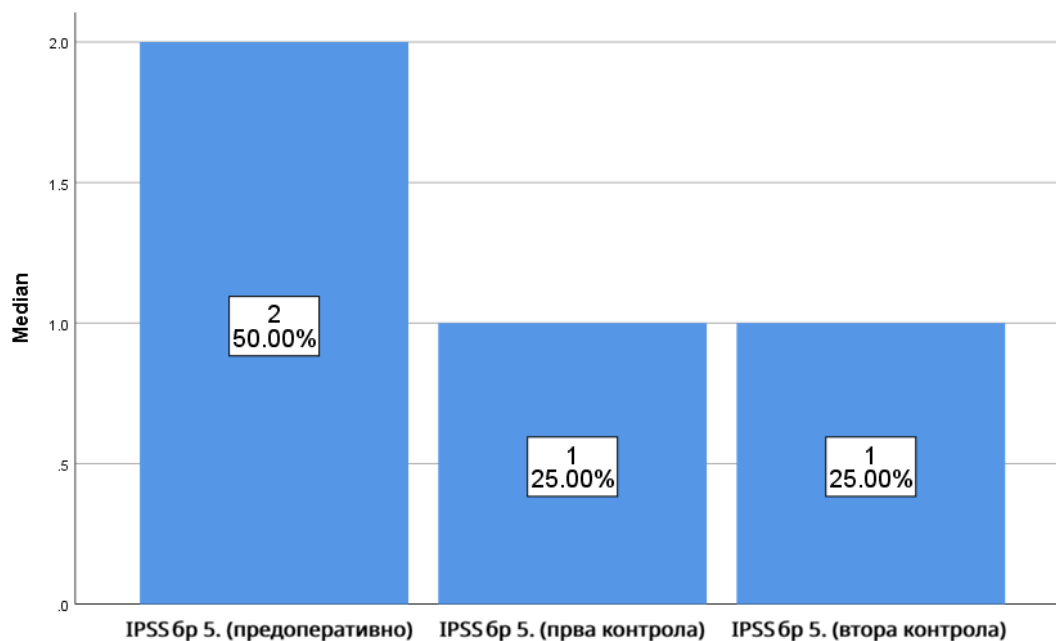
Графикон 41.



Графиконот 42 ја прикажува динамиката на медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 5 (колку често сте имале слаб млаз на урина при мокрење?) во трите мерења (IPSS бр. 5 предоперативно, IPSS бр. 5 прва контрола и IPSS бр. 5 втора контрола), овозможувајќи увид во постоперативната еволуција на соодветниот симптом.

Овој тренд е конзистентен со очекуваните исходи од биполарната ресекција на леукоплакија на мочниот меур, каде се забележува значајно намалување на симптомот уште во раните контроли, со последователна стабилизација. IPSS бр. 5 покажува умерено, но стабилно подобрување, што говори за траен терапевтски ефект и добар постоперативен функционален одговор.

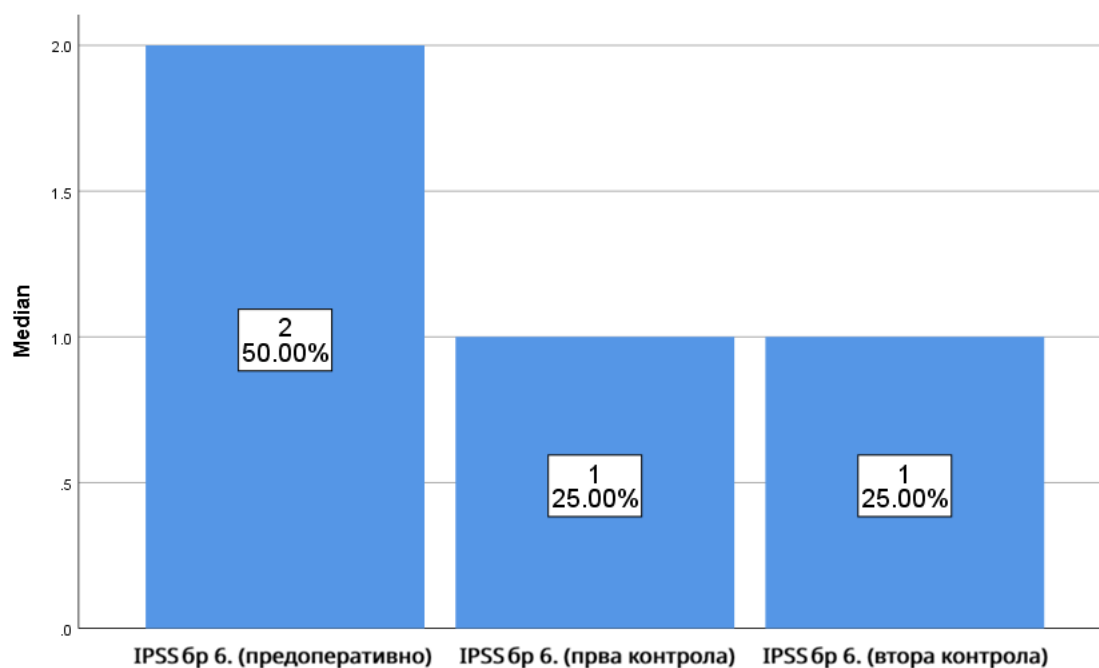
Графикон 42.



Графиконот 43 ги прикажува медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 6 (колку често сте морале да се напрегате за да започнете со мокрење?) во три последователни мерења (IPSS бр. 6 предоперативно, IPSS бр. 6 прва контрола и IPSS бр. 6 втора контрола), при што е забележлива карактеристична шема на рано подобрување со стабилна постоперативна еволуција.

Трендот на намалување и последователна стабилизација е во согласност со физиолошката динамика по ресекција на патолошкиот епител. IPSS бр. 6 ја следи истата позитивна клиничка траекторија како и повеќето други параметри, што ја потврдува конзистентната терапевтска ефикасност на методот кај оваа група пациентки.

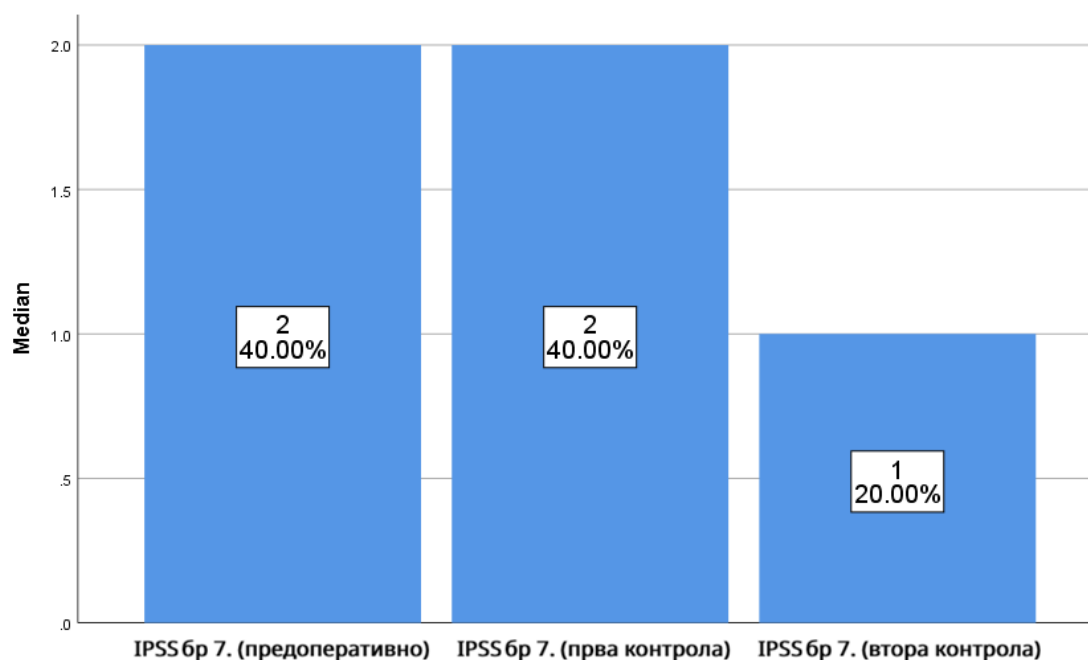
Графикон 43.



Графиконот 44 ги прикажува медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 7 (колку често сте се буделе ноќе за да мокрите?) во трите мерења (IPSS бр. 7 предоперативно, IPSS бр. 7 прва контрола и IPSS бр. 7 втора контрола), при што се забележува умерена почетна симптоматологија и постепено, но стабилно постоперативно подобрување.

Оваа динамика сугерира дека различните симптомски домени кај пациентките со леукоплакија на мочниот меур можат да имаат различно време на одговор, но сепак конзистентно се движат кон подобрување по биполарната ресекција. IPSS бр. 7 прикажува поумерено рано подобрување, но со јасна конечна редукција на симптомскиот товар, што ја потврдува долгорочната ефективност на терапевтската процедура.

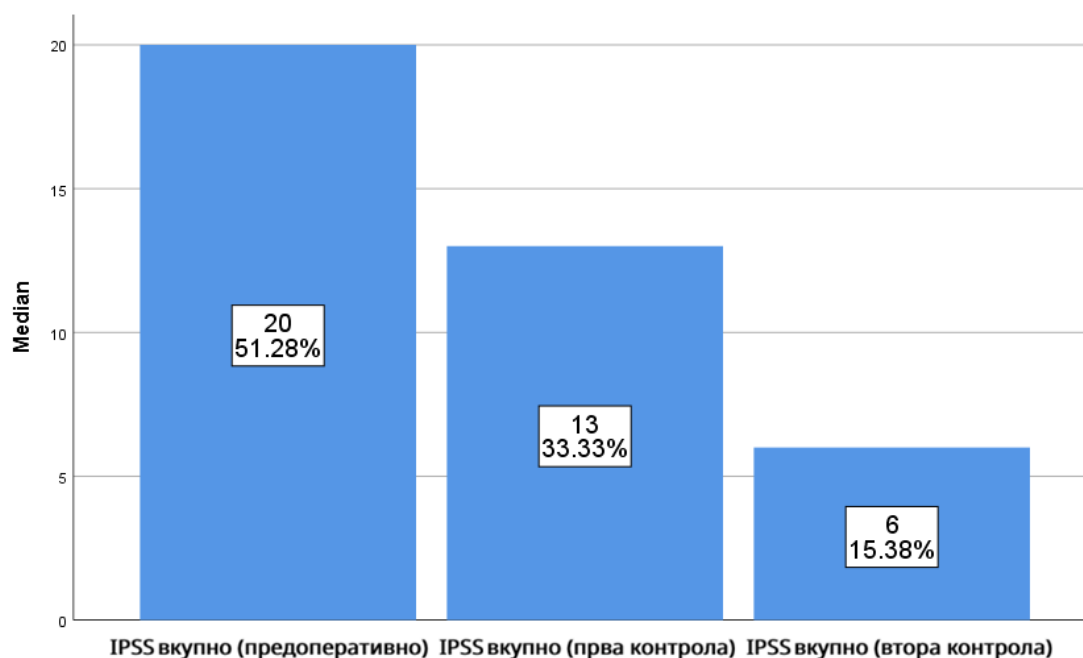
Графикон 44.



Графиконот 45 ги прикажува медијанските вредности на вкупниот IPSS скор (IPSS вкупно предоперативно, IPSS вкупно прва контрола, IPSS вкупно втора контрола) во три последователни мерења, што овозможува интегративна процена на глобалната симптоматологија кај пациентките пред и по биполарната ресекција на леукоплакија на мочниот меур.

Ова постепено и конзистентно опаѓање ја потврдува високата терапевтска ефикасност на биполарната ресекција, со јасно изразен тренд на клиничко подобрување уште во првата контрола, проследено со уште поизразено стабилизирање и дополнително подобрување во подоцнежната фаза. Значајната редукција на вкупниот IPSS скор укажува на тоа дека интервенцијата не само што ги подобрува индивидуалните симптоми, туку има и суштински позитивен ефект врз глобалното уринарно функционирање и квалитетот на живот на пациентките.

Графикон 45.



Графиконот 46 ги прикажува медијанските вредности на параметарот „Квалитет на живот“, измерен предоперативно и во двете последователни контролни евалуации. Првично, медијаната изнесува 6 (54,55%), што укажува на значително нарушен квалитет на живот кај повеќе од половина од пациентките. Високата вредност ја рефлектира тежината на долните уринарни симптоми и нивното негативно влијание врз секојдневното функционирање пред терапевтската интервенција.

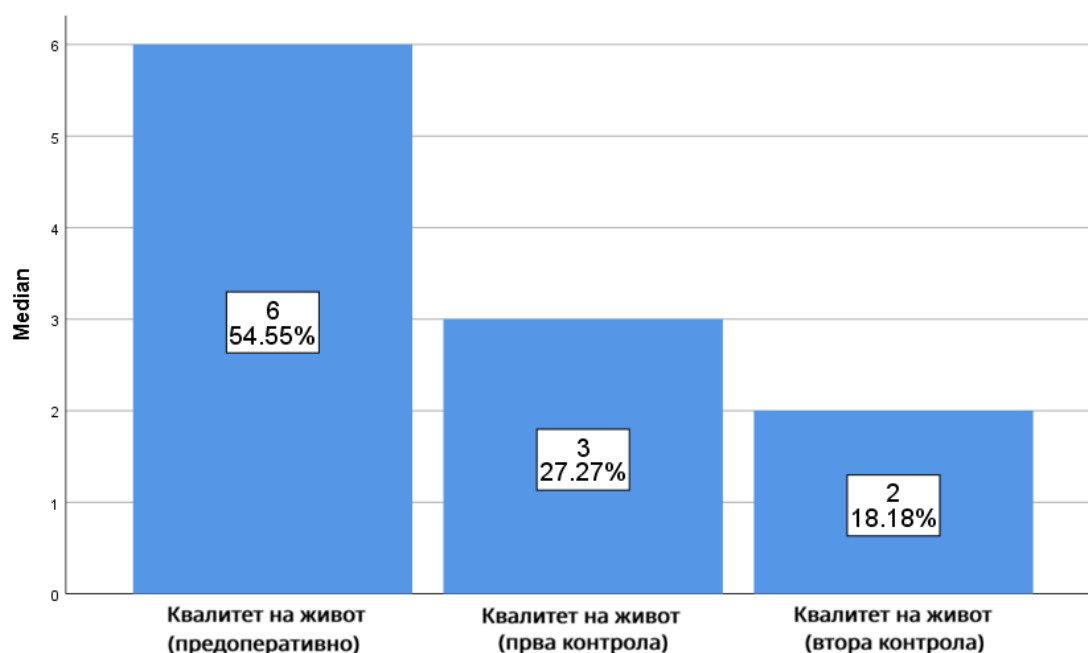
Во првата контрола медијаната се намалува на 3 (27,27%), што претставува преполовување на перцепираниот товар на симптомите. Ова значајно подобрување е индикатор за рана клиничка корист од биполарната ресекција на леукоплакија, со јасно изразено олеснување на уринарните тегоби.

Во втората контрола медијаната дополнително опаѓа на 2 (18,18%), што укажува на уште поизразено подобрување, со симптоми кои веќе имаат минимално влијание врз секојдневниот живот.

Овој континуиран надолен тренд укажува на темелно и стабилно подобрување на квалитетот на живот по интервенцијата, кое се одржува и продлабочува во подоцнежната фаза на следење. Намалувањето на медијанските вредности е конзистентно со забележаните подобрувања на IPSS параметрите, што

демонстрира дека клиничката корист од ресекцијата не е ограничена само на редукција на симптомите, туку води и до суштинско подобрување на функционалната состојба и севкупниот психофизички комфор на пациентките.

Графикон 46.



При прием, пациентките покажуваа изразени симптоми од долните уринарни патишта и значително нарушен квалитет на живот. Вкупниот IPSS скор (IPSS вкупно предоперативно) имаше медијана 20, што кореспондира со умерено тешки до тешки симптоми (51,28%). Во првата контрола, медијаната на (IPSS вкупно прва контрола) се намали на 13 (33,33%), а во втората контрола на 6 (15,38%), што претставува драматично намалување на вкупниот симптомски товар за повеќе од две третини во однос на почетната состојба.

Сумирано, резултатите покажуваат дека биполарната ресекција на леукоплакија на мочниот меур доведува до изразено намалување на сите домени на IPSS, значителна редукција на вкупниот IPSS скор и јасно подобрување на квалитетот на живот, со стабилен ефект и во подоцнежниот постоперативен период.

8. ДИСКУСИЈА

Вовед и клинички контекст

Биполарната трансуретрална ресекција (Б-ТУР) на симптоматска сквамозна кератинизирачка метаплазија (СКМ, позната и како леукоплакија) на мочниот меур е современ минимално инвазивен пристап за третман на ова ретко заболување. СКМ претставува невообичаена промена на уротелот, каде нормалниот преоден епител е заменет со повеќеслоен сквамозен епител со површински слој на кератин (55). Инциденцата е мала, се проценува на околу 1 на 10.000 случаи (55), но подобрените широкораспространети дијагностички методи (цитоскопија со биопсија) во поново време придонесоа кон почесто откривање на оваа лезија (55). Патогенезата најчесто е поврзана со хронична иритација на мочниот меур – долготрајни инфекции на уринарниот тракт, хроничен цистит, присуство на камен во мочниот меур, опструкција на изводните патишта или долготрајна катетеризација се вбројуваат меѓу факторите на ризик (56). Клиничката слика на леукоплакијата на мочниот меур најчесто е застапена со неспецифични симптоми на долниот уринарен тракт (LUTS): зачестено мокрење, итност, болка или печење при мокрење, супрапубична болка, како и појава на микрохематурија, а поретко и микрохематурија (56). Нашето истражување го потврди токму тоа – кај сите жени во примерокот доминираа симптоми на долниот уринарен тракт, болката и хематуријата како главни тегоби пред интервенцијата.

СКМ на мочниот меур историски се смета за преканцерозна лезија. Долготрајната нелечена сквамозна кератинизирачка метаплазија може да прогресира во сквамозен карцином; во литературата се споменуваат стапки на малигна трансформација од околу 15–20% (57), споредбено со нашата студија (4,9%). Сепак, вреди да се истакне дека поновите студии не секогаш го потврдуваат овој висок ризик. На пример, голема ретроспективна анализа од Кина со следење на 223 пациентки не евидентирала ниту еден случај на развој на карцином на мочен меур по хируршки третман на СКМ во среден период на следење од 3 години (17). Овој податок охрабрува дека навремената и целосна ресекција на леукоплакијата може да го неутрализира ризикот од малигна прогресија, но, со оглед на долгиот

латентен период (опишан до 4–28 години во некои серии) (57) неопходни се долгогодишни следења. Во секој случај, генералниот пристап во литературата е активен третман: трансуретрална ресекција или фулгурација (дијатермија) на променетата слузница, проследено со редовни контролни цистоскопии (57). Конзервативното лекување (на пр. само со антибиотици и набљудување) генерално не се смета за доволно бидејќи лезијата обично опстојува и симптомите перзистираат или прогресираат (58). Нашите резултати се во согласност со овие препораки – кај испитаничките со долготрајни симптоми и цистоскопски докажана СКМ, биполарната ресекција доведе до значајно олеснување, потврдено со намалување во вкупниот скор на IPSS прашалникот, што ја истакнува важноста на активниот хируршки пристап наспроти конзервативното чекање.

Во нашата студија беа вклучени 103 пациентки со средна возраст од 49,9 години (СД 11,5), со опсег од 18 до 70 години, што укажува на доминација на перименопаузална и постменопаузална популација. Доминантно испитаниците беа од македонската националност (88,3%), додека останатите националности беа застапени со поединечни случаи, што ја рефлектира етничката структура на популацијата од која е регрутиран примерокот. Пушачкиот статус е релативно рамномерно распределен (49,5% пушачи наспроти 50,5% непушачи), што овозможува анализа на потенцијалната улога на пушењето како ризик-фактор. Серолошки, само една пациентка (1,0%) беше HBsAg позитивна, а сите испитанички беа негативни за anti-HCV и anti-HIV, што упатува на ниска преваленца на хронични вирусни инфекции во оваа кохорта. Најчеста крвна група беше групата А (58,3%), следена од 0-нулта (24,3%), што може да биде релевантно во контекст на можни асоцијации меѓу крвнотрупниот систем и појавата на лезии на мочниот меур.

Во однос на цитолошките карактеристики, нашата студија покажа значајна промена во распределбата на ПАП класификационите групи предоперативно и во контролниот период. Предоперативно доминираат I и II група но присутен е и релативно значаен процент на III (17,5%) и IV група (5,8%), што говори за постоење на цитолошки абнормалности со потенцијален преканцерозен или канцерозен ризик. Во контролата, по интервенцијата, доминантна станува I група (82,5%), со значително намалување на II и III група и целосно исчезнување на IV

група. Овие наоди сугерираат значајно подобрување на цитолошкиот статус по третманот и поддржуваат ефективност на применетата терапевтска постапка.

Резултатите од χ^2 -тестот (Pearson Chi-Square = 36,905; $p < 0,001$) укажуваат на статистички значајна разлика во распределбата на ПАП класификационите групи предоперативно и во контролата. Ова значи дека забележаното подобрување на цитолошкиот статус не е случајно и е директно поврзано со спроведената терапевтска интервенција.

БТА тестот (BTA-bladder tumor antigen) беше позитивен кај 14,6% од пациентките а негативен кај 85,4%. Ова укажува дека кај релативно мал дел од испитаничките постојат биохемиски индикации за присуство на туморски антиген од мочниот меур. Сепак, имајќи предвид дека БТА тестот може да биде подложен на лажно позитивни и лажно негативни резултати, овие наоди треба да се толкуваат во контекст на хистопатолошката дијагноза и останатите клинички параметри. (36,37). Овие наоди ни сугерираат дека БТА тестот може да има улога како дополнителен скрининг или следбен биомаркер, но не и како единствен дијагностички критериум.

Во однос на биохемиските параметри, забележливо е статистички значајно намалување на леукоцитите, калиумот, гликемијата, АСТ, уреата и вкупниот билирубин ($p < 0,05$), што укажува на нормализација на воспалителните и метаболните параметри по интервенцијата. Истовремено е регистрирано статистички значајно зголемување на еритроцитите и хематокритот ($p < 0,01$), што може да се толкува како стабилизација на хематолошкиот статус. Кај тромбоцитите, натриумот, хлоридите, АЛТ и креатининот не е утврдена статистички значајна разлика, што укажува дека интервенцијата не довела до клинички релевантни промени во овие параметри. Свкупно, биохемискиот профил сугерира дека постапката не е асоцирана со значајна органска дисфункција и дека постоперативниот тек е биохемиски стабилен.

Кај параметрите на хемостазата во предоперативните и контролните резултати нема значајни разлики во протромбинското време и аРТТ ($p > 0,05$). Ова е важно при проценка на ризикот од тромбоза или крварење.

Оваа студија докажа дека има почести абнормални наоди во урината предоперативно во споредба со контролата, особено индикатори за инфекција.

Присуството на леукоцити (позитивна леукоцитна естераза) и нитрити е статистички значајно почесто предоперативно ($p < 0.05$) отколку кај контролите. Исто така, предоперативно почесто се среќаваат протеинурија и хематурија во однос на контролата (иако овие разлики не се статистички значајни). Овие резултати укажуваат на изразено уринарно воспаление или оштетување преоперативно. Клинички, ваквите наоди потенцираат потреба од навремена дијагностика и соодветен третман.

Меѓу двете контроли не се забележува значајна разлика во рН вредноста на урината (медијана 6,0; $p = 0,481$), што укажува на сличен киселинско-базен статус во урината кај базичната и контролната група. Сепак, специфичната тежина на урината е статистички значајно повисока предоперативно (1,016 наспроти 1,013; $p < 0,001$), што може да биде резултат на поголема концентрација на растворени супстанции. Оваа разлика може да укажува на поголем степен на дехидратација, воспалителен процес или поинтензивна реапсорпција на вода предоперативно. Клинички, ваквиот наод сугерира потреба од дополнителна евалуација на хидратациониот и инфламаторниот статус кај овие пациенти.

Исто така во оваа студија предоперативно почесто се забележуваат отстапувања од нормалната жолта боја на урината, во споредба со контролата. Значајно поголем дел од испитаниците предоперативно имаат потемна или црвеникава боја на урина ($p < 0.05$), што укажува на присуство на патолошки примеси (на пр. крв во случај на хематурија). Нашите резултати покажаа значајни разлики на контролата во однос на предоперативните резултати и тоа : предоперативно жолта боја на урината имаа 60(58,3%), портокалова боја имаа 36(35%), а црвена боја имаа 7(6,8%) пациентки, споредено со контролата, каде жолта боја имаа 90(87,4%), портокалова имаа 12(11,7) а црвена боја имаше само 1(1%), резултати во прилог на драстично подобрување во бојата на урината.

Степенот на заматеност на урината значајно се разликува помеѓу двете контроли. Поголем дел од примероците на урина предоперативно се заматени (матни) во споредба со оние од контролата ($p < 0.05$). Матната или млечна урина обично укажува на присуство на леукоцити, бактерии или други честички во примерокот, што е во согласност со активно воспаление или инфекција на уринарниот тракт кај

овие пациенти. Клинички, овој наод го поткрепува постоењето на уринарна патологија предоперативно и ја нагласува потребата од натамошна дијагностика и третман.

Резултатите од уринокултурите покажуваат дека предоперативно има значајно повисок процент на позитивни наоди на бактерии во урината во споредба со контролата. Предоперативно кај 58 (56,3%) пациентки уринокултурата беше позитивна, за разлика од контролата, каде уринокултурата беше позитивна кај 17 (16,5%) пациентки ($p < 0.05$). Уринокултурата претставува златен стандард за докажување на бактериска уринарна инфекција, па оттука високата зачестеност на позитивни уринокултури предоперативно потврдува дека кај овие пациентки почесто е присутна активна уринарна инфекција (додека кај контролите културите претежно се негативни). Клинички, ваквата разлика ја нагласува зголемената застапеност на инфекции предоперативно и ја потенцира потребата од соодветна антимикробна терапија, како и превентивни мерки за спречување на понатамошни уринарни инфекции (31).

Во однос на резултатите од изолираните микроорганизми од уринокултура предоперативно и кај контролата, забележлива е статистички значајна разлика во фреквенцијата на негативни уринокултури, кои се значително почести кај контролните резултати (83,5%) отколку предоперативно (43,7%) ($p < 0,001$). Најчест изолат предоперативно е *Escherichia coli*, присутен кај 35,9% од испитаниците, што е во согласност со познатиот етиолошки профил на уринарни инфекции. На контролата, *E. coli* е речиси занемарлива (2,9%), што дополнително ја потврдува асоцијацијата помеѓу симптоматологија и инфекција (32). Присуството на *Enterococcus* spp. и други микроорганизми е умерено, но сè уште значајно кај предоперативните резултати, што укажува на учество и на други опортунистички патогени. Овие наоди имаат клиничка вредност при селекција на антимикробна терапија и укажуваат на потребата од рутинска културна и антибиотска сензитивност кај симптоматски пациенти.

Во однос на патохистолошките резултати, оваа студија демонстрира дека во најголем дел од случаите 72,8% е потврдена сквамозна метаплазија, додека кај 13,6% е детектирана кератинизирачка сквамозна метаплазија. Хроничен циститис

е евидентиран кај 8,7% од пациентките, а карцином кај 4,9%. Овие резултати ја потврдуваат доминацијата на бенигни метапластични промени, но истовремено укажуваат на постоење на мал, но значаен дел од пациентки со карцином.

Нашата студија покажа дека средното времетраење на операцијата изнесува 26,41 минути (СД 4,11), со опсег од 20 до 35 минути. Овие податоци ја нагласуваат релативната техничка едноставност и стандардизација на оперативната постапка, со ограничена варијабилност во траењето, што е повољно од аспект на оперативен ризик и организација на оперативниот блок.

Во однос на времетраењето на хоспитализација, 77,7% од пациентките имале вкупен болнички престој од 3 дена, додека 7,8% биле отпуштени по 2 дена и 14,6% престојувале 4 дена. Ова укажува дека најголемиот дел од пациентките се стабилизираат и се подготвени за отпуст во рок од 3 дена, што говори за минимално инвазивен карактер на постапката и добра постоперативна толеранција.

Ефикасност на биполарната ТУР во олеснување на симптомите и подобрување на IPSS скорот

Резултатите од IPSS скалата (International Prostate Symptom Score) покажуваат значајно подобрување на симптомите на долниот уринарен тракт кај пациентите по интервенцијата. Вредностите на сите поединечни параметри (IPSS 1–7), како и вкупниот IPSS скор, значајно се намалуваат од предоперативната проценка кон првата и втората контрола ($p < 0,001$ за сите споредби: предоперативно/прва контрола, предоперативно/втора контрола, прва/втора контрола). Медијаната на вкупниот IPSS опаѓа од 20 (IQR 16–24) на 13 (11–16), па на 6 (4–9), што укажува на значајна редукција на уринарните симптоми. Паралелно со тоа, квалитетот на живот, оценет субјективно од пациентите, исто така покажува статистички значајно подобрување (од медијана 6 на 2; $p < 0,001$), резултати блиски до светската литература (17). Овие податоци потврдуваат дека третманот има клинички релевантен и мерлив позитивен ефект врз симптомите и перцепцијата на квалитетот на живот.

Кај медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 1 во три последователни мерења (IPSS бр. 1 предоперативно, IPSS бр. 1 прва контрола и IPSS бр. 1 втора

контрола). Видливо е постепено и статистички релевантно намалување на “чувството на нецелосно празнење на мочниот меур по мокрење” по интервенцијата. Во првото мерење медијаната изнесува 4 (50,0%), што укажува на изразена симптоматологија кај половина од пациентките. Во второто мерење медијаната се намалува на 3 (37,5%), што претставува значително подобрување и редукција на интензитетот на симптомите. Најизразено подобрување е забележано во третото мерење, каде медијаната паѓа на 1 (12,5%), што укажува на минимална или речиси целосно редуцирана симптоматологија.

Медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 2 (колку често имате потреба да уринирате во период помал од 2 часа?), рефлектираат динамика на промена на симптомот преку три последователни мерења (IPSS бр. 2 предоперативно, IPSS бр. 2 прва контрола и IPSS бр. 2 втора контрола). Забележлив е јасен тренд на континуирано намалување на тежината на симптомот по интервенцијата. Во првото мерење медијаната изнесува 4 (57,14%), што укажува на поголема зачестеност или интензитет на соодветниот симптом кај повеќето пациентки. Во второто мерење медијаната се намалува на 2 (28,57%), што претставува значајно подобрување и редукција на симптомите за повеќе од половина од иницијалната вредност. Третото мерење покажува дополнително намалување, каде медијаната опаѓа на 1 (14,29%), што укажува на речиси минимална или клинички неспецифична присутност на симптомот.

Кај медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 3 (колку често забележавте прекини во протокот на млазот при мокрење?) во три последователни мерења (IPSS бр. 3 предоперативно, IPSS бр. 3 прва контрола и IPSS бр. 3 втора контрола), забележливо е значително и рано подобрување на симптомот веднаш по интервенцијата. Во првото мерење медијаната изнесува 2 (50,0%), што укажува на умерено изразена симптоматологија кај половина од пациентките. Во второто мерење медијаната се намалува на 1 (25,0%), што претставува редукција од 50% во споредба со иницијалната состојба, што говори за брза почетна клиничка стабилизација. И третото мерење ја задржува истата медијанска вредност од 1 (25,0%), што укажува на одржување на постоперативното подобрување без повторен пораст на симптомите. Ова сугерира дека ефектот од терапевтската интервенција е не само брз, туку и стабилен низ времето на следење.

Медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 4 во три последователни мерења (IPSS бр. 4 предоперативно, IPSS бр. 4 прва контрола и IPSS бр. 4 втора контрола), ја одразуваат динамиката на промена на симптомот што го оценува овој домен (колку често имавте проблем да ја задржите урината откако почувствувавте потреба да уринирате?). Првично, медијаната изнесува 4 (50,0%), што укажува на изразена симптоматологија со доминантно присуство кај половина од пациентките. Ова претставува значајна иницијална оптовареност со симптомот пред терапевтската интервенција. Во второто мерење медијаната е редуцирана на 3 (37,5%), што претставува јасно и клинички значајно подобрување. Ова намалување укажува на намалување на фреквенцијата или интензитетот на симптомот со почеток на постоперативната фаза на опоравување. Во третото мерење медијанската вредност дополнително опаѓа на 1 (12,5%), што претставува драматична редукција и укажува дека симптомот е сведен на минимално присуство или клиничка незначајност.

Динамиката на медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 5 во трите мерења (IPSS бр. 5 предоперативно, IPSS бр. 5 прва контрола и IPSS бр. 5 втора контрола), овозможува увид во постоперативната еволуција на соодветниот симптом (колку често сте имале слаб млаз на урина при мокрење?). Во првото мерење медијаната изнесува 2 (50,0%), што укажува на умерено изразен симптом кај половина од пациентките. По интервенцијата, во второто мерење медијаната се редуцира на 1 (25,0%), што значи дека симптомот се преполовува по интензитет или зачестеност. Ова рано постоперативно подобрување е индикативно за позитивниот одговор на ткивото и функционалната реституција на мочниот меур. Во третото мерење медијаната останува на исто ниво (1; 25,0%), што укажува на стабилно задржување на постигнатото клиничко подобрување без повторно влошување.

Кај медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 6 во три последователни мерења (IPSS бр. 6 предоперативно, IPSS бр. 6 прва контрола и IPSS бр. 6 втора контрола), забележлива е карактеристична шема на рано подобрување со стабилна постоперативна еволуција на симптомот (колку често сте морале да се напрегате за да започнете со мокрење?). Во првото мерење медијаната изнесува 2 (50,0%), што укажува на умерено изразена симптоматологија кај половина од пациентките пред интервенцијата. Во второто мерење медијаната значително се редуцира на 1

(25,0%), што претставува преполовување на интензитетот на симптомот. Во третото мерење медијаната останува непроменета (1; 25,0%), што демонстрира стабилна постоперативна состојба без рекуренција или ново влошување.

Медијанските вредности на параметарот IPSS бр. 7 (колку често сте се буделе ноќе за да мокрите?) во трите мерења (IPSS бр. 7 предоперативно, IPSS бр. 7 прва контрола и IPSS бр. 7 втора контрола), забележуваат умерена почетна симптоматологија и постепено, но стабилно постоперативно подобрување. Во првото мерење медијаната изнесува 2 (40,0%), што укажува на средно изразен симптом кај значаен дел од пациентките. Истата медијанска вредност се задржува и во второто мерење 2 (40,0%), што говори дека овој домен реагира нешто побавно во најраниот постоперативен период во споредба со другите IPSS параметри. Сепак, во третото мерење медијаната се намалува на 1 (20,0%), што претставува клинички значајно подобрување и редукција од 50% во однос на претходните вредности.

Медијанските вредности на вкупниот IPSS скор (IPSS вкупно предоперативно, IPSS вкупно прва контрола, IPSS вкупно втора контрола) во три последователни мерења, овозможуваат интегративна процена на глобалната симптоматологија кај пациентките пред и по биполарната ресекција на леукоплакија на мочниот меур. Предоперативно медијанскиот IPSS скор изнесува 20 (51,28%), што укажува на значително изразени долни уринарни симптоми и јасно функционално оптоварување. Оваа вредност се вклопува во категоријата на умерено тешки до тешки симптоми, што ја потенцира клиничката тежина на состојбата пред третманот. Во првата контрола медијаната значително се намалува на 13 (33,33%), што претставува редукција од повеќе од една третина во вкупниот симптомски товар. Овој пад е индикатор за рана и клинички значајна ефикасност на интервенцијата, со видливо подобрување на повеќето домени што го сочинуваат IPSS скорот. Во втората контрола, медијанскиот скор дополнително опаѓа на 6 (15,38%), што претставува драматично намалување на вкупната симптоматологија за над 70% во споредба со почетната состојба.

Анализата на поединечните IPSS домени (IPSS бр. 1–IPSS бр. 7) покажува сличен, речиси униформен модел на подобрување. Кај параметрите со најизразени почетни

вредности (на пр. IPSS бр. 1 и IPSS бр. 4) медијаната опаѓа од 4 на 3 во првата контрола и на 1 во втората, со јасна редукција на процентот на пациентки со високи вредности. Кај домените IPSS бр. 3, IPSS бр. 5 и IPSS бр. 6 медијаната се намалува од 2 на 1 уште во првата контрола и останува стабилна во втората, што укажува на рано и трајно постоперативно подобрување. IPSS бр. 7 покажува малку побавен одговор (медијана 2–2–1), но сепак со јасна редукција на симптомот во втората контрола. Ваквиот профил укажува дека интервенцијата има глобален, а не селективен ефект врз различните компоненти на LUTS.

Ова постепено и конзистентно опаѓање ја потврдува високата терапевтска ефикасност на биполарната ресекција, со јасно изразен тренд на клиничко подобрување уште во првата контрола, проследено со уште поизразено стабилизирање и дополнително подобрување во подоцнежната фаза. Значајната редукција на вкупниот IPSS скор укажува на тоа дека интервенцијата не само што ги подобрува индивидуалните симптоми, туку има и суштински позитивен ефект врз глобалното уринарно функционирање и квалитетот на живот на пациентките.

Добиените резултати од нашата студија јасно укажуваат на тоа дека биполарната трансуретрална ресекција е високо ефикасна во ублажувањето на уринарните симптоми кај жени со СКМ на мочниот меур. Според нашето истражување, споредбата на индексот на симптоми пред и после интервенцијата покажа статистички значајно подобрување. Просечниот IPSS скор (International Prostate Symptom Score, прилагоден за процена на женски LUTS) се намали значајно, а особено се редуцираше процентот на пациентки со тешки до умерени симптоми. Конкретно, уделот на жени со умерена/тешка симптоматологија спадна од 51,7% пред третманот на 15,4% по третманот. Овој пад имплицира дека поголем дел од пациентките по ресекцијата имале само лесни или минимални преостанати симптоми, што претставува клинички значајно подобрување во нивното секојдневие.

Нашите наоди се совпаѓаат со резултатите објавени во релевантната литература. На пример, Ванг и сор. (Huan Wang et al.) во ретроспективна студија на 92 жени со симптоматска кератинизиращка метаплазија, третирани со биполарна плазма-ТУР, забележале сличен тренд на подобрување (59). По интервенцијата, процентот на

пациентки со умерени до тешки LUTS се намалил од 52,2% на 18,5% (59) – податок многу близок до нашиот исход. Исто така, тие регистрирале значајно опаѓање на субјективниот индекс на болка (просечната оценка на болка на скала 0–10 се намалила од 3 на 0) и значајно подобрување на само-проценетиот квалитет на живот (60). Ваквите резултати потврдуваат дека отстранувањето на метапластичната лезија овозможува намалување на иритацијата на мочниот меур и олеснување на симптомите кои претходно перзистирале и покрај конзервативните мерки.

Влијание врз квалитетот на живот

Кај медијанските вредности на параметарот „Квалитет на живот“, измерен предоперативно и во двете последователни контролни евалуации, првично медијаната изнесува 6 (54,55%), што укажува на значително нарушен квалитет на живот кај повеќе од половина од пациентките. Високата вредност ја рефлектира тежината на долните уринарни симптоми и нивното негативно влијание врз секојдневното функционирање пред терапевтската интервенција. Во првата контрола медијаната се намалува на 3 (27,27%), што претставува преполовување на перцепираниот товар на симптомите. Ова значајно подобрување е индикатор за рана клиничка корист од биполарната ресекција на леукоплакија, со јасно изразено олеснување на уринарните тегоби. Во втората контрола медијаната дополнително опаѓа на 2 (18,18%), што укажува на уште поизразено подобрување, со симптоми кои веќе имаат минимално влијание врз секојдневниот живот. Овој континуиран надолен тренд укажува на темелно и стабилно подобрување на квалитетот на живот по интервенцијата, кое се одржува и продлабочува во подоцнежната фаза на следење. Намалувањето на медијанските вредности е конзистентно со забележаните подобрувања на IPSS параметрите, што демонстрира дека клиничката корист од ресекцијата не е ограничена само на редукција на симптомите, туку води и до суштинско подобрување на функционалната состојба и севкупниот психофизички комфор на пациентките.

Мерењето на квалитетот на живот (QoL), иако субјективно, даде важни информации. Во анкетите по интервенцијата (дел од IPSS прашалникот), повеќето пациентки пријавија подобрување на сопствениот квалитет на живот, што

корелира со намалувањето на симптомите. Ова подобрување е очекувано, имајќи ги предвид претходните хронични тегоби: честите нагони за мокрење, болката и стравот од хематурија значително ги нарушуваат секојдневните активности и социо-психолошката состојба. Со отстранување на лезијата и смирување на симптомите, пациентките повторно можат непречено да функционираат. Сличен заклучок извлекуваат и други автори – според Wang et al., подобрувањето на QoL по ТУР било статистички значајно во споредба со предоперативната состојба (61). Со оглед на тоа што квалитетот на живот е крајно важен исход во секој современ третман, може да се каже дека биполарната ТУР има не само клиничка туку и значајна хумана димензија, ослободувајќи ги пациентките од тегобите кои го нарушувале нивното секојдневие.

Анализирајќи ги поединечно главните симптоми, нашата студија покажа дека биполарната ресекција особено придонесува за намалување на иритативните уринарни симптоми (зачестано и итно мокрење) и за елиминација на епизодите на хематурија. Пред третманот, голем дел од пациентките страдаа од перзистентна супрапубична болка и печење, но при контролната евалуација три месеци по интервенцијата, половината од оние кои имале болка при мокрење пријавиле целосно исчезнување на болните сензации. Нашите податоци се во согласност со ова (59) – значаен дел од жените наведоа редукција на болката, што кореспондира со субјективниот пад на IPSS скорот. Дополнително, хематуријата, која е важен алармантен симптом и потенцијално укажува на слузокожни лезии, од 72,8% предоперативно се намали на 16,5% од пациентките по извршената ресекција. Овој наод е особено значаен, бидејќи видливата крв во урината е симптом што предизвикува загриженост и го нарушува квалитетот на живот (60). Неговото отстранување укажува дека изворот на крвавењето (кератинизирачката метапластична лезија) е успешно отстранет.

Безбедност, интра и постоперативни компликации

Биполарната трансуретрална ресекција се покажа како безбедна процедура со ниска стапка на компликации. Во нашата серија немаше регистрирано големи интраоперативни компликации како перфорација на мочниот меур или обемно крварење кое би барало трансфузија. Ова може да се припише, делумно, на

предностите на биполарната технологија во однос на класичната монополарна: употребата на физиолошки раствор како иригант елиминира ризик од хипонатремија и т.н. „ТУР-синдром“, а подобрата хемостаза при биполарна енергија резултира со помало интраоперативно крварење (62). Мета-анализи од рандомизирани студии кај пациенти со тумори на мочен меур потврдуваат дека при биполарна ТУР има значајно помал пад на хемоглобинот постоперативно во споредба со монополарната техника (просечно за 0,26 g/dL помал губиток на Hb) што укажува на подобро контролирано крварење (62). Истовремено, користењето на биполарна ресекција со физиолошки раствор спречува пад на серумскиот натриум; студиите покажуваат дека по монополарна ТУР честопати се бележи благо намалување на натриумот (поради апсорпција на хипотоничен иригант), додека кај биполарната таа појава е значително помала (62). Во согласност со тоа, во нашата студија немавме инциденти на конфузија, хипотензија или други знаци на ТУР-синдром, ниту пак потреба од интензивна корекција на електролити – што оди во прилог на безбедноста на биполарниот пристап.

Постоперативно, најчестите минорни компликации кај ваквите интервенции можат да бидат: транзиторна дизурија, уринарна инфекција, привремено задржување на урина или спазми на мочниот меур. Кај нашите испитанички, неколку пациентки развија лесна уринарна инфекција во првите недели по интервенцијата, што успешно беше третирано со краток курс на антибиотик (овие инфекции не се невообичаени после манипулации во мочниот меур) (62). Освен инфекции, во литературата се наведува дека обтураторен рефлекс (неволево контрахирање на адукторните мускули при иритација на обтураторниот нерв) претставува ризик при ресекција на страничните сидови на мочниот меур. Сепак, стапката на обтураторен рефлекс во современите серии со биполарна ТУР не е зголемена во однос на монополарната – рандомизирани испитувања не покажуваат статистички значајна разлика ($\approx 10\%$ инциденца кај двете) (62), особено доколку се применат мерки како блокада на обтураторниот нерв при ресекција во латерална положба. Во нашиот случај, локализацијата на леукоплакијата најчесто беше во тригонот или близу вратот на мочниот меур (слично како во другите серии каде $>75\%$ од лезиите се наоѓаат во тригонот) (59,60), па ризикот од обтураторна контракција беше минимален. Немавме ниту еден случај на перфорација на сидот

на мочниот меур – што е во согласност со мета-анализите кои покажуваат дека зачестеноста на перфорација е слична и многу ниска со двете техники (незначителна разлика, ~1–2% во зависност од серијата) (62).

Постоперативното крварење, манифестирано како згрутчувања или пролонгирана хематурија која бара испирање на мочниот меур, исто така не беше значаен проблем. Кај ниедна пациентка не беше потребна трансфузија на крв, што кореспондира со литературата – според една мета-анализа на 8 студии, нема значајна разлика во стапката на трансфузии меѓу биполарна и монополарна ТУР, а апсолутно гледано, таа стапка е ниска (под 3%) во обете групи (52). Ова имплицира дека соодветната интраоперативна хемостаза е лесно остварлива со современите енергетски алатки. Дополнително, времетраењето на поставен уринарен катетер и должината на хоспитализација претставуваат индиректни показатели за постоперативниот тек. Во нашиот протокол, катетерот беше задржан обично 24 часа по ресекцијата, а пациентките беа испишани наредниот ден доколку немаа значајна хематурија или други компликации. Ова е поткрепено и со наоди од литературата – биполарната ресекција резултира со нешто пократок болнички престој во споредба со монополарната (просечно за околу половина ден пократко) според анализи на повеќе студии (53), веројатно поради помалиот ризик од компликации и побрзото спонтано запирање на крварењето. Може да се заклучи дека биполарната ТУР на леукоплакија на мочниот меур е метод со висок безбедносен профил, минимален морбидитет и ретки сериозни компликации, особено во рацете на искусен уролог и со соодветни превентивни мерки.

Рецидив на лезијата и долгорочно следење

Еден од клучните аспекти по третманот на СКМ е прашањето на рецидив – повторна појава на сквамозна метаплазија на истото или на друго место во мочниот меур со тек на времето. Со оглед на тоа што метаплазијата настанува како одговор на хронична иритација, постои теоретска можност таа да се врати доколку продолжат постоечките ризик-фактори (инфекции, камен, итн.) или доколку не биле отстранети сите фокуси на променета слузница. Нашето следење на пациентките (во просек 3 и 6 месеци по интервенцијата) евидентираше 14,6%

рецидиви, што е во согласност со податоците од светската литература (63). Сепак, периодот на следење е релативно краток за дефинитивни заклучоци.

Податоци од поголеми серии даваат подобра претстава: студијата на Yi et al. (2021) со 223 третирани случаи покажа дека по 4 години, кумулативната стапка на рецидив изнесувала 13,9% (17). Тоа значи дека приближно еден од седум пациенти имал повторна појава на леукоплакија во текот на неколкугодишното следење. Охрабрувачки, ниту еден од тие рецидиви не прогресирал во инвазивен карцином на мочниот меур во наведениот период (17), што сугерира дека и при повторна појава, лезијата може да се следи и повторно да се третира пред евентуална малигна транзиција. Истражувањето на Yi et al. исто така се осврнува на факторите кои го зголемуваат ризикот за рецидив: при еднофакторна анализа хроничните инфекции на мочниот меур беа значајно поврзани со повратната појава (Hazard однос 2,1), но мултиваријатната анализа посочи дека најважен независен предиктор е присуството на атипична уротелна хиперплазија во биопсискиот примерок покрај метаплазијата ($HR = 3,5$; $p = 0,001$) (21). Тоа значи дека кај пациентките кај кои покрај сквамозната метаплазија постојат и атипични промени (диспластични промени на епителот), веројатноста за повторна појава е поголема. Овој наод е логичен, бидејќи атипичната хиперплазија може да укажува на позначајна биолошка нестабилност на уротелот. Во нашиот серијал, кај повеќето пациентки хистопатолошкиот наод беше “чиста” сквамозна метаплазија без дисплазија (72,8%). Согласно литературата би препорачале дека пациентките со било каква атипична промена треба да се следат почесто и подолго (14,27).

Имајќи го предвид горенаведеното, значајно е да се воспостави соодветен програм за следење по извршената ресекција. Општите препораки – изведени од сличноста со други преканцерозни состојби на мочниот меур би биле: контролна цитологија на урина на 3 месеци по интервенцијата, потоа цистоскопија на 6 месеци, па годишно во текот на неколку години. Доколку нема повторна појава по 3-5 години, интервалот на контроли може да се продолжи. Секако, контролните прегледи треба да бидат зачестени доколку пациентката има перзистирачки симптоми или доколку се присутни ризик-фактори (нелекувани инфекции, анатомски абнормалности кои поттикнуваат стагнација на урина, и сл.). Дополнителен аспект на следењето е и превентивниот третман на предиспонирачките фактори: на пр.

агресивна терапија на рекурентните уринарни инфекции со долготрајна профилакса, отстранување на евентуални камења или корекција на анатомски аномалии, елиминација на долготрајна катетеризација доколку е можно, итн. Со ваков мултидисциплинарен пристап, се очекува дека стапката на рецидив може да се одржи ниска. Иако СКМ сама по себе не е малигна, не треба да се заборави дека долгорочната иритација која ја предизвикала може и понатаму да предизвикува и други промени – на пример, паралелно постоење на glandуларна метаплазија или, ретко, развој на сквамозен карцином со тек на многу години (64). Затоа, од клинички аспект, оправдано е внимателно следење и навремена реакција при секој сомнителен наод.

Биполарна наспроти монополарна трансуретрална ресекција

Во уролошката хирургија, трансуретралната ресекција традиционално се изведувала со монополарна електрокаутеризација. Во поново време, биполарните ресектоскопи земаат замав поради одредени технички и безбедносни предности. Нашето истражување користеше биполарна техника, а овде ќе ги разгледаме причините и ќе направиме споредба со монополарната техника врз основа на нашите искуства и достапната литература.

Кај биполарната технологија, струјниот круг се затвора локално, помеѓу активната електрода и втора електрода на самата еза. Затоа, може да се користи обичен физиолошки (изотоничен) раствор за иригација, без опасност од електролитен дисбаланс. Дополнително, енергијата е повеќе концентрирана на местото на сечење, што овозможува поконтролирана ресекција со помалку термални оштетувања на околното ткиво.

Што се однесува до ефикасноста на ресекцијата, односно способноста целосно да се отстрани таргет-лезија, студиите не покажуваат разлика меѓу биполарната и монополарната техника. Кај ресекцијата на тумори, процентот на примероци со детрузорска мускулатура (индикатор за длабочината на рез) е сличен за двете технологии (53). Клучно е умешноста на хирургот да ја ресецира целата белузнава променета слезница до здраво ткиво. Ние успеавме во сите случаи комплетно да ги отстраниме лезиите, што го потврдивме хистолошки со рабови на ресекција без присуство на сквамозна метаплазија.

Во однос на интраоперативните компликации, веќе напоменавме дека појавата на обтураторен рефлекс и перфорација на мочниот меур статистички не се разликуваат значајно помеѓу биполарната и монополарната техника (53). Затоа, стандардните мерки (соодветна анестезија со мускулна релаксација или регионален блок при ресекција на латералните сидови) остануваат во сила, без разлика на типот на енергија. Важно е и тоа што стапката на постоперативни компликации (како крвање, згрутчувања, инфекции) е слична меѓу двете техники (52,53). Тоа значи дека, од гледна точка на пациентот, биполарната ТУР не носи зголемен ризик од несакани ефекти во споредба со традиционалната – напротив, има одредени бенефиции. Дополнително, некои студии сугерираат дека визуелизацијата при биполарна ресекција може да биде подобра (помало заматување од епителни клетки и крв во прозирниот физиолошки раствор и помал термален чад), што на операторот му дава појасен преглед на оперативното поле (52,53). Во нашата студија, видливоста беше одлична и прецизноста на резовите висока, овозможувајќи ни темелно да ги изресецираме промените со минимално зафаќање на околното здраво ткиво.

Сумирано, може да се каже дека биполарната техника не само што е рамноправна, туку во одредени аспекти и супериорна во однос на монополарната, особено за постапки како оваа. Отсуството на TUR-синдром, намаленото крварење и потенцијално побрзото закрепнување се придобивки што директно влијаат на безбедноста на пациентките. Нашите наоди ја потврдуваат оправданоста на изборот на биполарна ресекција како техника на избор за третман на симптоматска леукоплакија.

Споредба со конзервативен третман

Една од целите на нашата студија беше да ја оцениме вредноста на активниот хируршки пристап наспроти конзервативното лекување кај оваа состојба. Пред интервенцијата, сите пациентки во нашиот примерок поминале низ одреден период на конзервативен менаџмент – најчесто повеќекратни курсеви на антибиотици за рекурентни уринарни инфекции (UTI), употреба на спазмолитици и аналгетици, па дури и емпириски терапевтски обиди со естрогени креми (со оглед на тоа што повеќето биле во перименопауза). Сепак, симптомите кај сите

овие случаи перзистирале или се враќале по кратко подобрување. Ова укажува дека само отстранување на морфолошката лезија може да донесе подолготрајно олеснување. Нашите пост-интервенциски резултати го потврдија тоа: значајното подобрување на IPSS и субјективниот исход кај околу две третини од пациентките јасно фаворизира хируршки третман во споредба со претходниот конзервативен пристап кај истите лица. Статистички, разликата во скорот пред и по ТУР беше високо значајна ($p < 0.001$), додека ниеден аспект од претходната медикаментозна терапија не успеал да постигне таков ефект. Оттука, се согласуваме со заклучокот дека биполарната ТУР е супериорна во однос на конзервативното лекување кај симптоматска сквамозна метаплазија (52,53).

Овде треба да напоменеме дека конзервативниот пристап воопшто нема место ако хистопатологијата укажува на преканцерозни промени. Ако би се нашле инвазивни клетки во биопсијата, тогаш се работи за друг ентитет (карцином) кој бара радикално лекување. Но, кај чистата СКМ, би можело да се постави прашањето: дали секогаш треба да се интервенира или одредени асимптоматски случаи може да се пратат? Некои автори сугерирале дека кај асимптоматски случаи откриени случајно, особено ако лезијата е мала, може да се пристапи со набљудување со редовни цистоскопии и биопсии (47). Сепак, нашето мислење е дека кај симптоматските пациенти дефинитивно постои индикација за третман, бидејќи се докажува каузалната врска меѓу леукоплакијата и симптомите (47). Нелекувана, пациентката би продолжила да пати од тегоби, а можно е лезијата и да напредува. Дополнително, дури и кај асимптоматските случаи, би ја разгледале ресекцијата бидејќи дифузната СКМ носи извесен ризик за идни малигни промени. Во литературата постои консензус дека целосната ресекција или деструкција (на пр. ласерска аблација или електрокаутерна фулгурација) на променетата слузница е препорачлива стратегија за леукоплакија на мочниот меур (47). Конзервативните мерки остануваат адјувантни: на пр., антибиотска терапија е корисна за искоренување на инфекцијата која придонела за метаплазијата, но не ја отстранува самата метапластична плоча. Искуството покажува дека дури и по санација на инфекцијата, сквамозната плоча останува во мочниот меур (можеби со минорно намалување ако воспалението се смири, но не и со целосно враќање во нормален уротел). Затоа, златен стандард за третман на СКМ кај жени со симптоми е

ендоскопска ресекција. Нашите податоци, како и повеќето објавени серии, демонстрираат значајна корист од ваквиот пристап и го оправдуваат инвазивниот третман како средство за постигнување и на симптоматско олеснување и на превенција на понатамошни компликации.

Клиничко значење на наодите и научни импликации

Нашето истражување носи повеќе значајни пораки, како за клиничката пракса, така и за разбирањето на оваа ретка состојба.

Прво, успеавме да ја потврдиме поврзаноста помеѓу леукоплакијата и уринарните симптоми. Иако ова можеби изгледа очигледно, историски имало дебата дали сквамозната метаплазија сама по себе предизвикува симптоми или е само нус-појава на хроничен цистит, па симптомите потекнуваат од инфекцијата. Нашите податоци, заедно со контролирани споредби (на пр. подобрување со ресекција наспроти само лекување на инфекција), сугерираат дека метапластичната лезија директно придонесува за иритацијата на рецепторите во сидот на мочниот меур и создава симптоми. Со нејзино отстранување, симптомите се намалуваат дури и ако пациентката претходно примала антибиотици. Ова е важно сознание, бидејќи им укажува на клиничарите да не ги отпишуваат овие лезии како „бенигни и несигнификантни“ – напротив, тие бараат третман за да се подобри состојбата на пациентот.

Второ, покажавме дека биполарната ТУР е успешна и безбедна интервенција во оваа популација, при што добивките го надминуваат ризикот. Жените со долготрајни, рефрактерни на терапија LUTS добиваат реална шанса за подобар квалитет на живот по ваквата интервенција. Клиничката импликација е дека уролозите треба да имаат низок праг за изведување дијагностичка цистоскопија кај жени со хронични симптоми кои не одговараат на вообичаените терапии (за инфекции, прекумерна активност на мекура и сл.). Доколку се идентификува беличеста лезија на слузницата на меурот, треба да се земе биопсија и, ако се потврди СКМ, да се планира ресекција. Ова е особено релевантно за средовечни жени со рекурентни уринарни инфекции – токму таа група беше најзастапена во нашето испитување (просечната возраст 42 години, најчесто со историја на

повторувачки цистити). За нив, ендоскопскиот третман може да донесе драматично олеснување во споредба со циклусите на антибиотици и неизвесност.

Трето, нашето истражување внесува придонес во ограничениот корпус на литература за СКМ, особено од домашен контекст. Во Република С. Македонија и регионот, до сега имаше многу мал број пријавени серии на случаи. Нашите резултати се во линија со оние од поголемите меѓународни центри (14,17,47), што сугерира дека и покрај ресурсните разлики, со добра пракса може да се постигнат исти исходи. Ова е охрабрувачки сигнал за уролошките заедници во помали центри да ги следат актуелните трендови и да применуваат модерни техники како биполарната ресекција. Дополнително се отвора врата за понатамошни истражувања – на пример, поголеми клинички студии кои би го потврдиле бенефитот од интравезикалната инстилација на препарати за обнова на мукозната бариера (како НА, хондроитин сулфат или нивни комбинации) кај пациентки со леукоплакија.

Од научен аспект, резултатите поставуваат и некои прашања: зошто одредени пациентки не почувствувале подобрување или дури имаат влошување по ресекцијата (околу 10–15% од случаите)? Можно е кај нив паралелно да постои друга патологија на мочниот меур, како неврогена хиперактивност или интерстицијален цистит, која не е решена со отстранување на леукоплакијата. Идните истражувања би можеле подобро да ги селектираат пациентките и да утврдат прогностички фактори за исходот – на пр., дали големината на лезијата, должината на симптомите или присуството на одредени молекуларни маркери влијаат врз степенот на подобрување. Дополнително, молекуларно-биолошки анализи на ресецираните примероци би можеле да откријат кои генетски промени се присутни во СКМ (на пр. мутации во TP53 генот се пронајдени кај некои случаи на сквамозна метаплазија, што може да сугерира претмалигнен потенцијал) (65). Ваквите наоди можат да помогнат во идентификација на случаеви со повисок ризик кои би требало поагресивно да се третираат или почесто да се следат.

На крај, нашите резултати имаат импликации и врз уролошките водичи и стандарди. Моментално, леукоплакијата на мочниот меур не е експлицитно опфатена во голем дел од водичите за уролошка практика, или е спомната кусо во

контекст на премалигни состојби. Со оглед на новите докази (како споменатите големи серии од Кина (17) и нашите наоди) дека навремената ресекција носи јасни бенефити и дека ризикот од карцином е контролиран со третман и следење, сметаме дека идните ревизии на водичите (на пр. на Европската асоцијација за урологија - EAU) би требало да истакнат препорака: при цистоскопски докажана кератинизирачка метаплазија со симптоми, индициран е ендоскопски третман. Ваквата препорака ќе ја зголеми свесноста кај клиничарите и ќе помогне повеќе пациенти да добијат правилен третман навреме.

Во целина, дискусијата на резултатите од нашата студија ја нагласува ефикасноста, безбедноста и значењето на биполарната ТУР како терапевтска опција за СКМ на мочниот меур кај жените. Таа претставува успешна синтеза на модерната технологија со класичните хируршки принципи, овозможувајќи им на пациентките ослободување од симптомите и потенцијална заштита од сериозни компликации на подолг рок. Нашите наоди, поставени во контекст на постојната литература, ја зацврстуваат основаноста на овој пристап и воедно ја отвораат вратата за понатамошни усовршувања и истражувања во полза на пациентите.

9. ЗАКЛУЧОК

Биполарната трансуретрална ресекција на симптоматската сквамозна кератинизирачка метаплазија на мочниот меур кај жените се покажа како безбедна, ефикасна и клинички оправдана интервенција која значително ги подобрува симптомите и квалитетот на живот на пациентките. Синтезата на најважните наоди од нашето истражување укажува дека со отстранување на леукоплакичните лезии се постигнува статистички значајно намалување на долноуринарните симптоми (зачестено и итно мокрење, болка), намалување на хематуријата и субјективно подобрување кај мнозинството пациентки. Две третини од третираните жени почувствувале јасно олеснување на тегобите и подобрување на квалитетот на живот, додека кај преостанатиот дел состојбата стагнирала или во мал процент привремено се влошила. Ниту една пациентка немаше сериозна компликација од третманот, што говори во прилог на високата безбедност на биполарната техника. Дополнително, нашето истражување потврди дека симптоматската СКМ не треба да се третира само конзервативно; напротив, ендоскопската ресекција е неопходна за трајно решение на проблемот, при што е супериорна во однос на секоја изолирана медикаментозна терапија за овие пациентки.

Клиничката значајност на овие наоди е голема. Жените со долготрајни LUTS треба да бидат подложени на рана цистоскопија; доколку се детектира леукоплакија, индицирано е нејзино целосно отстранување. Со ова не само што се олеснуваат сегашните симптоми, туку се спречува и потенцијалниот долгорочен развој на компликации како што е сквамозниот карцином. Нашите податоци, поткрепени со меѓународните искуства, сугерираат дека кога СКМ е целосно ресецирана и пациентката адекватно се следи, ризикот од малигна прогресија е исклучително низок (65). Ова е охрабрувачки факт кој ги уверува и пациентите и лекарите дека раниот третман нуди излекување на оваа состојба. Сепак, се препорачува долгорочно следење бидејќи рецидив на метаплазијата е можен кај дел од случаите – особено ако постојат перзистирачки инфекции или хистолошки атипии кои укажуваат на нестабилност на епителот. Редовните контролни цистоскопии и уринокултури треба да станат составен дел од постоперативниот протокол, со цел навремено да се открие и третира евентуалниот рецидив.

Во однос на идните насоки за истражување, нашата студија отвори неколку важни прашања. Најнапред, потребни се испитувања со подолг период на следење за целосно да се утврди долгорочната ефикасност на биполарната ресекција, особено во контекст на спречување на малигни заболувања. Би било корисно мултицентрични студии да ја потврдат стапката на малигна трансформација по третман; доколку остане близу нула, тоа ќе биде силен аргумент за агресивен пристап кон секоја новодијагностицирана леукоплакија. Понатаму, треба да се истражат подетално предикторите на успех – зошто одредени пациентки немаат подобрување по ресекцијата? Идентификацијата на фактори како што се кофакторни заболувања на мочниот меур, невроуролошки состојби или молекуларни карактеристики на ткивото би помогнала во идно селектирање на пациентите за најсоодветна терапија.

Една возбудлива перспектива е и адјувантниот третман по ресекцијата. Идни клинички испитувања (рандомизирани студии) би требало да го утврдат оптималниот протокол – дали хијалуронска киселина или комбинирани гликозаминогликани (ХК со хондроитин сулфат) дадени во серија инстилации по ресекцијата можат значајно да ја намалат стапката на рецидив на долг рок. Доколку се покаже ефективно, ваквото адјувантно лекување би претставувало нов стандард на нега, особено кај пациенти со ризични профили.

Исто така, потребно е подобро разбирање на биолошката природа на СКМ. Дополнителни хистопатолошки и имунохистохемиски истражувања можат да откријат маркери на ризик – на пример, експресијата на протеини за пролиферација, за апоптоза или воспалителни цитокини во метапластичните лезии. Ова би помогнало да се разграничи „едноставна“ метаплазија со мал ризик од онаа со висок ризик (атипична, пролиферативна) каде би се размислувало и за попотенцијални мерки. Во таа насока, генетските студии би одговориле дали постојат заеднички мутации меѓу СКМ и сквамозниот карцином – доколку се идентификуваат, тоа би било дополнителен аргумент за третман на сите случаи.

Препораките за клиничката пракса што произлегуваат од нашиот труд се јасни.

Прво, кај секоја жена со необјаснети хронични иритативни симптоми на мочниот меур LUTS, особено со историја на рекурентни инфекции, треба да се спроведе

цистоскопско испитување за да се исклучи постоење на леукоплакија или друга слузокожна лезија.

Второ, доколку се детектира СКМ, треба да се изврши комплетна ендоскопска ресекција на промената. Биполарната техника е препорачана поради погоренаведените предности, но и монополарната ресекција е прифатлива доколку биполарна опција не е достапна – важно е лезијата да се отстрани.

Трето, по ресекцијата, пациентката треба да биде вклучена во протокол за следење со редовни контроли (цистоскопија + цитологија) во наредните најмалку 3–5 години, со цел рано откривање на евентуални рецидиви.

Четврто, треба агресивно да се третираат сите придружни состојби: ерадикација на инфекции со соодветни антибиотици базирани на антибиограм од уринокултури, евентуална профилакса доколку инфекциите биле зачестени, отстранување на камења или страни тела од мочниот меур, оптимизирање на гликемија кај дијабетичари (бидејќи дијабетесот predisponира UTI), и слично. Со овој холистички пристап, шансите за успешен исход се максимизираат.

Конечно, кај случаи каде леукоплакијата е дифузна и ресекцијата потенцијално би била непотполна, може да се разгледа и алтернативна терапија како парцијална цистектомија или агресивна ласерска аблација, но ваквите случаи се екстремно ретки и надвор од доменот на нашето испитување.

Резултатите од оваа докторска студија недвосмислено ја потврдуваат оправданоста на биполарната трансуретрална ресекција како златен стандард за третман на симптоматска сквамозна кератинизирачка метаплазија на мочниот меур кај жени. Интервенцијата носи значајно олеснување на симптомите, подобрување на квалитетот на живот и потенцијална заштита од малигни болести, при што ризикот од компликации е минимален. Ова претставува важен придонес во унапредување на грижата за пациентките кои долго време страдале од оваа тешка и често потценета состојба. Во иднина, се очекува нашите наоди да бидат надградени со понатамошни истражувања и да бидат инкорпорирани во стандардните уролошки препораки, надевајќи се дека ниту една пациентка со леукоплакија на мочниот меур нема да остане недиагностицирана или неадекватно третирана. Преку

континуирана едукација, рана детекција и современи минимално инвазивни пристапи, можеме да постигнеме оптимални резултати и да ја подобриме прогнозата и животот на овие пациентки.

10. ЛИТЕРАТУРА

1. Shermadou ES, Rahman S, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Bladder, 2023 Jul 24
2. Wein A, Kavoussi L, Partin A, Peters C, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
3. Standring S, editor. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 42nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
4. McAninch J, Lue T, editors. *Smith & Tanagho's General Urology*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2020.
5. Liaw A, Cunha G, Shen J, Cao M, Liu G, Sinclair A, et al. Development of the human bladder and ureterovesical junction. *Differentiation*. 2018;103:66–73. DOI: 10.1016/j.diff.2018.08.004
6. Keast J, Smith-Anttila J, Osborne B. Developing a functional urinary bladder: a neuronal context. *Front Cell Dev Biol*. 2015;3:53. DOI: 10.3389/fcell.2015.00053
7. Gumus E, Yilmaz B, Miroglu C. Extensive bilateral renal pelvis, ureter and bladder leukoplakia: case report. *Int J Urol*. 2002;9(11):653–655. DOI: 10.1046/j.1442-2042.2002.00535
8. Markovik V, Urologija Tom 2. Novinarsko-izdavacka ustanova Sluzben list SRJ. Beograd 1997. Hirurgija mokracnih organa. Retka oboljena besike, crp 885-892
9. Benelli A, Varca V, Vaccaro C, et al. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: our experience and current approaches. *Urologia*. 2018;3:391560318810197.
10. Khan S, Thornhill A, Gaffney E, Loftus B, Butler R. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. *Eur Urol*. 2002; 42: 469- 474.
11. Steven P, Pinkstaff M, Kevin W, Kenneth B. Leukoplakia of the bladder. *Infect Urol*. 2003; 16: 95- 102.
12. Costantini E, Zucchi A, Del Zingaro M, Mearini L. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd:YAG laser. *Urol Int*. 2006; 76: 134- 138.
13. Grzech-Leśniak K, Sculean A, Gašpirc B. Laser reduction of specific microorganisms in the periodontal pocket using Er:YAG and Nd:YAG lasers: a randomized controlled clinical study. *Lasers Med Sci*. 2018;33:1461-1470.

14. Connery B. Leukoplakia of the urinary bladder and its association with carcinoma. *J Urol* 1953;69:121-7. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)68038-8
15. Ahmad I, Barnetson J, Krishna S. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int*. 2008;81(3):247–251. DOI: 10.1159/000151398
16. Goncharov I, Ibishev S, Alkhashash M, Goncharova A, Vasiliev O. [Leukoplakia of the bladder: review of publications from 2018 to 2023]. *Urologiia*. 2024;(2):88–91.
17. Yi Z, Ou Z, Guo X, Othmane B, Hu J, Ren W, Li H, He T, Qiu D, Cai Z, Chen J, Zu X. Recurrence factors in patients with Keratinizing squamous metaplasia of the bladder after surgical management: a single-center retrospective study. *Transl Androl Urol*. 2021 Feb;10(2):734-740. doi: 10.21037/tau-20-948. PMID: 33718075; PMCID: PMC7947458.
18. Markovski Darko, Ivcev Jovan, Minev Igor, Izairi Armend (2025) Bipolar resection in combination with hyaluronic acid: a modern approach to treating lower urinary track symptoms (LUTS) in women with bladder leukoplakia. *Уролет*, 4/2025 (4): 4. pp. 35-40. ISSN 1312-1960
19. Polisini G, Delle Fave F, Capretti C, Marronaro A, Costa M, Quaresima L, et al. Malakoplakia of the urinary bladder: a review of the literature. *Arch Ital Urol Androl*. 2022;94(3):350–354. DOI: 10.4081/aiua.2022.3.350
20. Malek S, Hammond J, Kerr S Jr. Malacoplakia of urinary bladder: a case report and review of the literature. *J Urol*. 1978;119(1):122–124. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)57721-8
21. Gschwend J, Kotzian S, Herkommer K. Malakoplakia of the bladder: analysis of 15 cases and review of the literature. *Urol Int*. 2000;65(4):209–213. DOI: 10.1159/000064890
22. Kaplan A, Sparks S, DeCambre M, Kaplan G, Holmes N. Eosinophilic cystitis in the pediatric population: a case series and review of the literature. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6 Pt A):738–744. DOI: 10.1016/j.jpuro.2012.11.004
23. MosholtS, Dahl C, Azawi NH. Eosinophilic cystitis: three cases, and a review over 10 years. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014205708. DOI: 10.1136/bcr-2014-205708
24. Alabed AllatM, Alnoomani N, Elnabarawy RR, Noureldin E, Emara M. Chronic eosinophilic cystitis: up-to-date evidence review. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2024;19(2):1–6. DOI: 10.1007/s11884-023-00732-4

25. Kerr S Jr, Oliver A. Eosinophilic cystitis: a case report and review of the literature. *J Urol*. 1975;114(6):858–860. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)59953-5
26. Westropp L, Stella J, Buffington C. Interstitial cystitis—an imbalance of risk and protective factors? *Front Pain Res*. 2024;5:1405488. DOI: 10.3389/fpain.2024.1405488
27. Hanno M, Burks A, ClemensQ, Dmochowski R, Erickson R, Fitzgerald P, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol*. 2011;185(6):2162–2170. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.064
28. Soloway S, Allen H, Curtis E. Bladder carcinoma in patients with keratinizing squamous metaplasia (leukoplakia). *J Urol*. 1977;118(1 Pt 2):40–43. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)57908-9
29. Simerville J, Maxted C, Pahira J. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005;71(6):1153–1162.
30. McPherson A, Pincus R, editors. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
31. Wilson L, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8):1150–1158.
32. Hooton M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1028–1037.
33. Piaton E, Verrielle V, Devonec M. Urinary cytology and urinary markers: present and future. *Diagn Cytopathol*. 2015;43(4):287–296.
34. Barkan A, Wojcik M, Nayar R, Savic-Prince S, Quek L, Kurtycz D, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol*. 2016;124(5):307–315.
35. Xing J, Reynolds P. Diagnostic Advances in Urine Cytology. *Surg Pathol Clin*. 2018 Sep;11(3):601–610. doi: 10.1016/j.path.2018.06.001. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30190143.
36. Van Rhijn G, Van der Poel H, Kwast H. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol*. 2005;47(6):736–748.
37. Lokeshwar V, Habuchi T, Grossman H, Murphy W, Hautmann S, Hemstreet G 3rd, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):35–63.

38. Miyanaga N, Akaza H, Kameyama S, Hachiya T, Ozono S, Kuroda M, Koga H, Koiso K. Significance of the BTA test in bladder cancer: a multicenter trial. BTA Study Group Japan. *Int J Urol*. 1997 Nov;4(6):557-60. doi: 10.1111/j.1442-2042.1997.tb00308.x. PMID: 9477183.
39. Sarosdy M. The use of the BTA Test in the detection of persistent or recurrent transitional-cell cancer of the bladder. *World J Urol*. 1997;15(2):103-6. doi: 10.1007/BF02201980. PMID: 9144899.
40. Pode D, Shapiro A, Wald M, Nativ O, Laufer M, Kaver I. Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA stat test. *J Urol*. 1999 Feb;161(2):443-6. PMID: 9915422.
41. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2022;81(1):75–94.
42. Taneja R, Pandey S, Priyadarshi S, Goel A, Jain A, Sharma R, Purohit N, Bandukwalla V, Tanvir, Ragavan M, Agrawal A, Shah A, Girn Z, Ajwani V, Mete U. Diagnostic and therapeutic cystoscopy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis: systematic review of literature and consensus on methodology. *Int Urogynecol J*. 2023 Jun;34(6):1165-1173. doi: 10.1007/s00192-023-05449-w. Epub 2023 Jan 28. PMID: 36708406.
43. Guldhammer S, Vásquez L, Kristensen V, Norus T, Nadler N, Jensen JB, Azawi N. Cystoscopy Accuracy in Detecting Bladder Tumors: A Prospective Video-Confirmed Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 28;16(1):160. doi: 10.3390/cancers16010160. PMID: 38201586; PMCID: PMC10777997.
44. Chew H, Miller E, Morris C, Shin Y, Tsacogianis T, White J, Rojanasarot S, Forbes M. Healthcare Utilization and Complications Associated With Single-Use Versus Reusable Flexible Cystoscopy in Hospital Outpatient Settings. *Cureus*. 2025 Sep 9;17(9):e91879. doi: 10.7759/cureus.91879. PMID: 41080367; PMCID: PMC12508781.
45. Young H. Tumors and tumor-like lesions of the urinary bladder. In: Mills SE, editor. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p. 2007–2015.
46. McKenney K. Precursor lesions of the urinary bladder. *Histopathology*. 2019; 74: 68- 76.
47. Alabdulaaly L, Villa A, Chen T, Kerr A, Ross N, Abreu Alves F, Guollo A, Woo S. Characterization of initial/early histologic features of proliferative leukoplakia and correlation with malignant transformation: a multicenter study. *Mod Pathol*. 2022

- Aug;35(8):1034-1044. doi: 10.1038/s41379-022-01021-x. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35184151.
48. Erbay M, Sevinç B, Tarhan F. Diagnostic value of voiding scores of the "International prostate symptom score" and the "Bristol female lower urinary system symptoms-short form" questionnaires in women with voiding dysfunction. *Indian J Urol.* 2024 Apr-Jun;40(2):107-111. doi: 10.4103/iju.iju_162_23. Epub 2024 Apr 1. PMID: 38725896; PMCID: PMC11078451.
 49. Validity and Reliability of Persian Version of International Prostate Symptom Score, March 2013, *Galen Medical Journal* 2(1), DOI: 10.31661/gmj.v2i1.35
 50. Liao C, Chung S, Kuo H. Diagnostic value of International Prostate Symptom Score voiding-to-storage subscore ratio in male lower urinary tract symptoms. *Int J Clin Pract.* 2011 May;65(5):552-8. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02638.x. PMID: 21489080.
 51. Barry J, Fowler F, O'Leary P, Bruskewitz C, Holtgrewe L, Mebust W, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1992;148(5):1549–1557.
 52. Krajewski W, Nowak Ł, Moschini M, Xylinas E, Seitz C, Rouprêt M, et al. Systematic review and meta-analysis on bipolar versus monopolar transurethral resection of bladder tumors. *Transl Androl Urol.* 2021;10(1):38–47.
 53. Wong C, Lim J, Ko I, Leung D, Yuen S, Yip S, et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumour: post-hoc analysis of a prospective trial. *World J Urol.* 2024;42(1):466.
 54. Herr H. Transurethral resection of bladder tumors: technical considerations. *Urol Clin North Am.* 2005;32(2):157–165.
 55. Lee K, Yoo T, Liao L, et al. Association of lower urinary tract symptoms and OAB severity with quality of life and mental health in China, Taiwan and South Korea: results from a cross-sectional, population-based study. *BMC Urol.* 2017;17:108. [.
 56. Stavropoulos M, Papatsoris A, Konstantinidis C, Chrisofos M. Pseudomembranous trigonitis: a common but underrecognized urological entity. *Adv Urol.* 2010;2010:269254. doi:10.1155/2010/269254.
 57. Herr W, Donat M. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int.* 2006;97(6):1194–1198. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06113.x.

58. Cambier S, Sylvester R, Collette L, et al. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence and progression. *Eur Urol.* 2016;69(1):60–69. doi:10.1016/j.eururo.2015.04.030.
59. Wang H, Chong T, Tang X, Zheng B. Transurethral resection in women with symptomatic keratinizing squamous metaplasia of urinary bladder: A retrospective study of 92 cases. *Low Urin Tract Symptoms.* 2020 May;12(2):137-142. doi: 10.1111/luts.12294. Epub 2019 Nov 24. PMID: 31762198; PMCID: PMC7217002.
60. Nickel C. Inflammatory conditions of the bladder. *Urol Clin North Am.* 2000;27(1):61–73. doi:10.1016/S0094-0143(05)70238-7.
61. Eble N. Pathology of urinary bladder cancer: current issues and controversies. *Urol Oncol.* 2007;25(6):433–439. doi:10.1016/j.urolonc.2007.05.002.
62. Hussain A, Alhalabi F, Zimmern E. Long-term efficacy of fulguration of trigonitis for recurrent urinary tract infections in women. *Urol Sci.* 2015;26:197-201.
63. Al S, Schlechte H, Sachs M, Kristiansen G, Burkhardt M, Schnorr D. Clinical value of vesical leukoplakia and evaluation of the neoplastic risk by mutation analyses of the tumor suppressor gene TP53. *Int J Urol.* 2006; 13: 1092- 1097.
64. Benson R, Swanson K, Farrow M. Relationship of leukoplakia to urothelial malignancy. *J Urol.* 1984;131(3):507-511. doi:10.1016/S0022-5347(17)50469-3.
65. Ensebaev Z, Bajgaskinov K. Experience of surgical treatment of leukoplakia of the urinary bladder in women with chronic cystitis. *Urology reports (St.-Petersburg).* 2020;10(2):151-156. doi:10.17816/uroved102151-156.