

A HÚGYHÓLYAG BÉLLEL VAGY GYOMORRAL TÖRTÉNŐ MEGNAGYOBBÍTÁSA ÉS PÓTLÁSA GYERMEKKORBAN

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

DR. VAJDA PÉTER

DC_1620_18



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
KLINIKAI KÖZPONT
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA

2019.

TARTALOMJEGYZÉK

I.	RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
II.	BEVEZETÉS	4
III.	CÉLKITŰZÉSEK	14
IV.	A GYERMEKKORI HÚGYHÓLYAG-MEGNAGYOBBÍTÁS ÉS -PÓTLÁS SIKERESSÉGE ÉS SZÖVŐDMÉNYEI	16
V.	A BÉLLEL ÉS/VAGY GYOMORRAL TÖRTÉNŐ HÚGYHÓLYAG- MEGNAGYOBBÍTÁST KÖVETŐEN FELLÉPŐ SZÖVETTANI ELVÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA	21
VI.	A SIKERTELEN HÚGYHÓLYAG-MEGNAGYOBBÍTÁS KÓRISMÉZÉSE ÉS KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI GYERMEKKORBAN	25
VII.	ÉLETMINŐSÉG A GYERMEKKORBAN ÉS SERDÜLŐKORBAN TÖRTÉNŐ HÚGYHÓLYAG-MEGNAGYOBBÍTÁST ÉS -PÓTLÁST KÖVETŐEN	30
VIII.	A MIKROBIÓTA HÚGYHÓLYAG-MEGNAGYOBBÍTÁS UTÁN	33
IX.	AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	35
X.	AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSA, TOVÁBBI CÉLKITŰZÉSEK	36
XI.	AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	37
XII.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	40
XIII.	IRODALMI HIVATKOZÁSOK	41

I. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ALP	- alkalikus foszfatáz
ANOVA	- analysis of variance (teszt)
Ca	- kalcium
CCD	- charged coupled devide
CEA	- carcinoembrionális antigén
CIC	- tiszta (Clean) Intermittáló katéterezés (Catheterisation)
Cl	- klór
DAPI	- diamino-phenil-indol
DMSA	- technetium-99m dimercapto-succinic aciddal végzett (statikus) vesescintigraphia
DTPA	- technetium-99m mercapto-acetyl-triglycine-nel végzett (dinamikus) vesescintigraphia
EKC	- testfelszínre korrigált endogén kreatinin clearance (ml/min/1,73m ²)
gluc	- glükóz
HCO ₃ ⁻	- bikarbonát(ion)
HDS	- haematuria-dysuria szindróma
HE	- haematoxylin-eozin (festés)
IBD	- inflammatory bowel disease (gyulladásos bélbetegség)
i.u.	- incontinentia urinae
kreat	- kreatinin
LC	- laser capture
MCU	- mictios cysto-urethrographia
MMC	- meningomyelocele
Na	- nátrium
NH ₃	- ammónium
OCT	- optimal cutting temperature
P	- foszfor
PAS	- perjódsav+Schiff-reagens (festés)
PBS	- phosphate-buffered-saline
PCNA	- proliferating cell nuclear antigen
PCR	- polimerase chain reaction
PTH	- parathormon
se	- szérum
SPSS	- statistical package for social sciences
sy.	- szindróma
u	- vizelet
u pH	- vizelet hidrogénion koncentrációjának negatív alapú logaritmusa
vér pH	- vér hidrogénion koncentrációjának negatív alapú logaritmusa
VUR	- vesico-ureteralis reflux
HRQoL	- health-related quality of life

II. BEVEZETÉS

A gyermekkori részleges vagy teljes vizelettárolási, -tartási és/vagy -ürítési elégtelenség (incontinentia urinae – i.u.) egyike azoknak az egész életre ható fogyatékoságoknak, melyek a beteg életminőségét, a társadalomba való beilleszkedését (iskolai tanulmányok végzése, szakma elsajátítása, anyagi és fizikai önellátás) súlyosan megnehezítik, vagy lehetetlenné teszik. A gyermekkori i.u. mintegy 80%-áért a húgyhólyag veleszületett beidegzési zavara (neuropathias hólyag) felelős, melynek leggyakoribb oka a meningomyelocele (MMC), a sacralis agenesia és a tethered cord. Az i.u. etiopathológiájának további 20%-át egyéb fejlődési rendellenességek (extrophia vesicae urinariae, epispadiasis totalis) és a gerincvelőből kilépő idegek és/vagy a húgyhólyag beidegzését érő szerzett károsodások (trauma, gyulladás, tumor, anorectalis agenesia, cloaca malformatio és hátsó húgycső billentyű súlyos formái miatt végzett műtétek és iatrogen sérülések) alkotják.

Az i.u. *pathofiziológiája* gyermekkorban három egymástól jól elkülönülő, klinikai megjelenésében azonban szorosan összefüggő összetevőből áll. Ezek:

- a vizelettárolási elégtelenség: a húgyhólyag az élettani mennyiségű folyadékbevitel és veseműködés esetén termelt vizeletmennyiséget sem képes 3-4 óráig tárolni (csökkent kapacitás),
- a vizeletürítési elégtelenség: a hólyag kapacitása normális, a beteg képes tartani a vizeletet, de nem tudja kiüríteni, vagy ha képes erre, azt csak részlegesen tudja megvalósítani, így vizelést követően jelentős mennyiségű vizelet (reziduum) marad vissza a hólyagban,
- és a vizelettartási elégtelenség: a hólyag kapacitása normális, a beteg ki is tudná üríteni vizeletét, azonban a beteg inkontinens, mivel az elégtelen működésű hólyagnyak-záró izomzat miatt a vizelet folyamatosan, vagy gyakran kis frakciókban ürül.

A klinikai gyakorlatban az i.u. fenti három tényezője gyakran társul, egy vagy két összetevő dominanciájával. Például az MMC-s betegeknél kicsi a hólyag kapacitása és a beteg nem tudja spontán vagy akaratlagosan kiüríteni hólyagját. Extrophia vesicae urinariae esetén kicsi a hólyag vizelettárolási képessége és elégtelen a hólyagnyak záró működése.

Az i.u. pathomechanizmusának megértéséhez, valamint a sikeres kezeléséhez elengedhetetlenül szükséges a hólyagon belüli (intravesicalis) nyomásviszonyok ismerete. Ha a hólyag a vizeletet magas nyomáson (40 vízcm felett) tárolja és csak e nyomás felett képes kiüríteni, akkor a megnövekedett intravesicalis nyomás eredményeként a hólyag feletti húgyutak és a vesék súlyos, akár irreverzibilis morfológiai és funkcionális károsodása következhet be. Ezek az alapvető patológiai ismeretek határozzák meg az i.u. *kezelésének* fő irányvonalait, melyek a következők:

- *megfelelő hólyagkapacitás kialakítása,*

- 3-4 óránként történő reziduum-mentes vizeletürítés biztosítása,
- szárazságot biztosító vizelettartó-képesség kialakítása,
- olyan intravesicalis hólyagnyomás biztosítása, ami nem károsítja sem a veséket, sem a supravesicalis húgyutakat.

A hólyagkapacitás növelése (*augmentatio*) történhet konzervatív (gyógyszeres) vagy sebészi úton. Csak konzervatív terápiával, azaz gyógyszeres húgyhólyag-megnagyobbítással (oxybutynin) és ún. tiszta, intermittáló (ön)katéterezéssel (Clean Intermittent Catheterisation – CIC), a betegek több mint felében tartós sikert érhetünk el (1). A húgyhólyag kapacitás konzervatív, gyógyszeres úton történő megnövelésére (gyógyszeres hólyagaugmentáció) a muszkarin receptor antagonisták (oxybutinin és származékai) az első választandó gyógyszerek (2,3). Ezek kompetitív antagonisták, melyek leginkább a húgyhólyag telődési szakaszában hatnak. A vizelés megkezdésekor a masszív acetil-kolin kibocsátás miatt működésük visszaszorul, és a vizelés spontán, könnyen megtörténik. A legtöbb hatóanyag tercier amin (oxybutinin, tolteridin, propiverin), ami a bélfalon keresztül jól felszívódik és a citokróm p-450 enzimrendszer bontja el. A negyedleges aminok közé azokat a hatóanyagokat sorolják amiket a citokróm enzimrendszer kevésbé bont el (pl. trospium), ezek 80%-a a vizelettel ürül (4, 5). Újabbán a hosszabb kibocsátású (extended release) és az azonnali kibocsátású (instant release) tolteridinnel végzett kezelésnél is jó eredményekről számolnak be, a cisztometriás eredmények kedvezőbbek (6). Az antikolinerg szerek használata, beállítása mindig egyénileg, betegre szabottan történik, az adagolást a hólyagnyomás mérésekkel kell a beteghez igazítani. Ezen szerek alkalmazása során meg kell említeni, hogy a vizelet spontán kiürítése a hólyagból nem mindig teljes, ún. vizelet reziduum maradhat vissza, illetve mellékhatásként figyelem- és gondolkodási zavarok is kialakulhatnak (7). Léteznek ugyanakkor olyan randomizált, kettősen vak vizsgálatok, melyek szerint az antikolinerg szerek nem befolyásolják károsan a memóriát és a figyelmet (8).

További konzervatív kezelési alternatíváknak, így köztük a medencefenék tornának csak megtartott beidegzés esetén van értelme. Ezzel a módszerrel a stressz inkontinencia és a hólyag hiperaktivitás tünetei enyhíthetők jól (4,5,7).

Elektromos stimulációt több mint 40 éve használnak inkontinencia kezelésére felnőttekben (4,9,10). Kivitelezhető transurethralisan (9,10), de beszámolnak a n. tibialis ingerlésével elért pozitív eredményekről is (11,12). Gyermekekben erről a kezelési eljárásról kevés információ áll rendelkezésre. A közölt eredmények szerint a nem-neurogén hólyag jobban reagál erre a kezelésre, mint a neurogén húgyhólyag (3). Néhány éve sacralis és pudendális neuromodulációt is alkalmaznak a hólyag funkciózavarainak kezelésére. Az S₃ és S₄ idegyökök stimulációjával növelhető a spinchter tónus és a hólyag tágulékonyág. A módszer alkalmazásával jó eredményekről számoltak be (14,15,16).

A húgyhólyag kapacitásának növelésére további nem műtéti, hanem ún. szemi-konzervatív módszer az úgynevezett „teljes endoszkópos kezelés” (total endoscopic management) melyet Neel és mtsai vezettek be (17). Ennek során cisztoszkópos úton Botulinum toxin A-t injektálnak a detrusor izomzatba és hyaluronsavat (vagy más szövetbarát anyagot) az ureterszájadékok alá. A szerzők féléves nyomonkövetés után a hólyagkapacitás és a kontinencia szignifikáns javulásáról, valamint a vesico-ureteralis reflux (VUR)

megszűnéséről számoltak be. A módszer azonban számos kérdést nyitva hagy, mint pl. a felső húgyutak hosszú távú védelme és az ismételt, gyermekkorban csak altatásban végezhető, hólyagtükrözések szükségessége. Ez a kezelési forma csak rövidtávon (3-9 hónap) eredményes (17), mert a toxin néhány hónap alatt elveszti hatását, a blokkolt receptorok újratermelődnék.

A húgyhólyag sebészi augmentációjára napjainkban is a legkézenfekvőbb megoldás a tápcsatorna egy szakaszának (gyomor-szegmentum, vékony- vagy vastagbélszakasz) felhasználása. A világon napjainkban a húgyhólyag augmentációjára leggyakrabban az ileumot (*ileocystoplastica*) használják (18). A csökkent vesefunkciójú vagy rövid vékonybélszakasszal rendelkező betegekben a gyomor-szegmentummal (*gastrocystoplastica*), esetleg vastagbéllal (*colocystoplastica*) történő hólyagmagnagyobbítás is mind a mai napig ajánlható módszerek (19). A húgyhólyag megnagyobbítása történhet továbbá ureter felhasználásával (uretero-cystoplastica) (20,21), a hólyag izomzatának behatásával (autoaugmentatio) (22) vagy nyálkahártyájától megfosztott (seromuscularis) tápcsatorna-szakasszal (23) is. A hólyagmagnagyobbítás szélsőséges formája a húgyhólyag teljes pótlása (*substitutio*), melyre akkor van szükség, ha a hólyag kapacitása nagyon kicsi (például az extrophia vesicae urinae és totális epispadiasis bizonyos eseteiben), vagy ha a betegnek nincs húgyhólyagja (malignus folyamat – rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma – miatt végzett hólyag-exstirpatio után). A húgyhólyag pótlására vékonybél (*ileum conduit*, pl. *Kock-pouch* (24)), vastagbél (*colon conduit* (25)) vagy ileocoecalis szegmentum (*Mainz I.* (26) és *Indiana pouch* (27)) egyaránt alkalmas lehet. Húgyhólyagpótlást „szövetbarát anyagból” készült ún. „műhólyag” beültetésével eddig csak állatkísérletben végeztek (28), de ismert a szövettenyésztést (*tissue engineering*) követően beültetett húgyhólyagpótlás – sajnos mindezidáig hosszabb távon sikertelen – módszere is (29).

A reziduum-mentes vizeletürítés biztosítása: kielégítő hólyagkapacitás, de spontán (akaratlagosan) nem üríthető hólyag esetén a vizelet lebocsátása a hólyagból két módon történhet. Ha jó a hólyagnyak zárómechanizmusa, és a szenzoriim nem ép, akkor az eredeti húgycsővön keresztül történő CIC a választandó kezelési mód. Ha a hólyag kiürítése az eredeti urethran át történő CIC-vel nem biztosítható (nem sikerült vizelettartó, katéterezhető hólyagnyak-záró funkciót kialakítani, az ismételt katéterezés fájdalmas, vagy a gyakran elhízott és kerekesebb beteg ülő helyzetben nem tudja magát katéterezni az eredeti urethran át), akkor a vizelet lebocsátását a hólyag és a hasfal között kialakított kontinens sztómán keresztül CIC-vel kell biztosítani. A húgyhólyag és a hasfal közötti összeköttetés (kontinens hasfali stoma) az esetek nagyobb részében az appendix felhasználásával Mitrofanoff-szerint (30), vagy a Mitrofanoff-elv alapján vékonybélből készített Monti sztómával (31) alakítható ki. Esetleg defunkcionalizált ureterből képzett, kontinens sztómán keresztül végezhető a katéterezés. A gyermekkorban történő húgyhólyag-magnagyobbítást és –pótlást követően az esetek túlnyomó többségében a hólyag kiürítése CIC-vel történik.

A vizelettartó-képesség kialakítása: a kifolyási ellenállás kívánt szintre történő növelése hólyagnyak-plasztikával (Young-Dees-Leadbetter- (32), Young-Dees- (33), Kroop és Pippi Salle módszerek (34, 35)), a hólyagnyak megemelésével (például fascia-csíkkal (36)), vagy a hólyagnyak endoscopos úton történő beszűkítésével (periurethralis injektálásával (37)) érhető el.

Intravesicalis nyomás: A húgyhólyagban uralkodó nyomásviszonyokról műszeres (urodinámiás) vizsgálattal kaphatunk információt. Ez a vizsgálat a konzervatív és/vagy sebészi kezelés nyomomonkövetésében is nélkülözhetetlen. Az urodinámiás vizsgálat során mérhető a húgyhólyagban uralkodó nyomás (*intravesicalis nyomás*) és a hólyag tágulékonyság (*compliance*) is, mely a mért térfogat- és nyomásváltozás hányadosa ($\Delta V/\Delta p$ ml/vízcm). A húgyhólyagban normálisan 40 vízcm alatti nyomás uralkodik. A normális compliance 20-25 ml/vízcm vagy e feletti érték.

A húgyhólyag-megnagyobbító (és -pótló) műtétek akkor tekinthetők eredményesnek, ha a 3-4 óra alatt termelődő vizelet alacsony nyomáson tárolódik az új hólyagban (a húgyhólyag kellő tágulékonyságú), valamint a hólyag CIC-vel könnyen és reziduum-mentesre kiüríthető és a beteg két katéterezés között teljesen kontinens („száraz”). Ezáltal a pelenka elhagyható és a beteg teljes társadalmi beilleszkedésének a lehetősége megteremtődik. Kiemelkedő fontosságú szempont, hogy az új húgyhólyagban a vizelet alacsony nyomáson tárolódjon. Ennek eredményeképpen – amennyiben a műtétet megelőzően VUR állt fenn – megszűnik a hólyag felől a vesék irányába történő vizelet visszaáramlás, valamint a vesékből a vizelet is alacsony nyomással ürül a húgyhólyagba. Így csökken a supravvesicalis húgyutak és a vesék morfológiai és funkcionális károsodásának veszélye.

A húgyhólyag-megnagyobbítás (és -pótlás) kedvező eredményei mellett számos, a hólyagmegnagyobbítással oki összefüggésbe hozható szövődmény vált ismertté az utóbbi évtizedekben, melyek az alkalmazott tápcsatorna szakasz típusától és annak hosszától függnének (19,20,38,39,40). Az egyes beavatkozásoktól várható előnyöket és hátrányokat az *1. táblázat* mutatja be.

MŰTÉTI TÍPUS	ELŐNYÖK	HÁTRÁNYOK / SZÖVŐDMÉNYEK
Vékonybél felhasználása: Ileocystoplastica illetve Hólyagpótlás ileummal /Kock-pouch/	<ul style="list-style-type: none"> Tágulékonyasága a legnagyobb (ileum>>colon) Könnyen, kellő hosszúságban nyerhető Jó vérellátású Mucin képződés kisebb mértékű (colon>>ileum) Alacsonyabb, ritmikus kontraktilitás 	<ul style="list-style-type: none"> Heterotopias nyálkahártya Infekció hajlam magas Kőképződésre hajlamosít Metabolikus acidózis Hypochloroemia, hyponatraemia Bélobstrukcióra hajlamosít B12-vitamin hiány (terminális ileum) Epesav felszívódás csökken Vékonyabb izomréteg Csont demineralisatio Szövetteni elváltozások <p>Nem alkalmazható: Rövid bél sy.-ban, IBD-ben, hasi irradiatio után, veseérintettség esetén</p>
Vastagbél felhasználása: Colocystoplastica illetve Hólyagpótlás ileocecalis szegmetummal /Mainz I.-, Indiana-pouch/	<ul style="list-style-type: none"> Könnyen, kellő hosszúságban nyerhető Jó vérellátású Nagyobb kaliber miatt rövidebb szakasz is elegendő Könnyen detubularisálható Könnyebb ureter neoinplantatio (colon>ileum) 	<ul style="list-style-type: none"> Heterotopias nyálkahártya Mucin képződés (colon>>ileum) Infekció hajlam magas Kőképződésre hajlamosít Metabolikus acidózis Hyperchloroemia, hypernatraemia Hasmenés B12-vitamin hiány (ileocecalis szegmentum) Kifejezettebb kontraktilitás (colon>>ileum) Vékonyabb izomréteg Csont demineralisatio Szövetteni elváltozások <p>Nem alkalmazható: Rövid bél sy.-ban, IBD-ben, hasi irradiatio után, veseérintettség esetén</p>
Gyomor felhasználása: Gastrocystoplastica	<ul style="list-style-type: none"> Minimális mucin termelés Nincs kőképződés Kisebbsébb infekció hajlam Vastagabb izomréteg (gyomor>vastagbél>vékonybél) Könnyű ureter neoinplantatio Veseérintettség, rövid bél sy. esetén is használható 	<ul style="list-style-type: none"> Heterotopias nyálkahártya HDS Hypergastrinaemia Metabolikus alkalózis Hypochloroemia, hypokalaemia Spontán perforatio / ruptura Helicobacter pylori infectio Szövetteni elváltozások
Uretero-cystoplastica	<ul style="list-style-type: none"> Eredeti uropithelium – nincs metabolikus eltérés Intakt bélrendszer Vastagabb izomréteg 	<ul style="list-style-type: none"> Kevés betegben, ritkán alkalmazható (Egyoldali, tágult ureter + u.a. oldalon végstádiumban lévő vese pl. VUR miatt nephrectomia történt) Kevésbé tágulékony szövet
Autoaugmentatio	<ul style="list-style-type: none"> Eredeti uropithelium – nincs metabolikus eltérés Intakt bélrendszer Extraperitonealis beavatkozás További enterocystoplastica végezhető, ha nem eredményes 	<ul style="list-style-type: none"> A hólyagkapacitás megnövelésének mértéke és sikeressége bizonytalan Spontán perforatio / ruptura
Seromuscularis enterocystoplastica	<ul style="list-style-type: none"> Urothelium újraképződése – nincs metabolikus eltérés 	<ul style="list-style-type: none"> Technikailag nehezen kivitelezhető Zsugorodási hajlam

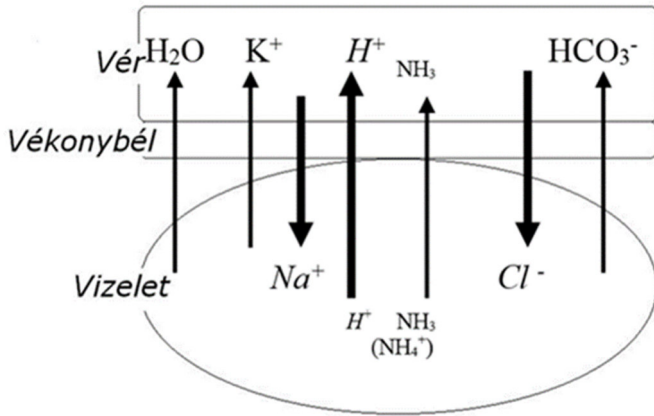
1. táblázat: A húgyhólyag-augmentatio és -pótlás lehetséges előnyei és hátrányai a különböző műtéti eljárások esetén

A béllal és gyomorral történő hólyagmegnagyobbítás és -pótlás metabolikus és egyéb klinikai *szövődményeiért* a következő tényezők tehetőek felelőssé (40):

- *A tápcsatorna egy szakaszának, a hólyagképzés céljából történő funkcionális kiiktatása különböző szövődmények (pl. felszívódási zavar, vitaminhiány) forrása lehet.*
- *A hólyagmegnagyobbítás után a vizelettel állandóan érintkező heterotopias gyomor, vékonybél, vastagbél aktív felszívó és kiválasztó tulajdonsága miatt is számos szövődménnyel (pH- és ioneltérések, nyáktermelés, savtermelés, kőképződés) számolhatunk.*

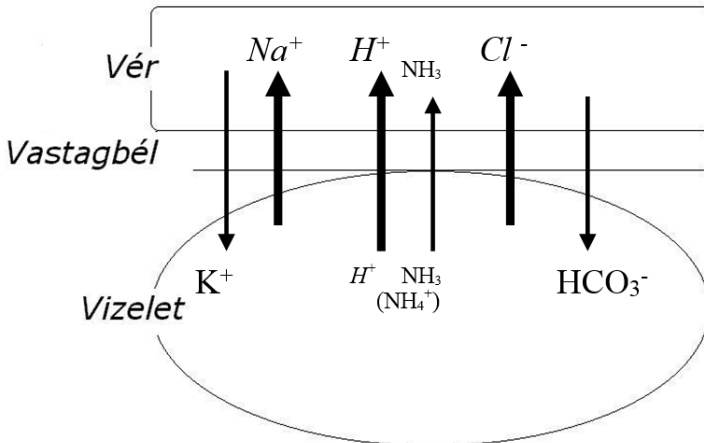
A gyomor egy részének eltávolítását (resectio) követően csökkenhet a szénhidrát felszívódás, a gyomornyálkahártya által termelt intrinsic faktor hiánya B₁₂-vitamin hiányhoz vezethet. Az antrum G sejtjeinek gastrin termelése fokozódhat (hypergastrinaemia), hypokalaemia, hypochloroemia, metabolikus alkalosis jöhet létre. A vékonybél hosszabb szakaszának resectioját követően bélboholy-hypertrophia alakul ki. Az ileum 60, 100 cm-es vagy annál hosszabb szakaszának eltávolítása az epesavak felszívódásának elmaradása miatt a lipid anyagcsere súlyos zavarához, zsírszéklethez, hasmenéshez, vízvesztéshez, a zsírban oldódó vitaminok hiányához vezethet. A vékonybél resectioja fokozott epekő-képződést is eredményezhet. A terminális ileum resectioját követően 3-4 évvel B₁₂-vitamin hiány, anaemia léphet fel, mert a májban lévő tartalékok ekkorra ürülnek ki. A Bauhin-billentyű eltávolítása után a vékonybélben a vastagbél bakteriális flórája kolonizálhat. A vastagbél egy részének eltávolítását követő csökkent só- és vízviasszaszívás, hasmenést eredményezhet, azonban ezzel a szövődménnyel ritkán találkozunk, mivel a megmaradó vastagbél szakasz jelentős mértékben kompenzál. A jobb colonfél ebből a szempontból fontosabb szereppel bír, mint a vastagbél egyéb szakaszai.

A húgyhólyag képzésére felhasznált tápcsatorna-szakasz nyálkahártyájának vizelettel való tartós érintkezése is számos metabolikus következményhez vezethet. Gyomornyálkahártya alkalmazásakor (gastro-cystoplastica) a nyálkahártya hidrogénion, káliumion és kloridion szekréciója miatt a vizelet savasodik (41). A savas vizelet miatt haematuria-dysuria szindróma (HDS) (42,43,44), hólyagperforáció alakulhat ki (45,46). A vérben hypokalaemia, hypochloroemias metabolikus alkalózis jöhet létre. Gyomor-szegmentum felhasználásakor esetleg *Helicobacter pylori* fertőzéssel (47,48) is számolhatunk. Vékonybéllel történő hólyagmegnagyobbítás és -pótlás esetén hyponatraemia, hypochloroemias metabolikus acidosis fejlődhet ki (49). A különböző ionok és molekulák vérből vizeletbe, illetve vizeletből vérbe jutását ileo-cystoplastica esetén az *I. ábra* demonstrálja.



1. ábra: A hyponatraemia, hypochloreaemia és metabolikus acidózis kialakulásának mechanizmusa vékonybéllel történő húgyhólyag-augmentatio és -substitutio esetén (40)

Vastagbél felhasználása hypernatraemiahoz, hyperchloreaemias metabolikus acidózishoz vezethet (50). Az ion- és a molekula-cserélődés folyamatát vastagbél felhasználása esetén a 2. ábra mutatja be.



2. ábra: A hypernatraemia, hyperchloreaemia és metabolikus acidózis kialakulásának mechanizmusa vastagbéllel történő húgyhólyag-augmentatio és -substitutio esetén (40)

A fent vázolt kóros metabolikus elváltozások esetenként változó súlyosságú, további következményeket eredményezhetnek. Az idült metabolikus acidózis csont demineralisatiót, osteomalatiát okozhat (49,50,51). A vizelettel ürülő gyógyszerek, metabolitok és a glükóz visszaszívódása miatt bizonyos gyógyszerek toxicitása megnőhet, a cukorbetegség súlyossága fokozódhat (52,53). Azonban a kialakuló metabolikus változások jó vese- és májfunkció mellett kompenzálódhatnak. További fontos és gyakori probléma a bél nyálkahártyájának nyák (mucin) termelése, mely vastagbél esetén a legkifejezettebb. Ez katéterezési nehézséget (nehezen kiüríthető nyákos vizelet) és húgyhólyagkő-képződést eredményezhet (54,55). A gyakori kőképződés másik fontos forrása a megnagyobbított hólyagban tárolt vizelet alacsony csíraszámú, klinikailag általában tünetmentes, bakteriális fertőzöttsége, mely kialakulásáért a CIC is felelős lehet.

A felnőttkorban végzett hólyag-augmentatioval és -pótlással foglalkozó közlemények mindig megemlítik a vastagbéllel és a gyomor-szegmentummal történő hólyagmagnagyobbítás utáni malignus folyamatok kialakulásának lehetőségét (18,56,57,58,59). E lényeges problémakör gyermekkori vonatkozásait tárgyaló, prospektíven átfogó tanulmányt keveset találni a nemzetközi irodalomban (60,61,62,63,64). A gyermek és serdülő korban végzett húgyhólyag-magnagyobbítás és -pótlás esetén a malignitás kialakulásának, valamint a metabolikus eltérések elemzésének jelentősége kiemelkedő fontosságú, mert a műtétek még növekedésben lévő szervezetben történnek és ezek a beavatkozások egy egész életre kiható (sok évtizedre szóló) állapotot hoznak létre. Ezért a különböző típusú hólyag augmentatiók szövődményeinek korai felismerése, ezek súlyosságának értékelése és kezelése, szükség esetén a jelenleg alkalmazott terápiás módok megváltoztatása, új terápiás eljárások keresése, az i.u. összetett kezelésének szükséges és fontos feladata.

A Pécsi Gyermekgyógyászati Klinika húgyhólyag-magnagyobbításon és -pótláson átesett betegeit 2000-óta prospektíven, előre meghatározott protokoll szerint követjük nyomon. A betegeknél a műtétet követően 3, 6 és 12 hónappal, majd a műtétet követő 4. évig évente, ezt követően két évente laboratóriumi (vér- és vizeletvizsgálat) és eszközös vizsgálatok (ultrahang, MCU, izotópvizsgálat – DMSA, uromanometria és DEXA vizsgálatok) történnek. A műtétet követő 4. évtől az éves vizsgálatok kapcsán hólyagtükrözés (cystoscopy) is történik, mely során az eredeti hólyagrészből és a húgyhólyag-magnagyobbításra vagy -pótlásra felhasznált bél- vagy gyomorrészből szövettani mintákat veszünk, a protokollunknak megfelelően (2. táblázat).

I. Vizsgálatok

A.) Preoperatív vizsgálatok:

- Uh, cystographia, DMSA/DTPA/MAG3, cystometria, DEXA, súly- és hosszpercentil
- Labor + 24 órás vizeletgyűjtés (katéteres)
- Életminőségi kérdőív

B.) 3. hónapos kontroll:

- Uh, cystometria, 24^h vizelet pH monitor (gastrocystopl.)
- Labor + 24^h vizeletgyűjtés

C.) 6. hónapos kontroll:

- Uh, cystographia (ha preop. VUR/neoimpl.), cystometria, 24^h vizelet pH monitor (gastrocystopl.)
- Labor + 24^h vizeletgyűjtés

D.) 1., 2., 3. éves kontroll:

- Uh, natív has, cystographia (mindig), DMSA/DTPA/MAG3, cystometria, DEXA, súly- és hosszpercentil, 24^h vizelet pH monitor (gastrocystopl.)
- Labor + 24^h vizeletgyűjtés
- Életminőségi kérdőív

E.) 4., 6., 8., 10. éves kontroll:

- Uh, natív has, cystographia (mindig), DMSA/DTPA/MAG3, cystometria, DEXA, súly- és hosszpercentil, 24^h vizelet pH monitor (gastrocystopl.)
- Labor + 24^h vizeletgyűjtés
- Szövetani vizsgálat (cystoscopia/nyílt műtét)
- Életminőségi kérdőív

II. Szempontok

A.) Preoperatív szempontok:

A műtét indikációja, a megelőző konzervatív th. hossza (hónap, CIC: ___óránként.
Gyógysz. th., egyéb konzerv. th.: (hólyag training, konductor stb.), vizelet/széklet kontinencia
Hydrocephalus, shunt, „mentális st.", milyen iskolába jár (norm, kiegészítő, stb.)?
Önálló mozgásképesség: járás önállóan / segédeszközzel / kerekesszékhez kötött
Orth. mozgást javító műtét: + / - **ÉLETMINŐSÉGI (QoL) KÉRDŐÍV**

B.) 3. hónapos kontroll:

GI panaszok jelentkeztek-e?: Súlyvesztés, diarrhoea, obstipatio, dyscomfort, teltségérzés, hányinger, hányás, GI vérzés (jellege), dumping, Gyógyszerei: Ditropan / Zantac: ___/die

C.) 6. hónapos és későbbi kontroll:

Kontinencia: Javulás / Romlás / Változatlan. Spontán vizelés?, CIC: ___óránként.
Katéterezhetőség: Könnyű / Nehéz. Katéter típusa: __Ch.

Szövődmények: Haematuria, dysuria, vizelet infekció, pyelonephritis, nyákürítés, GI panaszok megjelentek-e ?, Gyógyszerei,
ELETMINŐSÉGI (QoL) KÉRDŐÍV

III. Laborvizsgálatok (minden kontroll esetén)

/+Testmagasság, Testsúly (percentil görbék) RR/

Vér: Vértkép (Hgb; Htk; Fvs; Vvt; MCH; MCV; MCHC), We, Na, K, Ca, Cl, Mg, P, Fe, Transferrin, Ferritin, UN, Húgysav, Kreatinin, Összfehérje, Albumin, pH (astrup), Vércukor, Parathormon (SePTH), Alkalikus foszfatáz (SeALP), CRP, Gastrin (ha gastrocystoplastica – fagyasztóba tenni centrifugálás után)

Vizelet: Vizelet rutin, Üledék, Bakt. + Rezisztencia, Mennyiség (ml/24ó), Fajsúly, pH, Na, K, Ca, Cl, Mg, P, Húgysav, Vizelet kreatinin (PD, EKC, TPR).

2. táblázat: A húgyhólyag-megnagyobbításon és-pótláson átesett betegek nyomon követési protokollja

A 1987 és 2000 között vastagbéllel történő húgyhólyag megnagyobbítás után 28 beteg metabolikus eltéréseit retrospektíven vizsgáltuk (65). Szignifikáns Ca, P, ALP és parathormon változásokat észleltünk, az eltérések azonban csak a műtétet követő első néhány évben voltak kifejezettek. A műtét utáni első két évben növekedésbeli elmaradást is tapasztaltunk, mely háttérben metabolikus adaptációs mechanizmusokat tételeznek fel a műtétet követően. Ennek egyik magyarázata a nyálkahártyának szövettani vizsgálattal igazolt krónikus gyulladása és atrófiája lehet, mely feltehetően csökkenti az augmentatióra használt tápcsatorna szakasz reabsorptios képességét. A vastagbéllel végzett műtét esetén a csontanyagcsere zavar oka minden bizonnyal a krónikus acidózisra vezethető vissza. A szérum kalcium-szint csökkenés és az alkalikus foszfatáz aktivitás emelkedése a csont demineralizációjára hívhatja fel a figyelmet az évek előre haladtával. A fentiek miatt nyomonkövetési protokollunkba a DEXA vizsgálatok reguláris elvégzését is beillesztettük.

III. CÉLKITŰZÉSEK

1. Az 1987 és 2000 között húgyhólyag-megnagyobbító és -pótló műtéten átesett betegeket retrospektíven vizsgáltuk, mely vizsgálatok eredményeiről hazai folyóiratokban számoltunk be (1,66).

Ezen eredmények ismeretében a további célunk már a gyermekkorban történő húgyhólyag-megnagyobbítás és -pótlás sikerességének és szövődményeinek prospektív klinikai vizsgálata lett. Ehhez a vizsgálathoz, a korábbi tanulmányaink alapján létrehozott protokollt használtuk.

2. Az 1987 és 2000 között húgyhólyag megnagyobbító műtéten átesett betegeinek szövettani elváltozásait vizsgáló tanulmányunkban 20 vastagbéllel- és 15 gyomor-szegmentummal augmentált beteg szövettani eredményeit dolgoztuk fel (67). A mintavételeket követően a mintákat rutin hisztológiai (HE és PAS festéssel) és immun-hisztokémiai módszerekkel értékeltük, a carcionembionális antigen (CEA), a mib-1 és a p53 fehérjéket vizsgáltuk. A vizsgálat döntően gyulladással, metaplasticus és prae-malignus elváltozásokat (metaplasia, dysplasia) igazolt. Ezen megfigyelések a betegek rendszeres, évente vagy kétfévente történő endoscopos és szükség szerint szövettani vizsgálatait indokolják, melyeket a nyomkövetési protokollunkba beillesztettünk.

A muc gének termékei, a mucinok (MUC), a sejtek differenciálódásának jellemző fehérjéi (markerei). Napjainkban több mint 20féle mucin fehérje és az ezeket kódoló muc gén ismert. A legtöbb nyálkahártyának jól meghatározott ún. mucin mintázata (pattern) létezik. A húgyhólyag fő mucinja a MUC 1, a vékony- és vastagbélben általában MUC 2 fehérje észlelhető, de kis mértékben a MUC 1 is megtalálható a nyálkahártyáján. A gyomorban döntően MUC 1 és MUC 5a található (68). Ha az adott nyálkahártyán malignus elváltozás lép fel, a nyálkahártya mucin mintázata megváltozhat. Ezt a jelenséget először a colon karcinómája esetén írták le (69). A mucinok exspressziójának megváltozása a tumorképződés folyamatában igen korán végbemegy, a makroszkóposan észlelhető elváltozásokat akár meg is előzheti (70).

A fentiek miatt fontos célkitűzésünk a béllel és/vagy gyomor-szegmentummal végzett húgyhólyag-megnagyobbítást és -pótlást követően kialakuló hisztológiai és submikroszkopikus elváltozások klinikai és állatkísérletes vizsgálata volt.

3. Betegekben és állatkísérletesen is vizsgáltuk a sikertelen húgyhólyag-megnagyobbítás kórismézésének és kezelésének lehetőségeit.
4. A vizeletinkontinencia veleszületett és szerzett formái is hatásosan kezelhetők gyermekkorban. Napjainkban éppen ezért került a figyelem előterébe a betegek hosszú távú életminőségének kérdése. A WHO definíciója szerint az életminőséget egészség, szomatikus indikátorok alkotják, a pszichés és fizikai jólét összetevőiből

állnak (HRQoL – Health-Reality Quality of Life), kérdőívvel vizsgálhatók. A gyermekkori vizeletinkontinenciára alkalmazott, a HRQoL-t érintő, az egészséget mutató életminőséget vizsgáló kérdőívvel azonban csak elvétve találkozunk az irodalomban. Javarást inkább csak az egyes betegségeket érintő kérdőívek léteznek, például a gerincevelői sérülést követő gyermekre is adaptálható HRQoL-kérdőív (71). Vizsgálatainkat megelőzően a hólyagmagnagyobbító és -pótló műtéten átesett betegek életminőségi kérdőívére felállított, validált kérdőívet nem találtunk.

Ezért a gyermek- és serdülőkorban végzett húgyhólyag-magnagyobbítást és -pótlást követően – vizsgálva a betegek életminőségét – kezelés-specifikus életminőségi kérdőívet kívántunk létrehozni és validálni.

5. A mikrobiommal, mikrobiótával kapcsolatos kutatások szintén az elmúlt években kerültek a figyelem középpontjába. Ismertté vált, hogy az emberi test egy szimbionta és patogén mikroorganizmusok által alkotott ökológiai rendszer. A mikrobiom olyan mikrobák (mikrobioták) összessége, amely az emberi testben, bennünk vagy rajtunk, élnek. Ezek a mikroorganizmusok részben táplálnak, védenek, de időnként károsan is hathatnak szervezetünkre. Az emberi mikrobiomba minden olyan baktérium, vírus vagy gomba is beletartozik, amelyek az emberi szervezet integritását biztosítják, nélkülözhetetlen anyagokat állíthatnak elő az emberi test számára, illetve megakadályozhatják bizonyos káros, betegséget hordozó mikroorganizmusok tartós megtelepedését a szervezetben. Érthető, hogy ezen összetett ökológiai rendszer megváltozása bizonyos, az immunrendszerrel is szorosan összefüggő kórképek kialakulásához vezethet (72). A húgyhólyag-magnagyobbító és -pótló műtétet követően a vizeletelvezető rendszerben teljes értékű, életképes bél- vagy gyomorszövet kerül, melynek a saját mikrobiom rendszere megváltozhat. A műtétet követően fellépő szövödmények; a kőképződés és malignitás kialakulásában a mikrobiom megváltozása is szerepet játszhat.

Ezért a gyermekkorban történt húgyhólyag-magnagyobbítást követően a mikrobióta vizsgálatát is célul tűztük ki.

IV. A GYERMEKKORI HÚGYHÓLYAG-MEGNAGYOBBÍTÁS ÉS -PÓTLÁS SIKERESSÉGE ÉS SZÖVŐDMÉNYEI

Célkritizés

A gyermekkorban történő húgyhólyag-megnagyobbítás és -pótlás sikerességének és szövődményeinek prospektív klinikai vizsgálata.

Módszerek

A Pécsi Gyermekgyógyászati Klinika Sebészeti Osztályán 1987 és 2018 között 105 betegben történt húgyhólyag-megnagyobbítás (94/105) vagy -pótlás (11/105). A húgyhólyag pótlása 18 esetben gyomorral, 30 esetben vastag-, 46 esetben vékonybéllel történt; a húgyhólyag pótlására 8 betegben csak vastag-, 3 betegben pedig csak vékonybél-szegmentumot használtunk. A fenti műtétek sikertelensége miatt négy betegben ismételt hólyagmagnagyobbítás (re-augmentatio) történt. Munkacsoportunk több tanulmányban (1987-2000) retrospektíven (66) és (2000-től) prospektíven vizsgálta a fenti műtétek sebészi eredményeit, szövődményeit. A leggyakoribb sebészi szövődményt, a kóképződést külön tanulmányban is vizsgáltuk.

A fejezetben a betegek műtéteket követő sebészi szövődmények prospektív nyomonkövetésének eredményeit és a műtétek utáni kóképződés vizsgálatait kívánom részletezni.

Nyolevanhat betegben történő hólyagmagnagyobbítást és 6 betegben történő húgyhólyag-pótlást követően történő prospektív vizsgálat során a betegek átlagos életkora a műtétkor 12,5 (4,3-20,9) év volt, az átlagos nyomonkövetési idő 8,6 (1-20) évnél adódott. A vizsgálatban a húgyhólyag magnagyobbítása vékonybéllel 32, vastagbéllel 30, gyomorral 18 betegben történt. A húgyhólyag pótlására vastagbél-szegmentumot használtunk mind a 6 hólyagpótlott betegben.

A műtéteket követően minden beteg intermittáló önkatéterezést végez, 35%-ban az eredeti urethran keresztül. A betegek másik 2/3-ában (65%) ún. kontinens katéterezhető hasfali stomán keresztül történik a CIC. A hasfali katéterezhető stoma kialakítása 46 esetben appendix felhasználásával, 4 esetben vékonybél felhasználásával (Monti fistula), míg 6 esetben az eredeti ureter felhasználásával készült. A 86 betegből 14 esetben hólyagnyak-lezárásra kényszerültünk. Öt betegnél a húgyhólyag-magnagyobbító műtéttel egyidejűleg, míg 9 betegnél, egy újabb műtét során került a hólyagnyak lezárásra.

Eredmények

A fenti beavatkozásokat követően 56/86 betegben (65%) 105 szövődményt észleltünk. Az 56 betegből 25-ben kettő vagy több szövődmény is jelentkezett. Összesen 81 beteg igényelt valamilyen további, összesen 91 sebészi beavatkozást. Tizenhét betegben egy, 7 betegben kettő, 14 betegben három vagy több sebészi beavatkozás történt a húgyhólyag-megnagyobbítást vagy –pótlást követően.

Kőképződés

A műtéttel összefüggésbe hozható, leggyakrabban előforduló szövődményt, a kőképződést, a gyomorral vagy bélel megnagyobbított, és/vagy -pótlott húgyhólyagokban 20/86 betegben észleltünk (23%). Tizenkilenc augmentált betegből, tizenhatban vastagbélel, kettőben vékonybélel, míg egyben gyomor-szegmentummal történt a húgyhólyag megnagyobbítása. További egy betegben, a húgyhólyag vastagbélel történő pótlását követően észleltünk kövességet. A kövek a műtétet követően átlagosan 3,9 évvel (5 hónap – 13 év) jelentek meg. Hét betegben 2 alkalommal, egy betegben 3 alkalommal, további három betegben, háromnál több alkalommal észleltünk kövességet a megnagyobbított húgyhólyagban. Összességében 34 beavatkozás történt a kőképződés miatt. Statisztikailag igazolást nyert, hogy azon betegek, akik a hólyagjukat rendszeresen öblítik, illetve a katéterezést „alulról”, az eredeti húgycsővön keresztül végzik, kevésbé hajlamosak a kőképződésre. A visszatérő húgyúti infekciók és a kőképződés között nem találtunk statisztikailag szignifikáns összefüggést. Gyomorral végzett húgyhólyag-megnagyobbítás esetén a kőképződés előfordulási esélye jóval kisebb, mint vastagbélel, illetve vékonybélel történő húgyhólyag-megnagyobbítást követően. A kőanalízisek alapján minden kőalkotóban struvit is szerepelt, Ca-oxalát és Ca-foszfát csak kisebb arányban volt kimutatható.

A hasfali (katéterezhető) sztóma szövődményei

A húgyhólyag-megnagyobbítással egyidejűleg 48 betegben katéterezhető, kontinens hasfali sztóma kialakítása is történt, 40 esetben appendixból, 2 esetben vékonybélel (Monti fistula), 6 esetben ureter felhasználásával. A műtétet követően 6 betegben a megjelenő HDS miatt, az addig eredeti húgycsővön keresztül katéterező gyermeknél később hasfali sztóma kialakítás történt. A betegeink közel 2/3-a (65%), kontinens katéterezhető hasfali sztómán át végez CIC-t. A hasfali járaton át történő katéterezési nehézség, a sztóma kialakítása után átlagosan 6,6 évvel (1 hónap -16 év) jelent meg. A szövődmények – a katéterezhető járat szűkülete (4 beteg), a járaton át történő vizeletcsorgás (inkontinencia) (4 beteg), nehéz katéterezés a sztóma járat bőrszintű beesése (4 beteg) vagy előesése, azaz prolapsusa (6 beteg), illetve vérzés (2 beteg) – miatt összesen 20 beteg, 22 alkalommal igényelt sztóma-revizíót.

Bélelzáródás

A műtétet követően 8 betegben (9%) alakult ki bélelzáródás (ileus), mely miatt 11 alkalommal történt sebészi beavatkozás. A bélelzáródás a műtétet követő 6. nap és 7 év között jelentkezett (a betegek felében a műtétet követő első hónapban). A re-operáció során leggyakrabban bélösszenövéseket, adhaesiokat észlelünk, melyek oldásra kerültek.

A vizelet rezervoár perforációja

A húgyhólyag-megnagyobbítást követően összesen 5 betegben észleltük a rezervoár perforációját, a hasüreg felé történő vizeletszivárgást. Nagyon korai és nagyon késői időszak (2 nappal, illetve 11 évvel a beavatkozásokat követően) egyaránt előfordult. Két esetben kényszerültünk urin-peritonitis miatt műtétre. A többi esetben a rezervoár tartós, katéteres drainage-a és a konzervatív kezelés (széles spektrumú antibiotikumok) mellett a perforáció gyógyult.

A vesico-ureteralis reflux fennállása a húgyhólyag-megnagyobbítással egyidejűleg történt neoimplantatit követően

A húgyhólyag-megnagyobbítás vagy –pótlás elvégzésekor 33 betegnél állt fenn VUR. A fenti műtéttel egyidejűleg 19/33 betegnél egyidejűleg ureter neoimplantatio is történt. A nyomokövetés során 5 betegnél a továbbra is fennálló VUR-t suburetericus Teflon-vagy Deflux-injektálással kezeltük. A neoimplantatit követően 7/33 esetben a neoimplantatio után szűkület kialakulását láttuk, mely egy esetben ismételt beavatkozást, re-neoimplantatit igényelt. A szövödmény részletesebb tanulmányozását a *VI. fejezetben ismertetem.*

A hólyagnyak-lezárást követő szövödmények

A húgyhólyag-megnagyobbításon átesett 86 betegből 14-ben húgyhólyagnyak lezárás történt, 5 betegnél a műtéttel egyidejűleg, 9 betegnél második lépcsőben. A húgyhólyagnyak-lezárását követően 2 betegnél további vizelet elcsepegés, fistula kialakulása, 4 betegnél következményes orchido-epididymitis klinikai képe alakult ki. A diagnosztikus nehézség miatt (herecsavarodás gyanúja) 4-ből egy esetben sebészi feltárássra is kényszerültünk.

Haematuria-dysuria szindróma (HDS)

A gyomorral történő húgyhólyag-megnagyobbítást követően 4/18 betegben észleltünk HDS-t. Két betegben a tünetek H₂-blokkoló adása mellett megszűntek, míg a másik két betegben a hólyagnyak lezárás és a kontinens hasfali sztóma kialakítása oldotta meg a panaszokat.

Csökkent húgyhólyag-kapacitás/-tágulékonyság miatt történő ismételt húgyhólyag-megnagyobbítás (re-augmentatio) szükségessége

Három betegben a húgyhólyag-megnagyobbítást követően ismételten csökkent húgyhólyag-kapacitást és megnövekedett hólyagnyomást (alacsony compliance-t) észleltünk. Két betegben ezt a jelenséget colocysto-plasticat, egy betegben gastro-cystoplasticat követően figyeltük meg. Három, négy és nyolc évvel a fenti műtéteket követően a húgyhólyag ismételt megnagyobbítására kényszerültünk. A sikertelen hólyagmegnagyobbítást követő diagnosztikai és kezelési lehetőségeket a *VI. fejezetben* kívánom bemutatni.

Pre-malignus szövettani elváltozások kialakulása

Nyomonkövetésünk során egy betegben észleltünk prae-malignus szövettani elváltozást (carcinoma in situ), mely miatt a húgyhólyagban levő növedék, polyp eltávolításra került. A műtéteket követő szövettani elváltozásokat az *V. fejezetben* ismertetem.

A vékonybél flóra túlnövekedése, a vékonybél colonizációja

E ritka szövődményt egy betegünkben, vastagbéllel történt hólyag-megnagyobbítás követően 8 évvel, profúz hasmenés klinikai tünetei mellett láttunk.

Egyéb sebészi komplikációk

Számos további sebészi szövődménnyel találkoztunk (hasfali sérv, arteria iliaca thrombosis, decubitus kialakulás, sebgyógyulási zavarok), amiket döntően konzervatívan kezeltünk.

Összefoglalás

Colocystoplasticat, illetve colonnal történő húgyhólyag-pótlást követően az irodalmi adatoknál szignifikánsan magasabb számban észleltünk sebészi szövődményeket. Ugyanakkor számottevően kevesebb sebészi szövődményt láttunk a vékonybél- és a gyomor-szegmentummal történő húgyhólyag-megnagyobbítást követően.

A leggyakoribb sebészi szövődmény a colocystoplasticat követően kialakuló hólyagkőképződés volt. Összesen a betegeink több mint 50%-ában alakult ki hólyagkövesség, ami némileg meghaladja az irodalomban közölt 33-44%-os előfordulást. Betegeink között sokkal nagyobb arányban jelentkeztek recidív kövek is, ugyancsak a vastagbéllel történő húgyhólyag-megnagyobbítás után.

A kőképződés szempontjából fontos tényező, hogy a beteg kontinens hasfali sztomán (mert a húgyhólyagnyak lezárásra került), vagy eredeti húgycsovén keresztül bocsátja le vizeletét. A hasfali járaton keresztül a vizelet rezervoárt szinte lehetetlen maradéktalanul kiüríteni, így a katéterezést követően gyakran marad vizelet a rezervoárban, a vizelet pangás pedig kedvezően hat a kőalkotók kicsapódására. A rendszeres húgyhólyagöblítés elmaradása is hozzájárulhat a hólyagkőképzéshez. Az irodalomban mind a mai napig egymásnak ellentmondó adatokat találunk a vizeletfertőzések és a húgyhólyagkövek kapcsolatáról a fenti műtéteket követően. A súlyos vizeletinfekciók kezelése is eltérő megítélés alá esik. Ha urea-bontó baktériumok telepsznek meg, az urea bontása során magasabb pH keletkezik a húgyhólyagban, ami kedvez a kőképződésnek.

A fenti műtéteket követő szignifikáns morbiditásnak számít, hogy a betegek 65%-ában valamilyen sebészi szövődmény alakult ki, valamint, hogy a műtéteket követően a betegek 43%-ában további sebészi beavatkozásra kényszerültünk. Ugyanakkor a vizelet biztonságos nyomáson történő tárolása és kiürítése („lekatéterezése”) a betegek 95%-ában a fenti műtéttel, vagy műtétekkel elérhető, azaz hosszútávon az addig a vizeletükre nézve inkontinens betegek „szárazzá” tehető (csak 4/86 betegben nem sikerült javítani a vizelet kontinenciát). További romlás, vagy a műtétekkel összefüggésbe hozható maradandó

károsodás a műtétek után nem volt észlelhető. A húgyhólyag-megnagyobbítás és -pótlás alkalmas arra, hogy a gyermekek, a serdülőkorúak vizelettárolását és -ürítését hosszútávon is megbízhatóan biztosítsa. Azonban a hosszútávon létrejövő szövődmények kockázata miatt a betegek egész életen át tartó gondozásra szorulnak.

V. A BÉLLEL ÉS/VAGY GYOMORRAL TÖRTÉNŐ HÚGYHÓLYAG-MEGNAGYOBBÍTÁST KÖVETŐEN FELLÉPŐ SZÖVETTANI ELVÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA

Célkitűzés

A bélel és/vagy gyomor-szegmentummal végzett húgyhólyag-megnagyobbítást és -pótlást követően kialakuló hisztológiai és sub-mikroszkopikus elváltozások klinikai és állatkísérletes vizsgálata.

Módszer

A Pécsi Gyermekklinika Sebészeti Osztályán 1987-től napjainkig 102 betegben történt húgyhólyag-megnagyobbító vagy pótló műtét. A betegek prospektív nyomonkövetése során a műtéteket követően a 4. évtől két évente, szűrő jellegű cystoscopiás vizsgálat és szövettani mintavétel történik a húgyhólyag-megnagyobbítására felhasznált gyomor- vagy bél-szegmentumból, az anastomosis-vonalból és az eredeti hólyagrészből. Hólyagpótlás esetében a mintákat a hólyagpótlásra használt vastagbélből vesszük.

Az endoszkópos vizsgálat, bár minimálisan invazív, a betegek számára mégis megterhelő. Ezért a humán kutatással párhuzamosan, olyan egyre kisebb méretű, akár molekuláris kísérletekre is alkalmas állatkísérletes modellek kialakításán dolgoztunk, ami hozzásegíthet minket a tumorok kialakulásának jobb megértéséhez és a kevésbé invazív, szűrő jellegű vizsgálatok kifejlesztéséhez.

A.) Humán vizsgálat

A prospektíven nyomonkövetett 54 betegben a MUC 1 és a MUC 2 glikoproteinek nyálkahártyán történő expressziójának változásait vizsgáltuk. Huszonkét vastagbéllel, 17 vékonybéllel és 8 gyomor-szegmentummal történő hólyagmagnagyobbításon átesett betegnél történtek vizsgálatok. További 7 betegben vastagbéllel történt a húgyhólyag pótlása. A MUC 1 és MUC 2 glikoproteinek expressziójának kvalitatív vizsgálatához kettős immunfestést használtunk. A megfestett mintákat fluoreszcens mikroszkópia során zöld (MUC 1), piros (MUC 2) és kék (sejtmagok) fényel világítottuk át. A megfestett mintákról készült képeket CCD-kamerával nyertük. A mikroszkóphoz csatlakoztatott szoftver segítségével a meghatározott reprezentatív területeken a MUC 1 és a MUC 2 jelintenzitását a sejtmagok jelintenzitásával normalizáltuk. A MUC 2 / MUC 1 arányt is külön meghatároztuk.

A neoplasziás mintákon, illetve ahol szignifikáns változás volt észlelhető a MUC 1 és MUC 2 tekintetében további vizsgálatokat végeztünk, összesen 14 beteg mintája került ebbe a csoportba. Laser capture (LC) microdiszsekcio segítségével a nyálkahártyát szeparáltuk, majd az így kapott sejteket összegyűjtöttük és RNS-t izoláltunk belőlük. Real-time PCR módszerrel a MUC 1 és MUC 2 gének amplifikációját mértük.

Az adatokat statisztikus segítségével analizáltuk, az ANOVA-tesztet és a legkisebb négyzetek módszerét alkalmaztuk.

B.) Állatkísérletek

Az állatkísérletek a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar Sebészeti és Oktató Kutatóintézetében, az Egyetemi Etikai Bizottság előzetes engedélyeivel történtek.

A szövettani vizsgálatokat nyulakban *B/1.*, kutyákban *B/2.*, valamint patkányokban *B/3.* végeztük.

B/1.

Tizenhárom nyúlban gastrocystoplasticat követően 3, 6 és 12 hónappal történtek szövettani vizsgálatok. A mintákat rutin hisztológiai módszerekkel (HE és PAS-festés) értékeltük, valamint a CEA és p53 fehérjék expressziós mintázatát is vizsgáltuk.

B/2.

Tizenkét fiatal nőtény beagle kutyában húgyhólyag-megnagyobbítást követően végeztünk szövettani vizsgálatokat. Két-két állatban csak gyomorral vagy csak vastagbéllel, 8 kutyában gyomorral és vastagbéllel egyszerre és egyidejűleg történő húgyhólyag-megnagyobbítást követően. A műtétkor, majd a műtétek elvégzése után 4-8 hónappal és a nyomonkövetési idő végén 12 hónappal történtek mintavételek, majd rutin szövettani vizsgálatok (HE, PAS festés) és a PCNA fehérje expressziós mintázat vizsgálat történt. Ugyanezen állatokban a humán anyagban részletezett módon a MUC 1, MUC 2 fehérjék kvantitatív (kettős immunfestés) és kvalitatív (rt-PCR) expresszióját is vizsgáltuk.

B/3.

Negyvenöt fiatal (3 és 6 hónapos) hím, Wistar patkányban történtek műtétek (30 ileocystoplastica és 15 álműtét). A patkányokat 12, 18 és 24 hónapig követtük nyomon. A nyomonkövetési idő végén az augmentált hólyag-preparátumokat HE festett metszeteken vizsgáltuk.

Eredmények

A.) Humán vizsgálat

Egy betegben in situ adenocarcinómát észleltünk, 11 évvel a vastagbéllel történt húgyhólyag-megnagyobbítás után. Az anastomosis vonalban, polyp formájában felismert elváltozást in toto eltávolítottuk. Egy esetben a vastagbél-szegmentumban, egy esetben az anastomosis-vonalban, egy esetben pedig az eredeti hólyagrészben metaplasias elváltozásokat találtunk 8, 10 és 14 évvel a colocystoplasticat követően. A MUC 1 és MUC 2 glikoproteinek expressziós mintázatában nem volt szignifikáns változás sem gyomorral, sem vékonybéllel történő hólyagmegnagyobbítás, sem pedig a vastagbéllel történő hólyagpótlás után. Colocystoplasticát követően a colon nyálkahártyáján a MUC 1 expressziós szintje

idővel szignifikánsan nőtt, a MUC 2 pedig ezzel párhuzamosan csökkent. Az in situ adenocarcinoma mintában ezzel megegyezően magasabb MUC 1 és alacsonyabb MUC 2 expressziót volt igazolható.

B.) Állatkísérletek

B/1. Gyomorral történt hólyagmagnagyobbítás nyulakban

Az eredeti hólyagrészben 3 hónappal a műtétet követően polypokat, mucosalis oedemat, submucosalis fibrosist észleltünk, 3 állatban laphámsejtes metaplasia képét figyeltük meg. Hat és tizenkét hónappal a műtétet követően a szövettani eredmények már érdemi változást nem mutattak. Négy nyúlban parietalis sejt-hyperplasiát észleltünk a fennálló catarrhalis gastritis képe mellett. Gyomornyálkahártya atrophiat 4 állatban, colon típusú metaplasiat 2 állat gyomorszegmentumában figyeltünk meg. Dysplasiara, malignitásra utaló jelet a 12 hónapos nyomónkövetés során nem találtunk. A CEA, mib-1 és p53 festések normális mintázatot mutattak a 12 hónap nyomónkövetési idő alatt.

B/2. Gyomorral és vastagbéllel egyidejűleg magnagyobbított húgyhólyag kutyákban

Tizenkét hónappal a beavatkozást követően a csak gyomorral történt húgyhólyag-magnagyobbítás után inflammatio jeleket, egy esetben dysplasia jeleit figyeltük meg. A csak vastagbéllel magnagyobbított hólyagú kutyákban döntően gyulladáso jeleket, egy kutyában dyplasticus jeleket észleltünk. Gyomorral és vastagbéllel történő egyidejű húgyhólyag-magnagyobbítást követően döntően gyulladáso jeleket, 3 kutyában dysplasia jeleit, 1 esetben metaplasia jeleit láttuk, míg 1 kutyában in situ carcinoma volt látható a húgyhólyag-magnagyobbításra felhasznált gyomor-szegmentumban.

Ugyanezen állatok MUC 1 és MUC 2 fehérje expressziójának vizsgálata során a vastagbélminták MUC 1 expressziójában szignifikáns csökkenést láttunk, mind a csak vastagbéllel, mind pedig a vastagbéllel és gyomorral magnagyobbított húgyhólyagú állatokban. A bélminták MUC 2 expressziójában szignifikáns változást nem észleltünk.

A csak gyomorral történő húgyhólyag-magnagyobbítás után és a kompozit hólyagképzésen átesett állatok gyomorrészében a MUC 2 expressziója szignifikánsan csökkent, ugyanakkor a MUC 1 expressziója gastrocystoplasticat követően nem mutatott számottevő eltérést.

B/3. A patkányokban végzett kísérletek

Az ileocystoplastican átesett patkányok 60%-a (18/30) élte túl a tervezett nyomónkövetési időt. A patkányok elhullásának okai többek között az ényél elégtelensége, a húgycső elzáródása, mechanikus bélelzáródás és anastomosis-elégtelenség miatti hasúri fertőzés és a következményes sepszis voltak.

Tizenkét hónappal a műtét után 1 patkányban laphám metaplasiat észleltünk. Huszonnégy hónappal a vékonybéllel történt hólyagmagnagyobbítást követően

1 állatban polyposus elváltozást, 2 állatban bélnyálkahártya hypertrophiát figyeltünk meg, melyek szövettanilag hyperplasiás urotheliumnak és urothelialis carcinomának bizonyultak. Általános megfigyelés volt, hogy az idővel arányosan az ileum nyálkahártyáját egyre nagyobb mértékben váltotta fel az urothelium.

Összefoglalás

A humán vizsgálatokban a húgyhólyag-megnagyobbítást és –pótlást követően végzett prospektív nyomonkövetés szövettani eredményei alapján malignus, prae-malignus elváltozások megjelenése a műtétet követően 10 éven belül nem valószínű. Ugyanakkor az ezt követően megjelenő, döntően gyulladással, metaplastikus és prae-malignus elváltozások (dysplasia, in situ carcinoma) a betegek rendszeres, évente vagy kétfévente történő endoszkopos és szükség szerint szövettani vizsgálatait helyezi előtérbe. A betegek hosszútávú nyomonkövetése ajánlott, mely vizsgálatok során pl. a MUC 1 és MUC 2 fehérjék expressio változásainak nyomonkövetésével a prae-malignus és malignus elváltozások korábban felismerhetők lehetnek, főleg colocytoplastikát követően. A szövettani vizsgálatok, betegellátásra is kiható jelentőségét jelzi, hogy részben saját eredményeink alapján született az európai gyermekurologiai ajánlás 2008-ban a műtétet követő szövődmények nyomonkövetésére, valamint eredményeinket angol nyelvű urológiai tankönyvekben is idézik.

A humán vizsgálataink szövettani megfigyeléseit az állatkísérleteink is részben alátámasztották; a műtétet követően döntően gyulladással jelek figyelhetők meg, melyek később pre-malignus, malignus elváltozásokká alakulhatnak.

A gyomorral és vastagbéllel egyidejűleg történő húgyhólyag-megnagyobbítás nem csökkenti a prae-malignus elváltozások időbeni és számbeli megjelenését (ezen vizsgálatainkat molekuláris módszerekkel nem tudtuk alátámasztani).

Patkányokban ileocytoplastikát követően a vékonybél hám urothelialis transzformációjának mintázata alátámasztja az emberben is a szövettani elváltozások okai közé sorolt konstans vizelet jelenlét, illetve a közvetlen urothelium kapcsolat transzformáló hatását. Ez a morfológiai megfigyeléseken alapuló hipotézis azonban még további vizsgálatokat igényel.

VI. A SIKERTELEN HÚGYHÓLYAG-MEGNAGYOBBÍTÁS KÓRISMÉZÉSE ÉS KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI GYERMEKKORBAN

Célkitűzés

A sikertelen húgyhólyag-megnagyobbítás kórismézésének és kezelési lehetőségeinek klinikai és állatkísérletes vizsgálata.

Módszerek

A.) Klinikai vizsgálatok

A/1. A vesico-ureteralis reflux perzisztálása hólyag-augmentációval egyidőben történt ureter neoimplantatiót követően

1987 és 2004 között a hólyag-augmentációk kapcsán 26 betegben 33 ureter neoimplantatio történt a hólyagmagnagyobbító műtéttel egyidejűleg.

Az 1. csoportban 10 (6 meningomyelocele, 4 nem neuropathias) beteget hólyagürülési zavar miatt kezeltünk augmentációval és a műtéttel egyidejűleg a betegek összesen 16 ureterét is neoimplantáltuk. A betegek átlag életkora a műtétkor 11,6 (7-17) év volt. Öt betegben vastagbéllel, három betegben gyomorral, kettő betegben vékonybéllel történt a húgyhólyag megnagyobbítása. Az 1. csoport betegének átlagos nyomonkövetési ideje 5 (1-13) év volt.

A 2. csoportban a betegeknél ugyan a VUR fennállt, de ureter neoimplantatio a húgyhólyag-megnagyobbítással egyidejűleg nem történt, ez 16 beteg 17 ureterét jelenti. Ebben a csoportban 8 meningomyelocele és 8 nem neuropathias hólyagürülési zavar miatt történt húgyhólyag-megnagyobbító műtét. Az augmentációkor a betegek átlag életkor 10,9 (4-17) év volt. Hét betegben vastagbéllel, 6 betegben gyomorral, 3 betegben vékonybéllel történt a húgyhólyag augmentációja. A nyomonkövetési idő ebben a betegcsoportban 6,2 (1-13) év volt.

A/2. Saját betegeinkben és külföldi centrummal (Isztambul, Törökország) közösen, nagy beteganyagon történt klinikai vizsgálat a sikertelen hólyagmagnagyobbítást követő ismételt augmentatio (re-augmentatio) szükségességéről

1987 és 2004 között 136 hólyagmagnagyobbításon átesett beteg adatait tanulmányoztuk. A 136 betegből 2 esetben colocystoplasticat, 3 esetben gastrocystoplasticat követően vált szükségessé az ismételt hólyagmagnagyobbítás. A fenti betegből négyben (két colocystoplasticat és két gastrocystoplasticat követően), vékonybéllel történt a húgyhólyag ismételt megnagyobbítása, egy betegben pedig gastrocystoplasticat követően sigmabéllel történt re-augmentatio. A 136 betegből azokban, akikben primeren az első műtét során ileocystoplastica történt, nem került sor ismételt hólyagmagnagyobbító műtétre. A betegek nyomonkövetése során

végzett urodinamiás vizsgálat szolgáltatott minden esetben diagnózist és indikációt a re-augmentatio elvégzéséhez.

B.) Állatkísérlet

Ezen állatkísérlet is a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Sebészeti Oktató és Kutató Intézetében, az Egyetemi Etikai Bizottság engedélyével történtek.

A műtétek 12 növekedésben lévő, hathónapos, átlagosan 10 kg-os, nőtény beagle kutyákban történtek. Az állatokat három csoportra osztottuk:

A csoport – két kutyában csak gyomorral történt a húgyhólyag augmentáció (gastrocystoplastica); *B csoport* – két kutyában a húgyhólyag megnagyobbítás kirekesztett, antimezenterialis oldalán felhasított (detuburalizált) vastagbél szegmentummal történt (colocystoplastica); *C csoport* – nyolc állatban gyomorral és béllal egy ülésben történt a hólyagplasztika (kompozit hólyag). Az *A* és *B csoport* állatai kontrollként szolgáltak.

A húgyhólyag megnagyobbító műtétek előtt az állatok 24 órán át nem kaptak táplálékot, folyadékot korlátlanul fogyaszthattak. A műtéteket megelőzően a kutyák parenterális (i.m.) testsúlyra számított antibiotikumot (2,5 mg/ttkg gentamycin és 2 gramm penicillin) kaptak. A gyomorral és kompozit hólyaggal történő plasztika esetén H₂-receptor blokkolót (150 mg ranitidin) is adtunk. A műtétek thiopental indukciót követően intratracheális narkózisban (halothan, N₂O) történtek. A narkózis bevezetése után per urethram 10 Ch-es Foley katéter behelyezése történt a hólyagba az anasztomózis védelmére.

A csoport (gastrocystoplastica): a műtéteket hosszú median laparotomiából végeztük. A gyomor corpusából egy kb. 7 x 7 cm-es megközelítőleg egyenlő oldalú háromszöget vágunk ki, mely vérellátását az a. gastroepiploica sinistra biztosította. A gyomor folytonosságát kétrétegű varratsorral állítottuk helyre. Az érnyeles gyomorlebensyt intraperitonealisan vittük le az eredeti húgyhólyaghoz. A hólyag craniális felét rezekáltuk, majd a gyomor-szegmentumot egyrétegű, tova futó varratsorral varrtuk a visszamaradó caudális hólyagrészhez.

B csoport (colocystoplastica): a műtéteket alsó median laparotomiából végeztük. A colon descendesből egy kb. 10-12 cm hosszú szakaszt izoláltunk az érrellátásának megtartásával. A vastagbél folytonosságát vég-a-véghez anasztomózissal állítottuk helyre. Az izolált érnyeles vastagbél-szegmentumot az anti-mesocolikus oldalán hosszanti irányban felhasítottuk, majd az így keletkezett téglalap alakú vastagbél szakaszt U alakban, „sapka-szerűen” összevarrtuk (detubularisatio) és azt a visszamaradó eredeti (1/2) hólyagrészhez egyrétegű, tova futó varratsorral varrtuk hozzá.

C csoport (kompozit hólyagképzés): a műtéteket hosszú median laparotomiából végeztük. A gyomorból az A csoportban, a vastagbélből a B csoportban részletezett technikával izoláltunk gyomor- illetve vastagbél

szegmentumokat. A húgyhólyag kraniális felét reszekáltuk, majd a kirekesztett gyomor- és vastagbél-szegmentumokat egy rétegben az eredeti fél hólyagrészhez és egymáshoz anasztomizáltuk. Így olyan vizeletrezervoárt kaptunk mely egynegyedét gyomor, egynegyedét vastagbél, felét az eredeti hólyag maradéka alkotta.

Eredmények

A.) Klinikai vizsgálatok

A/1. A vesico-ureteralis reflux perzisztálása hólyag-augmentációval egyidőben történt ureter neoinplantatiót követően

Az 1. csoportban 9 beteg 14 ureterét neoinplantáltuk, míg 1 betegben kétoldali suburetericus Teflon-injektálás történt antireflux beavatkozásként. Tizenhárom ureterben a műtéteket megelőzően III-V. (magas) fokozatú refluxot, míg 3 ureterben II. (alacsony) fokozatú refluxot észleltünk. Minden betegnél a vesico-ureteralis reflux eltűnését észleltük, átlagosan 11 (3-72) hónappal a műtéteket követően. Nem észleltünk korrelációt a reflux megszűnése és annak fokozata között. Összesen 2 betegben észleltünk 3 évvel a húgyhólyag-megnagyobbító műtétet és a re-implantatiót követően recurraló refluxot, mely refluxok további 2 év nyomonkövetés és oxybutynin kezelés mellett eltűntek.

A 2. csoport 16 betegében a 17 VUR közül 8 ureterben III-V. (magas) fokozatú, 9 ureterben pedig II. (alacsony) fokozatú refluxot észleltünk. Mind a 14 hólyag-megnagyobbító műtéten átesett betegben a reflux átlagosan 13,6 (3-108) hónappal a fenti műtétek után, mindenfajta további antireflux beavatkozás (ureter neoinplantatio vagy suburetericus injektáló kezelés) nélkül eltűnt. Ebben a betegcsoportban sem észleltünk korrelációt a reflux eltűnése és súlyossági fokozata között.

Mindkét betegcsoport nyomonkövetése során a cystographias vizsgálatok mellett a rendszeres urodinamiás vizsgálatok szolgáltatott információt a reflux kezeléséhez, illetve az anticholinerg kezelés szükségességéről.

A hólyagmegnagyobbító műtéteket követő rezervoár kapacitást és tágulékonytságot az egyidejűleg meglévő vesico-ureteralis reflux egyik csoportban sem befolyásolta, függetlenül a húgyhólyag-megnagyobbításhoz választott szegmentum típusától. Urodinamikailag a két csoport között csak az ileocystoplasticat követő maximális hólyagkapacitások között volt különbség.

A/2. Saját betegeinkben és külföldi centrummal (Isztambul, Törökország) közösen, nagy beteganyagon történt klinikai vizsgálat a sikertelen hólyagmegnagyobbítást követő ismételt augmentatio (re-augmentatio) szükségességéről

A re-augmentációra került 5 betegből kettőben megfelelő hosszúságú vastagbél került detubularizálásra a primér húgyhólyag-megnagyobbító műtét kapcsán és mindhárom gastrocystoplastica is hagyományos módon történt.

A primér augmentatio és a re-augmentatio között eltelt idő átlagosan 4,2 (2-7) év volt. Mind az 5 beteg tiszta intermittáló önkatéterezéssel bocsátotta le rezervoárját. A betegek átlagos nyomkövetési ideje 6,8 (2-10) év volt. A betegekben a primer augmentatit követően az inkontinencia 0,5-2 évvel jelent meg. A vizelet elcsepegés a katéterezéseket követően 1-1,5 órával jelentkezett. Mind az 5 betegben urodinámia igazolta a csökkent rezervoár-kapacitást és/vagy -tágulékonytságot. Minden betegben az urodinámia során bélkontrakciók voltak mérhetőek.

A tünetek észlelésekor bevezetett anticholinerg kezelés egyik esetben sem javított a kontinencián, annak ellenére sem, hogy az orális anticholinerg kezelés mellett két beteg rezervoárjában helyi, lokális anticholinerg kezelést is alkalmaztunk (a rezervoárba adott, lokálisan ható oxybutininnal).

Mindkét vastagbéllel megnagyobbított húgyhólyag esetén szignifikáns bakteriuriát láttunk, a gastrocystoplastican átesett betegekben azonban ez nem volt következetes.

Egyéb metabolikus és szövettani eltérést, kőképződést, HDS-t, perforációt, Helicobakter pylori fertőzést a re-augmentatióra szoruló öt betegben nem észleltünk.

A re-augmentatit követően – mely a két primér colocystoplastica esetén ileummal, 3 primér gastrocystoplasticat után két betegben ileummal, egyben pedig colonnal történt – a betegek kontinenssé váltak. Az urodinámiai paramétereik a további nyomkövetési idő alatt javultak. A re-augmentatio során használt bélszakasz eredete (ileum vagy colon) szignifikánsan nem befolyásolta az urodinámiai paramétereket.

B.) Állatkísérlet

Mind a tizenkét kutya a nyomkövetési idő végéig túlélte. A nyomkövetési idő alatt a következő szövödményeket figyeltük meg: *A csoport* – a gyomorral történt húgyhólyag-megnagyobbítást követően makroszkópos haematuria jelentkezett 1 állatban a műtétet követő 5. hónap végéig; *B csoport* – vastagbéllel történt hólyagmegnagyobbítás után szövödményt nem észleltünk, *C csoport* – kompozit hólyagképzést követően 1 állatban láttunk haematuriát a műtétet követő 3. hónap végéig.

Megbeszélés

Az urodinámia segítségével megállapíthatók az inkontinencia okai, fontos adatokat kapunk a terápia megválasztásához, nyomon követhető a konzervatív kezelés eredménye is. Az urodinámiai vizsgálat adhat indikációt a húgyhólyag-augmentáció elvégzéséhez, illetve az elégtelen terápiai hatás esetén ezzel a módszerrel tisztázható a kudarc oka és az urodinámiai leletek birtokában dönthetünk további műtét (re-augmentatio) szükségességéről, azaz meghatározhatjuk a további kezelés irányát. A húgyhólyag-megnagyobbítás idejében fennálló VUR esetén, a húgyhólyag-megnagyobbítást követően önmagában a műtét

elvégzésétől remélhető, hogy az alacsony, de akár a magas (III.-V.) fokozatú VUR is eltűnhet. Amennyiben a VUR perzisztál, ennek oka a műtét elvégzése ellenére fennálló magas intravesicalis nyomás, mely vizeletfertőzéssel szövődhet. Ennek kezelésére az antibiotikus és az anticholinerg terápia önmagában elégséges lehet. A VUR eltűnését a húgyhólyag-megnagyobbításra felhasznált gyomor vagy bél típusa nem befolyásolja, ugyanakkor az ileummal történő hólyagmegnagyobbítást követően az urodinamiás mérési eredmények jóval kedvezőbbek.

Az urodinamiás mérések során a húgyhólyag-megnagyobbítás ellenére csökkenő kapacitást és/vagy túgulékonytságot észlelhetünk a klinikai tünetek romlásával párhuzamosan, ami a hólyag-megnagyobbítás sikertelenségére utal. A húgyhólyag-megnagyobbításra felhasznált gastrointestinalis szegmentum zsugorodhat, a vérellátása károsodhat. Ez önmagában előidézheti a vizelet rezervoár kapacitásának csökkenését. Az ezzel egyidejűleg bevezetett konzervatív kezelés, anticholinerg szerek szisztémás vagy akár lokális adása a kapacitást átmenetileg javíthatja. A detubularizáció ellenére mind a vastagbéllel, mind a gyomor-szegmentummal történő húgyhólyag-megnagyobbítást követően mérhető bélkontrakciókat láthatunk a vizelet rezervoárokban. Amennyiben ezek az úgynevezett „mass-kontrakciók” kifejezettek és a rezervoár nyomását kritikus mértékben emelik, ez oka lehet a klinikai kép romlásának, a vizelet elcsepegésnek. E magas amplitúdójú kontrakciók oka ismeretlen.

A re-augmentatio effektív kezelési lehetőség olyan esetekben, amikor a primer húgyhólyag-megnagyobbítással nem sikerült megfelelő kapacitást és/vagy túgulékonytságot elérni. Re-augmentatio esetén, függetlenül a primer műtét során használt tápcsatorna szakasz minőségétől, ileum-szegmentum használata ajánlott. A re-augmentatit követően béllal (ileum és/vagy vastagbél), illetve gyomor-szegmentummal egyszerre, vagy kétlépcsőben megnagyobbított, úgynevezett kompozit hólyag jöhet létre. A kompozit hólyag egyidejű kialakítása technikailag két módon, „emelet”-szerűen vagy „szendvics”-módon képzelhető el. A szendvics-módon, sapka-szerűen kialakított kompozit hólyag esetében a műtéti idő hosszabb, de az eredeti hólyaghoz jobban hasonlító vizelet rezervoárt sikerül kialakítani.

VII. ÉLETMINŐSÉG A GYERMEKKORBAN ÉS SERDÜLŐKORBAN TÖRTÉNŐ HÚGYHÓLYAG-MEGNAGYOBBÍTÁST ÉS -PÓTLÁST KÖVETŐEN

Célkitűzés

A betegek életminőségének vizsgálata a gyermek- és serdülőkorban végzett húgyhólyag-megnagyobbítást és -pótlást követően. Kezelés-specifikus életminőségi kérdőív felállítása és validálása.

Módszer

1988 és 2006 között 67 hólyag-megnagyobbításon és 7 –pótláson átesett beteg életminőségét vizsgáltuk, azon betegeket, akiknél a műtét legalább 1 éve történt és legalább 10 évesek vagy e felettiek voltak (összesen 61 beteg). A betegeket a következő csoportokra osztottuk.

- *A csoport*: meningomyelocelus betegek
- *B csoport*: hólyag extrophias betegek
- *C csoport*: eredeti húgycsővön keresztül katéterező betegek
- *D csoport*: hasfali kontinens stomán át katéterező betegek
- *E csoport*: kerekesszékes betegek
- *F csoport*: nem kerekesszékkal közlekedő, önállóan járó betegek

Harmincnegyzár kérdésből álló életminőségi kérdőívet alakítottunk ki, melyet a műtétet végző sebészek, az ápolásban részt vevő nővérek, gyermek-pszichológusok, szociológusok és statisztikusok segítségével állítottunk össze.

A két fő részből álló kérdőíveket a betegek és szüleik (vagy gondozójuk) számára postai úton küldtük ki. A kérdőívekre anonim módon, otthonukban, azaz nem kórházi körülmények között válaszoltak. A kérdőívek első része a műtétet megelőző állapotra, a második része pedig a műtétet követő életminőségre kérdezett rá. A válaszokat 0-3 skálán kértük osztályozni.

A kérdésekre adott válaszok statisztikai értékelését és analizését statisztikus segítségével végeztük t-tesztel, Wilcoxon-teszt segítségével és korreláció analízissel.

Eredmények

Ötvennégy hólyagmagnagyobbításon átesett és 7 húgyhólyag-pótláson átesett beteg és szülei számára küldtünk kérdőívet, melyekből 51 (82%) beteg és szülő vagy gondozó válaszolt a feltett kérdésekre. Az 51 betegből 2 csak részlegesen adott választ, így összesen 49 beteg és szülő számára kiküldött kérdőívet tudunk maradéktalanul értékelni. A 49 kérdőívet visszaküldött betegek közül, 21-ben vastagbéllel, 14-ben gyomorral és 9-ben vékonybéllel történt a húgyhólyag magnagyobbítása, 5 betegben húgyhólyagpótlás történt. Húsz lány és huszonkilenc fiú kérdőívét értékeltük.

Az *A csoportba* 23 meningomyelocelével született beteg, míg a *B csoportban* 18 hólyag extrophiaival született beteg került. Huszonegy beteg az eredeti urethran keresztül katéterezte magát (*C csoport*), míg 28 kontinens katéterezhető hasfali stomát használt a rezervoár kiürítéséhez (*D csoport*). Hét beteg (*E csoport*) volt kerekesszékes, 42 beteg a mozgáshoz, járásához nem használt kerekesszéket (*F csoport*).

A kérdésekre adott válaszok statisztikai értékelésénél a válaszok függetlenek voltak a műtéttől eltelt időtől és a betegek életkorától.

A 49 beteg un. szomatikus komponense a műtét előtti (5,22) értékhez képest a műtét után (8,31) emelkedett, az életminőség 5,42-ről 8,02-re emelkedett. Mindkettő szignifikánsnak bizonyult.

Az alábbi kérdéseket külön is vizsgáltuk:

A B.1.1.2. kérdésre („Ismételten (ma is) szeretnéd-e, hogy műtét történjen az inkontinencia-javítás céljából?”) 44 beteg (90%) pozitív választ adott és csak 5 beteg válaszolta, hogy nem kívánna újra a műtét elvégzését. A 44 beteg összességében a szomatikus státuszát és az életminőségét is jobbnak értékelte.

A B.24-es kérdésre („Könnyebb lett-e az életed a műtétet követően?”) 37 beteg számottevő javulásról, 18 beteg javulásról számolt be.

A betegek a műtétet követő nyomonkövetéssel (munkacsoportunk végzett posztoperatív vizsgálati protokoll) meg voltak elégedve.

Az *A és B csoport* összehasonlításánál azt észleltük, hogy az életminőség a műtétet követően mind a meningomyelocelés, mind a hólyag extrophias betegekénél számottevő mértékben javult, bár a meningomyelocelés csoportban pelenka vagy betét viselésére gyakrabban volt szükség a műtétet követően (a széklet inkontinencia még komplikálhatta a klinikai képet).

A *C és D csoport* összehasonlításánál a hasfali stomán át katéterező betegek jobb életminőségről számoltak be, mint azok, akik az eredeti urethran keresztül bocsátották le a vizeletüket. Ez a különbség szignifikánsnak mutatkozott.

Megbeszélés

Annak ellenére, hogy a gyermekkorban történő hólyagmagnagyobbító és –pótló műtétek számos szövődémmel járhat, az életminőségi vizsgálatok minden betegcsoportban bizonyították, hogy a fenti műtétek szignifikáns mértékben javítják a betegek hosszútávú szomatikus állapotát és a betegek életminőségét.

Validált, gyermekkori kérdőív hiányában az irodalmi adatokkal összevetést nem tehattünk, további hosszútávú prospektív vizsgálatok szükségesek a kérdéskör tanulmányozására. Az általunk kidolgozott kérdőívet számos szerző idézte, ami annak validálását nagymértékben elősegíti.

VIII. A MIKROBIÓTA HÚGYHÓLYAG-MEGNAGYOBBÍTÁS UTÁN

Célkitűzés

A mikrobióta vizsgálata a gyermekkorban történt húgyhólyag-megnagyobbítás után.

Módszer

Etikai bizottsági engedéllyel 12 betegben tanulmányoztuk mikrobiom minőségét és esetleges változását. Hat betegben (3 fiú és 3 lány) ileocystoplastica, míg 6 betegben (3 lány és 3 fiú) colocystoplastica történt. A betegek a hólyag-megnagyobbító műtét kapcsán, perioperatíván hármaskombinációjú antibiotikus kezelést (metronidazol-cefuroxim-gentamicin) kaptak. A posztoperatív időszakban, a vizeletleoltások alapján, pedig célzott antibiotikus kezelés történt. A vizsgálatok a protokoll szerinti nyomonkövetés során a műtétet követő 4. évtől két évente vett biopsziás mintákból történtek. A biopsziás minták az eredeti hólyagrészt és a hólyagmagnagyobbításra felhasznált vékony- vagy vastagbél-szegmentumot reprezentálták. A mintákat a mintavételeket követően -80 C° -on tároltuk OCT-be ágyazva. A beágyazást, és a -80 C° -os hőmérsékleten történő tárolását követően a minták teljes DNS-ét izoláltuk, majd 16 SrNS-gén könyvtár preparálása és szekvenálása történt. A mikrobióták génállományának beazonosítása standardizált módszerekkel, a QIIME 2.0 szoftver segítségével történt.

Eredmények

Átlagosan a hólyagmagnagyobbítást követően 11 évvel (az ileocystoplasticat követően 12, a colocystoplasticat követően 9 évvel) a következő eredményeket kaptuk:

Az eredeti hólyagrészben a *Corynebacterium*, a *Pseudoxanthomonas*, *Flavobacterium* és a *Micrococcus* volt a leggyakoribb mikrobióta. A bélszegmentumokban a *Corynebacterium*, a *Lactobacillus*, a *Nocardioideae* és *Leucobacter* volt a leggyakoribb mikrobióta. A *Corynebacterium* előfordulása a mintákban mind az eredeti, mind a vékony- vagy vastagbél-szegmentumokban is dominánsnak tűnt.

Megbeszélés

Hasonló vizsgálatokkal a hólyagmagnagyobbító és -pótló műtéteket követően az angol nyelvű irodalomban nem találoztunk.

A mikrobiom jelenlétéért és megváltozásáért elsősorban környezeti faktorok tehetők felelőssé (pH, étrend, emésztő enzimek, fermentáció), melyek nagyban befolyásolják

a mikrobiom diverzitását. Minden bélszakasznak megfelelő, sajátos colonisatioja ismert, és ez a húgyhólyag-megnagyobbítás vagy –pótlás során megváltozhat. Az urothelium mikrobiomja a bél mikrobiótáival érintkezve hosszútávon a hólyagmegnagyobbító műtétek utáni komplikációkban, szövődményekben is szerepet játszhat. A mikrobiom és a szövődmények (például – és különösen – a kőképződés és a hisztológiai elváltozások) ok-okozati összefüggése a mai napig nem ismert. A szövődmények pathomechanizmusa továbbra is magyarázatot igényel. A *Corynebacterium* jelenlétét számos húgyúti infekcióban és húgyúti kövességben igazolták, melyek a hólyagmegnagyobbító műtétet követően is komplikációt okozhat.

A kérdéskör szélesebb tanulmányozására további vizsgálatokat tervezünk, melyekben mind az esetszámot, mind pedig a nyomonkövetés hosszát növelni kívánjuk.

IX. AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

- 1. A vastagbéllel, illetve a gyomor-szegmentummal végzett húgyhólyag megnagyobbítás és -pótlás után a betegek kétharmadában valamilyen sebészi szövődmény alakulhat ki, illetve, a műtéteket követően a betegek közel felében további sebészi beavatkozásra kényszerülhetünk. Ugyanakkor a vizelet biztonságos nyomáson történő tárolása és kiürítése a betegek 95%-ában a fenti műtéttel, vagy műtétekkel elérhető, azaz hosszútávon az addig a vizeletükre nézve inkontinens betegek kontinensé tehetők. A húgyhólyag-megnagyobbítás és -pótlás alkalmas arra, hogy a gyermekek, serdülőkorúak vizelettárolását és -ürítését hosszútávon is megbízhatóan biztosítsa.*
- 2. A humán vizsgálatok és az állatkísérletek során nyert szövettani minták hisztológiai értékelése alapján a vastagbéllel, illetve a gyomor-szegmentummal végzett húgyhólyag megnagyobbítás és -pótlás utáni első tíz évben (rövid- és középtáv) az augmentatioval összefüggő malignitás nagy valószínűséggel nem várható. Ennek ellenére a hólyag-augmentatiók és -substitúciók után 5-7 évvel kétévenként, 10 év után évenként javasolt szövettani mintavételt végezni a beteg saját (natív) hólyagjából, az augmentatióra használt tápcsatorna szakaszából valamint a két szövet anasztomózisának vonalából az esetleges pre-malignus szövettani elváltozások korai kórismézése céljából.*
- 3. Az urodinámia segítségével gyermekkorban is megállapíthatók a vizelet inkontinencia okai. A vizsgálat fontos adatokat szolgáltat a terápia megválasztásához, és nyomonkövethető vele a konzeratív és a sebészi kezelés eredménye is. A re-augmentatio effektív kezelési lehetőség olyan esetekben, amikor a betegekben a primer húgyhólyag-megnagyobbítással nem sikerül megfelelő kapacitást és/vagy tágulékonyságot elérni. Re-augmentatio esetén, függetlenül a primer műtét során használt tápcsatorna szakasz minőségétől, az ileum-szegmentum használata ajánlott.*
- 4. Annak ellenére, hogy gyermekkorban történő hólyagmegnagyobbító és -pótló műtétek számos szövődménnyel járhatnak, szignifikáns mértékben javítják a betegek hosszútávú szomatikus állapotát és a betegek életminőségét.*
- 5. A hólyagmegnagyobbító műtétek után dominánsan előforduló Corynebacterium jelenlétét számos húgyúti infekcióban és húgyúti kövességben igazolták, melyek a hólyagmegnagyobbító műtétet követően is komplikációt okozhat. A mikrobiom megváltozásának oka és ennek esetleges következménye(i) a hólyagmegnagyobbító műtétek után ismeretlen. Ennek tanulmányozására további vizsgálatok szükségesek.*

X. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSA, TOVÁBBI CÉLKITÚZÉSEK

- 1. A munkacsoportunk által operált betegek hosszútávú nyomonkövetése rávilágított arra a tényre, hogy a béllel- vagy gyomorral történő húgyhólyag-megnagyobbítás és –pótlás számos szövődménnyel járhat. A műtét(ek)nek azonban mind a mai napig van létjogosultsága. A műtéti indikáció felállításakor a beteg egészségi állapotát és szociális helyzetét (szülői/gondozói háttérét) is gondosan mérlegelni kell. Olyan műtéti megoldást kell választani, mely nemcsak a beteg egészségi állapotát, hanem a beteg és a család életminőségét is tartósan javítja.*
- 2. A béllel- vagy gyomorral történő húgyhólyag-megnagyobbításon és –pótláson átesett betegek egy életre szóló nyomonkövetést, gondozást igényelnek.*
- 3. A műtétek után kialakuló, a műtéttel összefügsbe hozható malignitás kialakulásának oka és mechanizmusa mind a mai napig ismeretlen. Ezért munkacsoportunk tovább kívánja folytatni ezen szövődmény tudományos igényességű vizsgálatát.*

XI. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

- 1.) A Doktori pályázat témájában írt közlemények a Ph.D. fokozat megszerzését megelőzően (1-11.):
 - a.) Angol nyelvű közlemények:
 - (1) **Vajda P.**, Kaiser L, Magyarlaki T, Farkas A, Vastyan AM, Pinter AB
Histological findings after colocoloplasty and gastrocystoplasty.
JOURNAL OF UROLOGY 168:(2) pp. 698-701. (2002) **Q1**
CIT:37
 - (2) **Vajda P.**, Pinter AB, Harangi F, Farkas A, Vastyan A M, Oberritter Zs
Metabolic findings after colocoloplasty in children.
BRITISH JOURNAL OF UROLOGY INTERNATIONAL
89:(Suppl. 2) pp. 25-26. (2002) **(Abstract)** **Q1**
 - (3) **Vajda P.**, Pinter AB, Harangi F, Farkas A, Vastyan AM, Oberritter Zs
Metabolic findings after colocoloplasty in children.
UROLOGY 62:(3) pp. 542-546. (2003) **Q1**
CIT:12
 - (4) **Vajda P.**, Pinter AB, Harangi F, Farkas A, Vastyan AM, Oberritter Zs
Metabolic findings after colocoloplasty in children. - Reply
UROLOGY 62:(3) pp. 542-546. (2003) **Q1**
CIT:1
 - b.) Magyar nyelvű közlemények:
 - (5) Farkas A, Pintér A, **Vajda P.**, Juhász Zs, Vástyán A, Oberritter Zs
A húgyhólyag gyermekkorban végzett sebészi megnagyobbításának középtávú eredményei.
ORVOSI HETILAP 142:(30) pp. 1617-1621. (2001) **Q3**
 - (6) Juhász Zs, Oberritter Zs, Farkas A, **Vajda P.**, Vástyán A, Pintér A
Az urodinámia helye a gyermekkori vizeletincontinentiák kezelésének megválasztásában.
REHABILITÁCIÓ 11:(1) pp. 7-9. (2001)
 - (7) **Vajda P.**, Pintér A, Farkas A, Juhász Zs, Vástyán A, Oberritter Zs
A húgyhólyag ismételt megnagyobbítása (re-augmentatio) három eset kapcsán.
MAGYAR UROLÓGIA 14:(3) pp. 207-213. (2002) **Q4**

- 2.) A Doktori pályázat téziseihez közvetlenül kapcsolódó közlemények a Ph.D. fokozat megszerzését követően (12-28.) – **Supplementumok (1-13):**
- a.) Angol nyelvű közlemények:
- (8) **Vajda P.** Pinter AB, Magyarlaki T, Vastyán AM, Juhasz Zs, Oberitter Zs, Fathi K
Histologic findings after gastrocystoplasty in rabbits.
JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY 40:(9) pp. 1470-1474. (2005)
Q1 CIT:3
- (9) **Vajda P.** Buyukunal CSN, Soylet Y, Danismed N, Juhasz Zs, Pinter AB
A therapeutic method for failed bladder augmentation in children: re-augmentation.
BRITISH JOURNAL OF UROLOGY INTERNATIONAL (BJU INTERNATIONAL) 97:(4) pp. 816-819. (2006)
Q1 CIT:5
- (10) Juhasz Z, Somogyi R, **Vajda P.**, Oberitter Zs, Fathi K, Pinter AB
Does the type of bladder augmentation influence the resolution of pre-existing vesicoureteral reflux? Urodynamic studies.
NEUROUROLOGY AND URODYNAMICS 27:(5) pp. 412-416. (2008)
Q1 CIT:6
- (11) Pinter AB, **Vajda P.**, Juhasz Zs
Bladder augmentation in childhood: metabolic consequences and surgical complications - review and own investigations.
JOURNAL OF PEDIATRIC SURGICAL SPECIALTIES 2: pp. 62-67. (2008)
- (12) **Vajda P.**, Kispal Z, Lenart I, Pinter A, Farkas A, Vástyán A
Quality of life: urinary bladder augmentation or substitution in children.
PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL 25:(2) pp. 195-201. (2009)
Q2 CIT:20
- (13) Kispal Z, Balogh D, Erdei O, Kehl D, Juhasz Z, Vastyán AM, Farkas A, Pinter AB, **Vajda P.**
Complications after bladder augmentation or substitution in children: a prospective study of 86 patients.
BRITISH JOURNAL OF UROLOGY INTERNATIONAL 108:(2) pp. 282-289. (2011)
Q1 CIT:17
- (14) Kispal Z, **Vajda P.**, Kereskai L, Jakab CS, Vastyán AM, Juhasz Z, Pinter AB
Composite urinary reservoir in dogs: histological findings.
JOURNAL OF UROLOGY 187:(3) pp. 1110-1115. (2012)
Q1 CIT:1

- (15) Kispal Z, Kardos D, Jilling T, Kereskai L, Isaacs M, Balogh DL, Pinter AB, Till H, **Vajda P**
Long-term histological and mucin alterations in the neobladder mucosa following urinary bladder augmentation or substitution with gastrointestinal segment.
JOURNAL OF PEDIATRIC UROLOGY 11:(6) pp. 349.e1-349.e6. (2015)
Q2 CIT:4
- (16) Kispal Z, **Vajda P**, Kardos D, Klymiuk I, Moissl-Eichinger C, Castellani C, Singer G, Till H
The local microbiome following pediatric bladder augmentation: Intestinal segments and the native urinary bladder host similar mucosal microbiota.
JOURNAL OF PEDIATRIC UROLOGY 15:(1) pp. 30.e1-30.e7. (2019)
Q1
- b.) Magyar nyelvű közlemények:
- (17) Kispál Z, **Vajda P**, Vástyán A, Juhász Zs, Pintér A
Új kísérletes modell kutyákban: a húgyhólyag gyomorral és béllal történő egyidejű megnagyobbítása – kompozit hólyag.
MAGYAR UROLÓGIA 18:(6) pp. 230-236. (2006) **Q4**
- (18) Vástyán A, Erdei O, Kispál Z, **Vajda P**, Farkas A, Balogh LD, Juhász Zs, Pánczél L, Pintér A
Kőképződés húgyhólyag-megnagyobbítás vagy pótlás után gyermekkorban.
MAGYAR UROLÓGIA 23:(1) pp. 1-6. (2011) **Q4**
- (19) Kispál Z, Jilling T, Vástyán A, Pintér A, **Vajda P**
MUC 1- és 2-fehérje expressziójának változása kutyákban gyomorral és vastagbéllal egyidejűleg megnagyobbított húgyhólyagban.
GYERMEKGYÓGYÁSZAT 63:(1) pp. 24-28. (2012)
- (20) Kardos D, Váradi B, Kispál Z, Kereskai L, Pintér A, **Vajda P**
Patkánymodell ileocystoplasticát követő nyálkahártya-változások vizsgálatára.
MAGYAR UROLÓGIA 28:(1) pp. 12-17. (2016) **Q4**

XII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni néhai **Dr. Tóth Gézáknak**, volt gimnáziumi biológia tanáromnak, hogy annak idején egy életre belém oltotta a biológia és tudomány iránti szeretet.

Köszönöm tudományos diákköri témavezetőimnek, **Dr. Vástyán Attilának** és **Dr. Farkas Andrásnak**, a segítségét, munkáját és életre szóló barátságát. Ezen medikusi évek vezettek ahhoz a döntéshez, hogy gyermeksebész legyek és munkahelyemnek a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának sebészeti osztályát választam. Tőlük kaptam a kutatómunkához és a gyermeksebészethez, gyermekurologiához szükséges kíváncsiságot és szemléletet.

Szeretném megköszönni mentoromnak, **Prof. Pintér Andrásnak**, hogy orvostanhallgató koromtól kezdve, egészen haláláig segített és támogatott. Számomra megtisztelő, hogy első Ph.D. hallgatója lehettem. Tapasztalata és segítése nélkül e nemzetközi viszonylatban is számottevő, gyermeksebészeti, gyermekurologiai kollaboráció és kutatómunka nem jöhetett volna létre. Professzor Úr életének utolsó napjáig öntetlenül inspirált, segített és nemcsak felbecsülhetetlenül hasznos tanácsokkal látott el, hanem igazi emberi értékeket mutatott számomra.

Egy több évtizeden átívelő kutatómunka nem jöhet létre egy „igazi csapat” nélkül. E munkacsoport mindvégig állandó tagja ma is **Dr. Juhász Zsolt** és **Dr. Oberritter Zsolt**. A későbbi években Ph.D. hallgatóként **Dr. Kispál Zoltán** és **Dr. Kardos Dániel** segítette és jelenleg is segíti a munkámat. Nagy köszönet e kiváló csapat tagjainak.

Köszönöm a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika volt és jelenlegi vezetőinek, **Prof. Soltész Gyulának**, **Prof. Molnár Dénesnek** és **Prof. Decsi Tamásnak** a mindenkori támogatást és biztatást. A sebészeti osztály dolgozóinak, az anyaggyűjtésben, az állatkísérletek elvégzésében és az eredmények értékelésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségét.

Az értekezés szerzője köszönetet mond a kollaborációban segítséget nyújtó PTE ÁOK Patológiai Intézetének, Sebészeti Oktató és Kutató Intézetének és Állatkísérletes Laboratoriumának volt és jelenlegi dolgozóinak; **Dr. Magyarlaki Tamásnak**, **Dr. Kaiser Lászlónak**, **Dr. Sükösd Farkasnak**, **Dr. Kereskai Lászlónak** és **Dr. Tornóczki Tamásnak**, **Dr. Lantos Jánosnak** és **Prof. Róth Erzsébetnek**. Külön köszönet **Dr. Jilling Tamásnak**, aki a kutatás molekuláris biológiai módszereiben segített elmélyedni és laboratóriumának felszerelését is rendelkezésre bocsátotta. **Holger Till Professzornak**, aki a mikrobiom vizsgálatok kapcsán nyújtott segítséget.

Társzerzőimnek, és statisztikusainak **Dr. Harangi Ferencnek**, **Dr. Fathi Khalednek**, **Dr. Somogyi Rékának**, **Dr. Erdei Orsolyának**, **Dr. Váradi Biankának**, **Dr. Jakab Csabának**, **Prof. Czenk Buyukunalnak**, **Prof. Yunus Soyletnek**, **Prof. Nur Danismednek**, **Dr. Jeges Sárának**, **Lénárt Imrénnek**, **Kehl Dánielnek** és **Balog Dánielnek** is szeretném megköszönni a segítségüket és együttműködésüket.

Végül, de nem utolsó sorban, **Szüleim** támogatása és **Családom** szeretete nélkül sem szakmai, sem tudományos munkámat nem tudtam volna, és most sem tudnám nyugodt körülmények között végezni. Feleségemnek, **Emesénnek** és három gyermekemnek, **Nórának**, **Julcsinak** és **Jocinak** köszönöm, hogy mind a mai napig sokáig engednek a számító gép előtt ülni otthon is.

XIII. IRODALMI HIVATKOZÁSOK

1. Pintér A., Vajda P., Farkas A. et al: Incontinentia urinariae gyermekkorban – kóriszmézés és kezelés, pécsi algoritmus. *Gyermekgyógyászat*. 2001; 52:609-618.
2. Juhász Zs., Janisch M., Hock A. et al: Az urodinámia hely és értéke gyermekekben végzett húgyhólyag-megnagyobbítás és -pótlás nyomán követésében. *Orv. Hetil.* 2000; 141:1561-1566.
3. Juhász Zs., Oberritter Zs., Farkas A. et al: Az urodinámia helye a gyermekkori vizeletinkontinenciák kezelésének megválasztásában. *Rehabilitáció*. 2001; 11:7-9.
4. Guys J.M., Henry G., Haddad M. et al.: Neurogenic Bladder in Children: Basic Principles, New Therapeutic Trends. *Scand. J. Surg.* 2011; 100:256-263.
5. Pytel Á: A vizelettárolási zavarok terminológiája. in Katona F., Hamvas A., Klauber A. *Inkontinencia: Diagnosztika, Terápia, Rehabilitáció*. pp.83. Medicina Könyvkiadó ZRT. Budapest
6. Mahanta K., Medhi B., Kaur B. et al.: Comparative efficacy and safety of extended-release and instant-release tolterodine in children with neural tube defects having cystometric abnormalities. *J. Ped. Urol.* 2008; 4:118-123.
7. Mehnert U., Nehiba M.: Neurourologische Funktionsstörungen des unteren Harntraktes bei Erkrankungen des ZNS. *Urologe A*. 2012; 51:189-197.
8. Giramonti K.M., Kogan B.A., Halpern L.F.: The effects of anticholinergic drugs on attention span and short-term memory skills in children. *Neurorol. Urodyn.* 2008; 27:315–318.
9. Hagerty J.A., Richards I., Kaplan W.E.: Intravesical electrotherapy for neurogenic bladder dysfunction: a 22-year experience. *J. Urol.* 2007; 178:1680-1683.
10. Katona F., Eckstein H.B.: Treatment of Neuropathic Bladder by Transurethral Electrical Stimulation. *The Lancet*. 1974; 303:780-781.
11. MacDiarmid S.A., Peters K.M., Shobeiri S.A. et al.: Long-term durability of percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder. *J. Urol.* 2010; 183:234-240.
12. Peters K.M., Macdiarmid S.A., Wooldridge L.S. et al.: Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J. Urol.* 2009; 182:1055-1061.

13. Capitanucci M.L., Camanni D., Demelas F. et al: Long-term efficacy of percutaneous tibial nerve stimulation for different types of lower urinary tract dysfunction in children. *J. Urol.* 2009; 182: 2056–2061.
14. Oerlemans D.J., van Kerrebroeck P.E.: Sacral nerve stimulation for neuromodulation of the lower urinary tract. *Neurourol. Urodyn.* 2008; 27:28–33.
15. Lordêlo P., Teles A., Veiga M.L. et al.: Transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder: a randomized clinical trial. *J. Urol.* 2010; 184:683–689.
16. Guys J.M., Haddad M., Planche D. et al.: Sacral neuromodulation for neurogenic bladder dysfunction in children. *J. Urol.* 2004; 172:1673-1676.
17. Neel K.F., Salem M., Soliman S.: Total endoscopic management (TEM approach) of children with noncompliant neuropathic bladder: a preliminary report. *J. Ped. Urol.* 2008; 4:124-126.
18. Adams M.C, Joseph D.B., Thomas J.C.: Urinary Tract Reconstruction in Children. In: Campbell-Walsh Urology. 11th edition, Elsevier – Philadelphia, 2016; 3330-3367.
19. Duel B.P., Gonzalez R., Barthold J.S.: Alternative techniques for augmentation cystoplasty. *J. Urol.* 1998; 159:998-1005.
20. Mitchell M.E., Rink R.C., Adams M.C.: Augmentation cystoplasty implantation of urinary sphincter in men and women and reconstruction of the dysfunctional urinary tract. In: Campbell's Urology. 6th edition, WB Saunders – Philadelphia, 1992; 2654-2716.
21. Wolf J.S. Jr., Turzan C.W.: Augmentation ureterocystoplasty. *J. Urol.* 1993; 149:1095-1098.
22. Cartwright P.C., Snow B.W.: Bladder autougmentation: partial detrusor excision to augment the bladder without use of bowel. *J. Urol.* 1989; 142:1050-1053.
23. Shoemaker W.C., Marucci H.D.: The experimental use of seromuscular grafts in bladder reconstruction: preliminary report. *J. Urol.* 1955; 74:314.
24. Kock N.G., Nelson A.E, Nelsson L.O. et al: Urinary diversion via a continent ileal reservoir: clinical results in 12 patients. *J. Urol.* 1982; 128:469-475.
25. Elder D.D., Moisey C.U., Rees R.W.M.: A long term follow up of the colonic conduit operation in children. *Br. J. Urol.* 1983; 55:629-631.
26. Stein R., Fisch M., Beetz R. et al: Urinary diversion in children and young adults using the Mainz Pouch I technique. *Br. J. Urol.* 1997; 79:354-361.

27. Rink R.C., Cain M.P.: Urinary diversion. In: Clinical Pediatric Urology. 4th edition, Martin Dunitz – London, 2002; 491-528.
28. Szabó Z., Géczy I., Furka I.: A húgyhólyag teljes pótlása protézissel kutyában. Magyar Urológia. 2000; 12:139-144.
29. Atala A.: Tissue engineering of human bladder. Br. Med. Bulletin. 2011; 97:81-104.
30. Duckett J.W., Snyder H.M.III.: Continent urinary diversion: variations on the Mitrofanoff principle. J. Urol. 1986; 135:58-60.
31. Monti P.R., Lara R.C., Dutra M.A. et al: New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. Urology. 1997; 49:112-115.
32. Leadbetter G. Jr.: Surgical correction of total urinary incontinence. J. Urol. 1964; 91:261-264.
33. Dees J.: Congenital epispadiasis with incontinence. J. Urol. 1949; 62: 513-522.
34. Kroop K., Angwafo F.: Urethral lengthening and reimplantation for neurogenic incontinence in children. J. Urol. 1986; 135:533-536.
35. Salle J.L., McLorie G.A., Bägli D.J. et al.: Urethral lengthening with anterior bladder wall flap (Pippi Salle procedure): modifications and extended indications of the technique. J. Urol. 1997; 158:585-590.
36. McGuire E., Wang C., Usitalo H. et al: Modified pubovaginal sling in girls with myelodysplasia. J. Urol. 1986; 135:94-96.
37. Politano V., Small M., Harper J. et al: Periurethral teflon injection for urinary incontinence. J. Urol. 1974; 111:180-183.
38. Nurse D.E., Mundy A.R.: Metabolic complications of cystoplasty. Br. J. Urol. 1989; 63:165-170.
39. McDougal W.S.: Metabolic complications of urinary intestinal diversion. J. Urol. 1992; 147:1199-1208.
40. Mills R.D., Studer U.E.: Metabolic consequences of continent urinary diversion. J. Urol. 1999; 161:1057-1066.
41. Gosalbez R. Jr., Woodard J.R., Broecker B.H et al: Metabolic complication of the use of stomach for urinary reconstruction. J. Urol. 1993; 150:710-712.

42. Nguyen D.H., Bain M.A., Salamonson K.L. et al: The syndrome of dysuria and hematuria in pediatric urinary reconstruction with stomach. *J. Urol.* 1993; 150:707-709.
43. Plawker M.W., Rabinowitz S.S., Etwaru D.J. et al: Hypergastrinemia, dysuria-hematuria and metabolic alkalosis: complications associated with gastrocystoplasty. *J. Urol.* 1995; 154:546-549.
44. Plaire J.D., Snodgrass W.T., Grady R.W. et al: Long-term followup of the hematuria-dysuria syndrome. *J. Urol.* 2000; 164:921-923.
45. Bauer S.B., Hendren W.H., Kozakeiwich H. et al: Perforation of the augmented bladder. *J. Urol.* 1992; 148:699-703.
46. Reinberg Y., Manivel J.C., Froemming C. et al: Perforation of the gastric segment of an augmented bladder secondary to peptic ulcer disease. *J. Urol.* 1992; 148:369-371.
47. Celayir S., Goksel S., Unal T. et al: Helicobacter pylori infection in a child with gastric augmentation. *J. Pediatr. Surg.* 1997; 32:1757-1758.
48. Celayir S., Goksel S., Buyunkunal S.N. et al: The relationship between Helicobacter pylori infection and acid-hematuria syndrome in pediatric patients with gastric augmentation-II. *J. Pediatr. Surg.* 1999; 34:532-535.
49. McDougal W.S., Koch M.O., Shands C. et al: Bony demineralisation following urinary intestinal diversion. *J. Urol.* 1988; 140:853-855.
50. Koch M.O., McDougal W.S., Thompson C.O.: Mechanisms of solute transport following urinary diversion through intestinal segments: an experimental study with rats. *J. Urol.* 1991; 146:1390-1394.
51. Mundy A.R., Nurse D.E.: Calcium balance, growth and skeletal mineralisation in patients with cystoplasties. *Br. J. Urol.* 1992; 69:257-259.
52. Ekman I., Mansson W., Nyberg L.: Absorption of drugs from continent caecal reservoir for urine. *Br. J. Urol.* 1989; 64:412-415.
53. Sridhar K.N., Samuell C.T., Woodhouse C.R.: Absorption of glucose from urinary conduits in diabetics and non-diabetics. *Br. Med. J.* 1983; 287:1327-1328.
54. Kronner K.M., Casale A.J., Cain M.P. et al: Bladder calculi in the pediatric augmented bladder. *J. Urol.* 1998; 160:1096-1098.
55. Kaefer M., Hendren W.H., Bauer S.B. et al: Reservoir calculi: a comparison of reservoirs constructed from stomach and other enteric segments. *J. Urol.* 1998; 160:2187-2190.

56. Filmer R.B., Spencer J.R.: Malignancies in bladder augmentations and intestinal conduits. *J. Urol.* 1990; 143:671-678.
57. Barrington J.W., Fulford S., Griffiths D. et al: Tumors in bladder remnant after augmentation enterocystoplasty. *J. Urol.* 1997; 157:482-485.
58. Gregoire M., Kantoff P., DeWolf W.C.: Synchronous adenocarcinoma and transitional cell carcinoma of the neobladder associated with augmentation: case report and review of the literature. *J. Urol.* 1993; 149:115-118.
59. Nahas W.C., Iizuka F.H., Mazzucchi E. et al: Adenocarcinoma of an augmented bladder 25 years after ileocystoplasty and 6 years after renal transplantation. *J. Urol.* 1999; 162:490-491.
60. Giannini O., Friedli A., Scharli F.: Sigmoid adenocarcinoma complicating ureterosigmoideostomy. *Pediatr. Surg. Int.* 1998; 14:124-126.
61. Nurse D.E., Mundy A.R.: Assessment of the malignant potential of cystoplasty. *Br. J. Urol.* 1989; 64:489-492.
62. Rove K.O., Higuchi T.T.: Monitoring and malignancy concerns in patients with congenital bladder anomalies. *Curr. Opin. Urol.* 2016; 26:344-350.
63. Husmann D.A.: Mortality following augmentation cystoplasty: A transitional urologist's viewpoint. *J. Ped. Urol.* 2017; 13:358-364.
64. Rove K.O., Husmann D.A., Wilcox D.T. et al.: Systematic review of bladder cancer outcomes in patients with spina bifida. *J. Ped. Urol.* 2017; 13:456.e1-456e9.
65. **Vajda P.**, Pinter A.B., Harangi F. et al.: Metabolic findings after colcystoplasty in children. *Urol.* 2003; 62:542-546.
66. Farkas A., Pintér A., **Vajda P.** et al.: A húgyhólyag gyermekkorban végzett sebészi megnagyobbításának középtávú eredményei. *Orv. Hetil.* 2001; 142:1617-1621.
67. **Vajda P.**, Kaiser L., Magyarlaki T. et al.: Histological findings after colcystoplasty and gastrocystoplasty. *J Urol.* 2002; 168:698-701.
68. Jia Y., Persson C., Hou L. et al.: A comprehensive analysis of common genetic variation in MUC1, MUC5AC, MUC6 genes and risk of stomach cancer. *Cancer Causes Control.* 2010; 21:313-321.
69. Kim Y.S.: Mucin glycoproteins in gastrointestinal malignancies and metastasis. *Eur J Gastroent. Hepatol.* 1993; 5:219-225.

70. Castro M.A., Ferreira U., Martins M.H. et al.: Histological and histochemical changes of the intestinal mucosa at the urothelial-enteric anastomotic site. *Int. Braz. J. Urol.* 2006; 32:222-7.
71. Tulsy D.S., Kisala P.A., Victorson D. et al.: Overview of the Spinal Cord Injury – Quality of Life (SCI-QOL) measurement system. *J. Spinal. Cord. Med.* 2015; 38:257-269.
72. Thomas S., Izard J., Walsh E. et al.: The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. *Cancer. Res.* 2017; 77:1783-1812.