

dc_963_14

MTA DOKTORA PÁLYÁZAT

**AZ UROGENITÁLIS SZERVEK MIKROCIRKULÁCIÓJÁT ÉRINTŐ
KÓRÁLLAPOTOK TANULMÁNYOZÁSA ÉS KEZELÉSE.**

Dr. Bajory Zoltán

**Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Urológiai Klinika**

Szeged, 2014.



TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK	7
BEVEZETÉS	8
TUDOMÁNYOS ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK	12
I. MIKROCIRKULÁCIÓS VIZSGÁLATOK.	12
I./1. <i>Húgyhólyagon végzett vizsgálatok.</i>	12
I./1.1. A húgyhólyag mikrokeringés intravitális fluorscens videómikroszkópiás vizsgálat új metodikájának kidolgozása.	12
I./1.2. A húgyhólyag hypoperfúziós mikrocirkulációs károsodása	15
I./1.3. Az endothelin-1 szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.	16
I./1.4. A nitrogén monoxid (NO) szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.	18
I./1.5. A vékonybéllel augmentált húgyhólyag mikrocirkulációs jellegzetességei és az intravesicalis nyomásváltozások hatása az enterocystoplastica (ECP) mikrokeringésére.	20
I./2. <i>Herén végzett vizsgálatok.</i>	21
I./2.1. A here mikrocirkulációs vizsgálatok OPS metodikájának kidolgozása és a módszer validálása az IVM technikához. A heretorzio mikrocirkulációs következményei.	21
I./2.2. Az ET-1 szerepe a herék T/R-t követő mikrocirkulációs változásaiban az ET-A receptor gátlás vizsgálatával.	23
II. A NEMI SZERVEK MIKROCIRKULÁCIÓS ZAVARAIVAL IS ÖSSZEFÜGGÉSBE HOZHATÓ KÁROSODÁSOK KLINIKAI VIZSGÁLATA.	26
II./1. <i>A női nemiszervek károsodásai.</i>	26
II./1.1-2. Különböző antiinkontinens szalagműtétek eredményessége és szövődményrátája.	26
II./1.3. Antiinkontinens szalagműtétek következtében kialakult hólyagsérülés, sebgyógyulási zavar és következményes vesico-vaginalis sipolyok sebészi kezelése.	29
II./2. <i>A hímvessző károsodásai.</i>	31
II./2.1. A hímvessző vazelin öninjekciózásának epidemiológiája.	31
II./2.2. A hímvessző vazelin öninjekciózás kórházi ellátást igénylő szövődményei és a sebészi kezelés módszerei.	34

II./2.3. A hímvessző bőrpótlásának új, együléses rekonstrukciós technikája.	35
ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	36
I. MIKROCIRKULÁCIÓS VIZSGÁLATOK.	36
I./1. <i>Húgyhólyagon végzett vizsgálatok.</i>	36
I./1.1. A húgyhólyag mikrokeringés intravitális fluorscens videómikroszkópiás vizsgálat új metodikájának kidolgozása.	36
I./1.1.A. Sebészi procedúra és kísérleti protokoll.	36
I./1.1.B. Intravitális fluorescens videómikroszkópia	38
I./1.1.C. Videó Analízis	38
I./1.1.D. Statisztika	40
I./1.2. A húgyhólyag hypoperfúziós mikrocirkulációs károsodása	40
I./1.2.A. Sebészi procedúra és kísérleti protokoll.	40
I./1.2.B. Statisztika.	41
I./1.3. Az endothelin-1 szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.	42
I./1.3.A. Kísérleti protokoll	42
I./1.3.B. Statisztika	42
I./1.4. A nitrogén monoxid (NO) szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.	43
I./1.4.A. Sebészi procedúra és kísérleti protokoll.	43
I./1.4.B. Nitrit/nitrát mérések	43
I./1.4.C. Mieloperoxidáz (MPO) mérések	44
I./1.4.D. Statisztika	44
I./1.5. A vékonybéllel augmentált húgyhólyag mikrocirkulációs jellegzetességei és az intravesicalis nyomásváltozások hatása az enterocystoplastica (ECP) mikrokeringésére.	44
I./1.5.A. Sebészi procedúra és kísérleti protokoll	45
I./1.5.B. Intravitális videó mikroszkópia	47
I./1.5.C. Statisztika	47
I./2. <i>Herén végzett vizsgálatok.</i>	47

I./2.1. A here mikrocirkulációs vizsgálatok OPS metodikájának kidolgozása és a módszer validálása az IVM technikához. A heretorzio mikrocirkulációs következményei.	47
I./2.1.A. Sebészi procedúra és kísérleti protokoll	48
I./2.1.B. Intravitális videó mikroszkópia	48
I./2.1.C. Ortogonális polarizációs spektrális képalkotás	49
I./2.1.D. Statisztika	50
I./2.2. Az ET-1 szerepe a herék T/R-t követő mikrocirkulációs változásaiban az ET-A receptor gátlás vizsgálatával.	50
I./2.2.A. Kísérleti protokoll	50
I./2.2.B. Sebészi procedúra	51
I./2.2.C. Intravitális mikroszkópia	51
I./2.2.D. Mieloperoxidáz (MPO) mérések	52
I./2.2.E. Súlymérések	52
I./2.2.F. Statisztika	52
II. A NEMI SZERVEK MIKROCIRKULÁCIÓS ZAVARAIVAL IS ÖSSZEFÜGGÉSBE HOZHATÓ KÁROSODÁSOK KLINIKAI VIZSGÁLATA.	52
II./1. <i>A női nemiszervek károsodásai.</i>	52
II./1.1. Különböző antiinkontinens szalagműtétek eredményessége és szövődmenyrátája.	52
II./1.1.A. A TVT és IVS műtétek technikája.	54
II./1.1.B. A TOT műtétek technikája.	56
II./1.2. Különböző anyagú szalagokat végzett antiinkontinens TOT műtétek összehasonlítása.	57
II./1.3. Antiinkontinens szalagműtétek következtében kialakult hólyagsérülés, sebgyógyulási zavar és következményes vesico-vaginalis sipolyok sebészi kezelése.	58
II./1.3.A. Sebészi procedúra.	59
II./2. <i>A hímvessző károsodásai.</i>	61
II./2.1. A hímvessző vazelin öninjekciózásának epidemiológiája.	61
II./2.1.A. Statisztika	62
II./2.2-3. A hímvessző vazelin öninjekciózás kórházi ellátást igénylő szövődmenyei, a sebészi kezelés módszerei és egy új sebészi technika.	63
II./2.2-3.A. Statisztika	68
EREDMÉNYEK	68

I. MIKROCIRKULÁCIÓS VIZSGÁLATOK.	68
I./1. <i>Húgyhólyagon végzett vizsgálatok.</i>	68
I./1.1. A húgyhólyag mikrokeringés intravitális fluorescens videómikroszkópiás vizsgálat új metodikájának kidolgozása.	68
I./1.2. A húgyhólyag hypoperfúziós mikrocirkulációs károsodása	70
I./1.3. Az endothelin-1 szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.	72
I./1.4. A nitrogén monoxid (NO) szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.	74
I./1.4.A. Mikrocirkulációs változások	74
I./1.4.B. Biokémiai változások	76
I./1.5. A vékonybéllel augmentált húgyhólyag mikrocirkulációs jellegzetességei és az intravesicalis nyomásváltozások hatása az enterocystoplastica (ECP) mikrokeringésére.	78
I./2. <i>Herén végzett vizsgálatok.</i>	82
I./2.1. A here mikrocirkulációs vizsgálatok OPS metodikájának kidolgozása és a módszer validálása az IVM technikához. A heretorzio mikrocirkulációs következményei.	82
I./2.2. Az ET-1 szerepe a herék T/R-t követő mikrocirkulációs változásaiban az ET-A receptor gátlás vizsgálatával.	84
II. A NEMI SZERVEK MIKROCIRKULÁCIÓS ZAVARAIVAL IS ÖSSZEFÜGGÉSBE HOZHATÓ KÁROSODÁSOK KLINIKAI VIZSGÁLATA.	89
II./1. <i>A női nemiszervek károsodásai.</i>	89
II./1.1. Különböző antiinkontinens szalagműtétek eredményessége és szövődményráta.	89
II./1.2. Különböző minőségű szalagokkal végzett antiinkontinens TOT műtétek összehasonlítása.	90
II./1.3. Antiinkontinens szalagműtétek következtében kialakult hólyagsérülés, sebgyógyulási zavar és következményes vesico-vaginalis sipolyok sebészi kezelése.	91
II./2. <i>A hímvessző károsodásai.</i>	92
II./2.1. A hímvessző vazelin öninjekciójának epidemiológiája.	92
II./2.2. A hímvessző vazelin öninjekciózás kórházi ellátást igénylő szövődményei, a sebészi kezelés módszerei.	95
II./2.3. A hímvessző bőrpótlásának új, együléses rekonstrukciós technikája.	99

MEGBESZÉLÉS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK	100
I. MIKROCIRKULÁCIÓS VIZSGÁLATOK.	100
I./1. <i>Húgyhólyagon végzett vizsgálatok.</i>	100
I./1.1. A húgyhólyag mikrokeringés intravitális fluorscens videómikroszkópiás vizsgálat új metodikájának kidolgozása.	100
I./1.2. A húgyhólyag hypoperfúziós mikrocirkulációs károsodása.	101
I./1.3. Az endothelin-1 szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.	105
I./1.4. A nitrogén monoxid (NO) szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.	106
I./1.5. A vékonybéllel augmentált húgyhólyag mikrocirkulációs jellegzetességei és az intravesicalis nyomásváltozások hatása az enterocystoplastica (ECP) mikrokeringésére.	110
I./2. <i>Herén végzett vizsgálatok.</i>	112
I./2.1. A here mikrocirkulációs vizsgálatok OPS metodikájának kidolgozása és a módszer validálása az IVM technikához. A heretorzio mikrocirkulációs következményei.	112
I./2.2. Az ET-1 szerepe a herék T/R-t követő mikrocirkulációs változásaiban az ET-A receptor gátlás vizsgálatával.	114
II. A NEMI SZERVEK MIKROCIRKULÁCIÓS ZAVARAIVAL IS ÖSSZEFÜGGÉSBE HOZHATÓ KÁROSODÁSOK KLINIKAI VIZSGÁLATA.	117
II./1. <i>A női nemiszervek károsodásai.</i>	117
II./1.1. Különböző antiinkontinens szalagműtétek eredményessége és szövődmenyrátája.	117
II./1.2. Különböző minőségű szalagokkal végzett antiinkontinens TOT műtétek összehasonlítása.	120
II./1.3. Antiinkontinens szalagműtétek következtében kialakult hólyagsérülés, sebgyógyulási zavar és következményes vesico-vaginalis sipolyok sebészi kezelése.	122
II./2. <i>A hímvessző károsodásai.</i>	124
ÖSSZEFOGLALÁS	127
KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS	127
IRODALOMJEGYZÉK	128
A TÉZISEK ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK	162

RÖVIDÍTÉSEK

AD: arteriola átmérő
EAU: Európai Urológus Társaság
ECP: entero-cisztoplastika
ET: endothelin
EUSP: European Urological Scholarship Programme
FCD: funkcionális kapilláris denzitás
FITC: fluorescein-izothiociánát
I/R: ischémia/reperfúzió
ID: belső átmérő
IVM: intravitális fluorescens videó mikroszkópia
IVS: intravaginális szalagplasztika
L-NAME: N^G-nitro-L-arginin methyl észter
LMU: Ludwig-Maximilian Egyetem
LMWH: kis molekulású heparin
MAP: artéria jugulárisban mért vérnyomás
MPO: mieloperoxidáz
MUT: Magyar Urológus Társaság
NADP: nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát
NO: nitrogén monoxid
NOS: nitrogén monoxid szintetáz
OD: külső átmérő
OPS: ortogonális polarizációs spektrális
PMN: polimorphonukleáris neutrophil
PR: perfúziós ráta
RBCV: vörösvértest áramlási sebesség
SD: standard deviáció
SH: álműtét
SZTE: Szegedi Tudományegyetem
T/R: torzió/reperfúzió
TOT: transzobturatórikus feszülésmentes hüvelyi szalag
TVT: feszülésmentes hüvelyi szalag
USA: Amerikai Egyesült Államok
VD: venula átmérő

BEVEZETÉS

Évmilliárdokkal ezelőtt az élet az óceánokban alakult ki. Bennünk, magasabb rendű élőlényekben is létezik egy „óceán”, mely sejtszintű, komplex mechanizmusaival biztosítja létünk fenntartását. Ez a mikrocirkuláció.

A mikrocirkulációt az arteriolák és venulák közötti véráramlásként definiálhatjuk, mely lehetővé teszi a sejtekhez történő közvetlen tápanyag eljutást és a szöveti oxigenizációt. Fő feladata a megfelelő mennyiségű oxigén eljuttatása, megfelelő parciális nyomáson a mitokondriumba. A mikrocirkulációt többek között az különbözteti meg a makrocirkulációtól, hogy nincs teljesen tubuláris struktúrákhoz kötve. Ez utóbbiak fontos csoportja az 50-100 μm átmérőjű arteriolák területe, melyekben egyirányú áramlás van. A 4-15 μm átmérőjű kapillárisoknak nincs beidegzése, bennük kétirányú áramlás alakulhat ki. A 8-30 μm átmérőjű posztkapilláris venulák gyűjtő vénákban szedődnek össze, melyek átmérője meghaladja a 100 μm -t. A kapillárisokban játszódik le a gáz és a tápanyagsere. A mikrocirkuláció a vénás rendszeren és a nyirokutakon keresztül jut vissza a makrokeringésbe. *(Folkov és munkatársai 1971)*

A kapillárisok átmérője kisebb, mint a vérsejteké, ezért azok a kapillárisokba érve deformálódnak. A sejteket plazma adagok választják el egymástól. A deformációra képes vörösvértestek folyamatos áramlással haladnak át a kapillárisokon. *(Lipowsky és munkatársai 1993)* Ha az erithrociták adhéziós képessége valamilyen okból megváltozik aggregáció jöhet létre, úgynevezett pénztekercsek alakulhatnak ki. Ahhoz, hogy a keringés helyreálljon, ezeknek a sejteknek szét kell válniuk.

A fehérvérsejtek sajátos módon viselkednek; a posztkapilláris venulák széli részein helyezkednek el, a kapillárisokon való áthaladásuk pedig késleltetett. *(Krogh és munkatársai 1922, Nicol és munkatársai 1946)* A kapillárisokon lassabban jutnak át és el is akadhatnak az áthaladás során, mely időszakos „dugó” képződéshez vezethet. *(Adell és munkatársai 1970, Bagge és munkatársai 1977, Bagge és munkatársai 1977)* A kapillárisokban deformálódott fehérvérsejtek azt elhagyva visszanyerik gömb alakjukat. *(Evans és munkatársai 1984)*

A leukociták viszkozitása több nagyságrenddel nagyobb, mint a vize. Deformálódásuk lassú és nincs egyenes összefüggés az alkalmazott erő és a deformálódás mértéke között. Mindig létezik egy küszöb érték, mely alatt nem elegendő az erő a deformálódáshoz. *(Braide és munkatársai 1991, Eppihimer és munkatársai 1994 Microcirc)* Ha a nyomás elég alacsony akkor a fehérvérsejtek elakadhatnak a kapillárisokban. Ez azonban még kísérletes

körülmények között sem szokott szignifikáns mértékben kialakulni. (*Eppihimer és munkatársai 1994*) Ennek ellenére kialakul tartós „dugó” képződés például gyulladásos reakciókhoz kapcsolódóan. A posztkapilláris venulákban a fehérvérsejtek kapcsolatba lépnek az érfallal és a falhoz tapadnak. Ez az első lépése egy lokális gyulladásos folyamatnak. Itt még az enyhébb adhézió (rolling) is korai gyulladásos jelként értékelhető. (*Fiebig és munkatársai 1991, Lampugnani és munkatársai 1993*)

A testben különböző mikrovaszkuláris hálózatokat találunk, melyeket különböző hatások befolyásolnak. A prekapilláris arteriolák reagálnak a környező szövetek anyagcsere igényeire és ennek megfelelően osztják el a szükséges vért.

Egyes szövetek véráramlása állandó, melyet autoregulációs mechanizmusok hoznak létre. A vázizmokban és például a herékben a kapilláris hálózat véráramlása folyamatosan változik, mely egy nagyjából ritmusos érmozgáson alapul. (*Amundson és munkatársai 1980, Colantuoni és munkatársai 1985*) A perfúzió növekedésekor ez a változás csökken. Az átjárt kapillárisok száma ugyanakkor változatlan. (*Oude és munkatársai 1987*)

A kapilláris falon keresztüli anyagcsere szabályozásában fontos a nyomás grádiensek közötti egyensúly megtartása. (*Landis és munkatársai 1963*) Ez két tényezőn, a nyomásviszonyok és az endothelium átjárhatóságának fenntartásán alapul, melyet különböző vasomotor hatások befolyásolhatnak. Úgymint helyi mechanikai hatás (*Koller és munkatársai 1991*), távoli beidegzés, (*Chien és munkatársai 1967*) vagy metabolikus tényezők. (*Meininger és munkatársai 1987*) Az endothelium sejtek ezen kívül számos anyag jelenlétére érzékenyen reagálnak, például a gyulladásos reakciók metabolitjaira.

Amennyiben a vért homogénnek tekintjük, akkor a makrocirkuláció egyszerű mechanikai modellel szemléltethető az ér hossz és keresztmetszet illetve a viszkozitás ismeretében, kivéve azt az esetet, amikor turbulencia is fellép.

A mikrocirkuláció viszonyai két módon befolyásolják az áramlás mechanikáját: először is, egy áramlási rendszer Reynolds számai arányosak az átmérővel, ezért itt kis értékekkel találkozunk. Ez lamináris áramlási mintát eredményez, azaz nincs turbulencia. Másodszor, az érátmérőknek és a vér alakos elemeinek hasonló nagyságrendű a mérete, ezért a vér ezen a szinten nem tekinthető homogénnek, sokkal inkább viszko-elasztikus részecskék folyadékban szuszpendált kétfázisú rendszerének. Ez különböző áramlási mintákat eredményezhet.

A különböző szervek ischaemiás károsodása elsősorban mikrocirkulációs eltérést jelent, mely később a kulcsfontosságú tényező a szövődmények kialakulásában. A

generalizált szöveti hipoperfúzió a különböző szervek gyulladásos állapotát idézi elő és ez helyi gyulladásos válaszokat eredményez. Például a belek nyálkahártyája nagyon érzékeny az ischémiára, ezért itt gyorsan kialakul a szövet károsodása. Ez olyan anyagok expresszáldásához vezet, mely később többszörös szervelégtelenség kifejlődését eredményezheti. Ennek lépése: a sinusoidokban illetve a posztkapilláris venulákban leukocita-endothelium interakciók alakulnak ki, melyek a helyi gyulladásos reakciók egyik legfontosabb, intravitalis videó mikroszkóppal látható jele. (*Eppihimer és munkatársai 1994, Bagge és munkatársai 1980, Vollmar és munkatársai 1994*) Az első mozzanat az úgynevezett leukocita rolling, ekkor reverzibilis kötés jön létre a fehérvérsejt selectin molekulái és az endothelium sejtek szénhidrát ligandjai között. Ezután alakulhat ki a sticking, vagyis a szoros tapadás. (*Ley és munkatársai 1992*) Ez előzi meg az extravasációt és a szöveti inváziót. A gyulladásos aktiválódás fokozza a fehérvérsejtek rigiditását, így a kapillárisokban már könnyebben eshetnek csapdába. Ezt követően oxigén szabadgyökök (*McCord és munkatársai 1994, Miller és munkatársai 1995*) és proteolitikus enzimek (*Nahum és munkatársai 1991*) szabadulnak fel, melyek szövetkárosodást eredményeznek.

Értekezésem két lényegi részre osztható. Az első részében az urogenitális rendszer fiziológiás és kóros mikrocirkulációjának, illetve a patológias mikrocirkulációs változások befolyásolási lehetőségeinek *in vivo* vizsgálatával foglalkozom, míg a második részben olyan klinikai kórállapotok vizsgálatával és kezelési lehetőségeivel, melyek patomechanizmusában a mikrocirkulációs károsodásoknak komoly kóroki szerep jut.

Tudomásunk szerint, *in vivo* mikrocirkulációs vizsgálatokat a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Műtéttani Intézetében, Boros Mihály professzor úr vezetésével végeztek hazánkban elsőként, az 1990-es években. Tapasztalataik jelentős része korábbi együttműködéseikből, a Münchener Egyetem (LMU) Sebészeti Kutatóintézetéből és annak volt igazgatójától, Konrad Messmer professzor úrtól származtak. Akkoriban Magyarországon egyedülként, Szegeden rendelkeztek egy nagyon modern Leitz-Orthoplan intravitalis fluorescens videómikroszkóppal, majd később, elsőként Kelet-Európában, egy ortogonális polarizációs spektrális (OPS) képalkotásra alkalmas Cytoscan A/R készülékkel.

Számos, egyéb szervre kiterjedő mikrokeringési kutatások (*Szijártó és munkatársai 2007, Seabra és munkatársai 2007, Krizbai és munkatársai 2005, Nemeth és munkatársai 2003, Abdel Salam és munkatársai 1996, Vass és munkatársai 1993, Bari és munkatársai 2005, Szabó és munkatársai 2008, Gera és munkatársai 2007, Szabó és munkatársai 2006, Szabó és munkatársai 2004, Varga és munkatársai 2008, Kaszaki és munkatársai 2006, Wolfárd és munkatársai 2002, Szentpáli és munkatársai 2003*) ellenére urológiai témával,

munkacsoportunk megalakulása előtt, még senki nem foglalkozott hazánkban. A ritkaságnak számító és a világ tudományos élvonalába tartozó vizsgáló eszközök elérhetősége, illetve a szegedi és müncheni kollaborációban rejlő nagy szakmai tapasztalat kiaknázása páratlan lehetőségnek bizonyult és 16 évvel ezelőtt virágzó együttműködés vette kezdetét.

Az urogenitális traktus mikrocirkulációjának vizsgálatát célzó új metodikai eljárások kidolgozása, a mikrocirkulációs szinten zajló pathomechanizmusok megfigyelése és befolyásolása nemcsak fontos tudományos adatokat eredményezhet, hanem további kutatásokhoz is modelleket biztosíthat, illetve hozzájárulhat a klinikai problémák újabb terápiás megoldásainak kidolgozásához is.

Az urogenitális szervek keringési zavarai az egész testre kiterjedő hipoperfúzió részeként vagy izolált szervi ischémia formájában jöhetnek létre. Az akut és krónikus véráramlás zavarok főleg traumás, vagy iatrogén eredetre vezethetők vissza. Ezen utóbbi károsodások egy része az orvosi gyakorlat gyógyító, jobbító szándékú beavatkozásainak következménye, szövődménye, másrészt az emberi gyarlóság és tudatlanság önkárosításának melléktermékei is lehetnek. Értekezésemben két ilyen, klinikailag lényeges problémakörrel foglalkozom.

A női stressz inkontinencia kezelésében az utóbbi évtized legnagyobb áttörését a feszülésmentes, minimál invazív műtéti eljárások jelentették. A sikerekben jelentős szerepet töltöttek be a különböző szövetbarát szalagok, valamint a posztoperatív szövődményeket csökkentő műtéti technikák.

A retropubikusan behelyezett feszülésmentes hüvelyi szalag (TVT) technikát először a női stressz inkontinencia kezelésében Ulmsten és munkatársai írták le 1995-ben (*Ulmsten és munkatársai 1995*) A műtét során az urethra középső szakasza alá vezetett prolén szalag az évek során könnyen elsajátítható, jól bevált módszerré lépett elő. A módszer hátránya, hogy 4,5-8%-ban fordul elő hólyagperforáció, ezért a műtét során hólyagtükrözést kell végezni (*Hung és munkatársai 2004, Fischer és munkatársai 2005*) A posztoperatív vizeletretenció a betegek szintén jelentős százalékánál fordul elő. Életet veszélyeztető bélsérülés, intraoperatív vérzés, infekció is felléphet.

A transzobturatórikusan behelyezett feszülésmentes hüvelyi szalagműtét (TOT) során, melyet de Leval fejlesztett ki, a fenti komplikációk száma csökkenthető (*de Leval 2003*). A szűrőcsatorna elkerüli a retropubikus területet, a kismedencei ereket, a hólyagot és a beleket, a fossa obturatoria mediális részén, ér- és idegmentes területen át jut a bőrfelszínre. Ennek ellenére, kis százalékban, előfordulhat, hogy a szalag elvándorol az eredeti helyéről, legrosszabb esetben a hólyagot is perforálhatja. Ilyenkor, szövődményként a szalag

környezetében krónikus gyulladás, ritkán tályog, vagy akár vesico-vaginalis sipoly is kialakulhat, melynek sebészi rekonstrukciója kiterjesztett műtétet, nagy jártasságot igényel.

Munkásságunk e témában felöleli a különböző szalagműtétek eredményességének összevetését, az alkalmazott szalagok minőségi különbségéből adódó eredménykülönbségek vizsgálatát és olyan ritka szövődmények, mint a TOT szalagműtétet követő, nagy kiterjedésű vesico-vaginalis fisztulák sebészi korrekciójának leírását.

A másik klinikai problémakörre egy váratlan és véletlen körülmény hívta fel a figyelmünk. Körülbelül egy évtizeddel ezelőtt, a SZTE Urológiai Klinikáján, az országosan, sőt a világ más részein tapasztaltnál is jelentősen nagyobb számban jelentkeztek olyan betegek, akik hímveszőjük bőre alá fecskendezett vazelin okozta szövődmények (fitymaszűkület, a bőr vazelin granulómái, fekélyek, tályogok, teljes bőrnekrozis) miatt igényeltek sebészi ellátást. Betegeink ellátása során meglepően tapasztaltuk, hogy pácienseink jelentős többsége a szegedi „csillag” börtönből került hozzánk, vagy valamilyen börtönkapcsolattal rendelkeztek korábbról. Ezen a „nyomon” elindulva végeztünk kiterjedt epidemiológiai vizsgálatot és a jelentősen felduzzadt, világviszonylatban legnagyobb publikált, esetszámunkból szerzett gyakorlatunk révén számoltunk be a sebészi rekonstrukciós lehetőségekről, beleértve egy általam kifejlesztett technikai módosítás alkalmazását is.

Nekünk, orvosoknak, a küldetésünk örök. Lehető legpontosabban feltárjuk szervezetünk fiziológiás és kóros folyamatait, megértsük a betegségek kialakulásának mechanizmusait és függetlenül a kiváltó okoktól és a beteg személyétől, a legjobb tudásunk szerint gyógyítsunk, illetve képességeink szerint igyekezzünk rekonstruálni, amit a természet bölcsen és tökéletesen megalkotott. Ezen hippokratészi elveken túl, a modern kor orvosának felelőssége ki kell, terjedjen a megelőzés, a felvilágosítás fontosságának hangsúlyozására is.

TUDOMÁNYOS ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

I. MIKROCIRKULÁCIÓS VIZSGÁLATOK.

I./1. *Húgyhólyagon végzett vizsgálatok.*

I./1.1. A húgyhólyag mikrokeringés intravitális fluorescens videómikroszkópiás vizsgálat új metodikájának kidolgozása.

A mikrokeringés az a legkisebb funkcionális egység, ahol a szövet és a vér közötti kölcsönhatások révén a sejtműködéshez szükséges ideális környezet létre tud jönni. Ennek a rendszernek az élettani és kórélettani kutatása speciális kapcsolatot teremt a klinikai és a molekuláris orvoslás között. A patológiai folyamatok többsége mikroszkopikus szinten zajlik, melyek feltárása fontos a folyamatok részletes megértéséhez és fejlett terápiás módszerek kidolgozásához. Ezen folyamatok vizsgálatára alkalmas eszközök ma már széles körben hozzáférhetők. *(Deák és munkatársai 2009)*

Fejlett mikroszkópos technológiáink alapjait Malpighi anatómiai tanulmányai tették le a XVII. században. Elsőként alkalmazott mikroszkópot élő szövetek vizsgálatára, mely megfigyelések a kapillárisok és a mikrocirkuláció felfedezéséhez vezettek. A módszert később, csak a XIX. század végén használták kórfolyamatok (bőrbetegségek) vizsgálatára. A XX. század vége felé számos olyan technikai újdonság látott napvilágot, melyek *in vivo* mikroszkópiás megfigyeléseket tettek lehetővé, sőt legújabban humán vizsgálatokban is kiterjedten alkalmazható, fejlett módszerek és technológiák állnak rendelkezésre. *(Huch és munkatársai 1973, Nilsson és munkatársai 1980, Bollinger és munkatársai 1990)*

A makroszkopikus és mikroszkopikus világ közötti kapcsolat legkézenfekvőbbben a mikrocirkuláció szintjén valósul meg, melynek vizsgálata és részletesebb megismerése teljesen új szemléletet hozott az orvoslásban.

A mikrokeringés vizsgálatára számos technika, technológia ismeretes.

A bőr ischémiás mikrocirkulációs változásaihoz a bőrhöz szállított oxigén nyomását határozhatjuk meg transzkután módszerrel. *(Bongard és munkatársai 1992)* A kapillárisokban uralkodó nyomás mérhető, melynek során egy mikropipettát juttatunk a kapillárisba és mérjük a benne található folyadék pozícióját, mely a nyomás függvényében változik. *(Intaglietta és munkatársai 1970, Mahler és munkatársai 1979)* A lézer Doppleres mikrokeringési vizsgálatok talán a legelterjedtebben alkalmazott technikák. Az eljárás a véralkotók mozgásának Doppler-elven alapuló mérésén alapszik *(Riva és munkatársai 1972, Holloway és munkatársai 1977, Sziártó és munkatársai 2007, Seabra és munkatársai 2007, Krizbai és munkatársai 2005, Nemeth és munkatársai 2003, Abdel Salam és munkatársai 1996, Vass és munkatársai 1993, Bari és munkatársai 2005)* mellyel a mikrokeringés mennyiségi paraméterei jellemezhetők, de nem alkalmas a mikrocirkuláció minőségi elemzésére. A továbbfejlesztett scanning lézer Dopplerrel a mikrokeringés síkbeli ábrázolása is lehetségessé válik. *(Essex és munkatársai 1991, Nielsen és munkatársai 2000)*

Az intravitális mikroszkópia emberi alkalmazásának alapkövei a retina és a bőr kapillárisainak vizsgálatai adták. *(Fagrell és munkatársai 1994, Bollinger és munkatársai 1990)*

A képeket megfelelő kamerával videóra rögzítve a mikrokeringési folyamatok dinamikájáról is információkat szerezhetünk és számítógépesített adatrögzítő és képanalizáló programok is rendelkezésünkre állnak. A módszert számos intakt szerv *in vivo* vizsgálatára kiterjesztették, elsősorban állatkísérletes modelleken. (*Harris és munkatársai 1997, Nolte és munkatársai 1995, Endrich és munkatársai 1980, Menger és munkatársai 1991, Khandoga és munkatársai 2002, Zysk és munkatársai 2004, Gebhard és munkatársai 2005, von Dobschuetz és munkatársai 2004*) Napjainkban a mikrocirkulációs vizsgálati módszerek arany standardja az intravitális fluorescens videómikroszkópia (IVM), számítógépes képanalizálással. Ennek során az intakt szerv mikrokeringését, egy komponensének fluorescens markerrel való jelzésével tesszük analizálhatóvá. Jelzőként fluorescein izotiocianáttal (FITC) jelzett albumint használunk a plazma, illetve Rhodamin 6G-t a leukociták azonosítására. A FITC-jelzett albumin extravazációját a mikroér permeabilitás változásainak vizsgálatára is használjuk. A mikroszkópból nyert képeket videokamerán keresztül, videomagnóval digitális minőségben rögzítjük és számítógép asszisztált képanalizáló programmal elemezzük a mikrokeringés számos, szakirodalomban elfogadott paraméterét. (*Messmer és munkatársai 1984, Zeintl és munkatársai 1986, Zeintl és munkatársai 1989*) Az urogenitális szervek mikrokeringési vizsgálatai közül, az irodalomból nyert adatok alapján (*Deák és munkatársai 2009*), a húgyhólyag a harmadik leggyakrabban vizsgált szerv. Ennek ellenére azonban csak nagyon kevés mikrocirkulációs vizsgálat történt korábban erről a szervről. (*Reed és munkatársai 1989, Young és munkatársai 1979*) A húgyhólyag mikrokeringéséről és annak számos fontos aspektusáról pedig egyáltalán nem rendelkezünk olyan adatokkal, melyeket az intravitális fluorescens videómikroszkópia szolgáltathat.

Célunk olyan reprodukálható, standardizált állatmodell kidolgozása volt, amely lehetővé teszi a húgyhólyag mikrokeringésének vizsgálatát fluorescens intravitális videómikroszkópia segítségével, élettani és különböző kóros körülmények között is. Tekintettel a nagyállat modellek mind anyagi, mind etikai okokból behatárolt elérhetőségére, valamint arra a tényre, hogy a patkány húgyhólyagja anatómiájában és működésében is nagyon hasonlatos az emberi hólyaghoz, patkánymodell kidolgozását tűztük ki célul. A kisállat választásban fontos szempont volt az is, hogy a patkány húgyhólyagja a has feltárása után könnyen elérhető, kipreparálható, előemelhető, vékony fala pedig kiválóan alkalmassá teszi a különböző rétegeinek intravitális fluorescens videómikroszkópiás vizsgálatára. A patkánynál kisebb állatok választása esetén aránytalanul nehezebb technikai körülmények adódtak volna és a feltehetően gyakoribb mérési hibák miatt több kísérleti állatra lett volna szükség a vizsgált csoportokban.

I./1.2. A húgyhólyag hypoperfúziós mikrocirkulációs károsodása

A húgyhólyag gyulladásos folyamataival gyakran találkozunk a klinikai gyakorlatban és kiterjedt kutatása folyik mind experimentális, mind klinikai vonalon. Mindezek ellenére a húgyhólyagban zajló inflammatorikus folyamatok patogenezisének számos aspektusa nem teljesen tisztázott.

A gyulladás a szervezet kaszkádszerű válaszreakciója fertőzésre vagy irritáló hatásokra, melynek klasszikus tüneteinek (vagyis a duzzanat/tumor, vörösség/rubor, melegség/calor, a fájdalom/dolor, valamint az adott szerv funkciójának kiesése/functio laesa) szinte mindegyike a mikrokeringés szintjén megvalósuló jelenségekre vezethető vissza. A gyulladásos reakciók etiológiájuk szerint lehetnek antigén-independensek (redox egyensúlyzavar, hipoxia/reoxigenizáció) vagy antigén-dependensek (fertőzésre adott válaszreakciókból levezethetők). Annak ellenére, hogy a fenti jelek és tünetek és a gyulladásos kaszkád számos eleme a klinikumban nagy gyakorisággal megfigyelhető, a mikrokeringésre lokalizálódó változások ismerete és megismerése napjainkban is limitált. Ennek okai főként a megfigyelés metodikai limitációiban keresendő, dacára annak, hogy a mikrokeringés bizonyos diagnosztikai lehetőségei ma már akár a betegágyánál is elérhetőek (*De Backer és munkatársai 2002*).

Az antigén-dependens gyulladásos reakciókban a mikrokeringés - és ezen belül az endothelium károsodása - következményes tényező; ekkor a mikrokeringési hálózatok „funkciója” a gyulladásos szignálok továbbítása. Ezzel szemben az antigén-independens forma esetén a mikroerek endotheliuma a károsodás egyik fő célszerve, ami a hipoxia-reoxigenizációs folyamatok következtében direkt módon károsodik. Mindkét esetben a folyamat hasonló irányt vesz, melynek végeredményeképpen az endotheliális diszfunkció és/vagy endotheliális aktiváció jön létre. A folyamatok a károsodott mikrokeringés szintjén összefüggnék, egymást kiegészítik. Ennek részeként a véráramlás különböző formájú zavarainak (csökken vagy akár fokozódás) megjelenése és a gyulladásos sejt-sejt közötti reakciók, köztük a leukocita-endothelsejt interakciók kialakulása figyelhető meg.

Sok kísérletes állatmodellt kifejlesztettek arra a célra, hogy különböző utakon létrehozzanak húgyhólyag gyulladásos jelenségeket, melyekkel utánozhatók az emberben lezajló patológiai változások. (*Alfieri és munkatársai 2000, Dupont és munkatársai 2001, Callsen-Cencic és munkatársai 1997, Stein és munkatársai 1996*) Az ischémia-reperfúziós (I/R) széles körben alkalmazott a kísérletes kutatások területén, mint egy, a gyulladásos folyamatok indukálásáért felelős mechanizmus, számos szerv esetében. (*Zimmerman és*

munkatársai 1992, von Dobschuetz és munkatársai 1999) Mindazonáltal, vizsgálatainkat megelőzően az I/R-t nem alkalmazták húgyhólyag gyulladások indukálására, pedig ez a folyamat etiológiai faktorként megfigyelhető a humán gyakorlatban is.

Húgyhólyag I/R különböző patológiás okokból kialakulhat a klinikai gyakorlatban, mint például a húgyhólyag túlfeszülése következtében alsó húgyúti obstrukció esetén, trombó-embolizáció és rekanalizáció következtében, vasospasmus, kismencedei műtétek, időleges artéria cystica lekötés esetén, terhességgel összefüggő komplikációk, vagy generalizált okok miatt, mint például a hemorrhágiás vagy a szeptikus shock. Bár a vérkeringés mielőbbi visszaállítása elengedhetetlen az ischémiás szerv túléléséhez, a reperfüzió magával vonzza helyi posztischémiás gyulladásos folyamatok kialakulását és így további szövet károsodáshoz vezethet. (*Zimmerman és munkatársai 1992, von Dobschuetz és munkatársai 1999, Eppihimer és munkatársai 1997, Szabo és munkatársai 1997*) A húgyhólyagban az I/R-t követő károsodások a súlyossági variációk széles skáláját mutathatják, a megnövekedett urotheliális permeabilitástól és felszínes gyulladástól kezdve, a fekélyen, nekrozison át, egészen a húgyhólyag kiterjedt gangrénájáig legrosszabb esetben. A szövődmények súlyosságát a károsodott szerv eredeti állapota, az ischémia foka és időtartama döntően befolyásolja

Általánosságban elmondható, hogy a szerveket ellátó keringés elégtelensége és az aktivált leukociták kitapadása az endotheliális felszínhez a kulcs események az akut gyulladásos válaszreakciók kaszkádjában. (*Adams és munkatársai 1994*)

Annak ellenére, hogy számos más szerven végzett vizsgálatokból ismert, hogy a kémiai és sejt szintű reakciók komplex sorozata indul be I/R során, melyek mikrovaskuláris áramlási változásokhoz és leukocita-endotheliális sejt interakciókhoz vezetnek, a mi tanulmányunk előtt nem találtunk olyat, melyben a húgyhólyag I/R-t, mint gyulladásos triggert követő mikrocirkulációs változások komplex intravitális fluorescens videómikroszkópiás vizsgálatát végezték volna el.

Célunk volt, hogy létrehozzunk egy reprodukálható, húgyhólyag I/R-os kisállat modellt, valamint IVM módszerekkel megfigyeljük és számszerűsítve leírjuk a mikrocirkulációs szintű áramlási és gyulladásos jelenségeket húgyhólyag I/R-t követően.

I./1.3. Az endothelin-1 szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.

Amikor egy szövetet ischémia vagy hipoxia ér, illetve gyulladás zajlik le benne, akkor egy sor kémiai reakció indul be, melyek sejt diszfunkcióhoz, vagy sejt halálhoz vezethetnek. (Szabo és munkatársai 1997) Az aktivált leukocitáknak számos mechanizmus által jelentős szerepe van az I/R-hoz társult szövetkárosodási folyamatokban. A szuperoxid gyökök és a proteolitikus proteázok (elasztáz, katepszin G, vagy proteáz III) aktivált leukociták általi felszabadulása ismertén endotheliális sejt funkció károsodáshoz vezet és sejthalált indukál. A leukociták és endotheliális sejtek a vérlemezkéket citokinek és vasoaktív termékek kibocsátására stimulálják, így ezek, a neutrophilekkel együtt eldugítják a kapillárisokat, mely folyamat jelentősen hozzájárul a no-reflow jelenség és az általa fenntartott részleges ischémia kialakulásához reperfüzió során. Annak ellenére, hogy a véráramlás ischémiát követő visszaállítása elengedhetetlen a szövetek túléléséhez, paradox módon a reperfüzió és reoxigenizáció is számos folyamattal hozzájárul az I/R-s szövet károsodásokhoz. (Szabo és munkatársai 1997 Shock 8) A szelektinek, integrinek, endothelinek és az Ig szupercsalád receptorok felelősek többek között a leukociták reperfüzió alatti, többlépcsős folyamatból álló felszaporodásáért, mely folyamatokat helyi gyulladásos mediátorok szabályoznak. Sokfajta terápiás lehetőséget feltérképeztek már a leukociták veszélyes hatásait enyhítendő, mint például a leukociták ellen ható monoklonális antitestek, sugárzás keltette neutropénia, antioxidánsok, szuperoxid eltakarító és proteináz gátló gyógyszerek, illetve a leukocita-endotheliális sejt interakciókat (a gördülést és kitapadást) mediáló molekulák ellen ható antitestekkel történő leukocita gátlás. Mindezekon túl, az egyik igen fontos vasoreguláló és leukocita aktivációban szerepet játszó faktor az endothelin (ET)-1.

Az endothelinek megközelítőleg 20 aminosavból álló polipeptidek, melyek prekursor molekulákból képződnek proteolitikus hasadás révén. (Yanagisawa és munkatársai 1988, Itoh és munkatársai 1988) Három aktív változatukat azonosították. Ezek az ET-1, ET-2 és az ET-3. Az ET-1-et főleg az endotheliális sejtek termelik. Az ET-2 és az ET-3 elsősorban a bélrendszer epithéliumában, a vese tubulusok sejtjeiben és az agyban van jelen. Autokrin és parakrin funkcióikat két specifikus receptoron, az ET-A és ET-B receptorokon keresztül fejtik ki. (Rubanyi 1994) Az ET-1 endotheliumon található ET-B1 receptorokhoz kötődése többnyire vasorelaxációt hoz létre, míg az erek simaizomzatán található ET-B2 receptorokhoz kötődés vasokonstriktációt eredményez. A miokardiumon és a simaizom sejteken található ET-A receptorokhoz való ET-1 kötődés erős vasokonstriktációt eredményez. Az ET-A receptorokhoz mutatott jelentősebb affinitás révén, az ET-1 egy potens endogén vasokonstriktornak tartható. (Boros és munkatársai 1998)

Az ET-1 hatásait számos betegség patomechanizmusának vizsgálata során kimutatták, úgymint a pulmonáris hipertenzió, kardiális és vese diszfunkció és például a máj elégtelenség. Számos szerv I/R-s károsodása, hipoxia vagy éppen generalizált szepszis (*Szalay és munkatársai 1998*) kapcsán kimutatott emelkedett plazma ET-1 értékek azt sugallják, hogy az ezekben az állapotokban megfigyelt mikrocirkulációs károsodásokban is szerepet játszhat. Vasoaktív hatásain túl (*Boros és munkatársai 1998*), az ET-1 a polimorphonukleáris neutrophil (PMN) leukociták adhézióját és aktivációját is indukálja (*Boros és munkatársai 1998*) és szerepe lehet a valószínűleg citoszolikus szabad kalcium emelkedés és az ezt követő P szelektin expresszió által létrejövő vérlemezke aktivációban is. (*Halim és munkatársai 1995*) Ezekben a folyamatokban feltehetőleg az ET-A receptorokhoz való kötődés dominál, mivel az ET-B receptorokhoz kötődő ET-1 hatására leukocita-endotheliális sejt kölcsönhatás gátlás és endotheliális apoptózis következik be. (*Shichiri és munkatársai 1998*)

A húgyhólyagban az ET receptorok jelen vannak az endotheliális sejteken, csakúgy, mint a húgyutak minden sejtjén, beleértve az urothelium és az izomréteg sejtjeinek felszínét. A húgyrendszerben négyszeres ET-A predominanciával találkozhatunk az ET-B-vel összehasonlítva. (*Saito és munkatársai 2000*) Khán, munkatársaival tanulmányozta az ET-1 szerepét nyúl húgyhólyag hipertróphiában és hiperpláziában. Tanulmányukban egy specifikus ET receptor antagonistá adagolásával a hólyagnyaki simaizom proliferáció szignifikánsan csökkenthető volt. (*Khan és munkatársai 2000*) Mindezen ismeretek ellenére, vizsgálataink előtt nem rendelkezünk adatokkal az ET-1 húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban betöltött szerepéről.

Célunk volt, hogy megvizsgáljuk a különböző mikrocirkulációs, leukocita-endotheliális sejt interakció és mikrovaszkuláris permeabilitás változásokat húgyhólyag I/R kapcsán és ezek befolyásolásának lehetőségét, standardizált modellünkön, specifikus ET-A receptor gátló BQ-610 előkezeléssel, IVM epi-illuminációs módszerrel.

I./1.4. A nitrogén monoxid (NO) szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.

I/R során, a reperfüziós fázis alatt, a korábban ischémiát szenvedett szövet reoxigenációja a kémiai reakciók és a sejszintű események sorozatát indítja el, (*Szabó és munkatársai 1997*) melyek közül néhányat toxikus, oxigén eredetű szabad gyökök mediálnak, következményes súlyos szövet károsodást okozva. (*Granger és munkatársai 1981, Cochrane és munkatársai 1991, Massberg és munkatársai 1998*)

A sejtszintű események közül, a neutrophilek játsszák a kulcsszerepet az I/R-s károsodás patofiziológiájában. *(Welbourn és munkatársai 1991)* Konkrétan, fokozott neutrophil aktiváció és az endotheliummal kapcsolatos kölcsönhatásaik, illetve következményes szöveti inváziójuk a legkarakteresebb I/R-t követő gyulladásos reakciók. A reperfüzió kezdetén hirtelen megemelkedő véráramlás endothelium eredetű mediátorok felszabadulásához vezet, többek között ilyen a nitrogén monoxid (NO), hisztamin és a prosztaglandinok. Az NO szintézise az L-arginin aminosavból történik több NO szintetáz (NOS) enzim közreműködésével. *(Massberg és munkatársai 1998, Welbourn és munkatársai 1991, Bajory és munkatársai 2002)* Az enzimeket mind in vivo, mind in vitro lehet gátolni bizonyos L-arginin analógokkal. A NO számos élettani funkcióval rendelkezik *(Vane és munkatársai 1990, Moncada és munkatársai 1991, Beckman és munkatársai 1996)* de ugyanakkor patofiziológiai folyamatokban is felvetették szerepét, mint például a septicus shock *(Kilbourn és munkatársai 1990)* vagy az I/R károsodások *(Johnson és munkatársai 1990)* Egyrésről a NO vasodilatátor hatásokkal és gyulladás ellenes hatással rendelkezik, *(Radomski és munkatársai 1987)* másrésről kimutatták, hogy pro-inflammatorikus tulajdonságokkal is bír. *(Souza-Fiho és munkatársai 1997, Miller és munkatársai 1993)* Mindezekén túl, a NO-t a reperfüziós károsodásokban szerepet játszó szabadgyök-mediált toxicitással is összefüggésbe hozták, számos szerv esetében. *(Moncada és munkatársai 1991, Kilbourn és munkatársai 1990, Johnson és munkatársai 1990, Yu és munkatársai 1994)*

A NO húgyhólyagban betöltött funkcióiról keveset tudunk, de azt kimutatták, hogy hatással van az ischémiát követő húgyhólyag simaizom funkció változásában. *(Gill és munkatársai 1988, Vanarsdalen és munkatársai 1983)* Saito és munkatársai rámutattak, hogy a húgyhólyag I/R-indukált kontraktilitási diszfunkció kivédhető lehet NO szintetáz gátlással. *(Saito és munkatársai 1998, Saito és munkatársai 1999)* Ehhez hasonlatosan, az NO szintetáz gátlók adása előnyösnek és gyulladás ellenesnek tűnik cystitis modellekben. *(Souza-Fiho és munkatársai 1997)*

Ezekén felül, kiderítették, hogy az NO szerepet játszik az üres és a feltöltött húgyhólyag mikrocirkulációs változásaiban is. *(Pontari és munkatársai 1999, Kozlowski és munkatársai 2002)*

A NO húgyhólyag I/R-indukálta mikrocirkulációs változásokban betöltött pontos funkciója még nem teljesen karakterizált. Ezért célul tűztük ki, hogy vizsgáljuk a mikrokeringési károsodások befolyásolásának lehetőségeit standardizált I/R-indukált cystitis modellünkben, a NOS gátló N^G-nitro-L-arginin methyl észter (L-NAME) és az NO precursor

L-arginin alkalmazásával, epi-illuminációs IVM technikát, nitrit/nitrát és fehérvérsejt szám, valamint mieloperoxidáz (MPO) aktivitás meghatározást alkalmazva.

I./1.5. A vékonybéllel augmentált húgyhólyag mikrocirkulációs jellegzetességei és az intravesicalis nyomásváltozások hatása az enterocystoplastica (ECP) mikrokeringésére.

Az ECP a "neurogén hólyag" tünetegyüttes, illetve egyéb okokból kialakult zsugorhólyag következményeinek enyhítésére szóba jövő egyik sebészi megoldás. A húgyhólyag ürterének növelésére szolgáló ECP-t először Mikulicz alkalmazta 1899-ben. Az ő módszerével egy reszekált ileum darabot anasztomizált a húgyhólyaghoz. (*Mikulicz 1899*) A fejlődés következő állomása volt, hogy az augmentáció céljára a vékonybélből reszekált, majd detubularizált (az antimesenterialis széle mentén felmetszett) bélszakaszt használtak fel, melyet mintegy „sapkaszerűen” a megnyitott húgyhólyag kupolára varrtak. (*Goldwasser és munkatársai 1986*)

A leggyakoribb indikáció hólyagnagyobbításra korábban a TBC-s zsugorhólyag volt, napjainkban pedig a gyógyszeres kezelésre nem javuló, magasnyomású neurogén hólyag (*Pintér és munkatársai 1998*), illetve egyes kezelések (például kismencedei besugárzások) következtében, komplikációként kialakuló zsugorhólyagok.

Az indikációtól függetlenül az ECP számos lehetséges szövődménye (felszívódási zavarok (B12 vitaminhiány, acidózis), visszatérő fertőzések, köképződés, indukált tumor genesis, varrat elégtelenség, stb.) mellett, egyik legnagyobb, életet veszélyeztető komplikációja a bélhólyag ruptúrája, mely szinte kivétel nélkül az anasztomózistól távol, az augmentált bélrészen következik be. (*Bauer és munkatársai 1992, Sheiner és munkatársai 1988, Rosen és munkatársai 1991*)

Azon túl, hogy az augmentációhoz használt bélszakasz jelenti, a várakozásoknak megfelelően, az ECP legnagyobb feszülésnek kitett, így legsérülékenyebb területét, a humán gyakorlatban észlelt ECP ruptúrák esetén végzett biopsziás szövettani vizsgálatok is egyértelműen az augmentált bélszakaszon írtak le vasculáris elégtelenségre utaló elváltozásokat. (*Crane és munkatársai 1991*) A ruptúra kialakulhat sérülések (tompá, vagy éles hasi trauma) következtében, de a spontán, sérülés nélküli ruptúrát is többször leírták. Saját klinikai gyakorlatunkban is talákoztunk ilyen esettel. (*Pajor és munkatársai 1995*)

A bélhólyag spontán ruptúrájának etiológiai magyarázatára számos teória (katéterezési sérülések, hasi összenövések okozta vongálás, krónikus gyulladások, stb.) látott napvilágot. (*Crane és munkatársai 1991, Essig és munkatársai 1991*) Feltételezésünk szerint a

megemelkedett intravesicalis nyomás mikrocirkulációs károsodáshoz vezethet, mely tartós fennállás esetén a szövetek károsodását, súlyos esetben nekrozist majd perforációt, illetve ruptúrát eredményezhet, elsősorban a bélszakaszon. Ilyen, magas intravesicalis nyomású állapotok és fokozott ECP falfeszülés kialakulásához vezethetnek olyan urodinamikai eltérések, mint a nagy belső nyomás mellett a vizelet ürülést gátló, magas külső sphincter zárónyomás kombinációja, vagy az augmentált húgyhólyag csökkent feszülés érző funkciója, a jelentős mucus retenció, illetve a nem megfelelő önkatéterezési protokoll alkalmazása. (Bauer és munkatársai 1992, Sheiner és munkatársai 1988, Elder és munkatársai 1988, Rushton és munkatársai 1988)

A vékonybél falának, akut feszüléssel szembeni, érzékenysége vizsgált és meghatározott állatkísérletes modellekben. (Noer és munkatársai 1951, Boley és munkatársai 1969, Ruf és munkatársai 1980) Azonban, az augmentációhoz használt vékonybél szakasz folyamatosan és krónikus módon ki van téve valamiféle falfeszülésnek, így az ECP egyes komponenseinek szöveti perfúziója jelentősen eltérő lehet akut és krónikus nagynyomású körülmények között.

Célunk volt, hogy létrehozzunk egy túlélő ECP-s kisállat modellt, mellyel a detubularizált vékonybél szakasszal augmentált húgyhólyag egyes komponenseinek mikrocirkuláció változásait vizsgáltuk az általunk létrehozott és regisztrált intravesicalis nyomásváltozások függvényében, IVM módszerekkel, epi-illuminációs technikával. Az ECP egyes komponenseinek mikrocirkulációs változásait össze kívántuk hasonlítani továbbá az intakt bélben és húgyhólyagban létrejövő, intravesicalis nyomásváltozások indukálta, mikrokeringési változásokkal is.

I./2. Herén végzett vizsgálatok.

I./2.1. A here mikrocirkulációs vizsgálatok OPS metodikájának kidolgozása és a módszer validálása az IVM technikához. A heretorzió mikrocirkulációs következményei.

A herék mikrokeringése több aspektusában is unikumnak számít a különböző szervek között, részben az alacsony kapilláris nyomásnak (Sweeney és munkatársai 1991), részben a gyors és nagy amplitúdójú mikroér áramlás változásoknak (Free és munkatársai 1972, Damber és munkatársai 1983, Damber és munkatársai 1986, Nagler és munkatársai 1987, Collin és munkatársai 1996) köszönhetően. Ezen kívül, további jellegzetes tulajdonsága a herék mikrocirkulációjának, hogy még élettani körülmények között is jelentős temporális

variációkkal találkozhatunk (*Bergh és munkatársai 1999*), melyek patológiás viszonyok közepette még kifejezettebbé válnak (*Kolettis és munkatársai 1996, Turner és munkatársai 2005*). Végül, nem elhanyagolható jellegzetesség, hogy a herék mikrocirkulációja, egy parányi metszést követően, minimálinvazív módon elérhető és vizsgálható.

A here keringési zavarai az egész testre kiterjedő hipoperfúzió (pl. hemorrhagiás shock) részeként, vagy izolált szervi ischémia formájában, például az urogenitális rendszer egyik leggyakoribb sérülése, a here torziója (*Burger és munkatársai 1998*) révén jöhetnek létre.

Az „akut scrotum” kórképek csoportjába tartozó heretorzió károsítja az ivarsejtképződést és hormonális működést az azonos oldali herében és az ellenoldali testis funkciójában is zavart okoz (*Krarup és munkatársai 1978, Thomas és munkatársai 1984*). A fiatal, prepubertás kori heretorzió kérdése külön figyelmet érdemel, mert a károsodásnak kitett ivarsejteket érő hormonális és egyéb hatások eltérnek a felnőtt egyedekétől. A spermatogenezisnek a vérellátás zavarokkal szembeni fokozott érzékenységét mutatják azok a klinikai megfigyelések, melyek a spermatogen epithelium pusztulásáról számolnak be más intratesticularis sejttípusok egyidejű károsodása nélkül. Állatkísérletek mutatják, hogy súlyos ivarsejt sérülés következhet be annak ellenére, hogy rövidebb torzió sebészi megoldása után a szerv keringése gyakorlatilag helyreáll egy órán belül (*Turner és munkatársai 1993*). Ez, mindenek előtt, arra hívja fel a figyelmet, hogy a károsodás szempontjából az ischémia és az azt követő korai reperfúziós mikrocirkulációs és subcelluláris elváltozások döntő szerepet játszanak az ivarsejt károsodás patomechanizmusában.

Számos állatmodell és humán vizsgálat bizonyította a közvetlen kapcsolatot a heretorzió ideje és foka és a következményes here károsodás között. (*Anderson és munkatársai 1986, Becker és munkatársai 1997*). Mindazonáltal, a rendelkezésre álló kísérleti és klinikai adatok alapján nem lehet egyelőre komplex képet alkotni a pontos here torzió/reperfúzió patomechanizmusról, így ez továbbra is a kutatók érdeklődésének középpontjában áll.

Egészen napjainkig, a here mikrokeringésének megfigyelése és mennyiségi jellemzése el volt rejtve előttünk a különböző technikai akadályok miatt. Ezeket a gátló tényezőket első alkalommal a lézer Doppler áramlásmérés technikája törte át (*Turner és munkatársai 1996*), mely módszer egy meghatározott szövetmennyiségből érkező összegzett szignálok detektálásából áll, így nem alkalmas az egyes erek megfigyelésére. (*Young és munkatársai 1995; Nevieri és munkatársai 1996*). Egy adott szerv felszínének ér-specifikus megfigyelésére és mennyiségi jellemzésére első alkalommal a fluorescens intravitális videó

mikroszkópia (IVM) által adódott lehetőség (*Fagrell és munkatársai 1997, Bajory és munkatársai 2002*). Sajnos, az IVM berendezés relatíve nagy méretei, nehézkes mobilizálhatósága (8/a. ábra) és a vizsgálathoz nélkülözhetetlen intravénás fluorescens marker használatának szükségessége nem teszi lehetővé a humán alkalmazását a betegágyaknál.

A here makrokeringése az ultrahangos véráramlás mérése révén könnyen kivitelezhető és nem invazív módon jellemezhető. Így vált ismertté, hogy a testicularis véráramlás normálisan oszcillációs mintázata átmenetileg megváltozik ugyan a torzió megszüntetése után (*Becker és munkatársai 1997*), de ez rövid időn belül normalizálódik. Az IVM és az ortogonális polarizációs spektrális (OPS) képalkotás ellenben a mikrokeringési változások objektív jellemzésére alkalmas eljárás a vizsgált szerv különböző anatómiai struktúráiban. Az OPS képalkotás technika biológiailag inert polarizált fényt alkalmaz. Az intravitális mikroszkópiák ezen új formáját több standardizált állatmodell esetében validálták már a konvencionális IVM-hez hasonlítva. (*Langer és munkatársai 2001, von Dobschuetz és munkatársai 2003*). Az állatkísérleteken túl, ez a gyakorlatilag kézi műszernek (9/a. ábra) tekinthető berendezés, már bizonyította alkalmazhatóságát a betegágyak mellett is, mint az intraorális mikrocirkulációs vizsgálatok nem-invazív módszere, intenzív terápiás ellátás során. (*Bücheler és munkatársai 2007*).

Az OPS, az IVM-hez hasonló tulajdonságai mellett, könnyű mobilizálhatósága és azon jellemzője, hogy nem igényel fluorescens kontrasztanyagot, révén hasznos segítséggé válhat az urológiai műtőkben is, a különböző here károsodások műtéti feltárásakor, a károsodás mértékének és a prognózis felállításának megítélésében. Ezek a korszerű módszerek fontos további ismeretekkel járulhat hozzá olyan mechanizmusok megértéséhez, melyek segíthetnek mérsékelni a here torzió káros következményeit.

Célunk olyan kisállatmodell kidolgozása volt, amely lehetővé teszi a herék mikrokeringésének vizsgálatát élettani és különböző kóros körülmények között is, OPS és IVM technikák alkalmazásával. Ezen túl, az új, OPS technika validálását kívántuk elvégezni a herék vizsgálatára, a standardnak tekinthető IVM módszerrel összehasonlítva, valamint ezek alkalmazásával vizsgálni a heretorzió és reperfúzió (T/R) mikrocirkulációs következményeit.

I./2.2. Az ET-1 szerepe a herék T/R-t követő mikrocirkulációs változásaiban az ET-A receptor gátlás vizsgálatával.

A here ischémiája és az azt követő reperfúzió következtében, a sikeres sebészi beavatkozás ellenére is atrophia és spermiumképződési zavarok jöhetnek létre (*Williamson és*

munkatársai 1985, Turner és munkatársai 1993, Bartsch és munkatársai 1980), illetve mikrocirkulációs szinten is számos zavart szenved a here, hasonlóan más szervekhez. A heretorzió leggyakrabban gyermek és fiatal felnőtt korban következik be, de akármilyen korosztályban előfordulhat (*Pentyala és munkatársai 2001*) átlagosan 17%-os incidenciával, melyek 40%-a kétoldali történés (*Workman és munkatársai 1988*). A heretorzió leggyakrabban részleges, enyhe tünetekkel jár és akár spontán rendeződhet. Azonban, ritkán, súlyos formát ölt, teljes here vérellátási gondot okoz és intenzív tünetek kísérik. Ilyenkor az azonnali, adekvát sebészi intervenció elkerülhetetlen.

Mindazonáltal, hogy torzió esetén az azonnali sebészi beavatkozás létfontosságú a szerv túléléséhez, a különböző vizsgálati módszerek, különböző mértékű mikrocirkulációs véráramlás visszatérést mutattak a reperfúzió során. Egy vizsgálatban a spermatogenezis tartós károsodását mutatták ki radioaktív mikropartikulák (*Turner és munkatársai 1993*) alkalmazásával a heretorzió 4 órán belüli visszaállítása ellenére. Hasonló kísérleti körülmények között, lézer Doppler áramlásméréssel sem a reperfúzió korai (*Turner és munkatársai 1997*), sem a késői (*Lysiak és munkatársai 2000*) fázisában nem volt kimutatható tökéletes mikrocirkuláció visszatérés. Egy másik lényeges mikrocirkulációs jellegzetességnek, a PMN leukociták subtunicális venulákban történő felszaporodásának szoros kapcsolata mutatható ki a csírasejt apoptózissal (*Lysiak és munkatársai 2000, Lysiak és munkatársai 2001*).

A különböző szerveket érintő I/R-s mikrocirkulációs károsodásoknak két fő komponense van, a korábbiakban már említett, úgynevezett „no-reflow” illetve a „reflow paradox” fenomen. Az első esetben mikrocirkulációs szinten csökken a véráramlás sebessége, az átjárt erek átmérője, illetve az átjárt és a nem-átjárt kapillárisok aránya, míg a második esetben reperfúziót követően elsődleges mikrocirkulációs gyulladásos jelekkel találkozhatunk, azaz fokozódik a leukocita-érendothel közötti interakciók (leukocita rolling és kitapadás) száma. A hipoperfúzió és oxigén hiány okozta energia deplécio magában rejtje az oxigén szabadgyök képződés lehetőségét a reperfúzió során. A gyökképződést eredményező xanthin dehidrogenáz – xanthin oxidáz átalakulás a herében is lejátszódik (*Akgur és munkatársai 1994*). Emellett az oxigén reaktív intermedierek eliminálódását segítő szuperoxid dizmutáz és kataláz kezelések protektív hatása is bizonyítást nyert a reoxigenizáció során (*Prillaman és munkatársai 1997*). Ismeretes továbbá, hogy a spermatoцитák valószínűleg az oxidatív stressz és lipid peroxidáció következtében apoptotikus sejthalált szenvednek már a torziót megszüntető sebészi beavatkozás után néhány órával (*Turner és munkatársai 1997*). Elképzelésünk szerint mindazon gyógyszeres beavatkozások, melyek az ischémia-reperfúzió

okozta mikrocirkulációs károsodások valamely komponensét, esetünkben elsősorban a „no-reflow” paramétereket javítani képesek, jelentősséggel bírhatnak a here károsodások megelőzésében.

A heretorziót követő, sebészi helyreállítás ellenére létrejövő, károsodások lehetséges okaiként, a here mikrocirkulációs vizsgálatok, részleges véráramlási zavarokat és a polymorphonucleáris neutrophil leukocita – endothel sejt interakciók változásait írták le, mely utóbbiak kapcsolatba hozhatók a csírasejt apoptózissal is.

A here keringésének helyreállítása és a torziót követően felszabaduló vasokonstriktor és vasodilatátor faktorok egyensúlya döntő fontosságú a here szöveti és funkcionális károsodásának kérdésében. Ezen faktorok egy része a vasculáris endotheliumról származik, mint például a NO, vagy a vasokonstriktor endothelin (ET)-1, mely utóbbi hatását elsősorban ET-A receptorokon keresztül fejti ki. A vasoregulációs és mikrocirkulációs gyulladásos folyamatokat befolyásoló hatásain felül, ezek a faktorok szerepet játszanak a csírasejt károsodás folyamataiban is. (*Zini és munkatársai 1998, Shiraishi és munkatársai 2001, Turkili és munkatársai 2012, Cai és munkatársai 2001*). A hipoxia az egyik fő szignálja ET-1 termelésnek (*Rakugi és munkatársai 1990*). ET-1 nem csak az endotheliumból szabadulhat fel, hanem a here tubulusok nem érzellegű struktúráiból is. (tubuli seminiferi, *Ergün és munkatársai 1999*; Leydig és Sertoli sejtek, *Collin és munkatársai 1996*). Az ET-1-ről ugyancsak kimutatták, hogy a NADPH oxidáz rendszerrel történő kölcsönhatása révén, oxidatív stresszt is indukálhat. (*Loomis 2005*). A fenti felfedezések alapján, az ET-1 elsődleges potenciális szerepe a herékben az ET-A receptorokon keresztül kifejtett direkt véráramlás szabályozás, míg másodlagosan a NADPH-oxidáz rendszeren keresztül kifejtett szuperoxid termelés és a spermatogenezis/csírasejt apoptózis szabályozása, hasonló szabadyok mediálta mechanizmusokkal. (*Turkili 2011*).

A különböző ET receptorok vasculáris hatásai széles körben vizsgáltak és relatív jól beazonosítottak. Az ET-A receptorok az intra- és extracelluláris kalcium források felhasználásával vasokonstriktort hoznak létre, valamint simaizom sejt proliferációt és gyulladásos reakciókat, míg az ET-B receptoroknak éppen ellenkező hatásai vannak, úgymint a NO és vasodilatátor ciklooxygenáz metabolitok felszabadulásával létrejövő vasodilatáció, a megnövekedett nátrium termelés és a sejt növekedés gátlása, illetve gyulladás ellenes hatások. (*Schneider és munkatársai 2007*) Több tanulmány megmutatta, hogy például szívizom I/R során megemelkedik a plazma ET-1 szintje (*Han és munkatársai 2008, Vágó és munkatársai 2004*), mely hatékonyan csökkenthető ET-A receptor antagonisták alkalmazásával (*Goyal és munkatársai 2010, Climent és munkatársai 2006, Ozdemir és*

munkatársai 2006). A herékben az ET-A receptorok száma jelentősen magasabb, mint az ET-B receptoroké. (*Maggi és munkatársai 1995*) ET-1 helyi alkalmazásával here vasokonstriktó és leukocita felszaporodás érhető el, mely enyhíthető ET-A receptor antagonistá kezeléssel (*Collin és munkatársai 1996*). Ettől eltérően, a kisebb simaizom tartalmú mikroerek többnyire ET-B receptorokat tartalmaznak. (*Ergün és munkatársai 1999*) Mindezekon túl, a megfigyelések azt bizonyítják, hogy a nem-szelektív ET receptor antagonisták alkalmazása pedig jelentősen képes javítani a torzió okozta here károsodást. (*Cai és munkatársai 2001, Turkili és munkatársai 2012*) Egy szelektív, antisense homológia box alapján készült ET-A receptor antagonistá, az ETR-p1/fl fehérje (*Baranyi és munkatársai 1995*) szintén képes pozitív irányba befolyásolni az I/R-s károsodások különböző fajtáit. Mint ahogy egy szegedi munkacsoport kimutatta, ennek a fehérjének az adásával javíthatók a periosteum posztischémiás nyálkahártya károsodásai (*Wolfárd 1999*), a mikrokeringési zavarai (*Wolfárd és munkatársai 2002 Transplantation*) és a mikrokeringési szintű gyulladásos eseményei (*Wolfárd és munkatársai 2002*).

Mindezen vizsgálatok ellenére, a herék esetében még nem ismertek az ET-A receptor gátlás hatásai.

Célunk volt, hogy megvizsgáljuk, kisállat modellünkön, a különböző akut mikrokeringési és PMN - endotheliális sejt interakció változások befolyásolásának lehetőségeit here T/R kapcsán, specifikus ET-A receptor gátló ETR-p1/fl fehérje kezeléssel, IVM és OPS képalkotás módszerekkel, illetve MPO aktivitás változásokat mérjük, valamint egy krónikus vizsgálatban megfigyeljük a T/R következtében kialakuló, here atrophíára utaló, súlycsökkenés változásokat is.

II. A NEMI SZERVEK MIKROCIRKULÁCIÓS ZAVARAIVAL IS ÖSSZEFÜGGÉSBE HOZHATÓ KÁROSODÁSOK KLINIKAI VIZSGÁLATA.

II./1. A női nemiszervek károsodásai.

II./1.1-2. Különböző antiinkontinens szalagműtétek eredményessége és szövődményrátája.

Vizeletinkontinenciának nevezünk bármely húgycsővön keresztül történő akaratlan vizeletvesztést (Nemzetközi Kontinencia Társaság meghatározása, 2002).

A vizeletinkontinens betegek többnyire visszahúzódó életet élnek, szégyenérzetük van, sokszor depresszióban szenvednek, családi és szociális kapcsolataik beszűkülnek, vagy meg is szűnhetnek. A szexuális tevékenységtől gyakran elzárkóznak. Rendszerint betétet viseléssel próbálják problémájukat palástolni, mely azonban súlyos esetben lehetetlen, hiszen ruhájuk kellemetlen szagúvá válik, az állandó vizeletes ázás miatt a külső genitáliák bőre felmaródik, érzékeny, gombás elváltozások jelenhetnek meg rajta. Ezen okok miatt, orvoshoz fordulásuk sokszor későn, igen elhanyagolt állapotban történik csak meg. Egy budapesti felmérés során a nők 56%-a számolt be inkontinens panaszokról, de csupán 30%-a fordult orvoshoz panaszával. A női inkontinencia átlagos prevalenciáját különböző nemzetközi statisztikák 4,6-58,5%, között adják meg, de előfordulási gyakorisága kórházakban, illetve idősotthonokban ennél sokkal magasabb is lehet, 22-90%. A jelentős eltérést az igen eltérő módszertan magyarázza. Elmondható, hogy a panaszok kérdőíves vagy telefonos regisztrálása mellett, a klinikai vizsgálatot is magában foglaló felmérési módszerek alacsonyabb előfordulási adatokat eredményeztek. Az USA-ban különböző felmérések szerint akár 40 millió ember is érintett lehet a betegségben és az orvoshoz forduló betegek 44%-nak van ilyen jellegű problémája. Magyarországon az INKO Fórum szervezett egy felmérést 2001-ben a nők körében, ahol a megkérdezettek csupán 36%-a vallotta magát inkontinensnek, holott 56%-uknak voltak inkontinens panaszai. A leggyakoribbak a kevert jellegű, majd a stressz, végül a késztetési panaszok. A kor előrehaladottságával a vizeletinkontinencia gyakorisága mindkét nemben növekszik.

A vizeletinkontinenciákat manapság a következő csoportokba osztjuk fel: stressz inkontinencia (intrinsic sphincter elégtelenség, húgycső hipermobilitás és ezek kevert formái), késztetési (urge) inkontinencia, kevert inkontinencia, folyamatos inkontinencia és az éjszakai vizeletvesztés (enuresis nocturna). A különböző inkontinencia típusok mind tüneteikben, etiológiájukban, (*Hannestad és munkatársai 2000*) nemek közötti megoszlásukban és kezelésükben is jelentősen eltérnek egymástól. (*Schröder és munkatársai 2009, Majoros és munkatársai 2010, Bajory és munkatársa 2013*)

Míg a késztetési inkontinencia formákat elsősorban gyógyszeres kezelésekkel és viselkedés terápiákkal igyekszünk orvosolni (*Chapple és munkatársai 2005, Majoros 2013, Berghmans 2000*), addig a stressz komponenst tartalmazó formáknál a különböző konzervatív (kismencedei izom tréning, elektrostimuláció, magnetoterápia) kezelési stratégiák (*Maggi és munkatársai 2006, Berghmans 1998, Majoros 2005*) és (ezek sikertelensége esetén) különböző műtéti megoldások (*Cardozo és munkatársai 2009, Bajory 2009, Stoffel és munkatársa 2008, Imamoglu és munkatársai 2005, Birch és munkatársa 2002*) játsszák

napjainkban a főszerepet. A korábbi nagy műtéti feltárással, vagy kisebb beavatkozással, de ugyanakkor gyenge hatékonysággal rendelkező műtéteket felváltották a hüvelyen keresztül a középső húgycsőszakasz alá helyezett feszülésmentes kontinencia helyreállító szalagműtétek. (*Ulmsten és munkatársa 1995*) A női stressz inkontinencia kezelésében az utóbbi évtized legnagyobb áttörését ezen feszülésmentes, minimál invazív műtéti eljárások jelentették. A sikerekben jelentős szerepet töltöttek be a különböző szövetbarát szalagok, valamint a posztoperatív szövődeményeket csökkentő műtéti technikák.

A feszülésmentes, transzvaginális, retropubikus szalag (feszülésmentes hüvelyi szalag - tension-free vaginal tape, TVT, illetve intravaginális szalagplasztika, IVS) technikát először a női stressz inkontinencia kezelésében Ulmsten és munkatársa írta le 1995-ben. (*Ulmsten és munkatársa 1995*) A műtét során, a mellső hüvellyel megnyitása után, a húgycső középső szakasza alá vezetett polipropilén szalag az évek során könnyen elsajátítható, jól bevált módszerre lépett elő. A módszer hátránya, hogy 4,5-8%-ban fordul elő hólyagperforáció, ezért a műtét során hólyagtükrözést is kell végezni az esetleges szövődemények kizárására, illetve időben történő felismerésükhöz. (*Hung és munkatársai 2004, Fischer és munkatársai 2005*)

A posztoperatív vizeletretenció a betegek szintén jelentős százalékánál fordul elő. Életet veszélyeztető bélsérülés, intraoperatív vérzés, infekció is felléphet.

A TOT (transobturator tape) műtét során, melyet de Leval fejlesztett ki, ez utóbbi komplikációk száma csökkenthető (*de Leval 2003*) A szintén mellső hüvellyel metszés útján behelyezett TOT szalag esetében, a szúrcsatorna elkerüli a retropubikus területet, a kismedencei ereket, a hólyagot és a beleket és a fossa obturatoria mediális részén, a symphysis szarát megkerülve, ér- és idegmentes területen át jut a bőrfelszínre.

Annak ellenére, hogy mindkét típusú szalagműtét esetén a hosszú távú eredményesség hasonlóan magas (*Holly és munkatársai 2010*) mégis észlelhetők különbségek szalagműtétek típusától, sebészeti technikájától és a szalagok minőségétől függően, elsősorban a szövődeményrátaát illetően. (*Hung és munkatársai 2004, Fischer és munkatársai 2005, Morey és munkatársai 2006*)

Az alkalmazott szalagok minőségi kritériumai között úgy tűnik, hogy legfontosabb a szalagok szövésének pórusmérete, mely a helyi szövetregenerálódási, immunválasz, illetve mikroér újraépülési folyamatokra és ezáltal a különböző gyulladásos és kilökődéses reakciókra is jelentős hatással lehet, valamint a szalag szélének szegettsége, mely a felpördülés és ezáltal könnyebb elvándorlás ellen ható lényeges struktúrális tényező.

Ezek a modern feszülésmentes szalagműtétek kiváló eredményekkel kecsegtetnek, kis műtéti megterhelést jelentenek, rövid hospitalizációt igényelnek, sőt egyes továbbfejlesztett

változatuk ambulánsan is elvégezhető, az esetleges szövődményeken felül, azért van még egy hátrányuk, nevezetesen, a felhasznált speciális szalagok magas ára. Ez a körülmény sajnos a sanyarú magyarországi egészségügyi gazdasági helyzetben nem elhanyagolható és akár gátját is szabhatja ezen bevált műtéttechnika teljes- és széleskörű hazai alkalmazásának.

Azon az elven elindulva, hogy a TOT műtétekhez használt szalagok alapanyaga megegyezik, vagy nagyon hasonló a hasi sebészetben használatos polypropylén hálók anyagával, dolgoztunk ki egy módszert, mely során a nagyméretű hálóból a gyári TOT szalagokhoz hasonlókat vágunk ki és így jóval kisebb anyagköltséggel számolhatunk a műtétek során.

Célunk az volt, hogy összehasonlítsuk saját beteganyagunkon az alkalmazott különböző sebészi technikájú szalagműtétjeink eredményességét és szövődmény rátáját, illetve, hogy megvizsgáljuk az általunk kialakított, ritkább szövésű, rigidebb, vastagabb szálú és a sűrűbb szövésű, rugalmasabb, vékonyabb szálú TOT szalagokkal, valamint az utóbbihoz hasonló minőségű, de szegett szélű, gyári kialakítású TOT szalagokkal végzett műteteinket, a műtéti idő, az intra- és posztoperatív szövődmények, a hatékonyság és a költségek szempontjából.

II./1.3. Antiinkontinens szalagműtétek következtében kialakult hólyagsérülés, sebgyógyulási zavar és következményes vesico-vaginalis sipolyok sebészi kezelése.

A vesicovaginális sipolyok, kialakulásuk etiológiájától függetlenül, olyan súlyos kórállapotok, melyek lényegesen befolyásolják a betegek életminőségét, sőt, bizonyos körülmények között, akár az életüket is veszélyeztethetik. Világviszonylatban, a leggyakoribb etiológiai ok a vesicovaginális sipolyok kialakulásában, az elhúzódó, elakadt szülések. Ezekben az esetekben, a szülőcsatornában elakadt magzat nyomása lokális keringési zavart, majd nekrozist okoz az érintett szövetekben. Ha az anya túléli a szülést, akkor nagy eséllyel alakul ki az elhalt, fertőzött szövetek helyén vesicovaginális sipoly. A fejlett világban, a vesicovaginális sipolyok leggyakoribb oka a női nemi szerveken végzett műtéti beavatkozások szövődményei, illetve olyan helyi szövetkárosító beavatkozások, mint a sugárkezelések.

A vesicovaginális fisztulák kezelésében, enyhe esetekben szóba jöhetnek konzervatív megoldások, mint a prolongált katéter vagy epicisztostóma viselés (*Davits és munkatársai 1991*), antibiotikum és nem szteroid gyulladás csökkentők adása, illetve lokális sebkezelések. Minimál invazív megoldásokat is kidolgoztak apró fisztulák kezelésére, mint a fibrin alapú

szövetragasztók alkalmazása (*Pettersson és munkatársai 1979, Hedelin és munkatársai 1982, Schneider és munkatársai 1992, Welp és munkatársai 1996*) vagy a mikrokauterrel történő elektrokoaguláció (*Stovsky és munkatársai 1994*).

A vesicovaginális fisztulák sebészi kezelése 1852-ig mutat vissza, amikor Sims leírta ezüstfonallal történő sipolyzárását. (*Sims 1852*) Ezt követően számos transzvaginális (*Dupont és munkatársa 1996*) és transzabdominális műtéti technika (*Blaivas és munkatársai 1995, Carr és munkatársai 1996*) látott napvilágot és megfogalmazódtak a fisztulák ellátásának azóta is érvényes alapelvei (*Woo és munkatársai 1996*). Ezek szerint sikeres sipoly zárás csak akkor várható, ha a varrat vízzáró, feszülésmentes és a környezet nem fertőzött. A zárás lehetőleg több rétegben történjen és a záráshoz jó vérellátású, egészséges szöveteket használjunk fel. Nagy fisztulák esetén, megfelelő interpozítum alkalmazására is szükség lehet (*Eisen és munkatársai 1974*). Legújabban, elterjedőben vannak a vesicovaginális sipolyok laparoszkópos és robot asszisztált ellátásának módszerei, melyek egyes esetekben a nyílt műtétekhez hasonló eredményességűek. (*Sotelo és munkatársai 2005, Modi és munkatársai 2006, Melamud és munkatársai 2005, Sundaram és munkatársai 2006, Hemal és munkatársai 2008*)

A fenti, kiforrott és fejlett műtéti technikák ellenére, olyan esetekben, amikor a sipoly nyílás 2 cm-nél szélesebb, a környező szövetek jelentősen károsodottak, a fisztulák zárása ma is komoly kihívást jelent és komplex sebészeti módszerek ismeretét és alkalmazását követeli meg az operáló orvosoktól. Az egyik ilyen, összetett, méltatlanul elfeledett, ugyanakkor nagy fisztulák esetén jó eredményességgel alkalmazható megoldás, a Lehoczky-lebeny plasztika. (*Lehoczky 1963, Kelemen és munkatársai 1986*)

Amint a II./1.1-2. részben említettük, a retropubikusan vezetett, húgycső alatti feszülésmentes szalagműtétek (*Ulmsten és munkatársai 1995*) forradalmi áttörést hoztak a női stressz vizeletinkontinencia sebészi kezelésében. A műtét egyik ritka, de jellemző szövődményének, a húgyhólyag intraoperatív perforációjának csökkentésére fejlesztették ki a transzobturatórikus feszülésmentes, húgycső alatti szalagműtét technikákat. (*Delorme és munkatársai 2001.*) A TOT szalagműtétek következtében nagyon ritkán fordul csak elő hólyagsérülés (*Ogah és munkatársai 2009, Daneshgari és munkatársai 2008, Deng és munkatársai 2007, Latthe és munkatársai 2007*), hiszen itt a szalag elkerüli a retropubikus, perivesicalis területet. Mivel a TOT műtét során fellépő hólyagsérülések többségét a műtét során felismerik és ellátják, csak extrém ritka esetben alakul ki a hólyagperforációnak krónikus szövődménye ezekben az esetekben. TOT műtétet követően, krónikus hólyagsérülés kialakulására a másik elméleti lehetőség, a beültetett szalag elvándorlása következtében

fellépő hólyagnyaki uzuráció, a szalag „bevágódása” a húgyhólyag falába, majd végül a fal perforációja. Ha a folyamat sokáig fennáll, akkor a perforációs nyílásban jelen levő, többnyire fertőzött, idegentest miatt krónikus gyulladás alakul ki a környező szövetekben, mely tovább növeli a perforációs nyílást. A nagy nyíláson keresztül vizelet áramlik a környező szövetek közé. A kialakuló urinóma tartalma, a folyadék feszítő hatására és a helyi gyulladásos szövetek törékenysége, sérülékenysége folytán, a legkisebb ellenállású környező szövet, a hüvelyfal felé talál magának utat, vesicovaginális sipolyt alakítva ki. Ez a súlyos és bonyolult műtéti megoldást igénylő szövödmény TOT műtét után olyan ritka, hogy az irodalomban csupán három esetismertetéssel találkoztunk. (*Jasaitz és munkatársai 2007, Yamada és 2006, Starkman és munkatársai 2007*) Mindegyik esetben a szerzők mellett foglaltak állást, hogy az ilyen nagy kiterjedésű, idegentestet tartalmazó vesicovaginális sipolyok műtéti megoldásának fő szempontjai az idegentest maradéktalan eltávolítása, a károsodott szövetek kimetszése és a fisztula zárása, több rétegű, feszülésmentes, jó vérellátású szövetekkel.

Értekezésem ezen fejezetében, abszolút értelemben ugyan kisszámú, de az irodalomban jelentős, TOT műtétet követő, vesicovaginális sipolyos miniszériáról és ezek kapcsán végzett Lehoczky fistulazáró lebenyplasztikáinkról, valamint a műtétek hosszú távú eredményességéről számolok be, saját beteganyagunkon.

II./2. A hímvessző károsodásai.

II./2.1. A hímvessző vazelin öninjekciójának epidemiológiája.

A hímvessző mérete megnövelésének, a szexuális örömrész és örömkeltés fokozásának szándéka egyidős az emberiséggel és napjainkig foglalkoztatja a férfiak képzeletét. Egyes kultúrákba (főleg a keleti országokban), illetve szubkultúrákban nemcsak, hogy ma is élnek egyes ilyen irányú gyakorlatok, hanem az utóbbi időben egyre gyakrabban találkozunk a hímvessző önkárosítás különböző formáival. Ezen próbálkozások jelentős része gyakorlatlan és tanulatlan kezekből származik, illetve a cél elérésére alkalmazott technikák és a péniszbe juttatott anyagok (fémek, műanyagok, folyadékok, stb.) magukban rejtik az alkalmasint súlyos szövödmények kialakulásának lehetőségét. (*Stankov és munkatársai 2009, van Ophoven és munkatársai 2000, Rinard és munkatársai 2010*)

Míg Ázsiában és Kelet Európában első sorban, a főleg illegálisan, péniszbe juttatott félfolyékony anyagok, illetve a bőr alá beültetett gyöngyök, golyók terjedtek el, addig a nyugati kultúrákban a különböző, elsősorban szakemberek által behelyezett, testékszerek (piercing) népszerűek.

A fenti szándékok miatt hímvesszőbe helyezett anyagokat, illetve a pénisz önkárosításának formáit négy fő csoportra oszthatjuk. Ezek a húgycsőbe dugott tárgyak széles palettája, (*Hwang és munkatársai 2010, Walsh és munkatársai 2000 Mitterberger és munkatársai 2009*), a pénisz külső leszorításai (*Silberstein és munkatársai 2008 Janovszki és munkatársai 2007, Bhat és munkatársai 1991*), a hímvessző bőrébe, vagy bőre alá helyezett testékszerek, gyöngyök, golyók (*Nelius és munkatársai 2011, Quaranta és munkatársai 2011, Gold és munkatársai 2005, Anderson és munkatársai 2003, Fischer és munkatársai 2010*), illetve a pénisz bőre alá injektált félfolyékony anyagok (*Nyirády és munkatársai 2008, Akkus és munkatársai 2006, Lee és munkatársai 1994, Moon és 2003*).

Míg a húgycsőbe, makkba, bőrbe, bőr alá helyezett tárgyak, illetve a hímvessző külső leszorításai, szövödmények esetén, akár műtéten is, de eltávolíthatók, addig a pénisz bőre alá injektált és a szövetek közé szervült félfolyékony anyagok onnan nem, vagy csak a nemiszerv bőrével együtt távolíthatók el.

Értekezésemben, a fentiek közül részletesen, a hímvessző bőre alá injektált vazelin kérdéskörével foglalkozom.

A vazelin, illetve a paraffin alkalmazása a hímvessző méretének megnövelésére évszázadokkal korábbról ismert. A vazelin első orvosi alkalmazása egy bécsi sebész, Robert Gersuny nevéhez fűződik, aki kasztráció után, a herék pótlására injektálta a herezacskóba 1899-ben. (*Glicenstein és munkatársai 2007*) Pár évvel később a módszert az orvosi gyakorlatban már nem alkalmazták a súlyos szövödmények kialakulása miatt.

A pénisz megnagyobbítási szándékával a bőr alá injektált vazelin bejuttatása az orvosi gyakorlatban tehát nem terjedt el, elsősorban illegálisan történik, Magyarországon a börtönökben jellemző cselekmény. (1. ábra)



1. ábra „Ördögi játék” Vazelin granulómák és apró fekélyek a hímvesszőn.

A beinjektáláshoz általában 10-40 ml vazelint használnak, bár 80 ml befecskendezéséről is beszámoltak már. A procedúrához a vazelint fel kell forrósítani, hogy folyékony halmazállapotba kerüljön. Ezt követően egy fecskendőbe szívják fel, majd egy vastag tűvel, a pénisz bőrén keresztül, annak subcutan rétegeibe injektálják, lehetőleg egyenletesen elosztva a pénisz teljes terjedelmében. A beinjektált vazelint ezután kézzel még egyenletesebben elmasszírozzák. Mivel sem a vazelin, sem az előkészítése, sem maga a procedura többnyire nem steril körülmények között történik, nem ritka az akut, illetve a krónikus szövődményeknek a kialakulása. A szövődmények súlyossága sok tényezőtől (higiénés körülmények, fertőzést okozó kórokozó fajtája, az egyéb immunstátusza, az orvoshoz fordulás ideje) függ és széles palettán változhat. Míg az enyhe gyulladásos reakciók konzervatív módszerekkel jól kezelhetők, úgy a krónikus komplikációk sokszor olyan súlyos formában jelentkezhetnek, hogy akár a teljes hímvessző bőr is károsodhat és csak komplikált, nagy gyakorlatot igénylő, akár több lépcsős műtéttel lehet megoldani a kórállapotot.

Az egyébként rejtőzködő, szégyennel küzdő betegeket ezek a szövődmények, vagy a szexuális képességeikben beállt kedvezőtlen változások vezetnek el többnyire orvoshoz. Mivel azonban, a vazelin öninjekciózást alkalmazók jelentős részének semmilyen (vagy legalább is nem súlyos) szövődménye nem alakul ki, vagy a szövődményes eseteknél is annyira erős a szégyenérzet a betegeknél, illetve a félelem az illegális beavatkozás miatti lebukástól, valamint a helyreállító beavatkozások anyagi terheitől (jelenleg, Magyarországon, a Társadalombiztosító nem finanszírozza az ilyen rekonstrukciós beavatkozásokat, mivel az állapot önkárosítás következménye, így egy műtét körülbelül 160000 forint költséget jelent a

betegnek), hogy az érintett populáció jelentős része az egészségügy számára többnyire rejtve marad.

A Szegedi Tudományegyetem Urológiai Klinikáján az elmúlt évtizedben nagy és egyre növekvő számban jelentkeztek betegek vazelin öninjekciózás szövődményei miatt. A betegek ellátása során feltűnt, hogy többségük, vagy a helyi büntetés-végrehajtási intézetekben elítélt, vagy korábban az volt, illetve olyan kapcsolatokkal rendelkezik ahol a börtönviseltség előfordul.

Ez a „nyom” keltette fel érdeklődésünk, melyen elindulva egy kiterjedt epidemiológiai vizsgálatot szerveztünk a magyarországi börtön populáció vazelin öninjekciózási szokásainak, helyzetének feltárására. Célunk az volt, hogy átfogó képet kapjunk a vazelin öninjekciózás incidenciájáról, a motivációkról, az érintett populációról, illetve a beavatkozások szövődményeiről és ezek arányáról.

II./2.2. A hímvessző vazelin öninjekciózás kórházi ellátást igénylő szövődményei és a sebészi kezelés módszerei.

Amint a II./2.1. részben részletesen kifejtettük, a hímvessző megnagyobbítását célzó beavatkozások évszázadok óta keresettek. A hosszú idő alatt természetesen számos, az orvosi gyakorlatban is alkalmazott (*Sansalone és munkatársai 2012, Shaeer 2006, Alei és munkatársai 2012*) és még több illegálisan végzett módszer (*Nyirády és munkatársai 2008, Akkus és munkatársai 2006, Lee és munkatársai 1994, Moon és munkatársai 2003, Shamsodini és munkatársai 2011, Hudak és munkatársai 2012*) terjedt el.

A legális és illegális beavatkozások szövődményei hosszasan sorolhatók. Leggyakoribb probléma, hogy a beavatkozások körülményei többnyire nem, hogy a sterilitási szabályokat nem biztosítják, de legtöbbször még az alapvető higiénés feltételek sem adóttak. Így sokszor a beavatkozásokat követően fertőzőeses eredetű komplikációk alakulnak ki, lokális gyulladásos reakciókat okozva, sőt, elhanyagolt esetekben előfordulnak generalizált szeptikus szövődmények is.

Kelet Európában, elsősorban börtön körülmények között, a legjellemzőbb, illegálisan végzett hímvessző nagyobbító módszer a pénisz vazelin öninjekciózása. A szövődményei akut és krónikus formában, változatos súlyossági fokban jelentkezhetnek.

A vazelin befecskendezés akut komplikációi közé tartoznak a forró folyadék okozta hőkárosodás, az injekciózás után kialakuló bevérzések, fertőzések, bőrgyulladások, illetve az ödémák okozta fitymaszűkület. Ezek a károsodások sokszor spontán gyógyulhatnak, illetve

orvosi ellátás esetén, antibiotikumokkal, gyulladáscsökkentőkkel, helyi kezelésekkel enyhíthetők.

A krónikus károsodások a vazelin befecskendezést követően hetek, hónapok, sőt évek múlva is kialakulhatnak. A vazelin a pénisz subcutan rétegeiben, a gravitációnak megfelelően, részben elvándorol eredetileg tervezett helyzetéből, úgynevezett vazelin granulómákat, tömött subcutan csomókat hoz létre, illetve valamilyen fokú fitymaszűkület szinte mindig kialakul. A vazelin granulómák területén a bőrt ellátó kapilláris hálózat károsodik. Ennek következtében mikrocirkulációs zavarok és mikro-, illetve makrogyulladásos folyamatok indulnak be. A granulómák felett a bőr kipirosodik, érzékennyé, törékennyé válik, majd egy idő múlva fekélyek jelennek meg rajta. Kezelés nélkül, de sokszor kezelés ellenére is, ezek a fekélyek felülfertőződnek, tályogok, széles bőr nekrozisok képződéséhez vezetve. Legsúlyosabb esetekben akár a teljes hímvessző bőr is áldozatul eshet ezeknek a folyamatoknak, sőt a vazelin lecsorgása miatt még a scrotum is érintett lehet a károsodásban.

A hímvessző vazelin öninjekciózása az esetek egy részében tehát súlyos, kórházi kezelést igénylő szövődményeket okoz. Ezek ellátása pedig speciális feladat és a sebészi megoldások széles tárházának ismeretét kívánja meg a szakma művelőitől. (*Nyirády és munkatársai 2008, Akkus és munkatársai 2006*)

Értekezésemben, a Szegedi Tudományegyetem Urológiai Klinikáján, pénisz vazelin öninjekciózása kapcsán kialakult szövődmények miatt megjelent betegek eseteit vettem górcső alá, a kialakult szövődmények osztályozása és a megoldási módszerek eredményei, illetve az alkalmazott rekonstrukciós technikák esetleges szövődményei alapján.

II./2.3. A hímvessző bőrpótlásának új, együlétes rekonstrukciós technikája.

A hímvessző vazelin öninjekciózása következtében kialakult granulomás bőr, vagy bármilyen más okból károsodott, megbetegedett (*Nyirády és munkatársa 2010*) pénisz bőr eltávolítására és főleg a rekonstrukcióra számos megoldás született, ahogy azt a II./2.2. részben ismertettük. A rekonstrukciós technikák közül azok terjedtek el legszélesebben körben, amelyeknél a scrotum bőrét használták fel a pótlásra.

A hímvessző bőrt rekonstruáló, herezacskó bőrt használó módszereknek két fő típusa ismert. Egy vagy két ülésben pótolják az elveszett bőrt. A kétülétes eljárások biztonságosak a lebenyek túlélése szempontjából, ugyanakkor kétszeri műtéti megterheléssel és a két műtét között hosszú idő miatt jelentős pszichés teherrel bírnak, nem is beszélve a dupla műtét anyagi terheiről mind a beteget, mind az ellátó rendszert illetően. Az együlétes technikák egy

részénél nem biztonságos kellően a képzett bőrlebenyek vérellátása, illetve a biztonságosan végezhető technikáknál (*Yachia 2007*) a scrotum bőrét egy lebenyként használják fel és ezáltal nem pozícionálható szabadon a kétoldali összefüggő lebeny a legesztétikusabban a hímvessző testére.

Felhasználva nagy műtéti tapasztalatunk a pénisz bőr pótlásának területén, a fenti problémák megoldásának céljából kidolgoztunk egy új műtéttechnikai módosítást, melynek révén az elveszett pénisz bőrt egy ülésben sikerült biztonságosan pótolni, kétoldali, különválasztott, nyeles herezacskó lebenyekkel, elfogadható esztétikai eredménnyel.

Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk új módszerünk eredményességét és szövődmenyrátáját a vazelin öninjekciózás miatt elvesztett hímvessző bőr pótlásának során.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

I. MIKROCIRKULÁCIÓS VIZSGÁLATOK.

Állatkísérletes vizsgálatainkat a Müncheni Egyetem (LMU) Sebészeti Kutatóintézetében és a Szegedi Tudományegyetem (SZTE) Sebészeti Műtéttani Intézetében végeztük, a helyi állatetikai bizottságok engedélyével. A kísérletek az akkor hatályos magyar (VI/2747/002.) és német (209.1/211-2531-45/98.) állatvédelmi és állatkíméleti törvényekkel összhangban, azok maximális betartásával, illetve a National Institutes of Health (NIH publication No. 86-23, revised 1984) állatkísérletekre vonatkozó ajánlásainak megfelelően történtek.

A kísérleti állatokat kontrollált környezetű, állandó hőmérsékletű, 12-órás világossötét ciklusú állatházban tartottuk, szabad étel és víz hozzáférést biztosítva számukra.

I./1. Húgyhólyagon végzett vizsgálatok.

I./1.1. A húgyhólyag mikrokeringés intravitális fluorscens videómikroszkópiás vizsgálat új metodikájának kidolgozása.

Vizsgálatainkhoz 8 hím Sprague-Dawley patkányt (N=8, átlagos testsúlyuk 250g) használtunk.

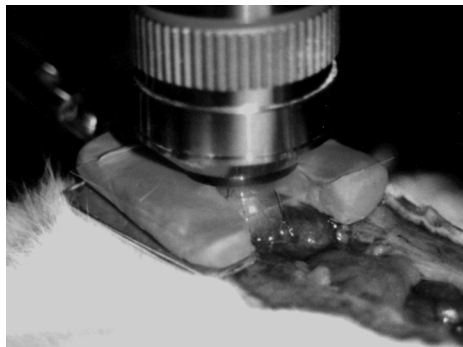
I./1.1.A. Sebészi procedúra és kísérleti protokoll.

Nátrium pentobarbitallal (Narcoren®; Merial GmbH, Hallbergmoos, Németország) történt altatást (45 mg/kg, intraperitoneally) és subcutan atropin szulfát premedikációt (0,1 mg/kg; Braun, Melsungen, Németország) követően az állatokat hátonfekvő helyzetben egy fűthető kisállat műtőasztalra fektettük, a testhőmérséklet optimális szinten tartásához a kísérlet alatt. Minden sebészeti beavatkozást operációs mikroszkóp alatt végeztünk (Leica M651; Bensheim, Németország). Polietilén kanüloket (ID 0,28 mm., OD 0,61 mm.; SIMS Portex Ltd., Hythe, Egyesült Királyság) helyeztünk a bal arteria carotisba és a jobb véna jugularisba a vérnyomás (MAP) valamint a szívfrekvencia (Plugsys; Sachs Elektronik, March, Németország) méréséhez és a fluorescens jelzőanyagok intravénás beadásához az intravitális videómikroszkópiás (IVM) vizsgálatokhoz. Az állatokat tracheostomia készítése után, ezen keresztül intubáltuk (Abbocath®-T; 13G; ABBOTT, Sligo, Írorság).

Medián laparotómiát követően a húgyhólyagot kipreparáltuk és a közepén elhelyezkedő ligamentum umbilicale átvágtuk a hólyag közelében, a jobb mobilizálhatóság céljából. A hólyag kupolánál elhelyezkedő ligamentum umbilicale csonk megfogásának segítségével a hólyag könnyen pozícionálható volt, a hólyag érintése, manipulálása nélkül. A hólyag alatt, a húgycsövet lekötöttük (4-0 Perma-Hand® Silk, Johnson&Johnson Intl., Brüsszel, Belgium), megakadályozva ezáltal a feltölteni kívánt hólyagból a folyadék elfolyást. A két húgyvezetékét, kipreparálás után, a középső szakaszukon átvágtuk, hogy a kísérletek során ne töltődjön túl a húgyhólyag, illetve, hogy a húgyhólyag térfogata ne változhasson kontrollálatlanul. A hólyagkupolán kis nyílást ejtettünk, melyen keresztül a hólyag ürterébe egy polietilén katétert (ID 0.28 mm., OD 0.61 mm.; SIMS Portex Ltd.®) vezettünk és Hystoacryl (Aesculap, Tuttlingen, Németország) szövetragasztó segítségével fixáltunk a húgyhólyag feltöltése és az intravesicalis nyomás mérése céljából. A húgyhólyagot először kiürítettük, majd 0,5 ml testmeleg 0,9%-os sóoldattal töltöttük fel. Az intravesicalis nyomást folyamatosan monitorizáltuk (Plugsys®).

A húgyhólyagot a ligamentum umbilicale csonknál fogva óvatosan előemeltük és egy speciálisan erre a célra tervezett és gyártott állványra helyeztük az IVM vizsgálatok céljából. (2. ábra) Az IVM vizsgálatok végeztével a húgyhólyagot visszahelyeztük a hasüregbe és a hasfalat, a következő IVM vizsgálatig, ideiglenesen klipekkel zártuk. IVM vizsgálatokat a kísérletek kezdetén, a 90., a 120. és a 180. percben végeztünk.

A vizsgálatok végeztével az állatokat túlaltattuk nátrium pentobarbital túladagolásával.



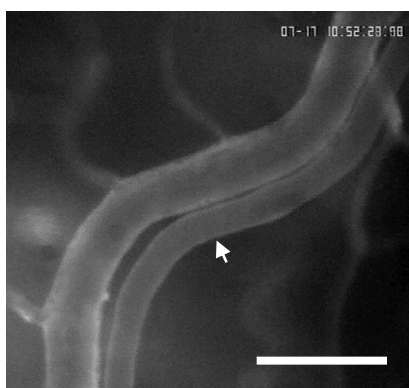
2. ábra *A patkány húgyhólyagja egy speciális állványra helyezve intravitális mikroszkópiás vizsgálathoz.*

I./1.1.B. Intravitális fluorescens videómikroszkópia

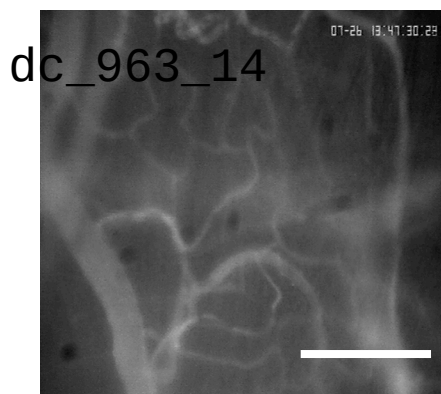
Az intravitális fluorescens videomikroszkópiás vizsgálatok kontraszt erősítéséhez fluorescein izotiocianát (FITC)–jelzett albumint (mol. tömeg 70000, 0,2 ml.; Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, USA) és Rhodamin 6G-t (mol. tömeg 479, 0,2%, 0,1 ml.; Sigma) használtunk intravénás injekció formájában a vérplazma és a leukociták jelzésére, 10 perccel az IVM vizsgálatok előtt. A vizsgált szerv mikrokeringési hálózatát egy I2/3 kék (excitációs filter (Ex): 495 nm., emissziós filter (Em): 515 nm.) és N2 zöld (Ex: 525 nm., Em: 555 nm.) filter blokkal (Leitz, Wetzlar, Németország) szerelt Ploemo-Pak reflektorhoz kapcsolt, nagy felbontású, módosított Zeiss-Orthoplan fluorescens intravitális mikroszkóppal (Zeiss Axiotech Vario 100HD, 100 W HBO higany lámpa) tettük láthatóvá. A mikrokeringés analíziséhez epi-illuminációs technikát használtunk. A mikroszkóp objektív fókuszának változtatásával a serosa, majd a longitudinális izom, végül a submucosa keringése figyelhető meg. Víz immerziós objektívvel (W 25X/0,6; Leitz) a videó képernyőn (Sony, Tokió, Japán) 540X-es nagyításban láttuk a képeket. Mivel a vizsgált szerv felszíne gömb alakú, így az immerziós folyadék folyamatosan lefolyt a felszínről, ezért ennek pótlását, egy adagoló pumpából biztosítottuk, melynek csövét az objektív oldalához rögzítve, folyamatos, testmeleg immerziós vízpótlás vált lehetségessé. A mikroszkópiás felvételeket, a mikroszkóphoz csatolt, CCD videó kamerán (FK 6990; Pieper GmbH, Schwerte, Németország) keresztül, egy S-VHS videomagnóval (BR-S920E; JVC, Tokió, Japán) rögzítettük a későbbi, off-line, számítógéppel-asszisztált kiértékeléshez. (Boros és munkatársai 1998, Zeintl és munkatársai 1986)

I./1.1.C. Videó Analízis

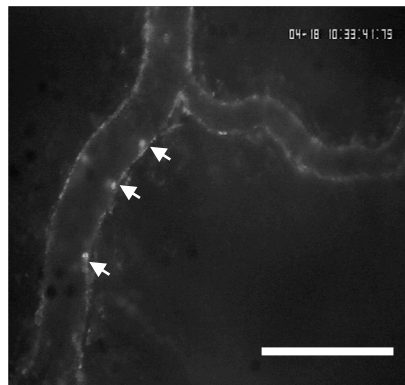
Az S-VHS videokazettára rögzített intravitális fluorescens videómikroszkópiás felvételek mikrocirkulációs paramétereinek értékelését off-line analízissel végeztük, egy számítógép-asszisztált képanalizáló rendszerrel (CAMAS, Dr. H. Zeintl, Heidelberg, Németország). A húgyhólyag izomrétegének öt vizsgálati mezőjében mértük az arterioláris és venuláris átmérőket (μm) (3. ábra) a funkcionális kapilláris denzitást (FCD, a megfigyelt területenkénti, vörösvértestek által átjárt kapillárisok hossza ($1/\text{cm}$)) (4. ábra) a venuláris vörösvértest áramlási sebességet (RBCV, mm/s) és az érpermeabilitást jelző makromolekuláris szivárgás (az extravaszkuláris és az intravaszkuláris fluorescens intenzitás arányának változása) mértékét. (Zeintl és munkatársai 1986) A leukocita-endotheliális sejt interakciókat (Adams és munkatársai 1994) állatonként öt venulában ($n=5$) elemeztük, a gördülő és a szorosan kitapadt leukociták figyelembe vételével. (5. ábra) Gördülő (rolling) leukocitáknak azokat a sejteket határoztuk meg, amelyek szignifikánsan lassabban mozogtak, mint az ér középvonalában áramló vörösvértestek és a másodpercenként áthaladó gördülő leukociták számát az adott érátmérő függvényében adtuk meg (rolling leukociták/ mm/s). Szorosan kitapadt (sticking) leukocitáknak azokat a sejteket határoztuk meg, melyek 30 másodpercig nem mozdultak el az érfalról és ezt a sejtszámot határoztuk meg az endotheliális felszín 1 négyzetmilliméterére vonatkoztatva, mely utóbbit a venula szakasz hosszából és átmérőjéből számítottuk ki, hengeres geometriát feltételezve (sticking leukociták/ mm^2). (Boros és munkatársai 1998, Zeintl és munkatársai 1989)



3. ábra Egy arteriola (nyíllal jelölve) és egy venula a húgyhólyag izomrétegében. FITC-albumin plazma jelölés. A fehér oszlop 100 mikrométer.



4. ábra *A húgyhólyag fal izomrétegének kapilláris hálózata. FITC-albumin plazma jelölés. .
A fehér oszlop 100 mikrométer.*



5. ábra *A húgyhólyag fal posztkapilláris venulájában az endotheliumon gördülő leukociták. Rhodamin 6G leukocita jelölés. A fehér oszlop 100 mikrométer.*

I./1.1.D. Statisztika

A mikrocirkulációs paraméterek analizéséből nyert adatok úgynevezett nem Gauss-os eloszlást mutattak. Ezen okból, a statisztikai eredményességhez minimálisan nyolc sikeres kísérlet felhasználására volt szükség. Az analízist egy számítógépes statisztikai programmal (SigmaStat 2.0 for Windows, Jandel Scientific, Németország) végeztük el. A különböző időpontokban végzett mérések többszörös összehasonlításához Friedman ismételt analízist végeztünk. Átlagértékeket $\pm$ standard deviációt (S.D.) adtunk meg. A szignifikanciát $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

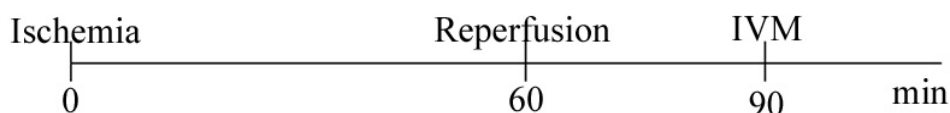
I./1.2. A húgyhólyag hypoperfúziós mikrocirkulációs károsodása

Vizsgálatainkhoz 20 hím Sprague-Dawley patkányt (N=20, átlagos testsúlyuk 270g) használtunk és véletlenszerűen két kísérleti csoportba (N=10) osztottuk.

Az IVM vizsgálatokat és a videó analízist az I./1.1.B.-ben és I./1.1.C.-ben leírt módszertan szerint végeztük.

I./1.2.A. Sebészi procedúra és kísérleti protokoll.

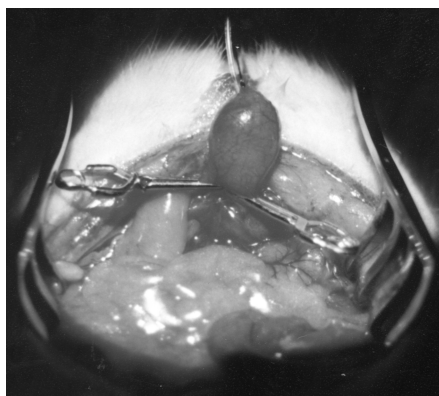
Az I./1.1.A.-ban leírt sebészi eljárást és protokollt kiegészítettük azzal, hogy az egyik csoportban a hólyag 60 perces ischémiáját a két a. vesicalis kipreparálása után, azok fém klippel történő leklippelésével értük el. (6. ábra) Ezt követően, a beavatkozások közötti időre átmenetileg zártuk a hasfalat. A hasfal újbóli megnyitása és a klippek eltávolítása után 30 perc elteltével, az előbbieken leírt módon, előemeltük a húgyhólyagot az IVM vizsgálathoz.



A másik, álműtött csoportban a hólyag kipreparálása, majd a hasfal időleges zárása után 90 perccel ismét megnyitottuk a hasfalat és a fentiek szerint végeztük az IVM vizsgálatokat.

A leklippelés alatti teljes ischémia bizonyítására 2 állattal (N=2) előtanulmányokat végeztünk. Ezeknél az állatoknál az ischémia ideje alatt helyeztük a hólyagot a speciális tartóállványra és végeztük el az IVM vizsgálatokat.

Néhány kísérlet végén a húgyhólyagot eltávolítottuk az állatokból és formalin (4%) fixálás, paraffin beágyazás, metszet készítés és hematoxilin-eosin festés után szövettani vizsgálatra küldtük.



6. ábra *A patkány húgyhólyag két artéria vesicalisának leklippelése az ischémia létrehozásához.*

I./1.2.B. Statisztika.

Az analízist egy számítógépes statisztikai programmal (SigmaStat 2.0 for Windows, Jandel Scientific, Németország) végeztük el. A két vizsgálati csoport mikrocirkulációs eredményeit Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze. Átlagértékeket $\pm$ standard deviációt (S.D.) adtunk meg. A szignifikanciát $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

I./1.3. Az endothelin-1 szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.

24 hím Sprague-Dawley patkányt (N=24, átlagos testsúly 250g) véletlenszerűen 3 kísérleti csoportba osztottuk.

A sebési procedura metodikája az I./1.2.A.-ban leírtakkal megegyezett. Az IVM vizsgálatokat és a videó analízist az I./1.1.B.-ben és I./1.1.C.-ben leírt módszertan szerint és eszközökkel végeztük.

I./1.3.A. Kísérleti protokoll

Az 1. csoport (N=8) álműtött állatokból állt. A 2. csoport állatai (N=8) húgyhólyag I/R-n estek át. Ezek az állatok előkezelésként fiziológiás sóoldatot kaptak intravénásan, 10 perccel az ischémia kezdete előtt, illetve második alkalommal közvetlenül a leszorító klippek felengedése előtt. A 3. csoport állatai (N=8) szintén húgyhólyag I/R-n estek át. Előkezelésként ET-A receptor antagonistá BQ-610-et kaptak intravénásan. A BQ-610 általunk alkalmazott dózisait müncheni munkacsoportunk egy korábbi tanulmányában, ugyanezen méretű és fajtájú patkányoknak infundált dózisa alapján határoztuk meg. (Boros és munkatársai 1998) Az ET-A receptor gátló BQ-610-et is két dózisban adtuk be. Az első dózist 10 perccel az ischémia előtt, a második dózist közvetlenül a reperfüzió előtt kapták a kísérleti állatok.

I./1.3.B. Statisztika

Az analízist egy számítógépes statisztikai programmal (SigmaStat 2.0 for Windows, Jandel Scientific, Németország) végeztük el. Tekintettel a kísérleti állatok alacsony számára, az adatok nem-normál eloszlását feltételeztük. A vizsgálati csoportok közötti többszörös összehasonlítások analízisét Student-Newman-Keuls metódussal végeztük el. Átlagértékeket $\pm$ standard deviációt (S.D.) adtunk meg. A szignifikanciát $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

I./1.4. A nitrogén monoxid (NO) szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.

Vizsgálatainkhoz 39 hím Sprague-Dawley patkányt (N=39, átlagos testsúlyuk 230g) használtunk, melyeket négy kísérleti csoportba osztottuk véletlenszerűen.

Az IVM vizsgálatokat és a videó analízist az I./1.1.B.-ben és I./1.1.C.-ben leírt módszertan szerint végeztük.

I./1.4.A. Sebészi procedúra és kísérleti protokoll.

Az I./1.2.A.-ban leírt sebészi eljárást és protokollt kiegészítettük azzal, hogy három csoport esetén különböző hatóanyagokkal előkezeléseket végeztünk. Hét állatnál L-arginin (N=7; 300 mg/kg; ICN, Németország), tizenkét állatnál L-NAME (N=12; 50 mg/kg; Sigma, USA), illetve 13 állatnál fiziológiás sóoldat premedikációt (N=13, 1 ml/kg) adtunk i.v., 10 perccel az ischémia előtt, majd 10 perccel a reperfúzió előtt is. A beadott hatóanyagokat véletlenszerűen adtuk be, vak módon. A negyedik csoport hét állatát álműtöttük, fiziológiás sóoldattal, kontroll csoportként kezeltük, a megadott idő intervallumoknak megfelelően (N=7).

A kísérletek végén vérmintákat vettünk nitrit/nitrát és fehérvérsejt szám, valamint húgyhólyag és tüdő mintákat mieloperoxidáz (MPO) meghatározásra. Végül a kísérleti állatokat túlaltattuk.

I./1.4.B. Nitrit/nitrát mérések

A nitrit és nitrát plazma szintjét Griess reakció segítségével mértük meg (*Green és munkatársai 1982*) melynek lényege röviden a következő: a mintákat egy mikrofilteren

keresztül ultracentrifugáltuk 10 percen át (MicroSpin G25; Pharmacia Biotech, Németország). Ezt követően 50 µl plazmához adtunk egy 0,75 mM NADPH, 5 M flavin adenin dinucleotid (Sigma) és 0,4 U/ml nitrát reduktáz (Boehringer Mannheim, Németország) tartalmú oldatot. 30 percnyi, 37°C-on történő inkubáció után 25 U/ml laktát dehidrogenáz és 10 mM piruvát (Sigma) tartalmú oldatot adtunk hozzá. További 5 perces inkubáció után a teljes nitrit/nitrát koncentrációt a Griess reagens 550 nm-nél leolvasott abszorpciójából határoztuk meg. Az abszolút értékeket egy standard nátrium nitrit görbéből számítottuk.

I./1.4.C. Mieloperoxidáz (MPO) mérések

A szöveti neutrophil akkumuláció egyik jellemzője, az MPO aktivitás meghatározása Kuebler és munkatársai módszerének módosításával történt. (*Kuebler és munkatársai 1997*) Az MPO-t két szeparációs eljárással vontuk ki a szövetekből. A mintákat először egy szöveti proteáz gátlót tartalmazó, 0,02 M-os kálium foszfát bufferben homogenizáltuk, 7,4 pH-n és centrifugáltuk (20000g) 4°C-on, 20 percig. A centrifugátumot 6,0 pH-n, egy 0,5% hexadecilammónium bromidot tartalmazó 0,05 M-os kálium foszfát bufferben reszuszpendáltuk. A szuszpenziót háromszor fagyasztottuk-felolvasztottuk és ismét centrifugáltuk (20000g) 20 percen át. A felülúszót ezután felmelegítettük 60°C-ra, 60 percig, majd egy 1,6 mM tetrametilbenzidint és 0,002% hidrogen peroxidot tartalmazó oldattal kevertük össze. Az MPO aktivitást spektrofotometriás módszerrel mértük meg, mint abszorpciós változást 450 nm-en, 37 °C-on, UV-1601 spektrofotométerrel (Shimadzu, Kyoto, Japán). Az eredményeket a nedves szövet 1 gramm fehérje tartalmára számított MPO aktivitás egységeiben fejeztük ki.

I./1.4.D. Statisztika

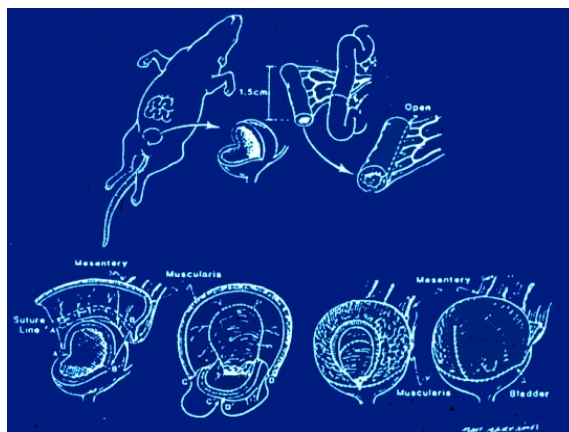
A csoportok többszörös statisztikai összehasonlítását a korábban említett statisztikai számítógépes program segítségével, Kruskal-Wallis, illetve Student-Newman-Keuls tesztel végeztük el. Átlagértékeket $\pm$ standard deviációt (S.D.) adtunk meg. A szignifikanciát $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

I./1.5. A vékonybéllel augmentált húgyhólyag mikrocirkulációs jellegzetességei és az intravesicalis nyomásváltozások hatása az enterocystoplastica (ECP) mikrokeringésére.

50 hím Wistar patkányt (N=50, átlagos testtömeg 300g) 6 kísérleti csoportra osztottunk, véletlenszerűen.

I./1.5.A. Sebészi procedúra és kísérleti protokoll

Az 1. (n=6) és 2. (n=6) csoportnál túlélő modellként, altatást követően, ECP-t alakítottunk ki, Guan és munkatársai leírásának megfelelően (*Guan és munkatársai 1990*). Röviden, intraperitoneális pentobarbitál altatást (45 mg/kg) követően az állatokat hanyattfekvő helyzetben egy fűthető műtőasztalra fektettük. A hasfalat borotválás után, Betadine oldattal fertőtlenítettük. Medián laparotómia során egy 1,5 cm hosszú ileum szegmentet reszekáltunk, 2 cm-re orálisan az ileocecalis átmenettől. Az ileum darab intakt mesenterialis érellátását gondosan megőriztük. A bélfolytonosságot vég a véghez, kézi anasztomózissal állítottuk helyre, 6/0-s öltésekkel. A reszekált ileum szegment antimesenterialis szélét, hosszanti irányban, teljes hosszúságban felmetszettük. A húgyhólyagot előemeltük és a hólyagtetőn, érmentes területen ejtett apró nyíláson keresztül kanült fixáltunk be. A kanülon keresztül 37 °C-os, fiziológiás sóoldatot juttattunk a hólyagba és mértük azt a nyomást, melynél a sphincter megnyílt és egy folyadék csepp megjelent a meatusban. Ez a sphincter zárónyomása (leak point pressure). Ezután a hólyagtetőn, a középvonalban mikrokauterrel, haránt irányban megnyitottuk a hólyagot. A detubularizált vékonybelet foltként a hólyagra varrtuk, 6/0-s egyrétegű, tova futó öltésekkel. (7. ábra)



7. ábra Az ECP kivitelezése patkányon. A reszekált, intakt vérellátású, kb. 1,5 cm hosszúságú vékonybél szakaszt detubularizáljuk és a megnyitott húgyhólyagra varrjuk.

A 3. (n=6), 4. (n=6), 5. (n=7) és 6. (n=7) csoport állatainál, a fentivel megegyező altatás, fektetés, borotválás és fertőtlenítés után, medián laparotómiát végeztünk álműtétként, majd két rétegben zártuk a hasfalat.

Az állatokat hagytuk felébredni, folyadékot és fájdalomcsillapítót kaptak szükség szerint. A második műtetre és a húgyhólyag, valamint az intakt bél, illetve az ECP mikrocirkulációs IVM vizsgálataira 90 nap múlva került sor.

A második műtétek során, intraperitoneális pentobarbital narkózisban (45 mg/kg), atropin premedikáció után helyeztük az állatokat hanyattfekvő helyzetben a fűtött műtőasztalra. A sebészeti eljárás metodikája megfelelt az I./1.1.A. részben leírtakkal. A korábbiakban ismertetett módon tracheotómiát, bal v. jugularis és a. carotis kanülálást végeztünk. Ringer-lactat infúziót (3ml/óra) kaptak az állatok a műtét során és vérnyomásukat folyamatosan monitorizáltuk a korábban leírtak szerint. Ezután medián laparotómiából megnyitottuk a hasüreget.

Az 1., 2., 3. és 4. csoportnál a húgycsövet kipreparáltuk, reszekáltuk és kanült fixáltunk be, melyen keresztül jutattuk be a 37 °C-os, fiziológiás sóoldatot az intravesicalis nyomás növelésére. Kiválasztottunk egy érmentes területet a hólyag oldalsó részén, itt ejtett apró nyíláson keresztül szintén kanült rögzítettünk be, melyen a nyomást regisztráltuk. A 5. és 6. csoport állatainál kiválasztottunk egy jó vérellátású, kb. 1,5 cm hosszú ileum szegmenetet, melyet reszekáltunk az ileocecalis átmenettől kb. 2 cm-re, orálisan. Ennek a reszekált bélszakasznak mindkét végét kannüláltuk a fiziológiás sóoldattal való feltöltéshez és a nyomásméréshez. A vizsgálandó szerveket óvatosan előemeltük és a speciális tervezett vizsgáló állványra helyeztük az IVM vizsgálatok céljából, ezáltal is minimalizáltuk a légzőmozgások okozta szerv mozgásokat. Minden, előre rögzített nyomásértéknél IVM felvételeket készítettünk az augmentált hólyag bél- és hólyag- részéről, illetve az intakt hólyagról és a reszekált, intakt lumenű bélszakaszról is.

Az 1. csoportban a mikrocirkulációs paramétereket az intravesicalis nyomás 10 Hgmm-enkénti, 80 Hgmm-re történő emelése mellett rögzítettük. Videó felvételeket a 10 perces megfigyelési periódusok 1., 5. és 10. percében készítettünk, az ECP bél és hólyag részéről is.

A 2. csoportban az ECP intraluminális nyomását 20 Hgmm-re állítottuk be és 60 percig folyamatosan ezt az értéket tartottuk fenn. Elővizsgálatok (n=4) során dramatikus mikrokeringési változásokat tapasztaltunk az ECP bél részén, 20 és 30 Hgmm nyomásértékek közötti váltások során. Ezért egy további, 25 Hgmm-es nyomásértéken készített megfigyelési pontot is beiktattunk a nyomásváltoztatási protokollba.

A 3. és 4. csoport állatait az intakt húgyhólyag vizsgálatára használtuk. Ezeknél az állatoknál is meghatároztuk a „leak point pressure”-t a korábban leírtakhoz hasonlóan. Ezt követően ugyanazt az intravesicalis nyomásváltozás protokollt alkalmaztuk, mint az 1. és 2. csoportnál.

A 6. és 7. csoport állatait az intakt bélszakasz vizsgálatára használtuk, a fentiekben leírt és a többi csoportnál is alkalmazott intraluminális nyomásprotokollt itt is betartva.

A megfigyelési periódusok végén mintákat vettünk a vizsgált szervekből szövettani vizsgálatra, majd az állatokat túlaltattuk.

I./1.5.B. Intravitális videó mikroszkópia

A vizsgált szerveket fiziológiás, 36,5 °C-os sóoldattal folyamatosan melegítettük. IVM során FCD, RBCV és kapilláris perfúziós ráta (PR) mikrocirkulációs paramétereket vizsgáltunk az I./1.1.C.-ben leírtaknak megfelelően. Néhány technikai kivételtől eltekintve az IVM metodika megegyezett az I./1.1.B. részben leírtakkal. Fluorescens markerként FITC (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, USA)-jelzett erithrociták (0,2 ml) (*Ruh és munkatársai 1998*) i.v. injekcióját alkalmaztuk a mikrokeringési hálózat IVM vizsgálatához. A rögzített mikrocirkulációs videó felvételek off-line vizsgálatát egy magyar (számítógép asszisztálta) képanalizáló rendszer (IVM Pictron®, Budapest) segítségével végeztük el.

I./1.5.C. Statisztika

A csoporton belüli változásokat egy-utas ANOVA-val és azt követő Bonferroni teszttel analizáltuk. A csoportok közötti különbségek statisztikai összehasonlítását Student t teszttel (Jandel Scientific software, Németország) végeztük el. Átlagértékeket $\pm$ standard deviációt (S.D.) adtunk meg. A szignifikanciát $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

I./2. Herén végzett vizsgálatok.

I./2.1. A here mikrocirkulációs vizsgálatok OPS metodikájának kidolgozása és a módszer validálása az IVM technikához. A heretorzió mikrocirkulációs következményei.

12 hím Sprague-Dawley patkányt (N=12, átlagos testsúly 250g) véletlenszerűen két kísérleti csoportra osztottunk.

I./2.1.A. Sebészi procedúra és kísérleti protokoll

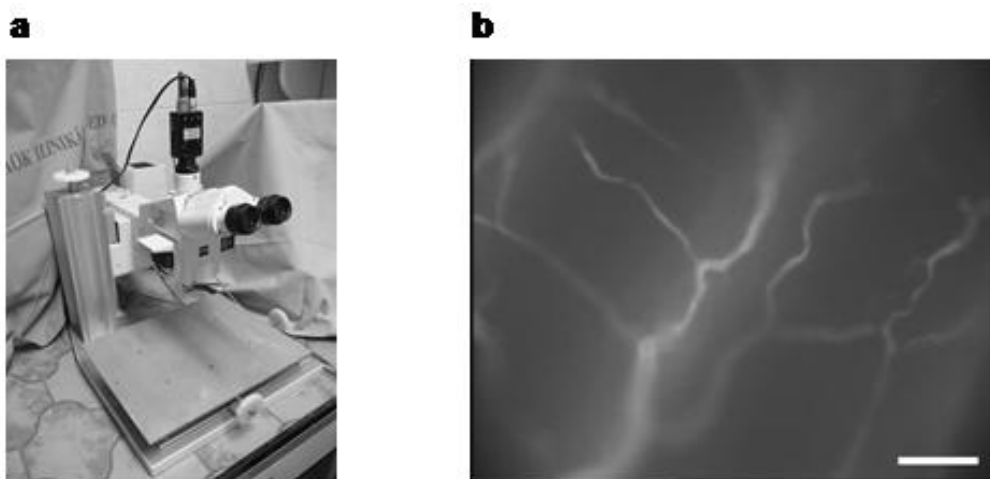
Az I./1.1.A.-ban leírt sebészi eljárás szerint és az ott alkalmazott módszerekkel és eszközökkel végeztük az állatok műtéti előkészítését. A hanyattfekvő helyzetben fűtött műtőasztalra fektetett állatoknál megnyitottuk a bal scrotumfelet és a hereburkot, majd előemeltük a herét. A mellékherét elválasztottuk a herétől. A herét egy speciális, erre a célra tervezett állványra helyeztük a kontroll IVM és OPS vizsgálatokhoz.

Mindkét I/R csoport állatainál (IVM - I/R, n=6; OPS - I/R, n=6), a here ischémiáját a here funiculusának 720-fokos, óramutató járása szerinti irányú torziójával értük el. A torzió 60 percére a herét visszahelyeztük a scrotumba, melyet időlegesen zártuk felette. (Két plusz állatnál IVM és OPS vizsgálatokat végeztünk a heréken a torzió ideje alatt.) 60 perc elteltével a scrotumot ismét megnyitottuk, előemeltük a herét és megszüntettük a torziót. A herét ezután ismét a már említett állványra helyeztük IVM és OPS vizsgálatok elvégzéséhez. A mikrokeringési felvételeket a hereburkok ismételt megnyitását követő 60., 120., 180. és 240. percben készítettük. A vizsgálatok végeztével az állatokat a pentobarbital túladagolásával túlaltattuk.

I./2.1.B. Intravitális videó mikroszkópia

A vizsgált heréket fiziológiás, 36,5 °C-os sóoldattal folyamatosan melegítettük. IVM (és OPS) során FCD és RBCV mikrocirkulációs paramétereket vizsgáltunk, a gyors áramlási periódusok alatt, az I./1.1.C.-ben leírtaknak megfelelően. Legalább 10 mérést végeztünk minden adott időpontnál. A folyamatos kapilláris áramlási periódusok százalékos arányát szintén meghatároztuk. Néhány technikai kivételtől eltekintve az IVM metodika megegyezett az I./1.1.B. részben leírtakkal. Fluorescens markerként FITC (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, USA) -jelzett erithrociták (0.2 mL) (*Ruh és munkatársai 1998*) i.v. injekcióját

alkalmaztuk a mikrokeringési hálózat IVM vizsgálatához. (8. ábra) A videokamerán (AVT HORN-BC 12) keresztül S-VHS videomagnóval (Panasonic AG-MD 830) rögzített mikrocirkulációs felvételek off-line vizsgálatát a fentebb már említett (számítógép asszisztálta) képanalizáló rendszer (IVM Pictron®, Budapest) segítségével végeztük el kalibrálás után.



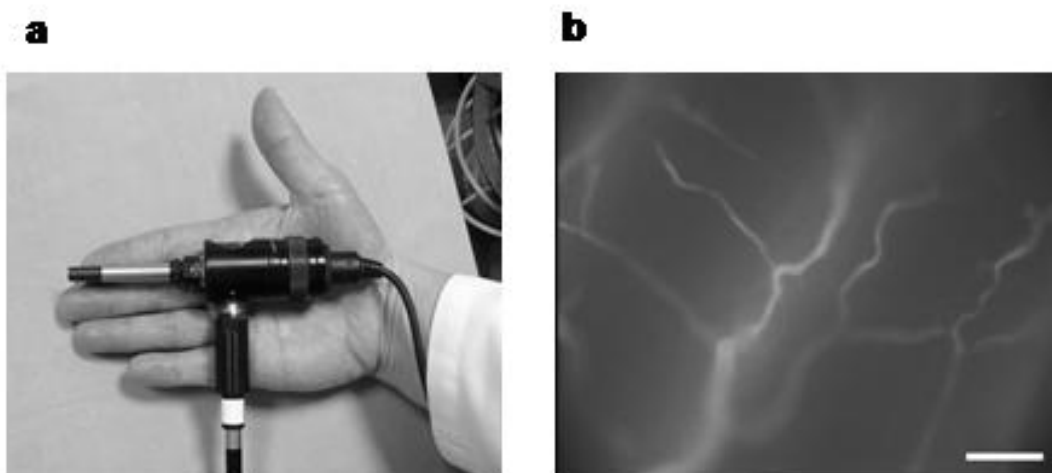
8. ábra A szegedi munkacsoport intravitális fluorescens videó mikroszkópja (Zeiss) (a) és egy IVM kép a here kapillárisairól (b). A kontraszt erősítést fluorescein isothiocyant (FITC) – jelzett vörösvértestek i.v. injekciójával hoztuk létre. A fehér oszlop 100 mikrométer hosszú.

I./2.1.C. Ortogonális polarizációs spektrális képalkotás

Az OPS képalkotás visszavert polarizált fényt használva teszi láthatóvá nem-invazív módon az egyes szervek felszínének a mikrocirkulációját. (Groner és munkatársai 1999). Röviden, a vizsgált szövetet polarizált zöld fénnel világítjuk meg, majd fény síkjára ortogonálisan elhelyezett polarizátoron keresztül tesszük láthatóvá a visszavert sugarakat. A hullámhossz 548 nm, mely az oxi- és deoxihemoglobin izobesztikus pontja. A depolarizált fotonok szöveti szóródása hozzájárul a képalkotáshoz. Az optikai válasz lineáris és ez reflektációs spektrofotometriához jól használható. Az OPS képalkotás kontrasztos mikrovaskuláris képeket biztosít a vizsgáló számára, fluorescens marker igénye nélkül.

Vizsgálatainkban a here mikrokeringését CYTOSCAN A/R (Cytometrics, PA, USA) OPS képalkotó készülékkel tettük láthatóvá. Ez az eszköz optimális képeket biztosít a hemoglobin tartalmú mikrovaskuláris struktúrákról, választható mélységű fókusz szinteken.

(9. ábra) Ezen vizsgálatainknál is az IVM-nél már leírt eszközökkel rögzítettük a felvételeket és analizáltuk a fentebb említett mikrocirkulációs paramétereket (9/b. ábra)



9. ábra A szegedi munkacsoport OPS eszközének kézi fejegysége (Cytoscan A/R) (a) és egy OPS kép a here kapillárisairól (b). A fehér oszlop hossza 100 mikrométer.

I./2.1.D. Statisztika

Az adatok értékeléséhez SigmaStat statisztikai programot (Jandel Corporation, San Rafael, CA, USA) használtunk. A csoportok értékeinek összehasonlítását ANOVA két-utas ismételt-vizsgálatokkal és ezt követő Holm-Sidak teszttel végeztük el. Átlagértékeket $\pm$ standard deviációt (S.D.) adtunk meg. A szignifikanciát $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

I./2.2. Az ET-1 szerepe a herék T/R-t követő mikrocirkulációs változásaiban az ET-A receptor gátlás vizsgálatával.

51 hím Sprague-Dawley patkányt ($N=51$, testsúly 250 ± 10 g) egy krónikus és egy akut kísérleti szériába csoportosítottuk.

I./2.2.A. Kísérleti protokoll

Az akut szériában 31 állatot ($N=31$) további 6 csoportba osztottunk. Ebből 4 csoportban IVM és OPS módszerekkel vizsgáltuk a here mikrocirkulációs változásokat, a

heretorzió előtt (a sebészi feltárás után) és a 4 órás reperfúzió 15. és 30. percében és minden órájában. Ezen 4 csoportból kettőnél az állatok ET-A receptor gátló ETR-p1/fl fehérjét kaptak i.v., a reperfúzió előtt. A hatóanyagot sóoldatban (1mg/kg) feloldva, 10 perccel a reperfúzió előtt, egyszeri, 0,25mg/kg dózisban adtuk be, egy korábbi vizsgálatban (*Baranyi és munkatársai 1995*) leírtaknak megfelelően. Az egyik csoport 5 állatánál IVM, míg a másik csoport 5 állatánál OPS vizsgálatokat végeztünk a here T/R-t követő ET-A receptor gátló előkezelés után. A másik két T/R-s csoport kontrollként szolgált és sóoldatot (1mg/kg) kapott i.v. a reperfúzió előtt. Náluk is IVM és OPS vizsgálatokat végeztünk. Az adataikat összehasonlítottuk a 2 csoport álműtött és sóoldatot kapott állattal is, amelyeknél szintén IVM (5 állat) és OPS (5 állat) méréseket végeztünk.

Az OPS vizsgálatokon átesett állatok heréit (N=16) a hereszöveti PMN akkumuláció meghatározása céljából MPO aktivitás mérésre eltávolítottuk a kísérletek végén.

A krónikus szériában 20 állatot (N=20) 3 kísérleti csoportba (T/R plusz ETR-p1/fl peptid (N=8), T/R plusz sóoldat (N=6) és álműtött plusz sóoldat (N=6)) osztottunk. Az ETR-p1/fl peptidet vagy a sóoldatot az állatok pénisz vénáján keresztül adtuk be, mert ezeknél a kísérleti állatoknál ez egy könnyen elérhető, maradandó károsodás nélkül, egyszerűen megszúrható, relatív vastag véna. 45 nappal később, pentobarbitálos altatás után az állatok korábban torzió átesett és ellenoldali heréit is súlymérés vizsgálatokra eltávolítottuk és az ellenoldali herék súlyával hasonlítottuk össze. A vizsgálatok befejeztével az állatokat az altatószer túladagolásával túlaltattuk.

I./2.2.B. Sebészi procedúra

Az akut széria sebészi módszere és az alkalmazott eszközök is megegyeztek az I./2.1.A.-ban leírtakkal.

A krónikus szériánál rövid, intraperitoneális ketamin (90mg/kg) és xylazin (10mg/kg) altatást alkalmaztunk, melyet kis, empirikus dózisok további alkalmazásával tartottunk fenn. Az állatokat háton fekvő helyzetben, fűtött műtőasztalra fektettük. A herezacskót povidon joddal lefertőtlenítettük, majd feltártuk és kipreparáltuk a heréket a korábban leírtak szerint. 720 fokok, 60 perces torziót hoztunk létre, majd időleges a heréket a herezacskóba helyeztük vissza. 60 perc után ismét megnyitottuk az időleges zárt scrotumot. A herét előemelve visszaforgattuk, majd visszahelyeztük a herezacskóba és zártuk (5/0 steril Vicril öltésekkel) a bőrsebet. Ezután, nyugodt körülményeket biztosítva hagytuk felébredni az állatokat. 45 nap

elteltével, a fentieknek megfelelően ismét elaltattuk az állatokat, megnyitottuk mindkét herezacskót, majd eltávolítottuk a heréket a tervezett vizsgálatok elvégzéséhez.

I./2.2.C. Intravitalis mikroszkópia

Az IVM és OPS képalkotási vizsgálatok módszertana és technikai háttere megegyezett a I./2.1.B., illetve I./2.1.C részben leírtakkal.

Az OPS képalkotással végzett vizsgálatok során a gyors áramlási periódusok relatív időtartamát és az RBCV értékét határoztuk meg.

Az IVM vizsgálatokkal, a korábban részletesen leírt metodika szerint, a leukocita-endotheliális sejt kölcsönhatásokat elemeztük, mérésenként legalább 5 posztkapilláris venula, 20 µm-es szegmentumában.

I./2.2.D. Mieloperoxidáz (MPO) mérések

A szöveti leukocita infiltrációt jellemző szöveti MPO aktivitás meghatározását az I./1.4.C. részben leírtak szerint végeztük el.

I.2.2.E. Súlymérések

A T/R-n átesett herék súlymérését 45 nappal a torzió után végeztük el és a kapott értékeket összehasonlítottuk a T/R-t nem szenvedett herék súlyaival.

I.2.2.F. Statisztika

A statisztikai analízishez SigmaStat for Windows programot használtunk. A csoportok összehasonlítását 1-utas ANOVA analízissel és ezt követő Holm-Sidak post hoc teszttel végeztük el. Átlagértékeket $\pm$ standard deviációt (S.D.) adtunk meg. A szignifikanciát $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

II. A NEMI SZERVEK MIKROCIRKULÁCIÓS ZAVARAIVAL IS ÖSSZEFÜGGÉSBE HOZHATÓ KÁROSODÁSOK KLINIKAI VIZSGÁLATA.

II./1. *A női nemiszervek károsodásai.*

II./1.1. Különböző antiinkontinens szalagműtétek eredményessége és szövődményrátája.

2000 és 2005 között, a Szegedi Tudományegyetem Urológiai Tanszékén 153 feszülésmentes antiinkontinens szalagműtétet (N=153) végeztünk stressz, illetve kevert típusú inkontinens nőbetegeken. Betegeink a kivizsgálás során alkalmazott vizsgálatokkal és a tervezett műtéttel kapcsolatban minden részletre kiterjedő felvilágosítást kaptak és beleegyezésüket, az erre a célra rendszeresített, beleegyező nyilatkozat aláírásával erősítették meg.

A betegeink műtéti típus és kor szerinti eloszlását az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat

<i>Típus</i>	<i>Betegszám</i>	<i>Átlagéletkor</i>	<i>Életkor</i>
<i>TVT</i>	<i>54</i>	<i>60</i>	<i>43-78</i>
<i>IVS</i>	<i>47</i>	<i>57</i>	<i>40-77</i>
<i>TOT</i>	<i>52</i>	<i>61</i>	<i>35-82</i>

A csoportok között a műtéti indikációban, kivizsgálásban és előkészítésben nem volt különbség. Betegeink túlnyomó többsége a műtéti indikációt megelőzően konzervatív kezelésben (medencefenéki izomtréning, elektrostimuláció, magnetoterápia) részesült. Műtetre csak ezen módszerek sikertelensége esetén, illetve olyankor került sor, ha az inkontinencia súlyos foka eleve kizárta a konzervatív terápia eredményességét.

A panaszok és a vizelési napló alapján, tiszta stressz inkontinenciában, ha a beteg vizelete negatív és hasi ultrahang vizsgálata lényegi eltérés nélküli volt, valamint a fizikális vizsgálat során a vizeletcsepegés, illetve a húgycső hipermobilitása jól látszott, Boney-teszten kívül további vizsgálatokat nem végeztünk. Ha a felsorolt vizsgálatokban eltérést találtunk, akkor kiegészítő diagnosztikus eljárásokkal (urodinamikai vizsgálat, hólyagtükrözés) tisztáztuk a kórfolyamatot. A preoperatív kivizsgálás során tiszta stressz inkontinencia az esetek 94,1 %-ban (N=144), míg kevert típusú inkontinencia a betegek 5,9%-ban (N=9) igazolódott.

Nem volt különbség a műtéti előkészítésben sem a csoportok között. Betegeinknél, a műtét előtti napon, hüvelyi irrigációt végeztünk. Kis molekulásúlyú heparin (LMWH) trombozisz profilaxist és antibiotikum előkezelést, a behelyezett idegentest miatt, minden esetben alkalmaztunk. A műtéteket ugyanaz a 9 orvos végezte, nem volt lényegi különbség az urológusok sebészi technikája és gyakorlottsága között ezekben a műtéti típusokban. A műtéti

érzéstelenítés többnyire epidurális volt, kivéve, ha azt valamilyen állapot vagy elváltozás (például gerincbetegség) kontraindikálta. Ezen esetekben altatásban történtek a műtétek.

Bármelyik műtéti típust is alkalmaztuk, a posztoperatív protokoll is megegyezett. A betegeket az első posztoperatív napon mobilizáltuk. A műtétek végén bennhagyott hüvelyi tampont a műtét utáni napon, a katétert az ezt követő napon vettük ki és leállítottuk az antibiotikumot. A trombózis profilaxist 10 napon át folytattuk. A reziduális vizeletmennyiséget ultrahanggal ellenőriztük. Az inkontinencia megszűnését, azaz a műtét eredményességét a beteg véleményére alapoztuk. Akkor tekintettük a betegeket kontinensnek, ha naponta egy betétnél nem használt többet a három hónapos kontrollok során. Ha elégedett volt, akkor a fizikális vizsgálaton és rutin vizeletvizsgálaton kívül további vizsgálatot nem végeztünk. Ellenkező esetben ultrahang vizsgálatot és urodinamikai vizsgálatot egészítettünk ki a nyommonkövetést. Bármely vizeleti panasz esetén további vizsgálatokat rendeltünk el, vizelet-tenyésztést, urodinamiás vizsgálatot és, ha még mindig tisztázatlan kérdések maradtak, akkor urethro-cisztoszkópiát is végeztünk. Kevert típusú inkontinencia miatti szalagműtét után és de novo keletkezett késztetéses inkontinencia esetén muszkarin receptor gátló gyógyszeres terápiát folytattunk kiegészítésként. *(Abraham és munkatársa 2014)* Posztoperatív vizeletretenció esetén tartós, vagy intermittáló hólyagkatéterezést, valamint IVS és TOT műtét esetén a szalagot rögzítő bőrvarrat korai eltávolítását végeztük el. Egy esetben, TVT műtétet követő vizeletretenció miatt Hegar szondás húgycsőtágítást kellett végeznünk.

Mindkét módszerrel végzett antiinkontinens beavatkozásainkat követően vizsgáltuk a szövődmények arányát és a kontinenciát helyreállító eredményességet.

II./1.1.A. A TVT és IVS műtétek technikája.

A betegeket kömetsző helyzetben fektettük a műtőasztalra. A külső nemiszervek körüli szőrzetet leborotváltuk. Epidurális érzéstelenítést, vagy altatást követően a hüvelyt Betadine oldattal mostuk ki, majd a külső műtéti területet bőrfertőtlenítővel külön is lemostuk. A húgyhólyagba 14 Ch-s Foley katétert helyeztünk fel és fixáltuk. A hüvelybe lapocot helyeztünk, majd a mellső hüvelyfal, középső húgycsőszakasz alatti területén hidrodisszekciót végeztünk, fiziológiás sóoldat injektálásával. A húgycső közepének megfelelően, a mellső hüvelyfalon, körülbelül 2 cm hosszú medián metszést ejtettünk hosszanti irányban. Ettől csak akkor térünk el, ha a medián síkban a korábbi nőgyógyászati metszések hegei jól látszóttak. Ebben az esetben a hosszanti helyett horizontális metszést készítettünk. A húgycső két oldalán ollóval felpreparáltunk, a húgycső gondos védelme

mellett, szabaddá téve a periurethrális területet. Ezután a húgycsőkatéterbe egy hosszú nyársat vezettünk, mellyel a húgycső biztonsággal elhúzható volt a szalagot bevezető trokár útjából. A szalaggal egybeépített, bevezető trokárral a húgycső mellől szúrtunk fel kétoldalt a retropubikus térbe, majd a symphysis mögött szorosan vezetve a trokárt, végül ki a mons pubis bőrére át. (10. ábra) A hólyagsérülés kizárására cisztoszkópiát végeztünk. Ezt követően a trokárt a bőrön át kihúzával húztuk be a szűrőcsatornába a szalagot, majd feszülésmentesen fixáltuk a húgycső alá. Külön figyelmet fordítottunk arra, hogy a szalag ne csavarodjon fel, szélesen feküdjön a húgycsőre, azt feszülésmentesen emelje, de semmiféleképpen se nyomja össze. Ellenőrzésre a hólyagot 200 ml-re feltöltöttük és a beteget (amennyiben ébren volt) köhöggetve figyeltük a csepegést. Szükség esetén a szalagot jobban megfeszítettük. Ezt követően TVT esetén lehúztuk a szalagról a védő fólia borítást, így az, tüskés szerkezetének köszönhetően, rögzült a megfelelő pozícióban. IVS szalag esetén a szalag két végét öltéssel rögzítettük a bőrhöz, a megfelelő pozíció biztos megtartása céljából. Ha a betegnek jelentős cisztokeléje volt, akkor a szalag behelyezése és fixálása után, babérlevél alakú mellső hüvelyfali reszekcióval hüvelyplasztikát is végeztünk. Ellenkező esetben egy rétegben zártuk a hüvelyi sebet, felszívódó, csomós 3/0-s öltésekkel. A bőrsebeket egy-egy darab 2/0-s öltéssel zártuk. A műtétet a hüvely kitamponálásával fejeztük be.

Azokban az esetekben amikor cisztoszkópia során hólyagsérülést észleltünk, akkor a trokárt visszahúztuk, majd a helyes irányban újra szúrtunk és ismét leellenőriztük a húgyhólyagot. Ezen esetekben prolongált katéter viselést és egy hetes antibiotikum kezelést írtunk elő betegeinknek.

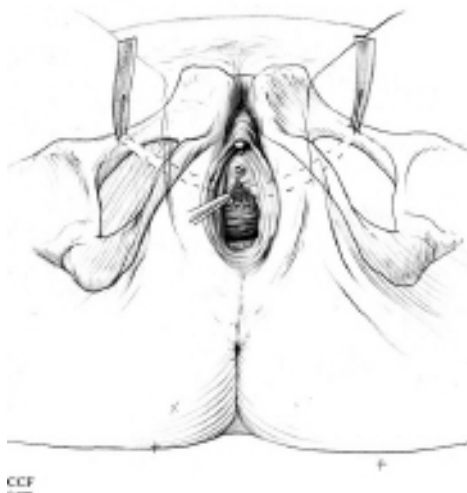
10. ábra A TVT trokár bevezetése.



II./1.1.B. A TOT műtétek technikája.

A beteg előkészítése, fektetése, műtét utáni kezelése ugyanaz volt, mint a retropubikus szalagműtéteknél (I./1.1.A). Katéter behelyezést, hüvelyi feltárást, majd hidrodisszekciót követően, a külső húgycsőnyílástól körülbelül 1,5 cm-re, a középső húgycsőszakasznak megfelelően, medián vagy haránt kis metszést ejtünk a hüvelyfalon, függően az esetleges korábbi műtéti hegektől. A húgycső két oldalán ollóval felpreparáltunk, a húgycső gondos védelme mellett, szabaddá téve a periurethrális területet. Az ollóval végzett preparálást egészen az os pubis száráig, illetve a mögé folytattuk, eljutva így az obturátor nyílásig. A fasciát hegyes ollóval átszakítottuk., majd újjal ellenőriztük a megfelelő pozíciót, tapintva az os pubis szárát és a fascián levő nyílást. Ezt követően, a clitoris magasságában, a combhajlattól 2 cm-re laterálisan, az obturátor nyílást tapintva, a fölött, mindkét oldalon apró bőrmetszést ejtettünk szikével. A hüvely felől, az obturátor nyílás mögé vezettük mutató ujjunk és ezzel várjuk a bőr felől, az obturátor nyílás mediális, alsó részén átvezetett, speciális csavarodású trokárt. A trokár hegyét, ujjunk védelme mellett, vezetjük ki a hüvelyfali nyíláson. A trokár végébe a TOT szalag behúzó fonalát rögzítjük majd óvatosan, a trokár gördítőss visszahúzásával behúzzuk a szalagot a szűrőcsatornába mindkét oldalon. (11. ábra) A szalagot kisimítjuk a húgycső alatt és feszülésmentesen elhelyezzük. A kontinenciát, a fenti módon, még a műtőasztalon ellenőrizzük. A szalagot, az elvándorlás megakadályozása céljából, egy helyen öltéssel fixáljuk a húgycső alatt. Cisztokele esetén az I./1.1.A-ban leírtak szerint járunk el. Zárjuk a hüvelysebet és tamponat valamint katétert hagyunk vissza.

11. ábra A TOT szalag helyzete.



II./1.2. Különböző anyagú szalagokat végzett antiinkontinens TOT műtétek összehasonlítása.

Saját beteganyagunkban, a Szegedi Tudományegyetem Urológiai Tanszékén, 2004 és 2008 közti időszakban végzett feszülésmentes transzobturátor szalagműtéteink közül 73-at elemeztünk. A betegeket, az alkalmazott szalag minősége szerint, véletlenszerűen, három csoportba osztottuk. Az A csoportba 9 beteg (N=9), a B csoportba 12 (N=12), míg a C csoportba 52 beteg (N=52) került. Betegeink szalagjainak minősége és koruk alapján történő megoszlását a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat *Betegeink kor és szalagminőség szerinti megoszlása.*

Csoportok	Betegszám	Átlagéletkor	Életkor
A+B	9+12	62	41-83
C	52	61	35-82

Beválogatásra a tiszta stressz és a kevert típusú inkontinens betegeink kerültek. Tiszta stressz inkontinencia az esetek 90,41 %-ban (N=66), kevert 9,59%-ban (N=7) volt észlelhető a preoperatív kivizsgálás során.

A műtét előtti kivizsgálásban, a megelőző konzervatív kezelésekben, a műtėti indikációban és előkészítésben, a választott érzéstelenítési eljárásban, valamint a posztoperatív nyomonkövetésben nem volt különbség a csoportok betegei között, illetve ezek a módszerük megegyeztek a II./1.1. részben leírtakkal. A TOT műtéteket ugyanaz a 9 orvos, ugyanavval a technikával végezte, mint ahogy leírtuk a II./1.1.B. részben.

Az A csoportba a rigidebb, a gyári TOT szalagoktól lényegesen eltérő pórusméretű, felpördülésre hajlamos szerkezetű hálóból kialakított szalagokat, a B csoportba a rugalmasabb, a gyári szalagokhoz szerkezetileg jobban hasonlító hálóból kialakított szalagokat, míg a C csoportba, az osztályon éppen rendelkezésre álló, gyári TOT szalagokat kapott betegeink lettek besorolva. A különböző gyártmányok közötti különbségeket nem vizsgáltuk.

Az A és B csoportok szalagjait a következő technikával állítottuk elő: monofil polypropylén hálóból, ollóval, 15 darab, 30x1,7 cm-es csíkot vágunk, arra az irányra merőlegesen, amerre a háló jobban nyújtható, ezáltal biztosítva, hogy a szalag kevésbé legyen

felpördülésre hajlamos. A szalag két végébe körülbelül 10 cm hosszú fonalat fűzünk a szalag behúzásához. (12. ábra) A szalagokat újra-sterilizáljuk.



12. ábra Sebészeti hálóból, általunk kiszabott TOT szalag és a trokár.

Mindhárom szalagtípust kapott betegeink esetében vizsgáltuk a műtéti időket, a szövődmények arányát és a kontinenciát helyreállító eredményességet, illetve a szalagok költségét is.

II./1.3. Antiinkontinens szalagműtétek következtében kialakult hólyagsérülés, sebgyógyulási zavar és következményes vesico-vaginalis sipolyok sebészi kezelése.

Három nőbetegünknel (N=3, átlag életkor 62 év), más intézetekben, tiszta stressz inkontinencia miatt, transzobturatórikus, feszülésmentes, húgycső alatti szalagműtétet (TOT, monofilament polipropilén, Surgimesh 45x1 VS112-KY, Aspide Medical, Franciaország) végeztek. A betegeknek nem volt sem jelentős elülső kompartment prolapszusa, súlyos húgyúti, vagy nőgyógyászati fertőzése, sem egyéb súlyosbító körülménye, illetve korábbi transzvaginális műtéti beavatkozása. A rendelkezésünkre álló műtéti leírások és kórtörténetek alapján nem volt sem intraoperatív, sem korai posztoperatív szövődménye betegeinknek. Intraoperatív hólyagtükrözést egyikünknel sem végeztek.

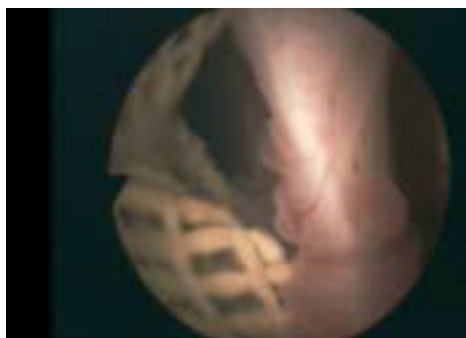
A TOT műtéteket követően minden beteg kontinensé vált, bár mindhármuknál *de novo* urge tünetek jelentkeztek, gyakori vizelet ürítéssel. Többször történt nálunk vizeletvizsgálat, mely mindig genny- és mikroszkópikus vérvizelést mutatott. Számos alkalommal antibiotikum kezelésben részesültek, mely kezelések hatására időlegesen csökkentek panaszaik.

Az egyik hölgy esetében, négy hónappal a műtét után, a combtőben található, TOT trokár kilépési helynek megfelelően, bőrgyulladás alakult ki, mely miatt klinikánkon jelentkezett. Az elvégzett vizsgálatok bőralatti tályogot igazoltak. Helyi érzéstelenítésben

tályog feltárását, a TOT szalag disztális részének kiirtását végeztük el. A sebgyógyulás zavartalanul zajlott, melyet követően ezen a területen nem jelentkezett több panasz.

II./1.3.A. Sebészi procedúra.

Négy-hét hónappal a TOT műtétet követően, mindhárom hölgybetegünk néhány csepp vizeletvesztésről számolt be, mely pár nap alatt rohamosan súlyosbodott. A betegeink ezt a vizeletvesztést egyértelműen meg tudták különböztetni a korábbi stressz inkontinens panaszaiktól, mivel itt a vizelet vesztésük folyamatos volt és nem befolyásolta sem mozgás, sem más hasúri nyomásfokozódás. Hasi ultrahang vizsgálatot végeztettünk, mely nem mutatott kóros eltérést a vizsgált szervek részéről. Az ezt követően elvégzett hólyagtükrözések során súlyos hólyaggyulladás képét láttuk, valamint sipolynyílásokat, melyeken keresztül látszottak a TOT szalagok darabjai. (13. ábra)



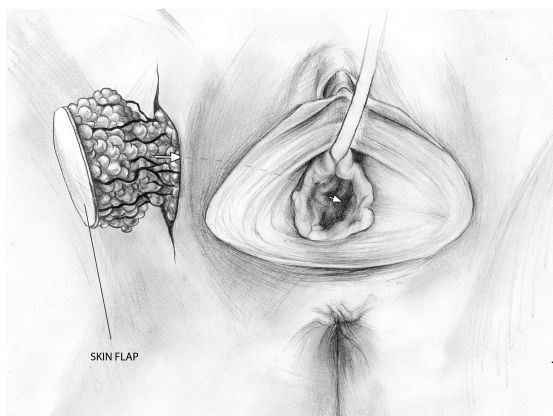
13. ábra A sipoly nyílásban látható TOT szalag, hólyagtükrözés során.

A TOT szalagok két esetben a jobb, egy esetben a bal ureterszájadék közelében erodáltak a trigonum nyálkahártyáját. Hüvelyi vizsgálat során a sipolynyílások két esetben a hüvelykupola jobb oldalán, míg egy esetben a bal oldalán látszottak. A sipolynyílások mindhárom esetben 1,5 cm-nél nagyobbak voltak és széles, gyulladásos hegszövet övezte őket. A vizeletcsorgás nyilvánvalóan látszott a sipolyokon keresztül.

A fenti okok miatt, a klinikánkon szokásos általános műtéti előkészítést, hüvelyi irrigálást és intravénás antibiotikum (2x750mg cefuroxim/nap) valamint subcutan LMWH (1x0,2ml enoxaparin nátrium/nap) előkezelést követően, mindhárom betegünkénél, hasonló módszer szerint, fistulazáró műtétet végeztünk, Lehoczky lebenyplasztika alkalmazásával.

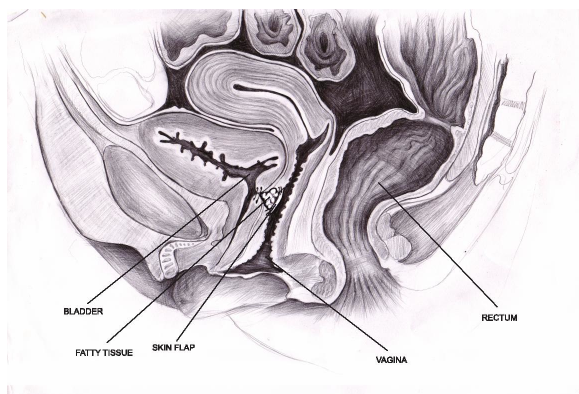
A betegeket kőmentsző helyzetben fektettük a műtőasztalra. Altatást követően húghólyag katétert helyeztünk be, majd mély epiziotómiával tártuk fel a hüvelyt. A sipolyok hüvelyfali részét és a körülvevő, széles gyulladásos hegszövetet kimetszettük. A láthatóvá vált

TOT szalagot 2 esetben mobilizáltuk, majd szélesen kimetszettük és eltávolítottuk a hólyagfalból. Egyik esetünkben a hüvely felőli feltárás nem bizonyult elégségesnek a TOT szalag biztonságos eltávolításához. Ebben az egy esetben, alsó medián laparotómiából sectio altat végeztünk. Így már lehetséges volt a hólyagfalat perforáló TOT szalag biztonságos kimetszése. Mindegyik műtétünk során 6 Ch-s ureter katétereket vezettünk fel mindkét ureter szájadékba, biztosítva ezáltal ezen képletek sértetlenségét a műtét során. A hólyagfal szélesen feltárt sipolyynyílását vízzáróan zártuk, felszívódó, csomós öltésekkel. A varratsor mellé draint helyeztünk be. A hüvelyi sipolyynyílás mindegyik esetben túl széles volt ahhoz, hogy egyszerűen biztonsággal, feszülésmentesen bezárhassuk. Ennek zárásához használtuk fel a nyeles Lehoczky bőrlebenyt. Ezt a lebenyt, mindhárom esetben a genitofemorális sulcus területéről nyertük. Itt, a nagyajkaktól laterálisan, a fisztulával megegyező oldalon, ovális alakú, 3-4 cm átmérőjű bőrmetszést ejtettünk. A kimetszett bőrt, az alatta levő voluminózus zsírszövettel együtt, mobilizáltuk, teljes mélységben, egészen az izom fasciájáig. A széles alapjának köszönhetően, a bőrlebeny ideg- és érellátását (a nervus pudendus és az artéria pudenda interna végágai) gondosan megőriztük. Ezt követően a bulbocavernosus izom alatt és a hüvelyfal mellett egy alagutat képeztünk, melyen keresztül a hüvelyi sipoly területére húztuk be a nyeles bőrlebenyt. (14. ábra)



14. ábra A Lehoczky lebenyt, a vaskos, jó vérrellátású subcutan zsírszövettel mobilizáljuk.

A lebeny zsíros részét, interpozítumként, a hüvely fal és a hólyagvarrat közé pozícionáltuk (15. ábra) és mélyen helyezett öltésekkel rögzítettük a paracolpiumhoz, hogy megakadályozzuk az elmozdulását. A lebeny bőr részét a hüvelyfal sebszéleihez varrtuk, mellyel mintegy foltként zártuk azt. A bőrlebeny donorterületét csomós bőröltésekkel zártuk. (16. ábra) Hüvelyi tampon helyeztünk be.



15. ábra A Lehoczky lebenyt a hólyag és hüvely közé pozícionáljuk. **16. ábra** A bőr foltként zárja a hüvelysipolyt, A donorterületet csomós öltésekkel zárjuk.

A hólyagkatétert 10 napig tartottuk fenn mindegyik betegünkönél.

Három hónapos nyomonkövetés során, vizeletvizsgálattal, hólyagtükrözéssel és hüvelyi vizsgálatokkal követtük betegeinket.

II./2. A hímvessző károsodásai.

II./2.1. A hímvessző vazelin öninjekciójának epidemiológiája.

2010-ben, a Büntetés-végrehajtás Országos Parancsnoksága (dr. Kökényesi Antal bv. altábornagy, bv. Főtanácsos, országos parancsnok) írásbeli engedélyével, illetve az érintett börtönök parancsnokainak (Frank Tibor bv. dandártábornok, bv. főtanácsos (Budapesti Fegyház és Börtön), Biczó László bv. dandártábornok (Márianosztrai Fegyház és Börtön), Rózsahegyi Tamás bv. alezredes (Sátoraljaújhelyi Fegyház és Börtön), dr. Pantali Zoltán bv. dandártábornok, főtanácsos (Sopronköhídei Fegyház és Börtön), dr. Kiszely Pál bv. dandártábornok, főtanácsos (Szegedi Fegyház és Börtön), Vatai Gyula bv. ezredes (Váci Fegyház és Börtön)) engedélyével, az ország hat, előbb részletezett, legnagyobb és legszigorúbb börtönébe 17 kérdésből álló kérdőívet jutattunk el, illetve mindegyik börtönt meglátogattunk és az elítélteknek felvilágosító előadásokat tartottunk. A kérdőíves felmérésbe 4735 elítéltet vontunk be. A vizsgálatban való részvétel teljesen önkéntes volt és nem járt semmiféle elkötelezettséggel. A vizsgálatból senkit nem zártunk ki. A kérdőívek kitöltése egyénileg történt, teljesen anonim módon. A kitöltött kérdőíveket egy lezárt dobozban gyűjtöttük össze minden börtönben és csak minden doboz postai visszaérkezése után nyitottuk ki a feldolgozáshoz. 1905 elítélt egyezett bele a vizsgálatban való részvételbe és töltötte ki a kérdőívet.

Az általunk összeállított kérdéseket tartalmazó kérdőívek nem számszerűsített válaszokat szolgáltatottak. A kérdések egyszerűen, érthetően megfogalmazottak voltak, tekintettel a vizsgált populáció jellemzően alacsony iskolázottságára. A kérdéseket úgy terveztük, hogy a válaszokból képet kapjunk a vazelin öninjekciózás incidenciájáról, a motivációról, az esetleges szövődményekről, a beavatkozással és a szexuális élettel való elégedettségéről. A kérdőívben rákérdeztünk a bebörtönzés hosszára, a pénisz mérettel való elégedettségi szintre, illetve a korábbi szexuális élettel való elégedettségre, esetleges merevedési zavarokra, a vazelin öninjekciózás tényére és idejére és mennyiségére, arra, hogy mi motiválta erre a cselekedetre, esetleges ezzel kapcsolatos problémákra, az injekciózást megelőző és utáni elégedettségre a hímvessző méretével, külalakjával és a szexuális élettel kapcsolatban, az injekciózás utáni szövődményekre, illetve arra, hogy megbánta-e tettét és el kívánja-e távolíttatni a vazelint a péniszéből. (17. ábra)

Kérdőív				
<i>Tisztelt Uram!</i>				
<i>Magyarországon nagy számban fordul elő a hímvessző bőre alá történő vazelin befecskendezés. Az eljárás az esetek 2/3-ában enyhe, 1/3-ában súlyos szövődményekhez vezet, melyek olyan súlyosak is lehetnek, hogy csak bonyolult sebészeti eljárással lehet segíteni a betegekben. A szövődmények minél később kerülnek megfelelő szakellátásra, annál súlyosabb komplikációk léphetnek fel.</i>				
<i>Kérjük, segítse a szegedi Urológiai Klinika felmérő és megelőző munkáját avval, hogy válaszol az alábbi kérdésekre! A válaszadás önkéntes, névtelen és teljesen titkos. A válaszadásból Önnek semmilyen hátránya nem származhat, viszont számos társán segíthet vele a jövőben.</i>				
A válaszokat karikázza be!				
1. Hány évre van elítélve?	5-nél kevesebb	5-10	10-nél több	
2. Van-e, vagy volt-e Önnek merevedési problémája?	Igen	Nem		
3. Elégedett volt-e a börtön előtt a szexuális életével?	Igen	Nem		
4. Van-e az Ön hímvesszőjébe vazelin fecskendezve?	Igen	Nincs		
Ha Nincs vazelin befecskendezve, akkor már csak a 5. kérdésre válaszoljon!				
Ha Igennel válaszolt a 4. kérdésre, vagyis vazelin van a hímvesszőjében, akkor folytassa a 6. kérdéstől a válaszadást!				
5. Elégedett-e a hímvesszője méretével? (vazelin nélkül)	Igen	Nem		
6. Mennyi ideje történt a vazelin befecskendezése?	0-6 hó	6-24 hó	több mint 24 hó	
7. Ki ajánlotta?	-Senki- -Szexuális partner- -Barát/rokon- -Rabtárs -Idegen			
8. Van-e gondja a beültetett vazelinnel?	Igen	Nincs		
9. Ha igen, akkor mi?	fájdalom fitymaszkület	seb/fekély		
10. Elégedett volt-e a vazelin előtt a hímvesszője méretével?	Igen	Nem		
11. Elégedett volt-e a vazelin előtt a szexuális életével?	Igen	Nem		
12. Elégedett-e most a vazelinnel elért hímvessző mérettel?	Igen	Nem		
13. Elégedett-e most a hímvesszője külalakjával?	Igen	Nem		
14. Kialakult-e merevedési zavar a vazelin után?	Igen	Nem		
15. Megbánta-e a vazelin befecskendezést?	Igen	Nem		
16. Ha igen, akkor alávétne-e magát műtétnek, hogy eltávolítsák a vazelint?	Igen	Nem		
17. Kb. mennyi vazelint fecskendeztek be?	10ml	20ml	30ml	40ml
				Nem
<i>Köszönjük az együttműködését!</i>				
<i>Kérjük, juttassa el a kérdőívet a gyűjtőhelyre!</i>				

17. ábra 17 pontos kérdőív.

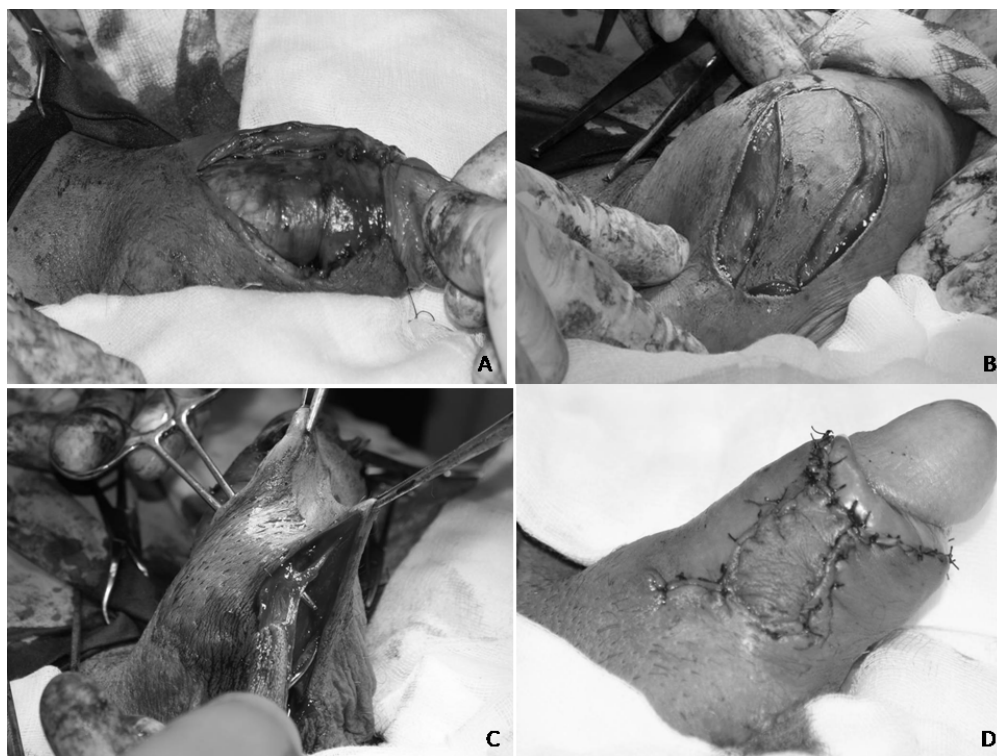
II./2.1.A. Statisztika

A kérdőívekre adott válaszok leíró statisztikai analíziséhez Statistica 7.0 (StatSoft Inc. Tulsa, OK, USA) számítógépes programot és két-, vagy többutas gyakorisági táblázatokat használtunk. A gyakoriságokat százalékos formában adtuk meg. Statisztikai összehasonlításra Pearson khi-négyzet próbát és Fischer exact tesztet alkalmaztunk.

II./2.2-3. A hímvessző vazelin öninjekciózás kórházi ellátást igénylő szövődményei, a sebészi kezelés módszerei és egy új sebészi technika.

A 2006 és 2012 közötti időszakban, az SZTE Urológiai Klinikáján, hímvessző vazelin öninjekciózás szövődményei miatt operált 78 beteget (N=78, lényeges részben elítéltek) retrospektív vizsgálatát végeztük el. A szövődmények súlyossága és a szükséges beavatkozás típusa szerint 3 csoportba osztottuk betegeinket.

Az A csoportba (N=40) az apró vazelin granulómák okozta esztétikai problémát és fitymaszűkületet (1. ábra) okozó esetek kerültek. Náluk helyi granulóma kimetszést primér sebzárással, vagy kis nyeles scrotális bőrlebensz plasztikával (18. ábra), illetve körülmetélést alkalmaztunk.



18. ábra *A: A vazelin granulóma kimetszése a hímvessző dorsalis oldaláról. B: Az intakt vérellátású scrotális szigetlebensz donor területe. C: A nyeles scrotum lebensz felhúzása egy*

bőr alatti alagúton át a pénisz dorsalis oldalára. D: A hímvessző dorsalis bőrhíányának fedése.

Az esetükben alkalmazott kis scrotális bőrlebeny tulajdonképpen a már korábban Yachia által leírt (*Yachia 1986, Yachia 1988, Yachia 2007*) nyeles scrotum lebenynek a része.

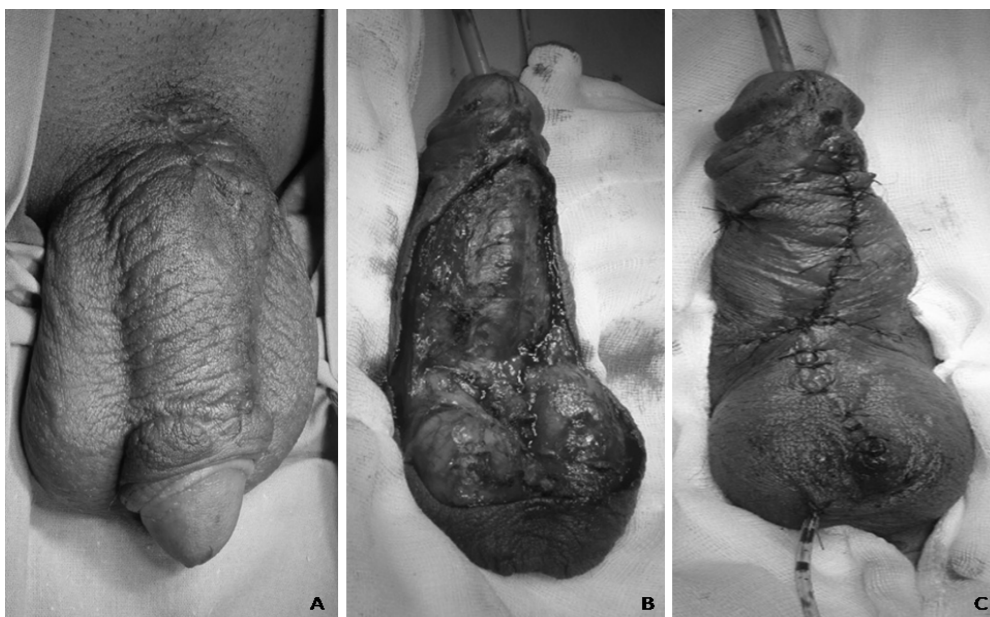
A B csoportba (N=32) az egész pénisz bőrt érintő vazelin granulómás, fekélyes és nekrotizáló elváltozások kerültek, melyek azonban nem érintették a herezacskót. Esetükben a teljes pénisz bőrt el kellett távolítani. A hímvessző károsodott bőrét, makk alatti körkörös bőrmetszést követően, a pénisz disztális részéről proximális irányba haladva, egészen a pénisz tövéig távolítottuk el, gondosan ügyelve a dorsalis neurovasculáris köteg, a corpus cavernosumok és a húgycső épségére. (19. ábra)



19. ábra A: kifekélyesedő vazelin granulómák a hímvessző bőrében. B: a károsodott bőrtől lecsupaszított pénisz.

Ezt követően, a hiányzó hímvessző bőr pótlására scrotális bőrlebenyeket használtunk. A kezdeti eseteknél (B/1, N=20), a lecsupaszított péniszt a scrotum tunica dartos rétege alá kialakított alagútba helyeztük be, a már több mint fél évszázada leírt (*Ardunio 1959*) gyakorlatnak megfelelően, ahol az alagutat olyan hosszúságúra terveztük, mint a pénisz kinyújtott hossza.

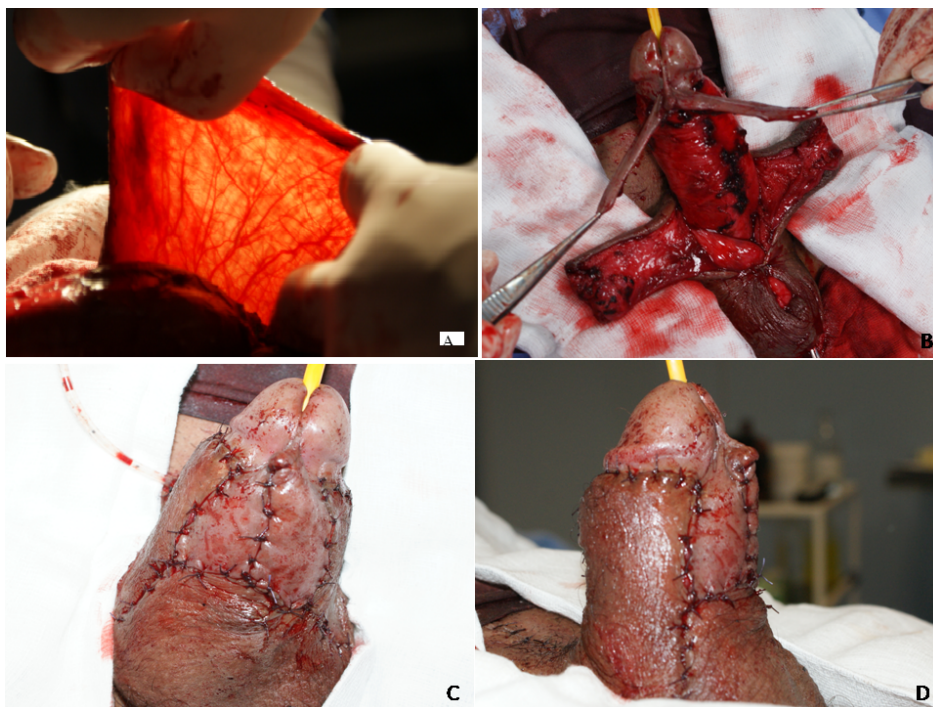
3-5 hónappal a sebészeti beavatkozás után, amikor a péniszt fedő scrotum bőrben kialakult az érújráképződés és ezáltal biztosított ennek a bőrlebenynek a biztonságos vérellátása, a hímvesszőt előemeltük a herezacskóból az őt fedő bőrrel együtt. A bőrt a pénisz ventrális oldalán zártuk össze, feszülésmentesen, illetve zártuk a scrotumot is a herék fölött, csomós öltésekkel. (20. ábra)



20. ábra **A:** A korábban a károsodott bőrtől lecsupaszított péniszt a scrotumba helyeztük. **B:** Három-négy hónap múltán a hímvesszőt kiemeltük a herezacskóból. **C:** A péniszt fedő herezacskó bőrt zártuk a nemiszerv teljes hosszában, illetve a maradék scrotumot a herék fölött.

Miután nagyobb gyakorlatot szereztünk a hímvessző vazelin granulomás komplikációik ellátásában, kifejlesztettünk egy új műtéti módosítását egy korábban leírt egylépcsős rekonstrukciós hímvessző műtétnek (Yachia 2007), melyet tizenkét betegünkönél alkalmaztunk is (B/2, N=12). A vazelin granulomás, károsodott hímvessző bőrt ezekben az esetekben is az előbbieken leírt módon távolítottuk el. A herezacskót dorsalisán, a raphe mentén megnyitottuk. Az így létrejött kétoldali scrotális bőrlebenyt, erős fénnyel, kívülről átvilágítottuk. Így, még vaskos, gyulladásos scrotális bőr esetén is kiválóan láthatóvá váltak a scrotumot előlről ellátó mély artéria pudenda externa és a hátulról ellátó artéria pudenda interna ágrendszerei. A bőrön vezetett további metszések, ilyen módon, biztonságosan megkímélték az ellátó ereket. A gondosan megtervezett és körbemetszett kétoldali scrotum bőrlebenyeket, az ellátó elülső artériás kötegek mentén „nyelesítettük”, azaz az érkötegeket proximális részeit elválasztottuk finom preparálással a scrotum bőr felsőbb rétegeitől. Az így

kialakított nyeles bőrlebenyeket elforgatva a hímvessző dorsalis felszínére forgattuk, ahol hosszanti irányban összevarrtuk őket, majd körkörösén a sulcus coronarius mentén a maradék fityma belső lemezéhez is fixáltuk csomós öltésekkel. Az ilyen módon kialakított bőrlebenyek nem minden esetben tudták feszülésmentesen fedni az egész péniszt. A leggyakoribb hiány a frenulumnak megfelelő helyen alakult ki, általában háromszög alakban. Abban az esetben ha betegünknek a fityma bellemeze nem volt érintve vazelinrel, akkor ezt használtuk fel a fedéshez. A bellemezt dorsalisán megfeleztük, majd a sulcus coronarius mentén leválasztottuk a makkról, egészen a hiányos területig ventrálisán. Itt a két oldalon szabaddá vált fityma darabokat ventrális irányba forgattuk és a hiányos területen a középvonalban egymással összevarrtuk, illetve hozzávarrtuk a scrotális lebenyek széleihez is. (21. ábra).



21. ábra **A:** A szétválasztott, bal oldali scrotális lebenyt átvilágítjuk az ellátó érkötegek pontos vizualizálásához. **B:** A kétoldali nyeles scrotum bőrlebeny és a dorsalisán kettéválasztott, felszabadított és ventrálisán elforgatott fityma bellemeze. **C, D:** Oldal és ventrális nézet. A kétoldali scrotális lebenyeket a pénisz dorsalis oldalán összevarrtuk, majd rögzítettük a sulcus coronarius mentén is. A kétoldali fityma bellemeze darabokat ventrális irányba forgattuk és egymáshoz, illetve a scrotális lebenyekhez varrtuk, a disztálisan keletkezett bőrhíányt fedendő.

Ha a beteg korábban körülmetélt volt, vagy a vazelin miatt a bellemzett is eltávolítottuk, akkor a ventrális hiány fedését félvastag bőrrel végeztük el, melyet a combról nyertünk.

A C csoportban betegeinél (N=6) a vazelin granulómák nem csak a hímvessző bőrét, hanem a herezacskó szöveteit is érintették. Ezekben az esetekben a teljes pénisz bőr eltávolítás ki kellett egészíteni a scrotum egy részének reszekciójával is. A hímvessző testét a vazelin-mentes maradék scrotumból képzett bőrlebenyekkel fedtük, míg a herék fedésére, további maradék scrotum hiányában, kétoldali bőrlebenyeket használtunk fel, melyeket a femorális területről nyertünk. Az itt képzett két bőrlebenyt felszabadítottuk az alapjától és mediális irányban, egymással szemben elfogatva, egymás alá-fölé pozicionálva fedtük velük a heréket. (22. ábra)



22. ábra **A:** A teljes hímvessző bőr és a scrotum jelentős része is nekrotikus a vazelin következtében. **B:** Két bőrlebenyt képzünk a maradék scrotumból. **C:** A péniszt a scrotumból képzett lebenyekkel fedjük. **D:** Kétoldali bőrlebenyeket szabadítunk fel a combról a herék fedéséhez.

Minden lebenyplasztikai műtét végén egy napra katétert hagytunk benn és szoros, körkörös kötést helyeztünk a péniszre.

A betegeinket folyamatosan megfigyeltük, követtük és részletes fizikális vizsgálatra hívtuk vissza 1, illetve 3 hónappal a műtétek után. Kikérdeztük őket a műtéttel, illetve az elért eredménnyel való elégedettségükről és a szexuális életük alakulásáról. Ezen kívül elemeztük a műtétekkel kapcsolatban kórházban töltött időt. Az eltávolított károsodott bőrdarabokat szövettani vizsgálatra küldtük.

II./2.2-3.A. Statisztika

Statistica 7.0 (StatSoft Inc. Tulsa, OK, USA) számítógépes programot használtunk a statisztikai analízishez. A kategorikus változók leíró statisztikáját a nyersadatok két-vagy többutas gyakorisági tábláinak felhasználásával adtuk meg.

A folyamatos változók (kórházban töltött idő és az injektált vazelin-mennyisége) csoportok szerinti különbségeit egyutas variancia-analízis és Newman-Keuls post-hoc teszt alkalmazásával elemeztük. A különbségeket $p < 0,05$ esetén értékeltük szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

I. MIKROCIRKULÁCIÓS VIZSGÁLATOK.

I./1. *Húgyhólyagon végzett vizsgálatok.*

I./1.1. A húgyhólyag mikrokeringés intravitális fluorscens videómikroszkópiás vizsgálat új metodikájának kidolgozása.

A makrohemodinamikai paraméterek nem mutattak szignifikáns változást a kísérletek során.

A húgyhólyag 0,5 ml fiziológiás sóoldattal történő feltöltését követően az intravesicalis nyomás 9 ± 2 Hgmm-nek mutatkozott és nem változott szignifikáns mértékben az egész vizsgálati periódus alatt.

Az intravitális fluorescens videomikroszkópiával vizsgált húgyhólyag mikrocirkulációs paraméterek egyike sem változott szignifikáns mértékben a vizsgálat egyik időpontjában sem a kiindulási értékekkel, illetve az egyes időpillanatokban mért értékeket egymással összehasonlítva. (3. táblázat)

3. táblázat A patkány húgyhólyag mikrocirkulációs karakterisztikája.

	kiindulási értékek	90. perc	120. perc	180. perc
Gördülő leukociták n=5	6,0±1,8	7,5±1,3	8,8±2,8	8,5±3,9
Kitapadt leukociták n=5	12,7±17,3	20,0±9,5	28,8±17,8	26,1±13,8
Venuláris permeabilitás (%) n=5	0,74±0,10	0,76±0,12	0,78±0,11	0,79±0,10
Arterioláris permeabilitás (%) n=5	0,77±0,08	0,79±0,08	0,81±0,08	0,80±0,06
RBCV (mm/s) n=5	1,2±0,1	1,3±0,1	1,2±0,1	1,1±0,1
FCD (1/cm) m=5	141,6±12,2	138,3±9,8	132,2±6,0	136,2±9,2
Venula átmérő (µm) n=5	41,2±22,1	39,2±14,2	37,2±15,3	40,2±3,4
Arteriola átmérő (µm) n=5	40,7±11,1	37,7±8,8	44,5±18,2	39,5±11,0

3. táblázat Az adatok átlagértékeket $\pm$ S.D. mutatnak. ($N=8$; $n=5$, $m=5$). Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget az egyes időpontokban mért értékek között. $p \leq 0,05$ a szignifikancia szintje. (N : az állatok száma; n : az állatonként vizsgált erek száma, m : az állatonkénti megfigyelési területek száma)

I./1.2. A húgyhólyag hypoperfúziós mikrocirkulációs károsodása

Minden vizsgált húgyhólyag mikrocirkulációs paraméterben szignifikáns változást mértünk I/R-t követően összehasonlítva a kontroll csoportban mért értékekkel. A posztkapilláris venulákban a gördülő leukociták száma 527%-kal, a kitapadt leukociták száma 4637%-kal nőtt az I/R csoportban a kontrollhoz viszonyítva. (23. ábra) Az arterioláris és venuláris mikrovaszkuláris permeabilitás 33%-kal nőtt I/R után. A venuláris RBCV és FCD értékek a kontroll csoport 36% és 28%-ára csökkentek. Az arteriolás és venulás érátmérők szintén csökkentek, a kontroll csoportok értékeinek 73%-ára. (4. táblázat)

A hematoxinilín és eosin festett metszetek szövettani vizsgálata a submucosa, a lamina propria és az epithelium megnövekedett polimorfonukleáris leukocita és lymphocita invázióját mutatta. Ezen kívül, diffúz ödémát írtak le a hólyagfal minden rétegében.



23. ábra Egy posztkapilláris venula a húgyhólyag izomrétegében. Rhodamin-6G-jelzett leukocita gördülés/rolling és szoros kitapadás/sticking a reperfúzió során.

4. táblázat *Húgyhólyag I/R-t követő mikrokeringési változások.*

N=10	KONTROLL	I/R
Venula átmérő n=5 (μm)	40,7±6,4	29,2±4,6
Arteriola átmérő n=5 (μm)	39,7±7,1	29,9±4,8
RBCV n=5 (mm/s)	1,16±0,2	0,42±0,1
FCD m=5 (1/cm)	145±15,6	41,2±6,3
Venuláris permeabilitás n=5	0,71±0,1	0,96±0,2
Arterioláris permeabilitás n=5	0,7±0,08	0,92±0,12
Gördülő leukociták/mm/s n=5	8,3±1,9	52,1±9,2
Kitapadt leukociták/mm ² n=5	24,1±13,2	1137,5±612,2

4. táblázat *Az adatok 10 állat átlagértékei ± S.D. (N: állatok száma; n: megfigyelt erek száma állatonként, m: megfigyelt területek száma állatonként). Statisztikailag szignifikáns különbség tapasztalható a vizsgálati csoportok között, minden vizsgált paraméter tekintetében. $p < 0,05$ a szignifikancia szintje.*

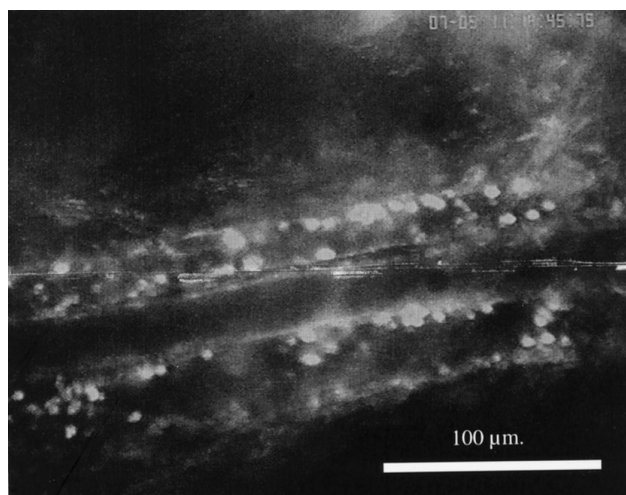
I./1.3. Az endothelin-1 szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.

Az artériás vérnyomás és szívfrekvencia értékek nem mutattak szignifikáns különbséget a csoportok között a kísérletek során és a BQ-610 előkezelés sem változtatta meg ezen értékeket. (a pontos adatokat nem tüntettem fel)

Az átlagos intravesicalis nyomás 9 ± 2 Hgmm volt a kísérletek során és nem különbözött szignifikánsan az egyes csoportok között, illetve az előkezelések nem befolyásolták szignifikánsan ezt az értéket.

A kontroll körülményeket biztosító 1. csoport állatainak IVM vizsgálatakor csak mérsékelt leukocita-endotheliális sejt interakciókat észleltünk. Normális RBCV értékeket mértünk és csak kevés kapillárisnál találtunk perfúziós rendellenességet. Más szervek értékeivel összehasonlítva, relatív magas érpermeabilitási értékeket mértünk, mely talán az intravesicalis vizelet tartalom relatív magasabb intenzitású háttér fluorescenciájából adódhatott. (5. táblázat)

Az I/R-n átesett és sóoldattal előkezelt, 2. csoport állatainál szignifikáns mikrocirkulációs változásokat észleltünk a kontroll csoport értékeivel összehasonlítva. (5. táblázat) A gördülő és a szorosán kitapadt leukociták száma 828%-ra, illetve 4610%-ra emelkedett. (24. ábra) Hasonlóan ehhez, a venuláris és az arterioláris makromolekuláris szivárgás értékek is szignifikánsan magasabbak voltak a kontrollal összehasonlítva. Az I/R-t követő RBCV és FCD értékek szignifikánsan alacsonyabbak (35%, illetve 27%) voltak, mint a kontroll csoport értékei. A venula és arteriola érátmérők ugyancsak szignifikáns redukción mutattak a kontroll csoporthoz képest. (5. táblázat)



24. ábra IVM vizsgálat során látható két posztkapilláris venula és közöttük egy arteriola a húgyhólyag izomrétegében, I/R-t követően. A venulák tele vannak fluoreszkáló, Rhodamin 6G jelzett leukocitákkal.

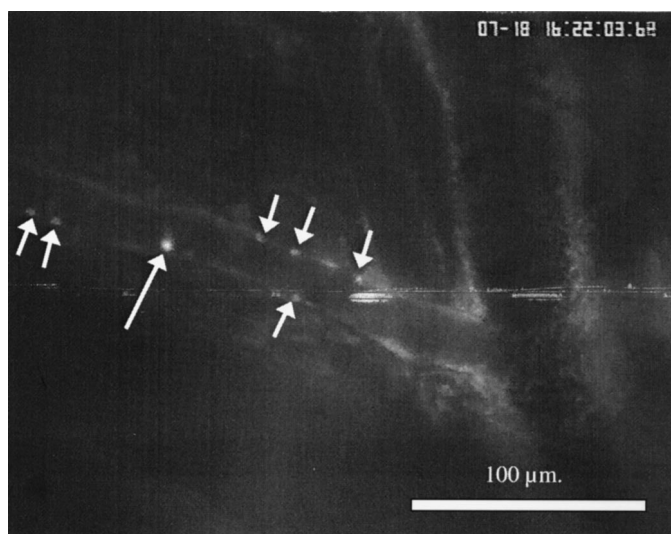
A húgyhólyag I/R-n átesett, 3. csoport állatai esetében az ET-A receptor antagonistá BQ-610 előkezelés hatására a mikrocirkulációs paraméterek szignifikáns mértékben javultak a sóoldattal előkezelt csoport állatainál mért értékekhez képest, de nem érték el a kontroll csoport értékeit, kivéve a venuláris és arterioláris érátmérő értékeket. Ezen utóbbi értékek az előkezelés után nem különböztek szignifikánsan a kontroll csoport hasonló értékeitől. (5. táblázat)

5. táblázat

	Álműtött	I/R	I/R+BQ-610
Gördülő leukociták/mm/s n=5	7±2	58±11 *	12±4 *
Kitapadt leukociták (1/mm ²) n=5	30±24	1383±543 *	87±66 *
Venuláris permeabilitás változás n=5	0,71±0,04	0,97±0,01 *	0,78±0,08 *
Arterioláris permeabilitás változás n=5	0,72±0,06	0,95±0,03 *	0,78±0,07 *
RBCV n=5 (mm/s)	1,19±0,07	0,42±0,09 *	1,08±0,1 *
FCD m=5 (1/cm)	149±20	41±7 *	113±7 *
Venula átmérő n=5 (µm)	41±7	31±7 *	40±10
Arteriola átmérő n=5 (µm)	39±8	30±3 *	39±6

5. táblázat Az ET-A receptor gátló előkezelés hatása a húgyhólyag I/R okozta mikrocirkulációs változásaira. Átlag értékek $\pm$ standard deviációk. Csillag jelzi a szignifikáns különbségeket ($p < 0,05$). (n: a vizsgált erek száma, m: a vizsgált területek száma)

A 3. csoport állatainál mért, mikrogyulladásos jelenségeket jellemző, gördülő és szorosan kitapadt leukociták számai a 2. csoport állatainál mért értékek 20%-ára, illetve 6%-ára csökkentek. (25. ábra, 5. táblázat)



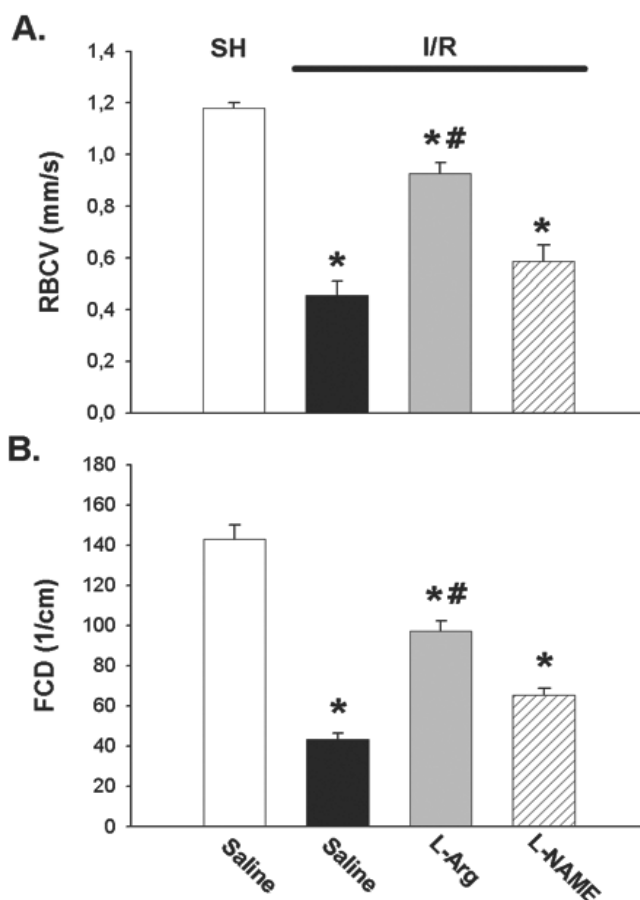
25. ábra Intravitalis fluorescens videomikroszkópiás kép a húgyhólyag izomrétegének posztkapilláris venuláiról, I/R-t és ET-A receptor gátló BQ-610 előkezelést követően. A nyilak a venula falán gördülő leukocitákat mutatják, míg a hosszú nyíl egy szorosan kitapadt leukocitára irányul.

I./1.4. A nitrogén monoxid (NO) szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.

I./1.4.A. Mikrocirkulációs változások

A húgyhólyag I/R kifejezett mikrocirkulációs károsodásokat okozott a vizsgált paraméterekben. A FCD körülbelül 66%-os, a RBCV körülbelül 70%-os csökkenését figyeltük meg a sóoldattal kezelt csoport állatainál, a kontroll csoporthoz képest. (26. ábra) Az L-arginin előkezelés visszaállította a FCD és RBCV értékeket az álműtött állatok szintjére,

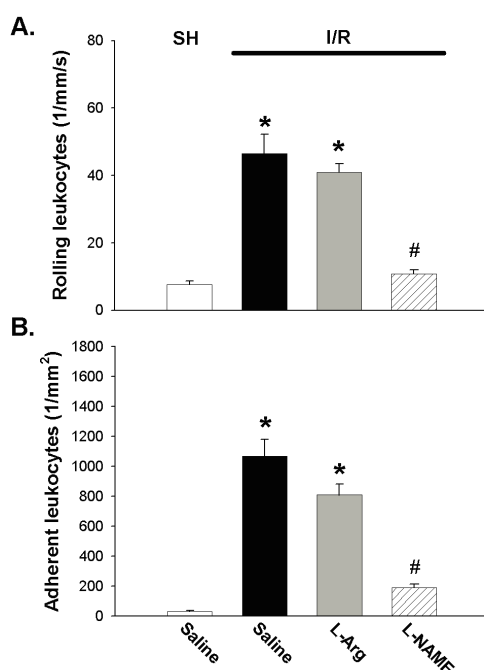
míg az L-NAME előkezelés után hasonló értékeket mértünk, mint az I/R-n átesett állatok esetén.



26. ábra Vörösvértest áramlási sebesség (RBCV) (A) és funkcionális kapilláris denzitás (FCD) változások (B) húgyhólyag álműtét után (SH) és ischémia-reperfúzió után (I/R), sóoldat (Saline), L-arginin (L-Arg), vagy L-NAME előkezelés esetén. Átlagértékek $\pm$ SEM. * $P < 0,05$ összehasonlítva az álműtött (SH) csoporttal, # $P < 0,05$ összehasonlítva az I/R+sóoldat csoporttal.

Az arteriola és venula átmérőknél csökkenő tendencia mutatkozott, de nem érték el a szignifikancia értékeket, I/R-t követően a sóoldatos csoportban és nem befolyásolta szignifikánsan ezen értékeket sem az L-NAME, sem az L-arginin előkezelés. (AD: sham: $40,63 \pm 3,55$ μ m sóoldat: $30,99 \pm 3,07$ μ m; VD: álműtött: $38,16 \pm 4,18$ μ m sóoldat: $29,43 \pm 1,94$ μ m)

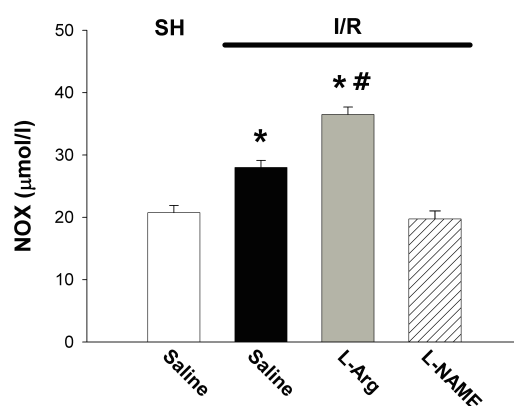
Mikrocirkulációs gyulladásos jelenségek bizonyítékeként a gördülő és kitapadó leukociták száma jelentősen megnőtt a posztkapilláris venulákban, a sóoldatos és az L-arginin csoportokban I/R után, az álműtött csoporttal összehasonlítva. Az L-NAME csoportban azonban ezek a paraméterek az álműtött csoport értékeihez hasonló szintre javultak. (27. ábra)



27. ábra Változások a gördülő (Rolling leukocytes) (A) és a szorosan kitapadt (Adherent leukocytes) (B) leukocitákban a posztkapilláris venulákban, húgyhólyag álműtétek (SH) és ischémia-reperfúzió (I/R) után, sóoldat (Saline), L-arginin (L-Arg), vagy L-NAME előkezeléssel. Átlagértékek $\pm$ SEM. * $P < 0,05$ összehasonlítva az álműtött (SH) csoporttal, # $P < 0,05$ összehasonlítva az I/R+sóoldat csoporttal.

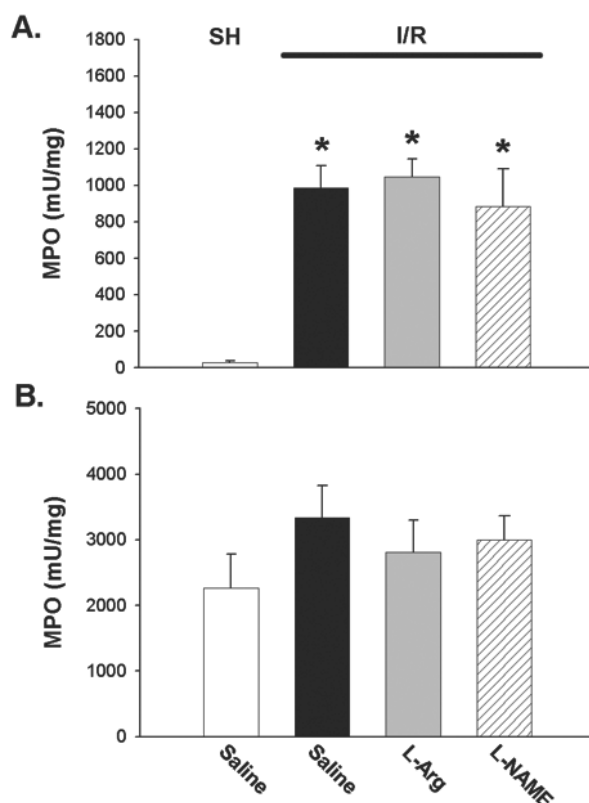
I./1.4.B. Biokémiai változások

60 perc ischémia és 30 perc reperfúzió után a sóoldatos csoport plazma nitrit/nitrát értékei szignifikáns emelkedést mutattak az álműtött csoporthoz hasonlítva. Az L-arginin előkezelés még magasabb nitrit/nitrát értékeket eredményezett. Ugyanakkor az L-NAME előkezelés a nitrit/nitrát értékek álműtött állatok szintjére történő redukciójához vezetett. (28. ábra)



28. ábra Plazma nitrit/nitrát (NOX) értékek álműtét (SH) és ischémia-reperfúzió (I/R) után, sóoldat (Saline), L-arginin (L-Arg), vagy L-NAME előkezeléssel. Átlagértékek $\pm$ SEM. * $P < 0,05$ összehasonlítva az álműtött (SH) csoporttal, # $P < 0,05$ összehasonlítva az I/R+sóoldat csoporttal.

A húgyhólyag MPO szintje több mint 35-szöröse volt I/R után a sóoldatos csoportban ($986,9 \pm 122,5$ mU/mg), az álműtött állatokéhoz képest ($27,3 \pm 9,2$ mU/mg). Sem az NO prekursor L-arginin, sem az NO szintáz gátló L-NAME előkezelés nem befolyásolta szignifikánsan ezen értékeket. (29/A. ábra) Mivel szisztémás NO szintáz gátló adagolást alkalmaztunk, ezért ki akartunk zárni minden hibás mérési lehetőséget, melyeket más szervekben, mint például a tüdőben létrejövő polimorfonukleáris leukocita depozíció okozhat. Ezért meghatároztuk a szisztémás fehérvérsejt számot és megmértük az MPO aktivitást tüdő szövetekben is. Az MPO aktivitás nem különbözött szignifikánsan az álműtött sóoldattal kezelt csoportban ($2263,0 \pm 552,3$ mU/mg) a húgyhólyag I/R-n átesett csoportok értékeitől, akármilyen előkezelést is alkalmaztunk ezekben a csoportokban. (29/B. ábra) Ehhez hasonlóan, egyetlen kezelési módszer sem befolyásolta szignifikánsan a szisztémás fehérvérsejt számot (ezen adatokat részletesen nem mutatom be).



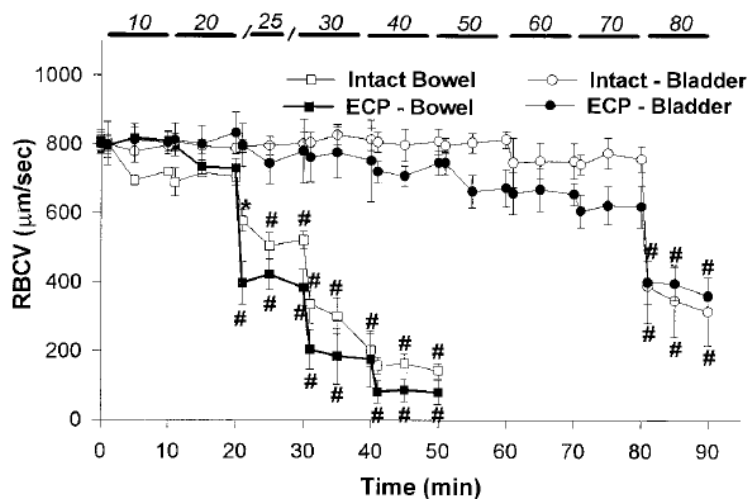
29. ábra Mieloperoxidáz (MPO) enzim aktivitás a húgyhólyagban (A) és a tüdőben (B) álműtét (SH) és ischémia-reperfúzió (I/R) után, sóoldat (Saline), L-arginin (L-Arg), vagy L-NAME előkezeléssel. Átlagértékek $\pm$ SEM. * $P < 0,05$ összehasonlítva az álműtött csoporttal.

I./1.5. A vékonybéllel augmentált húgyhólyag mikrocirkulációs jellegzetességei és az intravesicalis nyomásváltozások hatása az enterocystoplastica (ECP) mikrokeringésére.

A húgycső sphincter zárónyomása az intakt hólyag és az ECP esetében hasonlóan mutatkozott ($39,8 \pm 0,79$ Hgmm és $39,6 \pm 0,48$ Hgmm).

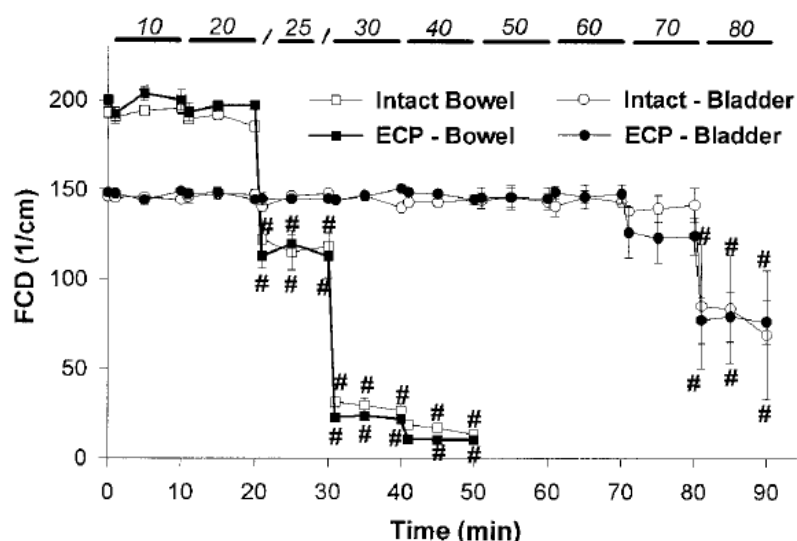
A kiindulási RBCV értékek minden szerv és az ECP mindkét komponensének esetében hasonlóak voltak. (30. ábra) Az intraluminális nyomást fokozatosan emelve, 25 Hgmm intraluminális nyomástól kezdődően lépésről-lépésre romlottak a RBCV értékek az intakt bélben és az ECP bélrészén. Itt, 25 Hgmm nyomásértéknél, a kiindulási értékről közel 50%-kal csökkent a RBCV ($803,1 \pm 32,1$ -ről $521,5 \pm 26,8$ cm^{-1} -re az intakt bél esetén; illetve $808,0 \pm 33,2$ -ről $383,1 \pm 62,4$ cm^{-1} -re az ECP bélrészén, a 10. perces méréseknél, $P < 0,0001$), 30 Hgmm nyomás mellett pedig közel 75%-kal. A nyomás emelésével további RBCV csökkenés volt megfigyelhető. 40 Hgmm intraluminális nyomás értéknél a kapillárisokban gyakorlatilag

megszűnt a RBCV ezekben a szövetekben. Az intakt hólyagban és az ECP hólyag részén azonban csak 80 Hgmm intraluminális nyomás esetén kezdett csak szignifikánsan romlani a RBCV.



30. ábra A különböző intravesicalis nyomások (felső sorban jelölve) hatása a RBCV értékekre az intakt bél (Intact Bowel, nyitott négyzet), az intakt hólyag (Intact Bladder, nyitott kör) és az ECP bél részének (ECP-Bowel, zárt négyszög), illetve hólyag részének (ECP-Bladder, zárt kör) esetén. Átlag értékek $\pm$ standard deviáció. * $P < 0,05$, # $P < 0,01$ vs. kiindulási értékek.

A kiindulási FCD magasabb volt az intakt ileum szegmentben és az ECP bél részén, mint az intakt hólyagban és az ECP hólyag részén. (31. ábra) Az intraluminális nyomás emelése során a RBCV-hoz hasonló fokú és karakterisztikájú változásokat észleltünk a FCD-ban a különböző vizsgált szövetekben.



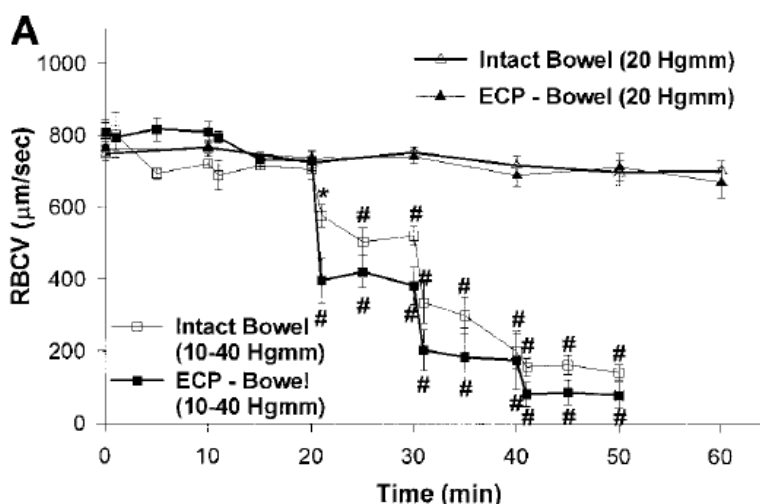
31. ábra A különböző intravesicalis nyomások (felső sorban jelölve) hatása a FCD értékekre az intakt bél (Intact Bowel, nyitott négyzet), az intakt hólyag (Intact Bladder, nyitott kör) és az ECP bél részének (ECP-Bowel, zárt négyszög), illetve hólyag részének (ECP-Bladder, zárt kör) esetén. Átlag értékek $\pm$ standard deviáció. # $P < 0,01$ vs. kiindulási értékek.

A kapilláris perfúzió hatékonyságát jellemző másik mért paraméter, a PR kiindulási értékei mindegyik vizsgált szövetben hasonlóak voltak (99,5 és 99,9 közötti értékek). Az első szignifikáns mértékű kapilláris perfúzió csökkenés 25 Hgmm intraluminális nyomás mellett jelentkezett az ECP bél részén, illetve az intakt bélben ($28,0 \pm 4,52\%$ csökkenés, $P=0,0002$; illetve $21,5 \pm 4,29\%$ csökkenés, $P=0,0001$). A nyomás további emelésével fokozatosan tovább csökkent a PR, mely csökkenés 40 Hgmm intraluminális nyomásnál már $87,6 \pm 1,75\%$, illetve $84,7 \pm 2,44\%$ volt ezeknél a szöveteknél. Az intakt hólyagon és az ECP hólyag részén csak 80 Hgmm-es intraluminális nyomás mellett mutatkozott szignifikáns PR csökkenés.

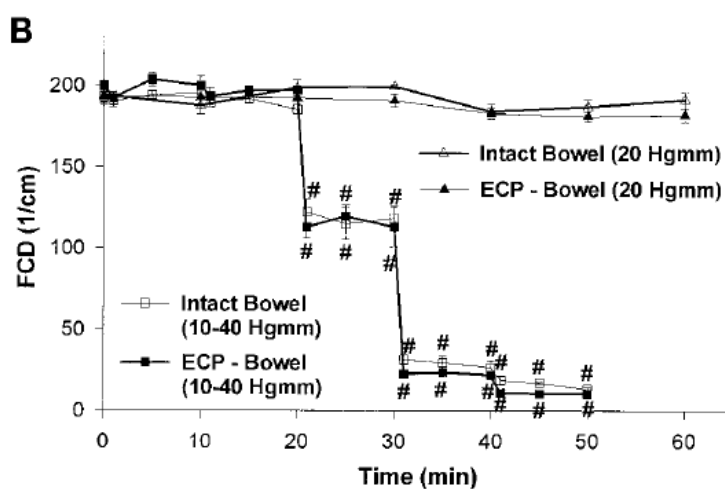
Ami a fenti vizsgált paraméterek időbeli változását illeti, sem egyik vizsgált paraméter, sem egyik szerv esetén sem észleltünk szignifikáns változásokat az egyes emelkedő nyomásértékeken vizsgált 10 perces megfigyelési periódusokon belül.

20 Hgmm-es intraluminális nyomás mellett egyik vizsgált szövetben sem észleltünk szignifikáns mikrocirkulációs változásokat a vizsgálat 60 perce alatt.

A kísérleti állatok azon külön csoportjainál, ahol az intraluminális nyomást folyamatosan 20 Hgmm-en tartottuk, nem tudtunk kimutatni szignifikáns romlást egyetlen vizsgált mikrocirkulációs paraméter esetén sem, a megfigyelések 60 perces ideje alatt. (32. és 33. ábra)



32. ábra A 10 és 40 Hgmm között (10 Hgmm-enként) emelkedő intraluminális nyomások hatása az intakt bél (Intact Bowel, nyitott szimbólum) és az ECP bél részének (ECP-Bowel, zárt szimbólum) RBCV értékeire, összehasonlítva a folyamatosan 20 Hgmm-re emelt nyomásértékekkel az idő (Time) függvényében. Átlag értékek $\pm$ standard deviáció. * $P < 0,05$, # $P < 0,01$ vs. kiindulási értékek.



33. ábra A 10 és 40 Hgmm között (10 Hgmm-enként) emelkedő intraluminális nyomások hatása az intakt bél (Intact Bowel, nyitott szimbólum) és az ECP bél részének (ECP-Bowel, zárt szimbólum) FCD értékeire, összehasonlítva a folyamatosan 20 Hgmm-re emelt nyomásértékekkel az idő (Time) függvényében. Átlag értékek $\pm$ standard deviáció. # $P < 0,01$ vs. kiindulási értékek.

A szövettani vizsgálatok az augmentált bélszakaszon mutattak lényeges változásokat. Ennek, az anasztomózis területén túlterjedő tranzicionális sejtes epitheliummal történő urothelizációját írták le.

I./2. Herén végzett vizsgálatok.

I./2.1. A here mikrocirkulációs vizsgálatok OPS metodikájának kidolgozása és a módszer validálása az IVM technikához. A heretorzió mikrocirkulációs következményei.

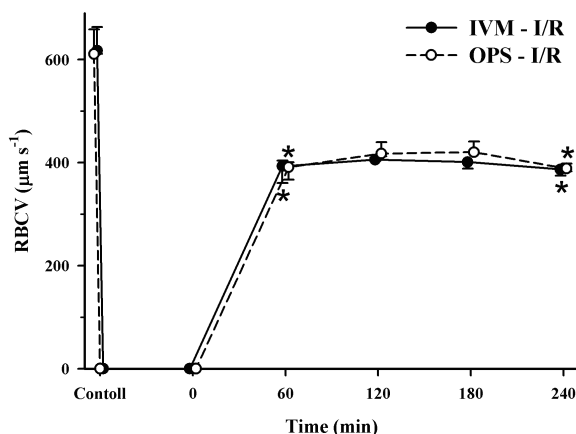
A makrohemodinamikai paraméterekben nem mutatkozott szignifikáns különbség az egyes csoportok között és nem is változtak ezen értékek lényeges mértékben a kísérletek során. (a pontos értékeket nem tüntettem fel)

Az IVM és OPS vizsgálatokkal látott kapilláris hálózat megegyező képet mutatott mindkét módszerrel. A OPS vizsgálatokhoz szükséges idő (körülbelül másfél perc a vizsgált területekként) is hasonló volt, mint az IVM esetén. Szubjektív megítéléssel a képek minősége és élessége is hasonló volt a két vizsgálat során.

A két, pluszban elvégzett állatkísérlet során, a mikrocirkuláció teljes stagnálást mutatott a torzió során. A mikrocirkulációs paraméterek nem mutattak eltérést a két vizsgálati módszerrel.

A kiindulási állapotban, az IVM és OPS csoportban mért RBCV értékek ($617 \pm 25 \mu\text{sec}^{-1}$ illetve $611 \pm 49 \mu\text{sec}^{-1}$) nem különböztek egymástól. Az T/R szignifikáns csökkenést ($\sim 33\%$) okozott a RBCV értékekben a reperfúzió 60. percében és ez az érték meg is maradt a 240. percig. Nem észleltünk szignifikáns különbséget ezekben az értékekben a két vizsgálati módszert (IVM és OPS) összehasonlítva. (34. ábra)

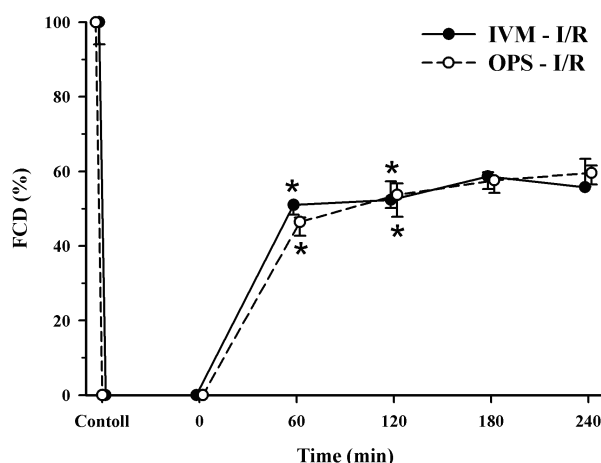
1.



34. ábra A here ischémia/reperfúziót (I/R) követő vörösvértest áramlási (RBCV) változások az idő (Time) függvényében. Az üres körök az IVM vizsgálatokkal, a telt körök az OPS vizsgálatokkal mért RBCV értékeket $\pm$ standard deviációt mutatják. $P < 0,05$ értéket tekintettünk szignifikánsnak és csillaggal jelöltük.

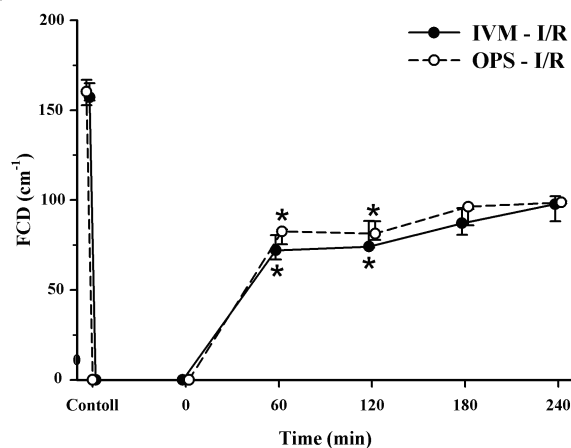
A kiindulási FCD értékek tekintetében sem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a két vizsgálati módszer eredményei között. A here T/R-t követően a FCD értékek szignifikáns mértékben, 77 cm^{-1} -re csökkentek és ezen az alacsony szinten maradtak a vizsgált 240 perces reperfúziós periódus alatt. (35. és 36. ábra) Ezeket az értékeket összehasonlítva továbbra sem regisztráltunk szignifikáns különbséget az IVM és OPS mérések között.

2.



35. ábra A here ischémia/reperfúziót (I/R) követő funkcionális kapilláris denzitás (FCD, a kontroll értékek százalékában megadva) változások, az idő (Time) függvényében. Az üres körök az IVM vizsgálatokkal, a telt körök az OPS vizsgálatokkal mért FCD értékeket $\pm$ standard deviációt mutatják. $P < 0,05$ értéket tekintettünk szignifikánsnak és csillaggal jelöltük.

3.



36. ábra A here ischémia/reperfúziót (I/R) követő funkcionális kapilláris denzitás (FCD, az átjárt kapillárisok hossza a megfigyelt területhez viszonyítva) változások, az idő (Time) függvényében. Az üres körök az IVM vizsgálatokkal, a telt körök az OPS vizsgálatokkal mért FCD értékeket $\pm$ standard deviációt mutatják. $P < 0,05$ értéket tekintettünk szignifikánsnak és csillaggal jelöltük.

I./2.2. Az ET-1 szerepe a herék T/R-t követő mikrocirkulációs változásaiban az ET-A receptor gátlás vizsgálatával.

A here mikrocirkuláció egy pulzáló áramlási mintázattal jellemezhető az összes álműtött állatnál az egész vizsgálati periódus alatt. (6. táblázat) Mindhárom vizsgálati csoportnál meghatároztuk a pulzáló áramlási mintázat incidenciáját, a gyors áramlási periódus ciklusok számát és a gyors áramlási periódusok relatív hosszát. Ezek az értékek, melyeket a 6. táblázatban tüntettünk fel, valamint a gyors áramlási ciklusban mért RBCV értékek (37. ábra), nem változtak szignifikánsan a vizsgált időszakban, az álműtött csoport állatainál.

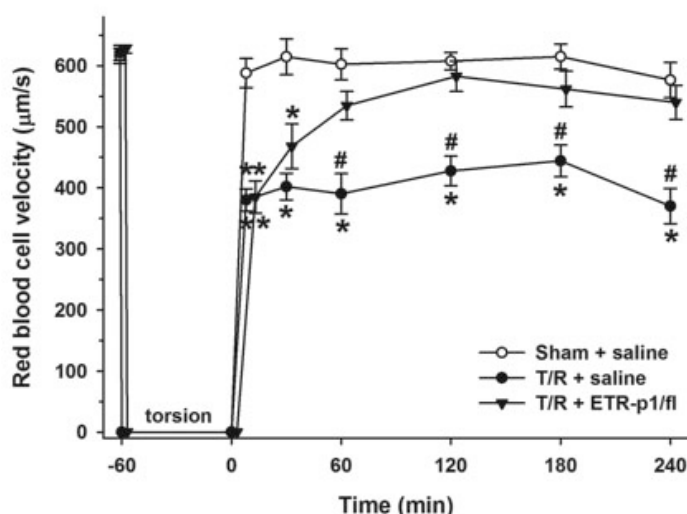
6. táblázat

Csoport	Paraméter	Kiindulás	Reperfú- zió 5 perc	Reperfú- zió 30 perc	Reperfú- zió 60 perc	Reperfú- zió 120 perc	Reperfú- zió 180 perc	Reperfú- zió 240 perc
Álműtö- tt + sóoldat	Pulzáció incidencia	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
	Pulzáció ciklusai (ha van) (1/min)	6,7 ± 0,2	6,6 ± 0,6	6,1 ± 0,1	6,9 ± 0,9	6,5 ± 0,7	6,5 ± 0,4	6,5 ± 0,4
	Gyors áramlási periódus relatív hossza	75,5 ± 2,0%	82,1 ± 3,3%	81,5 ± 2,7%	82,2 ± 2,8%	78,8 ± 2,3%	75,8 ± 2,3%	79,7 ± 2,6%
T/R + sóoldat	Pulzáció incidencia	5/5	3/5	2/5	2/5	2/5	3/5	2/5
	Pulzáció ciklusai (ha van) (1/min)	7,0 ± 0,3	6,7 ± 0,3	7,1 ± 1,5	6,0 ± 1,5	7,1 ± 1,2	7,2 ± 0,6	6,9 ± 2,5
	Gyors áramlási periódus relatív hossza	75,2 ± 2,9%	72,2 ± 0,4%	68,6 ± 1,8%	64,6 ± 1,4%	69,1 ±9,9%	70,0 ± 5,8%	65,3 ± 9,1%
T/R + ETR- pl/fl	Pulzáció incidencia	5/5	3/5	3/5	4/5	4/5	3/5	4/5
	Pulzáció ciklusai (ha van) (1/min)	6,2 ± 0,1	9,3 ± 0,4	9,2 ± 0,5	10,6 ± 0,6	7,3 ± 0,6	7,4 ± 0,7	9,0 ± 0,3
	Gyors áramlási periódus relatív hossza	76,2 ± 2,1%	65,5 ± 4,2%	68,4 ± 5,6%	72,5 ± 6,6%	63,8 ± 2,9%	78,9 ± 6,2%	77,4 ± 3,9%

6. táblázat A here mikroerek véráramlásának pulzációs változásai az idő függvényében, álműtött, illetve here T/R-n átesett és sóoldattal vagy ETR-pl/fl fehérjével előkezelt kísérleti állatoknál. Átlagértékek ± standard deviációk vannak megadva.

T/R hatására, a pulzáló mintázat az állatok jelentős részénél teljesen eltűnt (itt folyamatos áramlást észleltünk), csupán 2-3 állatnál maradt meg valamilyen mértékben a vizsgált 5 állatból. Így ezeknél a kísérleteknél, az RBCV értékeket szabadon választott időpontban határoztuk meg a folyamatos áramlási mintázatnál, illetve a gyors áramlási periódusokat választottuk ott, ahol a pulzáció megmaradt. Ezáltal lehetőség volt összehasonlítani a két T/R-s csoport állatainak RBCV értékeit, függetlenül a pulzációs áramlási mintázat meglététől.

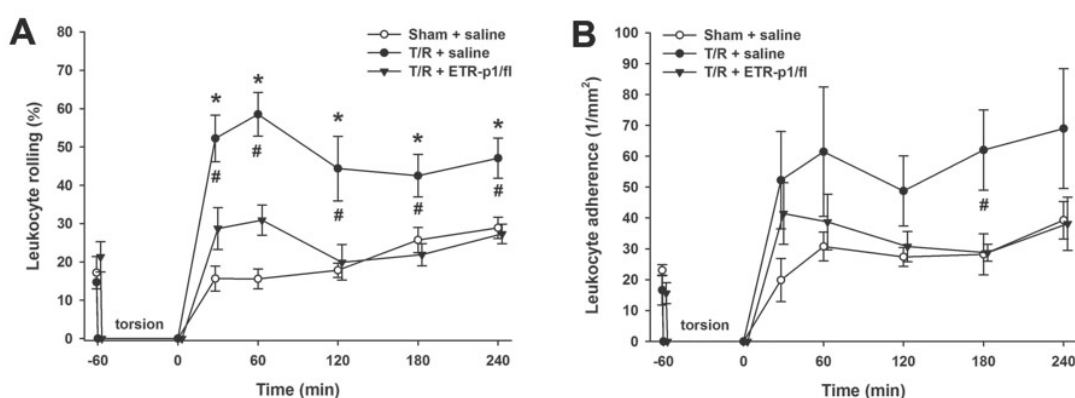
A RBCV értékek jelentősen csökkentek a torziót követő reperfúzió során az álműtött állatok értékeihez képest, a sóoldat előkezelésben részesült csoportban. Az ETR-p1/fl fehérje előkezelte, T/R-n átesett állatoknál a RBCV értékek, a kezelés hatására jelentősen javultak a T/R - sóoldatos csoport adataihoz képest és megközelítették az álműtött állatok értékeit. (37. ábra)



37. ábra A vörösvértest áramlási sebességek (RBCV, Red blood cell velocity) változásai here T/R-t követően, az álműtött+sóoldat (Sham+saline, négyzet), a T/R+sóoldat (T/R+saline, kör) és a T/R+ETR-p1/fl (háromszög) csoportok állatainál, az idő (Time) függvényében. Átlagértékek és standard deviációk. (* $P < 0,05$ vs. kontroll # $P < 0,05$ vs. T/R).

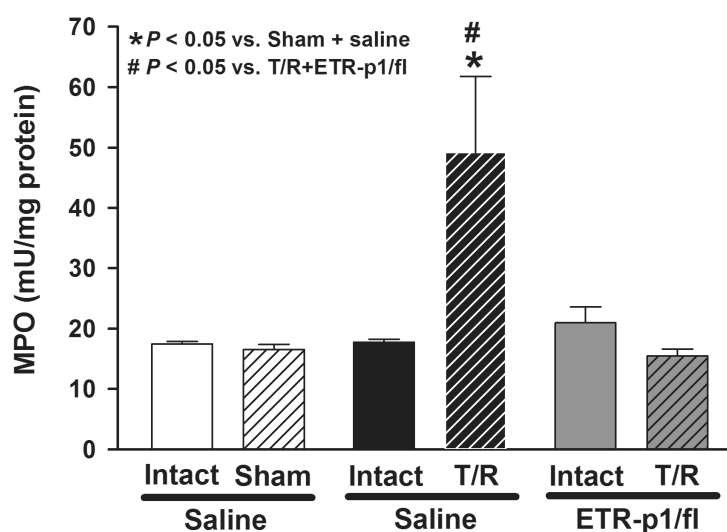
Az ETR-p1/fl fehérje előkezelés után megnövekedett a pulzációs mintázat incidenciájának visszatérése is, illetve a gyorsáramlási periódusok relatív hossza is növekvő tendenciát mutatott ebben a csoportban, bár a mintaszám nem tette lehetővé a statisztikai összehasonlítást. (6. táblázat)

A here T/R szignifikáns növekedést eredményezett a subtunicális venulákban lejátszódó leukocita-endotheliális sejt interakciókban. A gördülő leukociták számában jelentős növekedés volt tapasztalható a T/R-sóoldatos csoportban (38/A. ábra) és hasonló tendencia volt megfigyelhető a kitapadt leukociták számának változásában is, de itt a nagyobb adat szóródás miatt szignifikancia nem volt megállapítható. (38/B. ábra) Az ETR-p1/fl fehérje előkezelés javulást eredményezett ezen vizsgált mikrocirkulációs gyulladásos jelenségek esetében is, mely a gördülő leukociták esetében szignifikánsnak is bizonyult. (38. ábra)



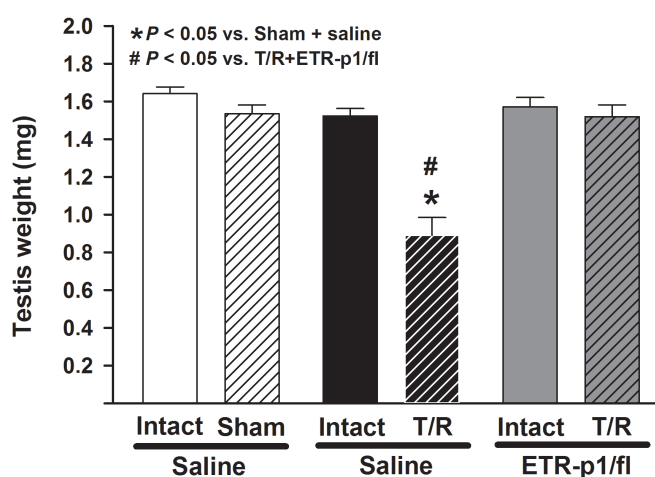
38. ábra A gördülő (*Leukocyte rolling*) (A) és a szorosan kitapadt (*Leukocyte adherence*) (B) leukociták száma a here subtunicális venuláiban, az álműtött+sóoldat (Sham+saline), a T/R+sóoldat (T/R+saline) és a T/R+ETR-p1/fl csoport állatai esetében, az idő (Time) függvényében. Csillag jelzi a szignifikáns eltérést az álműtött+sóoldat csoporttal összehasonlítva, míg kettős kereszt jelzi az eltérést a T/R+sóoldat csoporttal összevetve. $P < 0,05$ értéket tekintettünk szignifikánsnak.

A fentiekhez hasonló irányú változásokat mértünk a leukocita aktivitást jelző szöveti MPO enzim aktivitás terén is az egyes csoportoknál. A T/R szignifikánsan fokozta az MPO aktivitást, melyet figyelemre méltóan csökkentett az ET-A receptor gátló ETR p1/fl fehérje előkezelés. (39. ábra)



39. ábra Mieloperoxidáz (MPO) enzim aktivitás az intakt (Intact) heréknél, illetve az álműtött-sóoldat (Sham-Saline, fehér oszlopok), a T/R-sóoldat (T/R-Saline, fekete oszlopok) és a T/R-ETR-p1/fl (szürke oszlopok) csoportok állatainál. Átlagértékek és standard deviációk.

A 45 nap múltán végzett, here atrophíát jelző, here súlymérések kapcsán nem tapasztaltunk változást az álműtött állatoknál, míg a here T/R súlycsökkenést eredményezett a sóoldattal előkezelt csoportban. A T/R-t követő súlycsökkenést kedvezően befolyásolta az ETR-p1/fl fehérje előkezelés. (40. ábra)



40. ábra Here súly (Testis weight) változások az intakt (Intact) heréknél, illetve az álműtött-sóoldat (Sham-Saline, fehér oszlopok), a T/R-sóoldat (T/R-Saline, fekete oszlopok) és a T/R-ETR-p1/fl (szürke oszlopok) csoportok állatainál. Átlagértékek és standard deviációk.

II. A NEMI SZERVEK MIKROCIRKULÁCIÓS ZAVARAIVAL IS ÖSSZEFÜGGÉSBE HOZHATÓ KÁROSODÁSOK KLINIKAI VIZSGÁLATA.

II./1. A női nemiszervek károsodásai.

II./1.1. Különböző antiinkontinens szalagműtétek eredményessége és szövődményrátája.

A TVT+IVS szalagműtétet követően a betegek 91,09%-a, míg a TOT szalagműtét után az operált betegek 94,23%-a volt kontinens, mely eredmények között nem mutatkozott szignifikáns eltérés. (7. táblázat)

7. táblázat Antiinkontinens műtéteinket követő kontinencia arány.

Típus	Esetszám	Kontinens
<i>TVT, IVS</i>	<i>101</i>	<i>92 (91,09%)</i>
<i>TOT</i>	<i>52</i>	<i>49 (94,23%)</i>

A szövődményeket tekintve a legkedvezőbb eredményeket a TOT műtéteket követően tapasztaltuk. Ebben a csoportban vizeletretenció a betegek 7,69%-ánál, *de novo* urge tünetek 1,92%-ban alakultak ki. Beavatkozást igénylő vérzést, bélsérülést és hólyagsérülést nem észleltünk. TVT, illetve IVS műtéteken átesett betegek csoportjaiban a vizeletretenció és *de novo* urge szövődmények a TOT csoportnál magasabb arányban, 12,69 és 10,64%-ban, illetve 9,26 és 6,38%-ban következtek be. TVT műtét után 1 esetben észleltünk olyan posztoperatív vérzést, mely konzervatív beavatkozást igényelt. A TOT műtétektől eltérően, a retropubikus műtétek során 3 esetben (TVT során 3,7%-ban, IVS során 2,13%-ban) fordult elő hólyagsérülés. Ezen esetekben, a műtét során új pozícióban, ismételten behelyezett szalagokkal további komplikáció már nem lépett fel. Bélsérülés a retropubikus műtételnél sem történt. (8. táblázat)

8. táblázat Antiinkontinens műtéteink szövődményeinek előfordulása.

Típus	Retenció	Vérzés	De novo urge	Bélsérülés	Hólyagsérülés
<i>TVT</i>	7(12,96%)	1 (1,85%)	5 (9,26%)	0	2 (3,7%)
<i>IVS</i>	5(10,64%)	0	3 (6,38%)	0	1 (2,13%)
<i>TOT</i>	4 (7,69%)	0	1 (1,92%)	0	0

II./1.2. Különböző minőségű szalagokkal végzett antiinkontinens TOT műtétek összehasonlítása.

A műtési idők közt nem volt szignifikáns különbség a csoportok között, átlagosan 25 perc volt (15-55 perc).

Semelyik típusú szalaggal végzett TOT műtéteinket követően sem volt súlyos vérzés, bél, illetve hólyagsérülés. A vizelet retenció előfordulási arányaiban nem volt lényeges különbség a vizsgált csoportok között (A+B csoportban 9,52%, a C csoportban 7,69%). *De novo* urge tünetek az A+B csoportban több mint kétszer nagyobb arányban (4,76% vs. 1,92%) fordultak elő a műtétek után.

Késői szövődmenyként, súlyos helyi gyulladásos reakció és lokális keringési károsodásra utaló sebszétválás az A csoport betegeinél lényeges magasabb arányban (44,44%) fordult elő, mint a B és C csoportok (közel megegyező (8,33% vs. 7,69%) arányú) hasonló szövődmenyes esetei.

A műtétek utáni akut szövődményeket a 9. táblázatban foglaltuk össze. A 10. táblázatban a szalagok eltávolításához vezető késői szövődményeket tüntettük fel.

9. táblázat TOT szalagműtéteink akut szövődményei.

Csoportok	Retenció	Vérzés	De novo urge	Bélsérülés	Hólyagsérülés
<i>A+B</i>	2(9,52%)	0	1 (4,76%)	0	0
<i>C</i>	4 (7,69%)	0	1 (1,92%)	0	0

10. táblázat TOT műtéteink késői szövődményei.

Csoportok	Súlyos gyulladás és szalag kilökődés
A, B	4(44,44%), 1(8,33%)
C	4(7,69%)

A posztoperatív kontinenciák tekintetében mind a gyári, mind a hálóból készített szalagok esetében jó eredményeket tapasztaltunk. A C csoportban 94,23%-os, míg az A+B csoportokban együttesen 90,47%-os posztoperatív kontinenciát regisztráltunk a kontrollok során. (11. táblázat)

11. táblázat TOT műtéteinket követő kontinencia arány.

Csoportok	Esetszám	Kontinens
A+B	21	19 (90,47%)
C	52	49 (94,23%)

A Magyarországon, a vizsgálat idején forgalomban levő, különböző kialakítású, különböző gyártmányú gyári TOT szalagok ára körülbelül 80000-130000 forint között változott. Az általunk alkalmazott monofil polypropylén háló 60000 forintba került, így az ebből előállított 15 darab szalag ára 4000 forint anyagköltséget jelentett darabonként. Ezáltal az általunk készített TOT szalagok anyag költsége a gyári szalagok költségének csupán körülbelül 3-5%-a.

II./1.3. Antiinkontinens szalagműtétek következtében kialakult hólyagsérülés, sebgyógyulási zavar és következményes vesico-vaginalis sipolyok sebészi kezelése.

Egyik betegünkönél sem észleltünk sem intra-, sem posztoperatív szövődményt. A műtéti bőrhegek gyógyulása mindhárom esetben *per primam* történt és zavartalan volt.

A katéterek eltávolítása után mindhárom beteg jó sugárban, kontinensen vizelt és a hüvelyből sem észlelt vizeletes csorgást.

A két, illetve három hetes kontroll során végzett hólyagtükrözés heges húgyhólyagfalat látott a műtéti területeken, a hüvelyi vizsgálat pedig a Lehoczky-lebenyek minimális heggel történő gyógyulását mutatta a hüvelyfalon. (41. ábra)

Három hónappal a műtétek után betegeink kontinensek és sipolymentesek voltak, illetve panaszmentes szexuális életéről számoltak be.



41. ábra *Egyik betegünk három hetes kontrollja. A Lehoczky lebeny donor területe és a hüvelyi hegek is per primam gyógyultak. Fisztula recidívát nem észleltünk.*

II./2. A hímvessző károsodásai.

II./2.1. A hímvessző vazelin öninjekciózásának epidemiológiája.

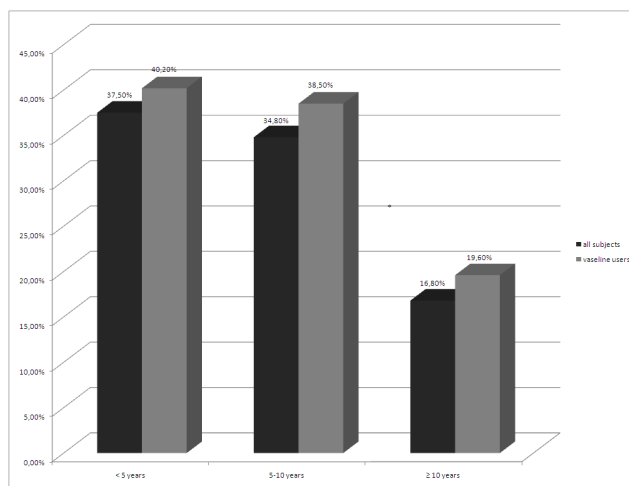
A vizsgálat idején rendelkezésre álló hivatalos és nyilvános statisztikai adatok alapján, Magyarországon körülbelül 12000 elítélt volt bebörtönözve. Az életkoruk megoszlása a következő volt: 18-24 éves 17,6%, 25-29 éves 16,8%, 30-39 éves 36,3%, 40-49 éves 21,2% és 50 év feletti 8,2%. Az elítéltek 0,7%-a írástudatlan volt. Általános iskolát vagy kevesebbet végzett a legtöbb elítélt (64,8%), szakmunkásképzőt 19,6%, 13,6% középiskolát, és csak 1,3%-uk főiskolát vagy egyetemet. Az elítéltek 54,6%-a házasságban, vagy élettársa volt, 8,8%-a elvált, 0,4%-a özvegy és 36,2%-a egyedülálló volt a vizsgálat idején.

4735 megkérdezett elítéltből 1905 (40,2%) töltötte ki részben (néhányan) vagy teljesen a kérdőívünket.

A kérdőívek alapján az ítéletek hossza 37,5%-ban (N=714) 5 évnél kevesebb, 34,8%-ban (N=663) 5-10 év, míg 16,8%-ban (N=321) 10 évnél több volt. (42. ábra) Ismerve a teljes börtön statisztikát, ki lehet jelenteni, hogy a hat megkérdezett börtön elítélte közül, az 5 évnél kevesebbre ítélték 69,8%-a, az 5-10 évre ítélték 62,2%-a, míg a 10 évnél hosszabb időre ítélték csupán 48%-a nem töltötte ki a kérdőívünket.

Az elítéltek 15,7%-a (N=299) számolt be vazelin öninjekciózásról. A vazelint használók 40,2%-a (N=119) 5 évnél kevesebbre, 38,5%-a (N=114) 5-10 évre, míg 19,6%-a (N=58) több mint 10 évre volt ítéltve. Az ítélet hossza nem befolyásolta a vazelin használat arányát. ($p=0,85$). (42. ábra) A vazelint használók aránya a 10 évnél hosszabb időre elítéltek

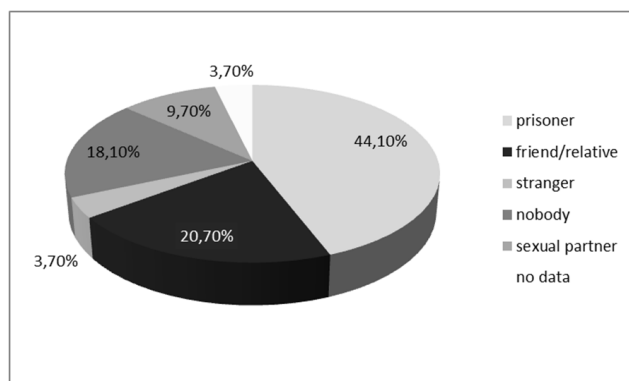
közt szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a rövidebb ítéletet kapottak között. ($p<0,05$). Az elítéltektől kapott szóbeli információink szerint, a vazelin injekciózás főleg az új börtönlakók között jellemző, többnyire az ítélet első három hónapjában.



42. ábra Az ítélet hossza években (years) a vizsgálatban résztvevők (all subjects) és a vazelint használók (vaseline users) között. Szignifikáns különbségeket volt a 10 évnél hosszabb időre elítélt csoport esetén. ($p<0,05$).

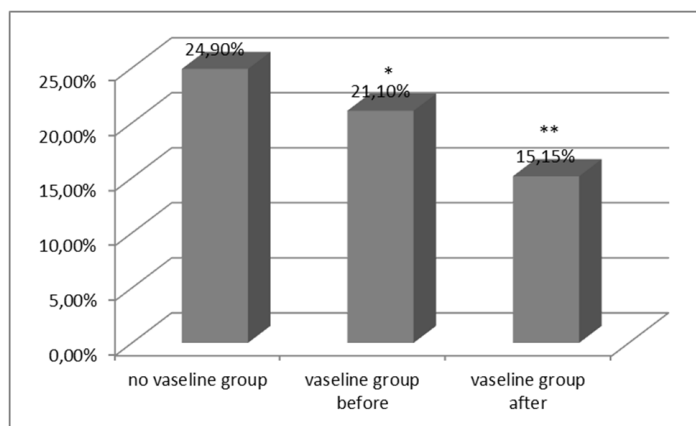
A 299 vazelint öninjektált elítélt 8,7%-a ($N=26$) az elmúlt 6 hónap során injekciózta be, 15,4%-a ($N=46$) az elmúlt 6-24 hónapban, míg 71,9%-a ($N=215$) több mint 24 hónapja.

A vazelin injekciózást 44,1%-ban ($N=132$) börtöntárs javasolta és csak 20,7%-ban ($N=62$) barát/rokon, 3,7%-ban ($N=11$) idegen, illetve 9,7%-ban ($N=25$) szexuális partner, míg 18,1%-ban ($N=54$) senki sem. (43. ábra)



43. ábra A vazelin öninjekciózás ajánlóinak megoszlása. (elítélt-prisoner, barát/rokon-friend/relatív, idegen-stranger, senki-nobody, szexuális-sexual partner, nincs adat-no data)

A vazelint nem használók 7,6%-nak (N=122) volt erekciós problémája és 77,9%-uk (N=1246) elégedett volt a szexuális életével, 75,1%-uk (N=1202) pedig elégedett volt a hímvesszőjük méretével. (44. ábra)



44. ábra A hímvessző méretével való elégedetlenség a vazelint nem használók (no vaseline group), illetve a vazelint használók között, a beavatkozás előtt (vaseline group before) és a beavatkozás után (vaseline group after). Nem volt szignifikáns különbség a vazelint használók beavatkozást megelőző és a vazelint nem használók adatai között. ($p=0,47$) Szignifikáns különbség volt ugyanakkor a vazelint nem használók és a használók beavatkozást követő adatai között. ($p<0,001$)

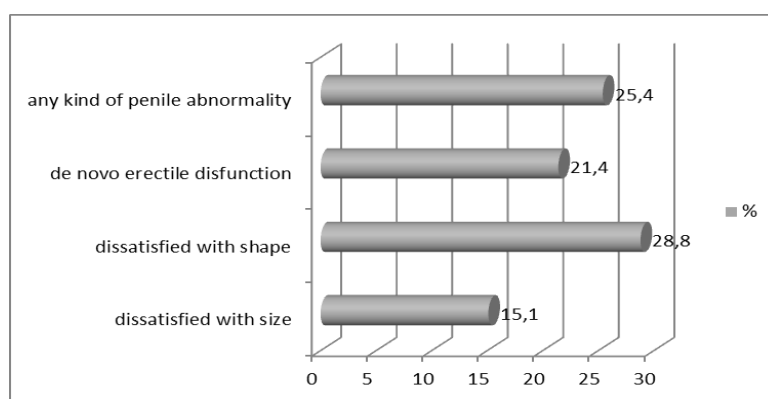
A vazelint használók 21,1%-a (N=63) elégedetlen volt az eredeti pénisz mérettel (44. ábra) és 19%-uk (N=57) elégedetlen volt az előző szexuális életével. Ebben a tekintetben nem volt szignifikáns különbség ($p=0,47$) a két csoport között.

Vazelin injekció után 15,1% (N=45) elégedetlen volt a pénisz új méretével (44. ábra), 28,8% (N=86) a pénisz külalakjával és 21,4%-ban (N=64) *de novo* merevedési zavar alakult ki. (45. ábra)

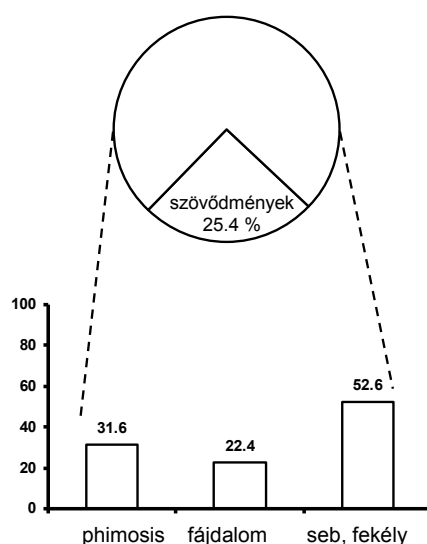
Ezek az adatok szignifikánsan különböznek ($p<0,001$) a vazelint nem injektálók hasonló adataitól.

A vazelint injektálók csoportjában csupán egy kis jelzett javulást tapasztaltunk az adatok alapján a beavatkozás utáni, hímvessző mérettel való elégedettség tekintetében. ($p=0,044$).

A vazelint használók 25,4%-a (N=76) számolt be valamilyen komplikációról. (45. ábra) 31,6%-ban (N=24) fitymaszűkület, 22,4%-ban (N=17) fájdalom, 52,6%-ban (N=40) fekély alakult ki. (46. ábra)



45. ábra A vazelin öninjekciózás komplikációinak előfordulási gyakorisága és a hímvessző alakjával és méretével való elégedetlenség aránya. (bármilyen pénisz abnormalitás-any kind of penile abnormality, de novo erekciós diszfunkció-erectile disfunction, elégedetlen a külalakkal-dissatisfied with shape, elégedetlen a mérettel-dissatisfied with size)



46. ábra A vazelin öninjekciózás szövődményeinek gyakorisága és megoszlása.

Az öninjektálók csak alig közel harmada, 29,1%-a (N=87) bánta meg a beavatkozást. Ez a szám a szövődményes eseteknél magasabb, 53% (N=35) volt. A megbánók többsége, 72,4%-a (N=63) szeretne rekonstrukciós műtétet a jövőben.

II./2.2. A hímvessző vazelin öninjekciózás kórházi ellátást igénylő szövődményei, a sebészi kezelés módszerei.

Hímvesző vazelin öninjekciózás szövődményei miatt operált betegeink 87,2%-a (N=68) elítélt volt a műtét idején, vagy korábban már volt börtönben. Betegeink további 5,1%-a (N=4) ugyan soha nem volt börtönben, de közeli kapcsolatban állt elítéltekkel, akik javasolták számukra a vazelin öninjekciózást. Tehát, betegeink 92,3%-ának (N=72) volt valamilyen börtön kapcsolata.

Betegeink 100%-nál (N=78) tömött vazelin granulómák alakultak ki a hímvessző bőre alatt, 87,2%-nak (N=68) volt fitymaszűkülete, 50%-nál (N=39) fekély keletkezett a pénisz bőrön és 20,5%-nak (N=16) kiterjedt nekrozisa jött létre a péniszen.

Az A csoport betegeinél (N=40) a vazelin granulómák lokális kimetszése és/vagy körülmételésük (12. táblázat) után 77,5%-ban (N=31) *per primam* sebgyógyulás jött létre és nem tapasztaltunk semmi szövődményt a műtét után. Meg kell jegyezni, hogy ezekkel a beavatkozásokkal nem minden esetben volt lehetséges teljesen vazelin-mentessé tenni a hímvessző bőrét.

Csoportok	N	Beavatkozások
A (N=40)	32	circumcisio
	3	circumcisio + lokális kimetszés
	3	circumcisio + lokális kimetszés + herezacskó szigetlebeny
	2	lokális kimetszés
B/1 (N=20)	20	hímvessző scrotumba bújtatásos, kétüléses műtét
B/2 (N=12)	7	együléses, kétoldali, különválasztott nyeles scrotális lebeny
	4	együléses, kétoldali, különválasztott nyeles scrotális lebeny + elforgatott fityma belleméz
	1	együléses, kétoldali, különválasztott nyeles scrotális lebeny + félvastag bőr transzplantáció a combról
C (N=6)	6	péniszre forgatott scrotum lebenyek + herékre forgatott comb bőrlebenyek

12. táblázat A különböző csoportok rekonstrukciós megoldásainak megoszlása.

Ezen csoport betegeinek 22,5%-ánál (N=9) sebgyógyulási zavar (feltehetően a hímvessző bőrében maradt vazelin következtében) jelentkezett, mely antibiotikum adás, lokális sebkezelések, reszutúrák hatására másodlagosan gyógyult. Ebben a csoportban, ahol az öninjektált vazelin csupán 10-15 ml volt (13. táblázat), a betegek mindegyike (100%) elégedett volt a sebészeti és esztétikai eredménnyel és potens maradt. A kórházi tartózkodás 1-3 nap volt. (14. táblázat)

Csoportok	Átlagok	N	Std.Deviáció	Std.Error	Minimum	Maximum
A	11,9	40	2,45	0,39	10	15
B	28,3	32	7,03	1,24	20	40
C	40,8	6	9,17	3,75	30	50

13. táblázat *A hímvessző bőre alá öninjektált vazelin mennyiségi (ml) változásainak leíró statisztikai analízise.*

Csoportok	Átlagok	N	Std.Deviáció	Std.Error	Minimum	Maximum
A	2,2	40	0,78	0,12	1	3
B	8,7	32	5,44	0,96	4	28
C	15,3	6	2,50	1,02	13	20

14. táblázat *A kórházi tartózkodás napjainak leíró statisztikai analízise.*

A B csoport betegeinél, ahol a beadott vazelin mennyisége 20-40 ml volt (13. táblázat), teljes hímvessző bőr eltávolítást kellett végezzünk, mivel az egész pénisz bőr érintett volt a vazelin károsítása által. A B/1 csoportban senkinél nem tapasztaltunk szövödményt a pénisz beültetésekor a scrotum tunica dartos rétege alá. (12. táblázat) A második műtéttel kiemelt pénisz fedésére használt scrotális bőrlebenyeknél 25%-ban (N=5) észleltünk lebenyszéli nekrozist (feltehetően a széli részek mikrocirkulációs zavarai miatt) és emiatti sebszétválást a második műtetet követő 5-7. posztoperatív napon. Ezek nekrektómiával és reszutúrával másodlagosan gyógyultak. Ebben a csoportban egy esetben (5%), a vazelines bőr eltávolításakor intraoperatív húgycső sérülés történt a sulcus coronarius szintjében, melynek primér zárása sikertelen volt és sipoly alakult ki a 8. posztoperatív napon. A scrotumból történt pénisz kiemelés után zártuk a fisztulát is és félvastag bőrrel fedtük a területet, hogy megkíméljük mindenfajta feszüléstől. Ezt követően a sipoly gyógyult.

A B/2 csoport betegeinél 25%-ban (N=3) alakult ki posztoperatív bőrnekrozis a scrotális nyeles lebenyek széli részein, az első hét végére. Ezek kimetszése, lokális

sebkezelés, antibiotikum adása és reszutúra után másodlagos sebgyógyulás jött létre ezeken a területeken.

A B csoport betegeinek 81,2%-a (N=26) elégedett volt a posztoperatív esztétikai eredménnyel és csupán 18,7%-uknak (N=6) voltak esztétikai kifogásai. Azonban az elégedetlenek közül egy sem akart további korrekciós műtétet, továbbá senki nem számolt be erekciós zavarról. A kórházi tartózkodásuk 5-28 nap között volt. (14. táblázat)

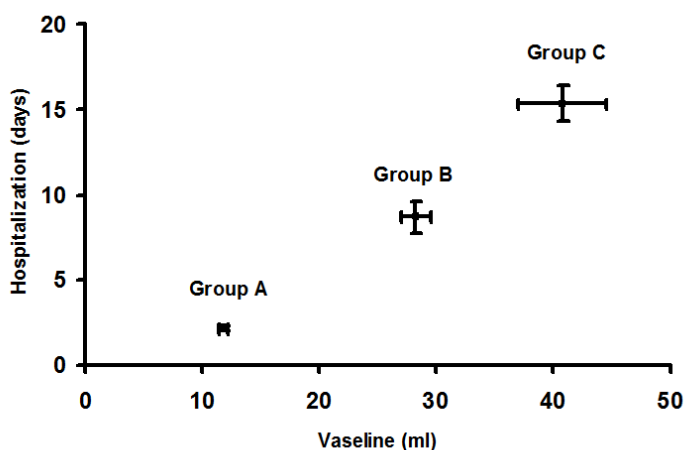
A C csoport betegeinél az öninjektált vazelin mennyisége 30-50 ml volt. (13. táblázat)

Ebben a csoportban nem észleltünk műtét utáni komplikációt a péniszt fedő scrotális lebenyeknél. Azonban, a heréket borító comblebenyek minden betegünkönél jelentősen zsugorodtak. (47. ábra) Ez a szövődmény heretáji diszkomfort érzésen kívül egyéb lényeges kellemetlenséget nem okozott a betegeknek. Minden beteg (100%) elégedett volt a sebészi eredménnyel ebben a csoportban. A kórházban töltött idő 14-20 nap között volt. (14. táblázat)



47. ábra *A hímvessző bőrének scrotális lebenyekkel történő pótlása és a herék fedése combról nyert bőrlebenyekkel. A: műtét utáni állapot, B: 3 hónapos állapot.*

Összefüggés mutatkozott az injektált vazelin mennyisége és a kórházi tartózkodás időtartama tekintetében. A vizsgált csoportok között a különbség szignifikánsnak mutatkozott, a variációk egyutas analízisével. (48. ábra)



48. ábra Kapcsolat az átlagosan öninjektált vazelin (*Vaseline*) mennyisége és az átlagos kórházi tartózkodási napok (*Hospitalization days*) között, a különböző csoportok (*Group*) esetén. Az adatokat átlagérték $\pm$ std. error szerint adtuk meg. A csoportok értékei között szignifikáns különbség adódott.

Három hónapos kontrollon a betegek 61,5%-a (N=48) jelent meg. Mindegyikük elégedett volt a szexuális életével és egy sem akart további korrekciós műtétet.

A szövettani vizsgálatok krónikus gyulladást, idegentest típusú óriás sejteket, lymphocita és histiocita infiltrációt, fibrózist, kifekélyesedést és/vagy tályogképződést írtak le.

II./2.3. A hímvessző bőrpótlásának új, együlékes rekonstrukciós technikája.

Mint azt a II./2.2. részben már említettem, az új, kétoldali, különválasztott, nyeles scrotális bőrlebens rekonstrukciós módszerünkkel operált betegeink (B/2 csoport, N=12) közül 9 esetben (75%) nem volt semmilyen sebgyógyulási zavar, a varratok *per primam* gyógyultak. 3 esetben (25%) a scrotális bőrlebenyek széli részein, mikrokeringési zavarra visszavezethető, bőrnekrózis és következményes sebszétválás alakult ki. Antibiotikumot adtunk, nekrektómiát végeztünk, lokális sebkezelést és reszutúrát. Ezek a területek *per secundam* gyógyultak.

A kontrollok során megjelent ezen betegeink mindegyike elégedett volt az esztétikai eredménnyel és jó szexuális funkcióról számoltak be.

A kórházi tartózkodásuk 5-28 nap között volt. (14. táblázat)

MEGBESZÉLÉS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

I. MIKROCIRKULÁCIÓS VIZSGÁLATOK.

I./1. *Húgyhólyagon végzett vizsgálatok.*

I./1.1. A húgyhólyag mikrokeringés intravitális fluorescens videómikroszkópiás vizsgálat új metodikájának kidolgozása.

Sikeresen megterveztünk és kidolgoztunk egy új, reprodukálható, standardizált kisállat modellt a húgyhólyag mikrokeringésének intravitális fluorescens videómikroszkópiás vizsgálatára, a modern epi-illuminációs technikával.

A patkány a leggyakrabban használt kísérleti állat a mikrocirkulációs kutatásokban. A patkány húgyhólyagja nagymértékben hasonló anatómiailag és funkcionálisan az emberihez. A 250g körüli patkányméret is széles körben elfogadott a mikrocirkulációs vizsgálatokban, mint felnőtt állatok (http://www.schools.nsw.edu.au/media/downloads/animalsinschools/species/partb_rats.pdf), még akkor is, ha egyes kutatócsoportok ennél nagyobb (450-550g), idősebb állatokat használnak (*Lysiak és munkatársai 2000*). A patkánynál kisebb állat használata IVM vizsgálatokhoz aránytalanul nehezebb lett volna technikailag és a technikai problémákból származó jelentősebb eredménysszórás sokkal nagyobb minta számot igényelt volna a kísérleti csoportokban.

Annak ellenére, hogy az intravitális fluorescens videómikroszkópia számos szerv mikrokeringési vizsgálata (*Endrich és munkatársai 1980, Klar és munkatársai 1990, Kamler és munkatársai 1993, Menger és munkatársai 1991*) kapcsán standardnak tekinthető és népszerűsége ezen a területen folyamatosan növekszik, a szakirodalomban nagyon kevés tanulmányt találtunk a húgyhólyag mikrokeringés intravitális videómikroszkópiás vizsgálatáról. Reed és munkatársai néhány húgyhólyag mikrokeringési változást már leírtak korábban egy tanulmányukban fotodinámias kezelést követően, fluorescens mikroszkópia használatával. Ebben a vizsgálatban a mikrocirkulációt nem epi-illuminációs technikával, hanem átvilágítással tették láthatóvá. A szervet egy folyadékkal telt, műanyag tároló tartályba rögzítették. A húgyhólyag csaknem üres volt a vizsgálat alatt és sem az intravesicalis

nyomást, sem a térfogatát nem mérték. Csak a vörösvértest oszlopok átmérőjét határozták meg, mint mikrokeringési paramétert. (*Reed és munkatársai 1989*) Egy másik tanulmányban, Young és munkatársai a hisztamin, noradrenalin és a proszttaglandinok arteriolákra és venulákra kifejtett hatását vizsgálták patkány húgyhólyagon *in vivo*. Az ő modelljükben a húgyhólyagot egy borszilikát üvegen keresztül világították át, fluorescens jelölő anyag használata nélkül. (*Young és munkatársai 1979*)

A mi vizsgálatunkban állandó térfogatra feltöltöttük a húgyhólyagot és folyamatosan mértük az intravesicalis nyomást az egész 180-perces vizsgálati periódus alatt. A húgyhólyagot csak az intravitális videómikroszkópiás vizsgálatok idejére helyeztük egy speciális állványra, míg a vizsgálatok között a természetes helyén volt az állat testében.

Tanulmányunk részletes leírását adja a patkány húgyhólyag mikrocirkulációs jellemzőinek fiziológiás, standardizált körülmények között. A mikrokeringési paraméterek intravitális fluorescens videómikroszkópiás vizsgálatával minden, a kutatási területen lényegesnek és relevánsnak tartott paramétert megvizsgáltunk és precízen leírtunk. A mikrokeringési paraméterek változatlanok maradtak 3 órán át standard körülmények között.

Az intravitális fluorescens videomikroszkópiára vonatkozó új metodikai eljárások kidolgozása nemcsak nagy tudományos értékű és nemzetközileg is elismert új felismeréseket eredményez, hanem a hazai és külföldi alap kutatásokhoz is új modelleket biztosíthat.

Az intravitális mikrokeringési vizsgálatok által lehetőség nyílik a klinikai gyakorlatban gyógyászati célból használt anyagok mikrocirkulációs hatásainak vizsgálatára és ezáltal hatásmechanizmusuknak jobb megértésére. Az állatkísérletes modellek kidolgozása révén tehát mindenképp új ismeretekkel gazdagodunk csakúgy, mint a konkrét tudományos kérdések tekintetében is. Ezt hiszem annak ellenére is, hogy tisztában vagyok azzal, hogy új kísérletes utak megnyitása és patofiziológiai tényezők megismerése a legtöbb esetben nem jelenti egy adott klinikai probléma végső megoldását, hanem új kérdések egész sorának felmerülését eredményezheti. Mindenek felett, reményeim szerint új ismereteink hozzájárulhatnak a klinikai problémák racionálisabb terápiás megoldásainak kidolgozásához is.

I./1.2. A húgyhólyag hypoperfúziós mikrocirkulációs károsodása.

A cystitisekben lezajló különböző gyulladásos folyamatokat számos, különböző állatmodellen vizsgálták. Ciklofoszfamid adását követően cystitis kialakulásáról számoltak be

patkányokban. (*Alfieri és munkatársai 2000, Grinberg-Funes és munkatársai 1990*) A cystitis ezen fajtájában szignifikánsan megemelkedett a plazma proteinek extravazációja. (*Alfieri és munkatársai 2000*) Szintén cystitis indukálható formalin, kapszaicin vagy lipopoliszacharidok intravesicalis instillációjával. A húgyhólyagba helyezett idegentestek mechanikai stimuláció, infekció, vagy immunológiai reakciók útján vezetnek cystitis kialakulásához. Intersticiális cystitist indukáltak húgyhólyag homogenátumnak Freud adjuvánsban történő beadásával, feltételezve a folyamat autoimmun patogenezisét. (*Luber-Narod és munkatársai 1996*) A gyulladások minden formájában hólyagfali ödémát, a gyulladásos sejtek és a masztociták felszaporodását találták. (*Callsen-Cencic és munkatársai 1997*) Azonban, előttünk még sosem írták le a húgyhólyag I/R-t mint cystitis modellt, holott, ez a patomechanizmus széles körben elfogadott, mint a gyulladásos folyamatok triggerere más szervekben. (*Zimmerman és munkatársai 1992, von Dobschuetz és munkatársai 1999*)

A szöveti hipoxia és a reoxigenáció egy egész sor gyulladásos reakciót iniciál és ebben a láncolatban nem lehet meghatározni úgy egyetlen folyamatot, sem mint az eseménysorok kialakulásáért felelős kritikus esemény. (*Szabo és munkatársai 1997*)

Az I/R-s károsodások fő célpontja a mikrokeringés. Az I/R okozta mikrovaszkuláris károsodást két irányból jellemezhetjük, úgy, mint csökkent kapilláris reperfüzió ("no-reflow"), melynek fő mennyiségi mutatója a lecsökkent FCD illetve, mint a reperfüzióhoz kapcsolható mikrokeringési események ("reflow paradox"), úgy, mint a megnövekedett leukocita-endotheliális sejt interakciók és a fokozott mikrovaszkuláris permeabilitás. (*Massberg és munkatársai 1998*) A FCD csökkenése főleg az endotheliális sejtek duzzanata kapcsán kialakuló eseményeknek tudható be, melyek következtében a vörsejtek a kapillárisokba szorulnak és ezáltal nő a szöveti hipoxia ideje alatt, az energia metabolismus károsodását és következményes sejthalált okozva. A reperfüzió alatti mikrogyulladásos reakciók, mint a leukocita aktiváció és szoros kitapadás, szintén hozzájárulnak a szerv károsodásához. (*Zimmerman és munkatársai 1992, von Dobschuetz és munkatársai 1999, Eppihimer és munkatársai 1997, Szabo és munkatársai 1997*)

Számos bizonyíték gyűlt össze arra, hogy a reaktív oxigén termékek fontos szerepet játszanak a vasculáris és a parenchymás károsodások kialakulásában. (*Granger és munkatársai 1981*) A reperfüziós károsodás oxigén gyök hipotézise azon a feltevésen alapul, hogy egy további szövetskárosodás következik be amikor a reperfüzió során ismét oxigén jut a szövetekhez, következményes reaktív oxigén termékek kialakulásához vezetve. A reaktív oxigén termékek és a károsodás mediátorainak potenciális forrásai a polymorphonucleáris

leukociták a posztischémiás szövetekben. A neutrophil sejtek NADPH oxidázt tartalmaznak, mely szuperoxid anionná redukálja a molekuláris oxigént. Az aktivált neutrophil sejtek a mieloperoxidáz enzimet szekretálják, mely a hidrogén peroxidból és klorid ionokból történő sósav képződést katalizálja. Ezen kívül több fajta proteolitikus enzimet is termelnek, melyek károsíthatják a mikroereket. Így, a neutrophil sejtek fő forrásai lehetnek az I/R mikrokeringés és szövetkárosító hatásainak.

A neutrophil sejtek, reperfüzió alatti, mikroér endotheliumhoz történő fokozott kitapadása tűnik az első kritikus mozzanatnak az I/R mikroereket károsító patomechanizmusában. Számos faktor befolyásolja a neutrophil-endotheliális sejt tapadási interakciókat. A xanthin oxidáz hatására létrejött oxidánsok mediálják az I/R kapcsán beinduló neutrophil sejt infiltrációt, azáltal, hogy fokozzák a tapadási kölcsönhatásokat a keringő neutrophil sejtek és a posztkapilláris venulák endotheliális sejtjei között. Míg egyrésről a leukociták kitapadása a venuláris endotheliumhoz nagyban függ az aktivált neutrophilek és az endotheliális sejtek felületén expresszálandó adhézios molekuláktól, addig a folyamatoknak ellen ható történések is működnek, mint a hidrodinamikai eltávolító erők (például a véráramlási sebesség), melyek igyekeznek lemosni leukocitákat az érfalakról, illetve a neutrophil aktiváció egyes produktumai, mint például az elasztáz. Az intravitális fluorescens videó mikroszkópiát pontosan ilyen folyamatok monitorizálására fejlesztették ki, mint a leukocita-endotheliális sejt kölcsönhatások, a makromolekuláris extravazáció, mikrovaskuláris permeabilitás, mikrovaskuláris perfúzió és az arteriolák és venulák átmérő változásai. Ez a technika nagy felbontású képekkel biztosítja a precíz meghatározását az előbbi *in vivo* mikrokeringési paramétereknek, számos szerv esetében. (Messmer és munkatársai 1998, Messmer és munkatársai 1984, Szabo és munkatársai 1997, Menger és munkatársai 1991, Endrich és munkatársai 1980)

A szakirodalomban csupán néhány kisállat modell áll rendelkezésre, mely a húgyhólyag I/R karakterisztikájának megfigyelésével foglalkozna. Néhány szerző a húgyhólyag I/R símaizom működésre kifejtett hatását vizsgálta. Vanarsdalen és munkatársai egy nyúl modellen vizsgálták a húgyhólyag ischémia következményeit. Egy óra ischémiát követően a símaizom funkció romlását észlelték. (Vanarsdalen és munkatársai 1983) Gill és munkatársai a húgyhólyag tágulékenység és kapacitás csökkenéséről számoltak be, különböző hosszúságú húgyhólyag ischémiát követően. (Gill és munkatársai 1988) Egy I/R vizsgálatban, Saito és munkatársai a carbacholra adott kontrakciós válasz csökkenését írták le patkány modellben, különböző hosszúságú I/R periódusokat követően. Az észlelt hatás idő függőnek

bizonyult. 60 perc ischémia jelentős funkcionális károsodást okozott, mely tovább romlott a következő 30 perces reperfúzió során. Ugyanebben a vizsgálatban, a szövettani feldolgozás során a submucosa és a simaizomzat szignifikáns leukocita infiltrációja mutatkozott 60 perc ischémia és 30 perc reperfúzió után. (*Saito és munkatársai 1998*) A funkcionális és strukturális eltérések mellett, az indukálható és az endotheliális nitrogén oxid (NO) aktivációját találták húgyhólyag I/R-t követően. (*Saito és munkatársai 1999*) Az I/R-t követő intracelluláris Ca^{2+} felszaporodása szintén fontos szerepet játszhat ezekben a folyamatokban. (*Zhao és munkatársai 1997*)

Mások, vizsgálataikban azt észlelték, hogy megnövekedett egyes korai válaszoló gének mRNS-einek a szintje a kísérleti állatokban. (*Chen és munkatársai 1996*)

A mi vizsgálatunk az első volt, melyben a húgyhólyag I/R-t követő gyulladásos és egyéb mikrocirkulációs változások komplex analízisét végezték el IVM módszerekkel. Az I/R szignifikánsan károsította a mikrovaszkuláris perfúziót, melyet a FCD csökkenése, az alacsonyabb vér áramlási sebesség és az arteriolák és venulák vasokonstriktója bizonyít. Az érátmérő és a vér áramlási sebesség csökkenésével, a posztkapilláris venulák véráramlása is csökken, mely indikátora a posztischémiás szövet relatív hipoperfúziójának. A leukocita-endotheliális sejt interakciók és az endotheliális permeabilitás, melyek a poszt-ischémiás gyulladás mikrovaszkuláris jelei, drasztikusan fokozódtak. A szövettani vizsgálat során észlelt elváltozások hasonlatosak voltak, mint más I/R vizsgálatokban, illetve mint más cystitis modellekben, különösen az intersticiális cystitis modellekben.

A mikrovaszkuláris perfúziós zavar okozta elnyújtott hipoxia, leukocita infiltráció és intersticiális ödéma, amit vizsgálatunkban is tapasztaltunk, jelentős faktora a parenchymás szövetek károsodásának.

Alapelv, hogy az I/R károsodás foka és az ischémia, illetve a reperfúzió hossza között pozitív korreláció van. A mi vizsgálatunkban 60 perc ischémiát és 30 perc reperfúziót alkalmaztunk, mert ez a protokoll korábbi vizsgálatokban hatásosan okozott strukturális és funkcionális károsodásokat húgyhólyag esetében. (*Saito és munkatársai 1998, Saito és munkatársai 1999*)

Vizsgálatunkkal kapcsolatban esetleg felmerülhet az a kérdés, hogy az I/R okozta károsodásokat nem rontja-e tovább az atropin premedikáció, a muscarin receptorokhoz való kötődéssel. Ezt az aggodalmat eloszlattathatja, hogy egy másik modellünknel RBCV-t és

FCD-t vizsgáltunk atropin premedikáció nélkül, intakt hólyag esetén, kontroll körülmények között. (*Bajory és munkatársai 2001*)

Az ott mért értékek nagyon hasonlatosak, vagy szinte megegyeznek a jelen vizsgálatban mértekkel, így kimondhatjuk, hogy az atropinnak nincs hatása az I/R okozta eredményekre. A másik kérdés, hogy a húgyhólyag feltöltése a jobb IVM képek céljából, nem okoz-e perfúziós károsodást a feszülés miatt. A megnyugtató válasz erre részben az, hogy az alkalmazott 0,5ml folyadék nem haladja meg a patkány húgyhólyag normális kapacitását (*Berggren és munkatársai 1998*), másrészt az intravesicalis nyomás csupán 9 Hgmm volt, mely jóval alatta van annak az értéknek (70 Hgmm), ameddig nem tapasztalható szignifikáns mikrokeringés romlás a húgyhólyag falában kontroll körülmények között. (*Bajory és munkatársai 2001*)

Az intravitális fluorescens videó mikroszkópia kiváló technikának tűnik, hogy különböző, a klinikumban alkalmazott szerek mikrocirkulációs hatását részletesen vizsgáljuk patkány húgyhólyagon. A fentiekben ismertetett standardizált, megbízható modellünk alkalmas a húgyhólyag I/R károsodásainak, illetve az I/R-indukált cystitis IVM vizsgálatára és további, mikrocirkulációs károsodások befolyásolási lehetőségeit kutató vizsgálatok alapjául is szolgálhat.

I./1.3. Az endothelin-1 szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.

A húgyhólyag ischémiája a következményes károsodások széles palettáját mutatja. Míg azonban a következmények változatosak, addig az etiológia mindig kapcsolatos az elégtelen artériás beáramlással és vénás elvezetéssel, illetve a kapilláris perfúzió károsodásával. A megemelkedett intravesicalis nyomás, például alsó húgyúti obstrukció miatt, következményes mikrocirkulációs változásokat eredményezhet, melyek az urothelium anti-adhezív funkciójának romlásához és a húgyúti fertőzésekkel szembeni fokozott érzékenységhez vezethet. A hólyag túlfeszülése, annak minden rétegében csökkent áramlást eredményez, mely azonban kifejezettebb a nyálkahártyában, mint az izom rétegben. Az intersticiális cystitis esetén látott nyálkahártya kifelélyesedés szintén lehet mikrocirkulációs károsodások következménye.

Súlyosabb következmények, mint például húgyhólyag nekrosis (*Love és munkatársai 1978*) fordul elő olyan esetekben, amikor terhességi szövődményként a kismencedei vénák

súlyos thrombophlebitise áll a háttérben, vagy az artéria iliacák véletlen vagy szándékos műtéti lekötése történt. Az egyenként is súlyos kóroki tényezőkön túl, ilyen esetekben mindig több körülmény (lokális fertőzés, csökkent vérellátás, szisztémás metabolikus zavarok) együttállását feltételezzük az ilyen extrém következmények kialakulásának háttérében.

Több vizsgálat mutatta be az ET-1 kóroki szerepeit egyéb szervek I/R károsodásaiban és gyulladásos reakcióiban. (*Yanagisawa és munkatársai 1988*) I/R során emelkedett mennyiségben kerül ET-1 a lokális keringésbe. Az ET-1 elsősorban abluminális irányba szekretálódik, így jelzett plazma emelkedés jól korrelálhat ezen peptid kifejezett, lokális vasculáris reaktivitást befolyásoló hatásaival. Az ET-1 hatásai közül továbbá kiemelendő, hogy mikrogyulladásos reakciókat indukálhat, számos szinten fokozva a leukocita-endotheliális sejt interakciókat. Az endotheliális sejt eredetű ET-1 felszabadulás kifejezetten érzékeny hemodinamikai stimulusokra, így a mikrocirkulációs perfúziós károsodások ET-A és nem ET-B receptorok mediálta leukocita aktivációhoz vezethetnek. (*Boros és munkatársai 1998*) A másik lehetőség, hogy kölcsönhatás alakul ki az ET-1 és az endotheliális sejt membránok között a szisztémás keringésben és ezáltal másodlagos kemoattraktáns mediátorok kibocsátása következik be.

A fenti hatásain kívül, az ET-1-nek jelentős szerepet tulajdonítanak az I/R-t követő gyulladásos reakciók során fellépő érpermeabilitás változásokban is. Az ET-1 megnövelheti ezekben a folyamatokban az érfalakon keresztüli albumin szivárgást. A megnövekedett prekapilláris ellenállással összhangban, az ugyancsak fokozott érpermeabilitás perivaszkuláris ödémához és hemokoncentrációhoz vezethet, ezáltal is rontva a mikrovaszkuláris perfúziót, mely mechanizmusok további szövet károsodásokhoz vezethetnek.

A szerteágazó vizsgálatok ellenére, tanulmányunk előtt, nem rendelkezünk adatokkal az ET-1 kóroki szerepéről a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs folyamatokban.

Értekezésem ezen fejezetében arról számoltam be, hogy specifikus ET-A receptor gátló BQ-610 előkezelés alkalmazásával a húgyhólyag 60 perc ischémiáját és 30 perces reperfúzióját követően, az okozott mikrocirkulációs perfúziós (RBCV, FCD, érátmérő változások) károsodásokban és mikrogyulladásos jelenségekben (leukocita gördülés és szoros kitapadás, érpermeabilitás változás) szignifikáns javulás érhető el, mely tények, első alkalommal igazolják az ET-1 felszabadulás, legalább is, részleges kóroki szerepét a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs károsodásaiban.

I./1.4. A nitrogén monoxid (NO) szerepe a húgyhólyag I/R-t követő mikrocirkulációs változásokban és a befolyásolás lehetőségei.

A húgyhólyag egy órás ischémiája, majd az azt követő 30 perces reperfúzió a detrusor izomzat kontraktilitásának csökkenéséhez és szövettani vizsgálattal is igazolt, kifejezett leukocita infiltrációhoz vezet a hólyagfalban. (*Saito és munkatársai 1998*) Mint korábban bemutattuk, a húgyhólyag I/R szignifikáns mikrocirkulációs változásokhoz, többek között mikrogyulladásos jelenségek kialakulásához vezet, melyek a posztkapilláris venulák leukocita akkumulációja, makromolekulák extravazációja, vagy az ödéma képződés. (*Bajory és munkatársai 2002*) Értekezésem jelen fejezetében a korábban részletezett húgyhólyag I/R modellünkön vizsgáltuk az NO kóroki szerepét ezen folyamatokban az NO szintáz gátló L-NAME, illetve az NO prekursor L-arginin adásával. A NO szintáz jelenlétét a húgyhólyagban korábban már mások bizonyították. Hisztokémiai vizsgálatok kimutatták, hogy NADPH diaforáz pozitív idegek találhatók a subepitheliális területeken, a símaizom rostok mentén, illetve az intramurális ganglionokban. (*Smet és munkatársai 1994*) Souza-Filho és munkatársai megfigyelték, hogy ciklofoszfamid indukálta cystitis esetén jelentősen megnövekszik az NO szintáz tartalmú sejtek száma az urotheliumban és különböző immunsejtek szaporodnak fel a lamina propriában. (*Souza-Filho 1997*) Annak ellenére, hogy I/R-indukálta endotheliális diszfunkció csökkent NO szintáz aktivitáshoz és következményes csökkent NO képződéshez is vezethet (*Virlos és munkatársai 2003*), mi megnövekedett NO termelődést tapasztaltuk húgyhólyag I/R-t követően, melyet az NO metabolitok (nitrit/nitrát) megnövekedett plazma koncentrációja bizonyított. Ezért feltételeztük, hogy az ugyancsak megnövekedett mikrogyulladásos reakciók és egyéb mikrovaskuláris és mikrokeringési változások összefüggésbe hozhatók a megnövekedett intravesicalis NO produkcióval. Mindezekon túl, az alkalmazott L-arginin adagolással további NO szint növekedés váltható ki a húgyhólyagban, mely még magasabb nitrit/nitrát plazma koncentrációban mutatkozott meg, mint amit csupán I/R után tapasztaltunk.

A legtöbb korábbi tanulmányban protektív szerepet tulajdonítottak a NO-nak, mely többnyire vasodilatorként hat a különböző vizsgált rendszerekben és gyulladás ellenes tulajdonságokkal is rendelkezik. (*Yanagisawa és munkatársai 1988, Kubes és munkatársai 1991, Johnston és munkatársai 1999*)

Azonban, a húgyhólyag esetében számos adat szól amellett, hogy a fokozott NO termelődés hátrányos következményekkel jár. A fentebb említett ciklofoszfamid-indukálta cystitis esetén a NOS gátlók adagolásával fokozott plazma extravazációt, ödéma képződést és a leukociták szöveti és vaszkuláris felszaporodását tapasztalták. (*Souza-Filho és munkatársai*

1997) Ebben a vizsgálatban a jelentős NO termelődésért, minden bizonnyal, az indukálható NO szintáz (iNOS) tartható felelősnek.

A mi vizsgálatunkban, a húgyhólyag I/R primer és szekunder neutrophil-endotheliális sejt interakciókat indukált, melyeket enyhített a NO termelődés gátlása L-NAME adagolásával. Ez azt sugallja, hogy az NO pro-inflammatorikus tulajdonságokkal bír már a húgyhólyag reperfüziós károsodás korai fázisában. Saito és munkatársai hasonló húgyhólyag I/R-s tanulmányában közvetlen bizonyítékot szolgáltatottak a megnövekedett NO képződésre (NO érzékeny elektródák használatával) és fokozott leukocita infiltrációra a hólyagfal submucosa és izom rétegében. A hólyagfal izomréteg kontraktilitásának csökkenés kivédhető volt az NO szintáz gátló L-NAME adagolásával. *(Saito és munkatársai 1998)*

Szöveti vizsgálatok alapján feltételezhetjük, hogy a reperfüzió korai fázisában jelentkező fokozott NO termelődésért a konstitutív és a neuronális NO szintáz a felelős, míg a későbbi fázisokban, a további NO szint növekedésért a submucosát és izomréteget excesszíven infiltráló leukociták iNOS tartalma. Ezek a változások szintén kivédhetők az NO szintáz gátló L-NAME adásával. *(Saito és munkatársai 1999)*

Vizsgálatunkban, annak ellenére, hogy az NO termelődés gátlása csökkentette a neutrophil-endotheliális reakciókat, ezek a folyamatok nem voltak megváltoztathatók az NO prekursor L-arginin adagolásával. Ez azt sugallja, hogy az NO potenciális pro-inflammatorikus tulajdonságai nem csupán a termelt NO mennyiségével hozhatók összefüggésbe. Más tanulmányokból, melyek az NO szerepét célozták meg a szabadgyök mediálta toxicitásban, megismerhettük, hogy szimultán képződnek a NO és az oxigén tartalmú szabadgyökök, melynek következménye a fokozottan toxikus peroxinitrit metabolit létrejötte. *(Beckman és munkatársai 1996)* Ezekhez hasonló mechanizmusok dolgozhatnak itt is és más szervekben is, ahol kimutatták a NO gyulladásos szerepét. *(Souza-Fiho és munkatársai 1997, Ialenti és munkatársai 1993, Simoes és munkatársai 2001)*

A NO kiváltotta toxicitás (tirozin nitráció) nyomait sikerült kimutatni egy húgyhólyag kifolyási obstrukciós krónikus modellben is. Ebben a vizsgálatban Lin és munkatársai megfigyelték, hogy az arginin jelzett NO szintézis fokozódást okozott, következményes nitrogén eredetű reaktív szabadgyök képződéssel. A NO szintézis gátlás rontotta a húgyhólyag obstrukcióhoz társuló kontrakciós funkcióját. *(Lin és munkatársai 2007)* Ebben a krónikus állatmodellben a szerzők magyarázatot szolgáltatottak arra, hogy a NO véráramlásra kifejtett előnyös hatásai sokkal fontosabbak, mint a szabadgyök képződésért felelős hatások. Ezek az eredmények valahogy ellentmondónak tűnnek Saito és munkatársai által közölt

adatokkal, de a különbségek feltehetően megmagyarázhatók magukból a modellekben rejlő különbségekből. Valószínűleg, a húgyhólyag akut I/R-ja során észlelhető oxido-reduktív stressz állapotoknak nagyobb hatása van a hólyagizomzat kontrakciós funkciójára, mint más, krónikus, obstrukcióhoz társuló kísérleti modellekben.

Az MPO értékek szintén használhatók, mint indikátorok, a különböző szövetek neutrophil felhalmozódásának jellemzésére. Érdekes, hogy ennek a paraméternek igen nagy emelkedése mutatható ki az összes húgyhólyag I/R csoportban, függetlenül attól, hogy milyen beavatkozást hajtottunk végre. Mivel az MPO mérések nem tudnak differenciálni az intra- és extravasculáris leukociták között, ezért mi úgy hisszük, hogy intravitális fluorescens videómikroszkópiás vizsgálatokkal a mikrokeringési intravasculáris folyamatok még pontosabb meghatározására lehetünk képesek. Másrészt, az NO szintáz gátlás egy potenciális mellékhatásának karakterizálására is használtuk vizsgálatunk: a már máshol is leírt, tüdő polimorphonukleáris neutrophil depozíció meghatározására. (*Roman és munkatársai 2004*) Ezáltal, kizártuk az aktivált PMN-ek tüdő depozíciójából adódó hibalehetőséget, mely csökkenthetné ezek elérhetőségét az ugyancsak magas kemotaktikus szignált indukáló húgyhólyag I/R-os folyamatok számára.

A húgyhólyag szövet perfúziós vizsgálataink más megközelítésből is megítélték a különböző alkalmazott kezelési stratégiáink hatékonyságát. A sóoldattal kezelt csoportban észlelt, FCD és RBCV mérések által bizonyított húgyhólyag I/R-t követő perfúziós deficitet nem befolyásolta jelentősen az NO szintáz gátló L-NAME alkalmazása. Ez azt sugallja, ellentétben a fenti mikrogyulladásos változásokkal, hogy az I/R okozta mikroperfúziós deficit nem függ lényegesen az endogén NO-tól. Más eredményekből megismerhettük, hogy a húgyhólyag különböző rétegeinek eltérő érzékenysége van a NO produkció változásait befolyásoló kezelési stratégiákra. Konkrétan, az NO donorok növelik, míg az NO szintáz gátlók csökkentik a mucosa perfúzióját, anélkül, hogy befolyásolnák az izomrétegi perfúziót. (*Pontari és munkatársai 1999*) Egy másik tanulmányban, amelyikben nem különböztették meg a húgyhólyag egyes rétegeinek mikrokeringési karakterisztikáját, a NO határozott szerepét igazolták a húgyhólyag perfúziójának szabályozásában. Ebben a vizsgálatban, az NO donor adagolása megnövelte a szöveti perfúziót, de ez a hatás eltérő volt a hólyag egyes anatómiai lokalizációiban és a különböző hólyag telítettségi szintek mellett. (*Kozlowski és munkatársai 2002*)

Értekezésem ezen fejezetének vizsgálatai a húgyhólyag izomrétegének perfúziós változásaira koncentráltak és az intravitális video mikroszkópiás eredmények megmutatták,

hogy ezen struktúrák I/R okozta mikrokeringési károsodásaira nincs lényeges hatása az endogén NO-nak. Mindazonáltal, az NO donor L-arginin adagolásával javítani lehetett a mikrokeringési deficitet és az úgynevezett “no-reflow” jelenséget húgyhólyag I/R-t követően. Ehhez a hatáshoz azonban nem társult kedvező hatékonyság a mikrocirkulációs gyulladásos reakciók szintjén. Vizsgálatainkból az NO kettős, Janus-arcú szerepe mutatkozott meg a húgyhólyag I/R patomechanizmusában. Képződésének gátlásával a mikrocirkulációs változások csak egyes komponensei befolyásolhatók kedvezően.

I./1.5. A vékonybéllel augmentált húgyhólyag mikrocirkulációs jellegzetességei és az intravesicalis nyomásváltozások hatása az enterocystoplastica (ECP) mikrokeringésére.

Annak ellenére, hogy az ECP technikája több mint 100 éves múltra (*Mikulicz 1899*) tekint vissza és ez a megoldás egy alacsony nyomású, megfelelő kapacitású és tágulékonságú rezervoárt biztosít, számos olyan tényező ismert, melyek végül az augmentált hólyag túlnyúlásához vezethetnek. Az intraluminális nyomás tartós emelkedése és a hólyagfal túlfeszülése fokozatosan ronthatja a szerv keringését. Először a mikrocirkuláció károsodik, majd a vénás elfolyás szenved zavart, mely ödéma képződéshez és következményes artériás keringés romláshoz, ischémia és maradandó szöveti struktúra változások kialakulásához vezethet.

A mi célunk az volt, hogy egy túlélő kisállat modellben hozzunk létre ECP-t, melynek mikrokeringési változásait a fokozatosan emelkedő intraluminális nyomásváltozások és az idő függvényében, 90 nappal az első műtétek után, intravitális fluorescens videómikroszkópia segítségével vizsgáljuk és részletesen leírjuk.

Ahogy az IVM vizsgálataink eredményei bizonyították, az ECP bélrészenek a mikrokeringése strukturálisan és funkcionálisan igen hasonlatos az intakt béléhez. Az intraluminális nyomás fokozatos emelése, 25 Hgmm-es értéktől kezdődően, dramatikus mikrokeringés romlást okozott az ECP bélrészen csakúgy, mint az izolált, de intakt lumenű bél hosszanti izomrétegében. Ez az érték megfelel azoknak a kritikus nyomásértékeknek, melyek már mások is leírtak bél disztenziós modelleknél (*Noer és munkatársai 1951, Boley és munkatársai 1969, Ruf és munkatársai 1980*)

Ami az ECP bélrészt illeti, a Laplace törvénynek megfelelően, az várható, hogy a legnagyobb falfeszülésnek és így a legnagyobb mikrovaszkuláris károsításnak is a bélrész lesz kitéve. Ezt a feltételezést jelen vizsgálatunk egyértelműen igazolta a mikrocirkuláció szintjén, összehasonlítva a bél és a húgyhólyag mikrokeringési karakterisztikáját különböző

intraluminális nyomásviszonyok mellett. A kiindulási, egyező PR értékek a különböző vizsgált szervek esetén azt bizonyítják, hogy az alapállapotban eltérő FCD értékek (kisebnek bizonyult a hólyag esetén, mint a bélben) nem kiindulási perfúziós károsodásból származnak, hanem csupán ezen szervek eltérő karakterisztikai jellegzetességei.

Egy korábbi tanulmányban, Noer és munkatársai fordított kapcsolatot mutattak ki az intraluminális nyomás és a bél vérkeringése között, quartz rúd illuminációs technikát alkalmazva. *(Noer és munkatársai 1951)* Abban a vizsgálatban a bélfali venuláris és arterioláris vér áramlás szignifikánsan csökkent 30 Hgmm-nél nagyobb intraluminális nyomások esetén. Mások vizsgálatai a bélfal teljes perfúziójának csökkenését és a bélfal egyes rétegein belüli eloszlásának változását írták le radioaktív mikropartikulák alkalmazásával, kritikus intraluminális nyomásokat alkalmazva. *(Boley és munkatársai 1969, Ruf és munkatársai 1980)* Essig és munkatársai egy akut kutya ECP modellben mutatta ki az ECP bélrészének károsodását megnövelt intravesicalis nyomás esetén. *(Essig és munkatársai 1991)* Emberből, ECP perforáció alkalmával nyert biopsziás minták vaszkuláris károsodásokat mutattak, azt sugallva, hogy az ischémiás periódusok száma és időtartama szignifikánsan befolyásolja a posztoperatív klinikai eseményeket ECP után *(Crane és munkatársai 1991)*

Azok a megfigyeléseink, hogy szignifikáns mikrokeringési károsodások jönnek létre az ECP bélrészén már a húgycső sphincter zárónyomása alatti értékeknél is, illetve, hogy 20 Hgmm-es intravesicalis nyomásérték még hosszabb idő után sem okoz mérhető mikrokeringés változást, azt támasztják alá, hogy bélfal károsodásának etiológiájában fontosabb tényező a bélfal feszülésének erőssége, mintsem alacsony nyomású feszülésének időtartama.

Napjainkban sem teljesen tisztázott az ECP egyes szöveti komponenseinek a relatív jelentősége az ECP ruptúrájának patogenezisében. Bizonyos szövődményeket összefüggésbe hoznak az implantált bélrész epithelium borításával. Ezek például a mucus produkció, az infekciók fokozott kialakulása, vagy a kő- és tumor képződés a vesicoenterális anasztomózis szintjében. Egyes leírások nem tartják fontosnak a bélrész epithelium borítását annak túléléséhez, így ennek eltávolításával a fenti problémák esetleg megoldhatók lennének *(Haselhuhn és munkatársai 1994)* Néhány klinikai eset kapcsán az ECP minden rétegének érintettségét mutatták ki *(Crane és munkatársai 1991)* Azt feltételezik, hogy a bélfal egyes rétegeinek relatív hipoperfúziója a bélfal keringésének intraluminális nyomásváltozásokból adódó átrendeződéséből adódik. Így, a megemelkedett intraluminális nyomás hatására

létrejövő ischémia elsősorban az izomrétegre és a nyálkahártyára korlátozódik (*Noer és munkatársai 1951, Ruf és munkatársai 1980*)

A mi vizsgálatunkban a subserosa és az izomréteg volt a vizsgálatok tárgya és nem a mucosa. Azáltal, hogy meghatároztuk mikrokeringési paramétereket a kapillárisokban és a perfundált és nem-perfundált területek arányát, korrekt képet alkothattunk a bélfal izomrétegének szöveti perfúziós viszonyairól.

Fenti eredményeink is hozzájárulnak annak az ismeretnek a bővüléséhez, ami alapján egyre biztosabban kijelenthetjük, hogy a humán gyakorlatban észlelt bélhólyag ruptúrák egyik lehetséges oka, a bélhólyagban bármilyen okból kialakult magas intraluminális nyomás és az ennek következtében létrejövő mikrocirkulációs károsodás. Ezért rendkívül fontos annak hangsúlyozása, hogy a bélhólyaggal élő betegek különös gondot fordítsanak a bélhólyagjuk rendszeres és maradéktalan kiürítésére, illetve, hogy az őket gondozó személyek felismerjék azokat a potenciálisan veszélyes állapotokat, helyzeteket, melyek a bélhólyag túlfeszüléséhez vezethetnek.

I./2. Herén végzett vizsgálatok.

I./2.1. A here mikrocirkulációs vizsgálatok OPS metodikájának kidolgozása és a módszer validálása az IVM technikához. A heretorzio mikrocirkulációs következményei.

Az OPS képalkotást, mint a mikrocirkulációs vizsgálatok egy új, nem-, vagy minimálisan invazív intravitális mikroszkópiás módszerét számos szerv esetében validálták már korábban a konvencionálisnak tekinthető intravitális fluorescens video mikroszkópiával összehasonlítva, kisállatmodellekben. Langer és munkatársai a máj mikrocirkulációs változásait vizsgálták a módszerrel I/R után. (*Langer és munkatársai 2001*) Biberthaler és munkatársai validálták az OPS technikát egér modellen, gyulladásos bél vizsgálatok során. (*Biberthaler és munkatársai 2001*) Vajda és munkatársai az OPS technikát a patkány vékonybél különböző rétegeinek mikrocirkulációs változásainak tanulmányozására vette igénybe (*Vajda és munkatársai 2004*). Végül, a teljesség igénye nélkül, von Dobschuetz és munkatársai szintén OPS képalkotást alkalmazva figyelték meg és írták le a hasnyálmirigy mikrokeringését egy patkány modellben (*von Dobschuetz és munkatársai 2003*). Mindegyik fenti tanulmányban, az OPS képalkotással és IVM technikával vizsgált mikrocirkulációs paraméterek (FCD, RBCV és posztkapilláris venula átmérő) közel teljes egyezést mutattak a két módszer között.

Későbbiekben az OPS képalkotás módszerét sikerrel alkalmazták nagyobb állatmodellek vizsgálatához is. A Szegedi Tudományegyetem egy munkacsoportjában, Szabó Andrea és munkatársai, egy, kutyákon végzett hemorrhagiás shock kísérletsorozatban OPS képalkotással tanulmányozta a vékonybél villusok mikrocirkulációs változásait. (*Szabó és munkatársai 2004*). Mindezekén túl, elkezdődött a módszer emberi alkalmazása is. Lindert és munkatársai a betegágy mellett vizsgálta páciensei nyelv alatti területeinek mikrocirkulációs változásait. (*Lindert és munkatársai 2002*).

A különböző szervek mikrocirkulációjának OPS vizsgálatairól gyorsan szaporodó tudományos ismereteink ellenére, ez idáig nem készültek ilyen megfigyelések a herékről.

Több, a herék véráramlásának megfigyelésére korábban alkalmazott módszerrel (súrlódási áramlásmérés (*Free és munkatársai 1972*), videofotometriás kapillaroszkópia, fluorescens mikroszkópia, lézer Doppler áramlásmérés (*Damber és munkatársai 1983, Damber és munkatársai 1986*), vagy az intravitális mikroszkópia (*Nagler és munkatársai 1987*) szemben, az OPS képalkotásnak több előnye is van. Legfontosabb, hogy az OPS képalkotás lehetővé teszi a folyamatos, nem-invazív megfigyelését a mikrokeringésnek, mindenféle fluorescens segédanyag szükséglete nélkül, egy mobilis, gyakorlatilag kézi vizsgálófej alkalmazásával.

A mikrokeringési vizsgálatok rendkívül fontosak, sőt nélkülözhetetlenek a herék élettani és kóros működéseinek vizsgálata során. Jelen vizsgálatainkkal, a herék egy olyan károsodásának, a T/R-nak, a mikrocirkulációs változásait figyeltük meg és írtuk le részletesen IVM és OPS módszerekkel, egy standardizált kisállatmodellen, melyek maradandó változásokhoz vezetnek a herék mikrokeringésében és funkciójában is. A tesztoszteron termelés, a szöveti oxigenáció, a peptid hormonok és más faktorok képződése, mely a szomatikus vagy csírasejtek apoptózisához vezethetnek, szoros kapcsolatban vannak a mikrocirkuláció változásaival, sőt potenciálisan ennek szabályozása alatt állnak. Ezen tulajdonságai és az elérhető steril lencse fedő kupak (Cytolens™), előrevetítik az OPS eszköznek minden olyan alkalmazásait, ahol könnyen hozzáférhető szervek felszíneit lehet majd vizsgálni, műtéti körülmények között, akár a humán gyakorlatban is. Az egyik ilyen, parányi bőrmetszésből is relatív könnyen megközelíthető emberi szerv, a here. Az OPS képalkotás technika a jövőben, emberi here vizsgálatakor, feltehetőleg olyan kórállapotokról fog új és lényeges mikrocirkulációs információkat szolgáltatni, mint az infertilitás, hydrokele, varicokele, T/R, vagy egyes tumoros állapotok.

Értekezésem jelen fejezetében beszámoltam arról, hogy herék OPS vizsgálatára kidolgoztunk egy kisállatmodellt és az OPS képalkotási technikát validáltuk a standardnak tekinthető IVM módszerhez.

A két vizsgálati módszerrel mért mikrocirkulációs eredményeink közt nem mutatkozott szignifikáns különbség az alkalmazott statisztikai módszerekkel.

Az OPS képalkotás technika alkalmas a herék részletes mikrocirkulációs vizsgálatára, minimálinvazív módszerrel, fluorescens anyag használata nélkül.

Heretorziós modellünknel 60 perc ischémiát követően 4 órás reperfúzió során vizsgáltuk a mikrocirkuláció változását a standard IVM és az újonnan kidolgozott OPS képalkotás módszerrel.

Megállapítottuk, hogy a 60 perces heretorzió tartós mikrocirkulációs károsodást okoz, mely kórokként szerepelhet a későbbi nemzőképességi zavarok kialakulásában. Továbbá, a minimálinvazív OPS képalkotás alkalmas a here mikrocirkulációs vizsgálatára, így mobilitásánál és kis méreténél fogva humán here torziós vizsgálatokban is alkalmazható módszer lehet a jövőben.

I./2.2. Az ET-1 szerepe a herék T/R-t követő mikrocirkulációs változásaiban az ET-A receptor gátlás vizsgálatával.

A herék vérkeringésében létrejövő apró kóros változások is képesek tartós morfológiai zavarokhoz vezetni. A herék keringésének mielőbbi visszaállítása létfontosságú heretorzió esetén, a herék funkciójának és legfőbbképpen a sértetlen spermiogenezis megőrzéséhez.

A véráramlás zavarainak kiterjedtsége és súlyossága megállapításához számos metodika ismeretes, különösen a klinikai gyakorlatban, heretorzió ischémiás szakaszában. Azonban, ezek a vizsgálatok (perfúziós CT (*Farhat 2009*), színes Doppler ultrahang (*Pepe és munkatársai 2006*), vagy a perfúziós scintigráfia (*Gezici és munkatársai 2006*)) csak korlátozottan képesek meghatározni a keringés változásainak mértékét, illetve a funkcionális és struktúrális változásokat, elsősorban részleges torzió esetén, így a teljes klinikai diagnózis felállításához nélkülözhetetlenek, még napjainkban is, a különböző klinikai jelek és a fizikális vizsgálatok eredményeinek gondos értékelése is. A heretorziót követő reperfúziós fázis során sok esetben csak részleges áramlás visszatérést lehet bizonyítani. Egyes kísérletes vizsgálati módszerek, mint például a lézer Doppler áramlásmérés, a klinikai módszereknél már lényegesen pontosabb információkat képes szolgáltatni a here keringési karakterisztikájáról.

Ennek segítségével derült fény arra, hogy a here posztischémiás reperfúziója során körülbelül a kiindulási érték 70%-ára tér csak vissza a véráramlás és a korai reperfúziós szakban sok esetben megszűnik, a herére egyébként jellemző, pulzáló véráramlási mintázat is az érintett herében. Mindezekon felül, az ellenoldali herében is sikerült kimutatni ilyen esetekben jelzett perfúziós és oxigenizációs deficitet²¹. A herék posztischémiás mikrokeringési zavarait és az időbeli variabilitásának változásait ugyancsak leírták, a miénkhez hasonló, intravitális mikroszkópiás vizsgálatokkal is. A herékre jellemző, fiziológias pulzációs véráramlási mintázat és ciklusos intratesticuláris oxigén nyomás változások eltűnése karakterisztikus jelnek tűnik a here T/R-t követő károsodások során, mely változások csupán részlegesen javulnak a helyreállítás utáni 24. órára és csupán 7 nap elteltével érnek el közel teljes javulást. Azt is kimutatták, hogy a pulzációs áramlási mintázat akkor sem áll helyre 1 órával a torziót követően, ha a sebészi detorzió tökéletes áramlás javulást eredményezett a herében. (*Becker és munkatársai 1997*) ezért minden, here mikrokeringését javító beavatkozást, ezen paraméterek szimultán javítására kell alapozni.

Ugyan a herék fiziológias ér- és véráramlási pulzációs mintázatának nem ismert még minden részletében az élettani és patofiziológiai háttere, ezeket a folyamatokat lényegesnek vélik a normális helyi transzvaszkuláris folyadék cserében (*Bergh és munkatársai 1993*) és minden bizonnyal fontos jelei az ép, vagy helyreállított testiculáris vasoregulációnak. A fentieken túl, ezt a pulzációs mintázatot hormonális hatások (*Collin és munkatársai 1993*) és herezacskó hőmérsékletváltozások (*Setchell és munkatársai 1995*) is befolyásolják. Más szervek (például az izmok, vagy a vékonybél) esetében, a herére normálisan jellemző pulzációs áramlási mintázattól eltérően, károsodott mikrocirkulációs folyamatok esetén figyelhető meg ilyen. (*Szabó és munkatársai 2004*) Az arterioláris ér- és véráramlási pulzációs mintázatot és a kapilláris perfúziót szimultán ábrázolni képes intravitális fluorescens videó mikroszkópiás (IVM) vizsgálatok az arterioláris átmérő változások (ér pulzációs mintázat) szinusz-görbe szerű változását mutatták, a véráramlási pulzációs mintázat közel szögletes formájú változásaival övezve. A heréket illetően, Kolettis és munkatársai az ér pulzációs mintázat változásait és az ellátó artéria véráramlásának csökkenését tapasztalták a tubuli seminiferi mikroér hálózatában az ellenoldali herét ért T/R következtében. (*Gezici és munkatársai 2006*) Érdekes, hogy az arterioláris érátmérő változások az ellenoldali here ér pulzációs mintázatának amplitúdó növekedését eredményezik.

Értekezésem jelen fejezetében bemutatott OPS képalkotás vizsgálatainkkal a herék subcapsuláris kapillárisaiban létrejövő RBCV változásokat elemeztük. Az adataink alátámasztották a korábban lézer Doppler áramlásméréssel nyert eredményeket, miszerint a

kapilláris véráramlás pulzációs mintázat többnyire eltűnik a herék korai reperfúziós periódusában. Az adatok analízise alapján az is bebizonyosodott, hogy a torziót követő reperfúzió során csökken a RBCV, mind a folyamatos áramlás során, mind a pulzáció gyors áramlású periódusában. További fontos eredményünk, hogy a reperfúzió előtt alkalmazott ET-A receptor gátló ETR-p1/fl fehérje előkezelés a véráramlás pulzációs mintázat részleges visszatérését és a RBCV javulását mutatta a visszatért pulzáció gyors áramlású periódusában.

Ezen eredményeink nem szolgáltatnak direkt bizonyítékokat az ET-A antagonizmus hatásmechanizmusát illetően, azonban indirekt módon bizonyítják a T/R gerjesztette ET felszabadulást és az ET-A receptor aktivációt. A vasoaktív mediátorok egyensúlya a vasokonstrikció irányába tolódott el, melyet a RBCV értékek csökkenése jelez többek között. Mivel a kapillárisok fala nem tartalmaz símaizom elemeket, ez a változás csakis az arteriolák vasokonstrikciójából származhat. Az ET-A antagonizmus nem csupán a posztischémiás vasokonstrikciót enyhíti, de úgy tűnik, hogy részben visszaállítja az úgynevezett arterioláris pacemaker aktivitást, az ér pulzációs mintázat visszatérését okozva. Érdekes, hogy a here és az egyéb szervek érhálózatai eltérőnek tűnő reakciókat mutatnak a hipoxia-reoxigenizációs károsodásokra. Egy szegedi munkacsoport, egy korábbi vizsgálatában kimutatta, hogy kapilláris véráramlási pulzációs mintázat keletkezik a vékonybél villusaiban, hemorrhagiás shock alatt (*Setchell és munkatársai 1995*), míg a herékben pont ellentétes folyamatok játszódnak le, miszerint ez a normálisan meglévő pulzáló mintázat eltűnik. Ugyanakkor, az alkalmazott ET-A receptor gátló ETR-p1/fl fehérje előkezelés hatékonyan javította a mikrovaszkuláris véráramlást ezeknél a szerveknél, de eltérő hatása volt véráramlási pulzációs mintázatra. Mindezek ismeretében, úgy tűnik, hogy az ET-A receptor antagonista előkezelés helyreállítani képes a véráramlási variabilitások fiziológias időbeli karakterisztikáját.

A fenti, vasospazmushoz kötött, reakciók egyik lehetséges magyarázata az ET-1 NADPH oxidáz-függő oxigén termelésre kifejtett hatása, mely az endothelium-függő vasodilatáció csökkenését eredményezi. (*Szabó és munkatársai 2004*) Ennek a folyamatnak a szerepét igazolták diabéteszes nephropáthiában, de T/R okozta herekárosodásban korábban még nem határozták meg. A nem szelektív ET receptor antagonizmus enyhíti herében zajló posztischémiás szabadgyök termelődést, az apoptózist és szöveti károsodást, de a szövet eredetű NADPH oxidáz relatív fontossága még nem tisztázott.

Az oxidatív stressz keltette fokozott DNS károsodás és csírasejt apoptózis másik potenciális forrása a PMN leukociták, melyek a subtunicális venulákban gyűlnek össze és árasztják el a here szöveteit. Akár már egy enyhe here véráramlás csökkenés is PMN leukociták akkumulációjához vezethet (*Gezici és munkatársai 2006*) Ezeknek a sejteknek a

jelenléte hozzájárul a csírasejt DNS károsodáshoz és a mitokondriális apoptotikus folyamatok beindulásához (*Duerrschmidt és munkatársai 2000*). A PMN leukociták szöveti akkumulációját növeli a proinflammatorikus adhézis molekulák citokin-indukálta fokozott termelődése, míg szöveti inváziójukat és apoptózisukat dramatikusan csökkenti a P-selectin (*Lysiak és munkatársai 2000*) and E-selectin (*Celebi és munkatársai 2008*) elleni monoklonális antitestek alkalmazása.

Jelen IVM vizsgálataink igazolták, hogy a here T/R okozta mikrocirkulációs gyulladásos jelenségek, mint a mikrovaszkuláris perfúzió változása és a különféle neutrophil-endotheliális sejt kölcsönhatások, valamint az MPO aktivitás mérésekkel igazolt fokozott hereszöveti PMN leukocita akkumuláció, hatékonyan enyhíthetők az ET-A antagonistá ETR-p1/fl fehérje előkezelés alkalmazásával. Ezek alapján okkal feltételezhetjük, hogy az ET-A receptor gátló előkezelés PMN leukocita akkumulációra és a szöveti mikroperfúzió helyreállítására kifejtett kedvező hatásai hozzájárulnak a here T/R-t 45 nappal követő károsodások (atrophia) kivédéséhez.

Ezen felfedezéseink az ET-A receptorokhoz kötött endogén ET termelés fontosságát hangsúlyozzák a posztischémiás here károsodások folyamatában. Az ezekben a vizsgálatokban előkezelésként használt antisense homológ fehérje jelentős terápiás hatékonyságról tett tanúbizonyságot a perfúzió során észlelt mikrokeringési zavarok és a PMN leukociták akkumulációjával jellemzett mikrogyulladásos jelenségek kezelése terén, mely szignifikánsan hozzájárulhat a T/R-t követő összetett herekárosodások kivédéséhez.

II. A NEMI SZERVEK MIKROCIRKULÁCIÓS ZAVARAIVAL IS ÖSSZEFÜGGÉSBE HOZHATÓ KÁROSODÁSOK KLINIKAI VIZSGÁLATA.

II./1. A női nemiszervek károsodásai.

II./1.1. Különböző antiinkontinens szalagműtétek eredményessége és szövődményrátája.

A vizeletinkontinencia problémája, azon belül is elsősorban a női stressz, illetve stressz komponensű vizeletinkontinencia, a fejlett társadalmak jelentős populációját érinti és így szociális, orvosi és gazdasági terhet képvisel (*Seklehner és munkatársai 2014, Zimmern és munkatársai 2014, Keim és munkatársai 2010, Giarenis és munkatársai 2014, Mahdy és munkatársai 2014, Melville és munkatársai 2005, Thom 1998, Hampel és munkatársai 1997, Thom és munkatársai 2005*) A stressz vizeletinkontinencia kezelése régóta kiterjedt

vizsgálatok tárgya. A jól bevált és széles körben alkalmazott konzervatív módszerek mellett, különböző (100-nál több) sebészi technikák terjedtek el. (*Majoros és munkatársai 2009, Ahn és munkatársai 2013*) Ezek jelentős részének ma már csak történeti jelentősége van, mert vagy túl nagy műtéti megterhelést és így kockázatot, vagy gyenge és az idővel jelentősen romló sikerrátát képviseltek csupán. A nyílt operációs technikát alkalmazó, ugyanakkor kifejezetten jó eredményességgel rendelkező műtétek közül, csupán a Burch kolposzuspenzióknak maradt meg némi indikációs köre napjainkra.. Ulmsten és munkatársainak 1996-os közlése (*Ulmsten és munkatársai 1996*) óta új éra következett el a stressz inkontinencia kezelésében, a feszülésmentes, húgycső alatti szalagműtétek korszaka. Ezek a procedúrák a korábban alkalmazott technikákkal összehasonlítva (*Ward és munkatársai 2004*), jelentősen kisebb műtéti megterheléssel járnak, megegyező, sőt sokszor jobb eredményességet biztosítva. A retropubikus antiinkontinens szalagműtétek hosszú távú eredményessége igen magas, a legtöbb, nagy esetszámú, multicentrikus, randomizált vizsgálat szerint (*Novara és munkatársai 2007, Ogah és munkatársai 2009*) 90% körüli. A közel 20 éves gyakorlat során 1 milliónál is több retropubikus szalagműtétet végeztek el világszerte és ez a műtéti típus vált a női stressz vizeletinkontinencia standard sebészi megoldásává. A kifejezetten jó eredményesség ellenére, a nagy műtéti számnak köszönhetően, jelentős ismeret gyűlt össze a retropubikus szalagműtétek kockázatairól is, melyek között jelentősebbek a posztoperatív vizelet retenció, illetve nehezített vizeletürítés, *de novo* urge tünetek jelentkezése, szexuális panaszok, valamint a húgyhólyag, a húgycső, nagyér és bélsérülés műtét közbeni sérülésének veszélye. (*Daneshgari és munkatársai 2008, Deng és munkatársai 2007, Abraham és munkatársa 2014, Norton és munkatársai 2013*) A retropubikus műtétekkel kapcsolatos húgyhólyag és a potenciálisan életveszélyes bélsérülések elkerülésére, a 2000-es évek elején, Delorme kifejlesztette és leírta (*Delorme 2001*) a feszülésmentes szalagműtétek új csoportját, melynél trokár, a membrana obturatoria medioposterior részét és a periurethrális endopelvicus fasciát átszúrva, elkerüli az obturátor nyílás ér- és idegképleteit, illetve a potenciálisan veszélyes perivesicalis és retropubikus teret. A TOT műtétek során sikerült minimalizálni ezen sérülések kockázatát, ugyanakkor egyéb komplikációk, mint például a nehezített vizelés, a *de novo* urge tünetek, szexuális panaszok és a húgycsősérülés kockázata, bár kissé eltérő gyakorisággal, de továbbra is fennállnak. Sőt, a TOT műtétekkel kapcsolatban új szövődmények, mint például a szalag kihúzásának területén jelentkező neurológiai jellegű panaszok is megjelentek.

A transzobturatorikus és retropubikus feszülésmentes, húgycső alatti szalagműtétek összehasonlítását számos klinikai vizsgálat és néhány nagyobb tanulmány is elemezte

(Schimpf és munkatársai 2014, Nyssönen és munkatársai 2014) az objektív (Barber és munkatársai 2008) és szubjektív eredményesség, illetve a szövődmények előfordulási gyakorisága szempontjából. Az egyes vizsgálatok közötti eredményességi különbségek legvalószínűbb oka, hogy eltérően határozzák meg az eredményesség kritériumait. Egy Cochrane analízis a transzobturátor szalagok esetén 84%-os, míg a retropubikus szalagok esetén 88%-os eredményességet talált, objektív kritériumok alapján (Ogah és munkatársai 2009). Két meta-analízis összegzése 84 és 98% közötti eredményességet mutattak a transzobturátor szalagok, míg 86 és 99% közötti eredményességet a retropubikus szalagok esetén. (Novara és munkatársai 2007, Latthe és munkatársai 2007). Olyan, nagy esetszámú, multicentrikus, randomizált vizsgálatokban, ahol nem csak egyes objektív kritériumok alapján határozták meg a szalagbeültetés eredményességét, hanem összetett, objektív és szubjektív kritériumrendszerrel használtak, feltűnően alacsonyabb eredményességet tapasztaltak mind a transzobturátorikus, mind a retropubikus módszernél egyaránt. (Richter és munkatársai 2010). A kritériumrendszer eltérőségéből adódó különbségeken túl, azonban elmondható, hogy a legtöbb vizsgálat nem tapasztalt szignifikánsnak tekinthető eltérést az eredményességben a retropubikus és transzobturátorikus beültetési módszer között. (Novara és munkatársai 2007, Ogah és munkatársai 2009, Latthe és munkatársai 2007, Novara és munkatársai 2008)

A másik fontos szempont, amely alapján a feszülésmentes húgycső alatti szalagműtéteket elemezni érdemes, az a szövődmények előfordulási gyakorisága (Dindo és munkatársai 2004). Ha a melléksérülések és szövődmények teljes palettáját figyelembe vesszük, akkor általánosságban elmondható, hogy a retropubikus módszer esetén ezek magasabb előfordulási arányával kell, számoljunk, mint a transzobturátorikus módszernél. A retropubikus módszernél magasabbnak tekinthető a relatív súlyos nem kívánatos események előfordulási aránya is. Ugyanakkor, egyes szövődmények, mint például a műtéteket követően kialakuló neurológiai jellegű tünetegyüttesek kialakulási gyakorisága, vagy a recidív, illetve reziduális inkontinencia a transzobturátorikus csoportban mutat nagyobb gyakoriságot. Nagyon fontos azonban felhívunk a figyelmet arra, hogy ezek az események kis számban, elfogadható előny-kockázat arányban fordulnak csupán elő. (Barber és munkatársai 2008, Novara és munkatársai 2008, Whiteside és munkatársa 2004)

Értekezésemben bemutatott vizsgálatunkban, klinikánk saját beteganyagán elemeztük a retropubikus és transzobturátorikus műtéteinket követő eredményességet és a szövődmények előfordulási gyakoriságát. A fentebb említett, nagy esetszámú, nemzetközi, multicentrikus, randomizált vizsgálatok eredményeivel korrelálón, a különböző szalagműtéteinkkel kiváló (91% feletti) inkontinencia helyreállító eredményességet sikerült

elérnünk és nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést e tekintetben az alkalmazott módszerek között. A korábban említett, nagy vizsgálatok eredményeivel (*Holly és munkatársai 2010, Barber és munkatársai 2008, Novara és munkatársai 2008*) ugyancsak konzisztens adatokat kaptunk a szövődmények előfordulási arányát illetően is a vizsgálatunkban. A posztoperatív és intraoperatív szövődmények többsége jellemzően a sebési technikai hibája, vagy speciális anatómiai viszonyok miatt alakul ki. A retropubikus csoportban nagyobb számban fordult elő a posztoperatív vizelet ürítési nehezítettség, mint a TOT csoportban. Hólyagperforációval szintén nagyobb arányban (kizárólag ebben a csoportban) találkoztunk a retropubikus műtétek során. A *de novo* urge tünetek kialakulásának hátterében a vizelet ürítési relatív nehezítettségen túl, feltételezzük a szalag behelyezés következtében kialakuló helyi mikrocirkulációs változások, mikrogyulladásos folyamatok kialakulásának kóroki szerepét is.

Eredményeink alátámasztják, hogy a retropubikus és transzobturatorikus feszülésmentes, húgycső alatti szalagműtétek kiváló, a nemzetközi adatoknak megfelelő eredményességgel és alacsony szövődményrátaival végezhető beavatkozások hazai körülményeink között is. Ugyanakkor felhívják a figyelmet arra, hogy a két módszer alkalmazása során észlelt kis különbségek miatt, a megfelelő módszer kiválasztása nagyban kell függjön az operatőr egyes módszerekben való jártasságától és a terápiás döntési folyamatba célszerű bevonni magát a páciens is.

II./1.2. Különböző minőségű szalagokkal végzett antiinkontinens TOT műtétek összehasonlítása.

Amint a II./1.1. részben részletesen kifejtettük és vizsgálatainkkal kapott eredményeinkkel is megerősítettük, a TOT műtét egy bizonyítottan hatékony, egyszerű és biztonságos kezelési módszere a stressz inkontinenciának. (*Barber és munkatársai 2008, Novara és munkatársai 2008, Whiteside és munkatársai 2004, Ogah és munkatársai 2009, Novara és munkatársai 2007, Delorme és munkatársai 2001, Wadie és munkatársa 2013, Cañete és munkatársai 2013*) Az elmúlt évtizedben számos TOT rendszert fejlesztettek ki és állítottak csatasorba a vizeletinkontinencia elleni harcban. A fő gyakorlati különbség az ismert TOT technikák között a szalag bevezetési irányában (bentről-ki, vagy kintről-be) ismerhető fel csupán. Ezeket elemezve a legtöbb vizsgálatban nem találtak sem az eredményességet, sem a szövődményrátaát illetően szignifikáns különbséget a kétfajta bevezetési technika között. Egyes vizsgálatok, minor különbségeket észleltek csupán a két módszer között, például olyan

tényezők tekintetében, mint a hüvelyfal epitheliumának jelzetten nagyobb arányú posztoperatív perforációja a bentről-ki módszer esetén. (*Holly és munkatársai 2010*)

Az emberi szervezetbe beültetett szalagok és hálók egyes szövődményeiért felelős tényezők magukban a hálók szerkezetében keresendők. Fontos tényező a hálók pórusmérete. Az ideális hálótól, vagy szalagtól elvárt kritérium a 75 mikrométernél nem kisebb pórusméret. Ennél kisebb pórusméret esetén a makrofág vándorlás akadályozott, a baktériumok mintegy „elbújnak” az immunrendszer sejtjei elől, így fokozott a fertőzésveszély, a helyi gyulladások, vagy akár a tályogok kialakulásának kockázata is. A túl nagy pórusméret pedig a hálóból kivágott szalag szerkezeti gyengeségéhez vezet, rontva ezáltal a megkívánt stabilitást, illetve az ilyen szalagoknál túlzott mértékűvé válik a hosszirányú nyújthatóság, így széleik nem kívánt mértékben felpördülnek. A felpördülő szalag, részben, fokozottabban bevágódik a szövetekbe, helyi mikrokeringési zavarokat okozva, másrészt az összepördült szalag kiváló, immunrendszertől mentes, telephelyévé válik a kórokozóknak, indukálva és fenntartva a lokális gyulladásokat. Mindezeket túl, az összepördült szalagok sokkal könnyebben elvándorolnak eredeti pozíciójukból, rontva ezáltal a tervezett, laposan-szélesen felfekvő szalag által biztosított alátámasztást, növelve ezáltal a posztoperatív szövődmények gyakoriságát. A gyári szalagoknál, a megfelelő pórusméreten túl, a szalag szélek szegetségével akadályozzák meg a hosszirányú túlnyújthatóságot.

A különböző, esetleg csupán ambuláns betegellátást igénylő, TOT beavatkozások még szélesebb körű elterjedésének az alacsony gazdasági potenciállal rendelkező egészségügyi rendszerekben leginkább a magas árak szabhat határt.

Értekezésem ezen részében, egy olyan tanulmányunkról számoltam be, melynek során klinikánk saját beteganyagán elemeztük három fajta (két, különböző minőségű hálóból kiszabott és egy gyári kialakítású), különböző minőségű TOT szalagműtétünk eredményességét, szövődményrátaját és költségeit.

Sikerrel kialakítottunk egy módszert, mellyel a gyári TOT szalagokhoz hasonlókat állítottunk elő a rendelkezésünkre álló polipropilén sebészeti hálókából. A három, különböző minőségű szalag beültetése után nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget az eredményesség tekintetében a csoportok között. Az inkontinenciát megszüntető eredményességi ráta korrelált a nemzetközi irodalomban fellelhető, nagy esetszámú és/vagy multicentrikus, randomizált vizsgálatok (*Ogah és munkatársai 2009, Barber és munkatársai 2008, Novara és munkatársai 2008*) eredményeivel. Ugyancsak nem volt jelentős különbség a csoportok betegei között a műtétek idejében sem. A kedvező eredményességi adatoktól eltérően, jelentős különbség mutatkozott a súlyos gyulladásos szövődmények tekintetében az

egyik szalagunknál. A gyári TOT szalagok pórusméretét jobban megközelítő, felpördülésre kevésbé hajlamos hálóból kialakított szalag beültetése nem okozott szignifikáns változást a szövődmények tekintetében a gyári TOT szalagokkal összehasonlítva. Azonban, a gyári TOT szalagoktól lényegesen eltérő pórusméretű, nyújtás hatására felpördülős hálóból készült szalagok esetén, olyan kifejezett mértékben megnőtt a gyulladásos, kilökődéses szövődmények gyakorisága, hogy ezen hálók további használatát, a részletes statisztikai feldolgozásra nem is alkalmas kis esetszám ellenére, beszüntettük. Feltételezésünk szerint, a súlyos gyulladásos szövődményeket és a sebszétválásos, kilökődéses reakciókat, a nem megfelelő minőségű hálók környezetében kialakult mikrocirkulációs szintű károsodások indukálták.

Hazánkban igen jelentős kérdés a különböző sebészi beavatkozások költséghatékonyabbá tétele. Az antiinkontinens feszülésmentes szalagműtétéknél ez a nagyobb sebészi hálóból kiszabott, a gyári TOT szalagokhoz hasonló szerkezetű és minőségű, de azok árának 3-5%-áért előállítható, szalagok használatával érhető el, többek között. Ugyanakkor, tanulmányunk arra is felhívja a figyelmet, hogy a rosszul megválasztott, rossz minőségű alapanyagból készített TOT szalagok nagy gyakoriságú és súlyos szövődmények lehetőségét rejtik magukban, így ezek használata, még kedvező árak ellenére is, kontraindikált.

II./1.3. Antiinkontinens szalagműtétek következtében kialakult hólyagsérülés, sebgyógyulási zavar és következményes vesico-vaginalis sipolyok sebészi kezelése.

Ahogy a feszülésmentes, húgycső alatt szalagműtétéről már értekezésem II./1.1. és II./1.2. fejezeteiben részletesen beszámoltam, mind a retropubikus, mind transzobturatórikus módszer kiváló eredményességgel és kis szövődményrátaival alkalmazható a női stressz vizeletinkontinencia kezelésére (*Ulmsten és munkatársai 1996, Delorme és munkatársai 2001, Ogah és munkatársai 2009, Daneshgari és munkatársai 2008, Deng és munkatársai 2007, Latthe és munkatársai 2007, Barber és munkatársai 2008*). A retropubikus műtétéknél relatíve nagyobb számban tapasztalt hólyagsérülési kockázat, a TOT technika bevezetésével gyakorlatilag elhanyagolhatóvá vált (*Minaglia és munkatársai 2004*). A TOT szalagok okozta hólyagperforációknál is ritkább esetben fordul elő, hogy a hólyagot perforáló TOT szalag krónikus kórállapotot és következményes vesicovaginális sipoly kialakulását okozná. TOT műtét szövődményeként vesicovaginális sipoly kialakulásához számos kóros tényező együttállása szükséges. A hólyagfalat erodáló szalag a hólyagfalban krónikus

mikrocirkulációs károsodást, mikro-, majd makrogyulladásos jelenségeket indukál és folyamatos infekció forrást jelent. A perforációs nyíláson, a szalag mellett folyamatos vizeletes ázás van, mely a hólyag környezetében urinóma kialakulásához vezet. Az urinómában levő, többnyire fertőzött vizelet folyamatos nyomást fejt ki a környezet szövetekre, mikrocirkulációs zavarokhoz és helyi gyulladásokhoz vezetve a hüvelyfalban. A krónikus folyamat előbb-utóbb az érintett területen a hüvelyfal erodálásához és krónikus sipoly kialakulásához vezetnek. TOT műtét szövődményeként kialakult vesicovaginális sipolyos miniszériánk közlése előtt, csupán három esetismertetésről van tudomásunk. (*Yasaito és munkatársai 2007, Starkman és munkatársai 2007, Yamada és munkatársai 2006*)

Mindegyik szerző egyetért abban, hogy a TOT műtét következtében kialakult vesicovaginális sipolyok megoldása nagy sebészeti jártasságot és komplex műtéti rekonstrukciót igényelnek, melynek során elkerülhetetlenül fontos a szalag radikális eltávolítása, a károsodott szövetek épben történő kimetszése és a jó vérellátású, ép szövetek gondos egyesítése. Az ilyen komplikált sipoly esetek megoldása során, a jó és tartós eredményességet, olyan tradicionális technikák szolgáltatják, melyek képesek széles szövethiányok befedésére és a fisztula nyílások zárása közé jó vérellátású, ép interpozítumot biztosítanak. (*Woo és munkatársai 1996, Smith és munkatársa 1999, Gil-Vernet és munkatársai 1989, Eisen és munkatársai 1974*)

Értekezésemben egy kis esetszámú, ugyanakkor tapasztalati szempontból igen lényeges miniszériáról számoltam be. Ennek során TOT műtét szövődményeként kialakult vesicovaginális sipoly zárását Lehoczky lebenyplasztikával végeztük el. A Lehoczky lebenyplasztika alkalmas arra, hogy elég nagy bőrlebenyt biztosítson a nagy szövethiányok fedésére, illetve kellően mobilis a mélyen fekvő területek eléréséhez, valamint jelentős subcutan zsírrétege kellő vastagságú interpozítumot szolgáltat a zavartalan sebgyógyuláshoz. (*Lehoczky 1963, Kelemen és munkatársa 1986*) Mindegyik operált esetünk további szövődmények nélkül, tartósan gyógyult.

A fenti tapasztalataink megerősítik azt a szakmai körökben egyre gyakrabban hangoztatott nézetet, hogy annak ellenére, hogy a szakmai irányelvek nem tartják szükségesnek a műtét közbeni húgyhólyagtükrözést TOT műtétek során, komplikált, bizonytalan esetekben, például korábbi műtétek után, vagy a TOT során észlelt véres vizelet esetén, igenis erősen javasolt az intraoperatív cisztoszkópia. Evvel az egyszerű, pár perces beavatkozással felfedezhetünk olyan ritka szövődményeket is, mint a perforáció és megelőzhetjük az ehhez köthető súlyos szövődmények kialakulását.

II./2. *A hímvessző károsodásai.*

A hímvessző mérete megnövelésének, külalakja megváltoztatásának, illetve a szexuális örömrész, vagy örömrész fokozásának igénye egyidős az emberiséggel. Az évszázadok folyamán számos legális és számtalan illegális gyakorlat alakult ki e célokból. Míg sok technika csupán átmeneti, vagy tartós, de bármikor különösebb szövődmény nélkül megszüntethető beavatkozásokat takar, addig vannak olyan procedúrák is melyek végérvényes, illetve csak súlyos, komplikált műtétekkel helyrehozható állapotokat idéznek elő. Ezen utóbbi gyakorlatok közül a legismertebb, legelterjedtebb és talán legveszélyesebb önkárosítás, a hímvessző vazelin önjekciózása.

A pénisz vazelin önjekciózása egy illegális gyakorlat, mely elsősorban Ázsiában és Kelet Európában terjedt el az elmúlt több mint száz évben, sőt napjainkban is egyre nagyobb számban találkozhatunk vele. Magyarországon, tapasztalataink alapján, ez a hímvessző önkárosítás egy szűk szubpopulációt érint és elsősorban börtönökben, vagy börtönviselt emberek környezetében találkozhatunk vele nagyobb számban.

A vazelin hímvessző bőre alá fecskendezésének fő célja a nemi szerv vastagságának megnövelése és ezáltal a szexuális örömszerzés fokozása, illetve magának az elkövető önbizalmának a növelése. A beavatkozás egyszerű, ezért is terjedt el jellemzően alacsony iskolázottságú szubpopuláció körében. A beavatkozást vagy maga az illető, vagy egy ilyen beavatkozásokban némi gyakorlatot szerzett, de valójában teljesen képzetlen társa végzi el. Ennek során a felforrósított vazelint fecskendőbe szívják, majd injekciós tűvel, lehetőleg egyenletesen eloszlatják a hímvessző bőre alatt. Köszönhetően a beavatkozást végzők szakszerűtlenségének, a rossz minőségű, nem steril anyagok, eszközök használatának és a beavatkozások rossz higiénés körülményeinek, nagyon gyakori a szövődmények, nemritkán a súlyos szövődmények kialakulásának esélye. A szövődmények széles tárháza az egyszerű fitymaszűkülettől, bőrgyulladásoktól, a vazelin granulómák kialakulásán és fekélyképződésen át, egészen a súlyos, nagy kiterjedésű bőrnekrózisokig, abscessusok kialakulásáig terjedhet. (Manny és munkatársai 2011, Santucci és munkatársai 2000, Steffens és munkatársai 2000, Cohen és munkatársai 2001, Soyer és munkatársai 1988, Carlson és munkatársai 1968, Akkus és munkatársai 2006, Silberstein és munkatársai 2008, Nyirady és munkatársai 2008) A szövődmények kialakulásának fő okai a fertőzőes eredetű gyulladások, illetve a kialakult vazelin granulómák hímvessző bőrének mikrokeringését károsító hatásai. A péniszt érintő szövődményeken kívül, nem elhanyagolhatók a szexuális életre, a párkapcsolatokra, az egyén pszichoszociális viselkedésére kifejtett negatív hatásai ennek a káros gyakorlatnak.

Mindezekén túl, figyelembe veendő fontos körülmények az önkárosítás, illetve szövődményeinek orvosi ellátása során, magára a személyre, valamint az őt ellátó egészségügyi és szociális ellátó rendszerre nehezedő anyagi terhek.

Annak ellenére, hogy a gyakorlat réges-régen ismert, a nemzetközi irodalomban csak kis esetszámú, főleg esetbemutató leírások lelhetők fel (*Manny és munkatársai 2011, Santucci és munkatársai 2000, Steffens és munkatársai 2000, Cohen és munkatársai 2001, Soyer és munkatársai 1988, Carlson 1968, Akkus és munkatársai 2006, Silberstein és munkatársai 2008, Downs és munkatársai 2008*), míg az incidenciáról, motivációkról szóló, illetve a szövődmények arányát feltáró tanulmányokat nem ismerünk.

Egy ázsiai tanulmányban (*Moon és munkatársai 2003*) a szerzők feltárták a vazelin öninjekciózáson átesett betegek emocionális és pszichológiai státuszát. Megállapították, hogy a módszert alkalmazók többsége elégedetlen volt az elért eredménnyel a péniszük méretét és külalakját illetően, illetve sokan szenvedtek a beavatkozás okán létrejött valamilyen szövődménytől, ugyanakkor pszichiátriai kórképet egyiküknél sem igazoltak.

Egy másik ázsiai tanulmányban (*Lee és munkatársai 1994*) 23 eset kapcsán, míg egy magyarországi tanulmányban (*Nyirády és munkatársai 2008*) 16 eset bemutatásával elemezték a szerzők a vazelin öninjekciózás okozta szövődmények ellátásának sebészi módszereit, az elért eredményeket, illetve az injekció beadása és a szövődmények megjelenése közti időket. Lee és munkatársai megállapították, hogy az öninjekciózás és szövődmények kialakulása között átlagban 18,5 hónap telt el az ázsiai beteg populációban. A magyarországi tanulmányban, Nyirády és munkatársai 3 csoportra osztották betegeiket (akut, szubakut és krónikus), vizsgálták az önkárosítás szövődményeit és leírták az elváltozások részletes szövettani karakterisztikáját. Több sebészeti rekonstrukciós technikájukat ismertették, melyek az egyszerű granulóma kimetszéstől, a többlépcsős, herezacskóba ültetési módszerig változtak. Lee és munkatársai munkájában találkozhatunk a herezacskót ellátó érfonatok kérdésével, de nem említenek precíz technikát ezek azonosításához.

A SZTE Urológiai Klinikáján az elmúlt 10 évben jelentős beteganyag gyűlt össze a himvessző vazelin öninjekciózását követő szövődmények ellátásából. Ez a felszaporodott esetszám vezetett arra, hogy feltárjuk ennek a gyakorlatnak a magyarországi helyzetét és az így szerzett tapasztalataink felhasználjuk ezen önkárosítás megelőzésében, illetve szövődményeinek szakszerű ellátásában. Kiemelkedőnek számít, a vazelin pénisz sebészeti rekonstrukciójával szerzett, tapasztalatunk birtokában vizsgáltuk a különböző szövődmények

sebészi rekonstrukciós lehetőségeinek eredményeit, illetve kifejlesztettünk egy új módszert, mellyel egy ülésben, kevés szövődménnyel, jó esztétikai és funkcionális eredménnyel kezelhetők ezek a betegek.

Értekezésemben bemutatott vizsgálataink, melyek a világ legnagyobb közölt hímvessző vazelin öninjekciós beteganyagán alapulnak, feltárták, hogy a magyarországi börtönökben jelentős számban fordul elő ez az önkárosító gyakorlat. A beavatkozásra a fő motiváció, a várakozásoktól eltérően, nem a szexuális partner igénye, hanem az elítéltek rossz példája, javaslata. Arra is rávilágítanak adataink, hogy a vazelin öninjekciózás után nem javul az érintettek saját péniszükről alkotott megelégedettsége, illetve új problémák, mint a szexuális funkciózavarok, vagy jelentős szövődmények megjelenésével is számolni kell. Ezek ellenére, az is világosan megmutatkozik, hogy mivel a vazelint injektálók közel $\frac{3}{4}$ -ének nincsenek zavaró komplikációi, illetve a szövődményes esetek is többnyire titokban maradnak, továbbra is várható ennek a helytelen és veszélyes gyakorlatnak a folytatása bizonyos szubpopulációkban. Ezért is kiemelkedő fontosságú a felvilágosító tevékenység folytatása, mellyel fel tudjuk hívni a figyelmet a vazelin öninjekciózás veszélyeire és ezáltal csökkenthetjük ennek a helytelen eljárásnak az egyéni és társadalmi terheit is.

Nagyszámú operált beteganyagunk tapasztalatát feldolgozva, leírtuk a műtéti ellátást igénylő szövődmények előfordulási arányait, részletesen sorba vettük a legmegfelelőbb rekonstrukciós stratégiákat, illetve egy új, általunk kidolgozott, együlékes, scrotális, lebenyplasztikai megoldás részleteit is, mellyel a posztoperatív szövődmények aránya, a betegek pszichés terhelése, a kórházi tartózkodás teljes tartama és a kezeléssel kapcsolatos költségek is hatékonyan csökkenthetők voltak. Új módszerünk Yachia doktor korábban leírt (*Yachia 2007, Yachia 1988*) és elsősorban húgycsőpótlásoknál használt, elterjedt technikájának módosítása. Ő egyetlen, a raphenél nem szétválasztott bőrlebennnyel, a hímvesszőt ezen átbújtatva fedte körbe a péniszt. A módszer hátránya, hogy a közepen összenőtt bőrlebeny kevésbé pozícionálható a hímvessző két oldalán és dorsalisán a mindig változó helyzetnek megfelelően. A mi módosításunk során a scrotális lebenyeket kettéválasztva, a további metszésvezetéshez érellátásukat átvilágítással vizualizálva és a lebenyeket „nyelesítve”, illetve az intakt fityma belleméz ventrális oldali kiegészítő felhasználásával értük el kedvező eredményeinket.

Adatainkból kirajzolódott, hogy míg a kevés vazelint injektálók szövődményei, viszonylag egyszerű, kis megterheléssel járó beavatkozásokkal és rövid kórházi tartózkodással orvosolhatók, addig a sok vazelint injektálók, súlyos, nagy kiterjedésű

károsodásai, bonyolult, akár többlépcsős műtéti megoldásokat, jelentős szakmai gyakorlatot és esetenként társszakmák kooperációját igénylik.

Az általánosságban jellemző ritka előfordulás és a bonyolult rekonstrukciós technikák okán, az ilyen betegek ellátása centrumokban javasolt, ahol a kifinomult módszerekkel, akár újfajta, együlékes technikákkal, még a súlyos esetek is jó hatékonysággal kezelhetők.

ÖSSZEFOGLALÁS

Reményeim szerint, az urogenitális szervek mikrocirkulációs kutatásai során kidolgozott új metodikák, az ezek segítségével feltárt mikrocirkulációs változások és a befolyásolásaik lehetőségeinek bemutatása hozzájárulnak az urogenitális szervek mikrocirkulációs károsodásainak megértéséhez és kezeléséhez, valamint új terápiás és diagnosztikus eljárások kifejlesztésének kiinduló pontjául szolgálhatnak. Mindezekén túl, a genitális sebészeti gyakorlat számára, talán már elfeledett, de ugyanakkor kiváló, régi sebészi megoldásokat, illetve általunk újonnan kifejlesztett műtéti technikákat állítottunk csatasorba, betegeink modern és szakszerű kezeléséért folytatott küzdelemben.

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom munkahelyi főnökömnek, a Szegedi Tudományegyetem (SZTE) Urológiai Klinika igazgatójának, Prof. Dr. Pajor Lászlónak, aki mindig a minőségi munkára tanított és biztatott. Ő is megerősített abban, hogy a sok fáradtság, a sok plusz munka meghozza gyümölcsét.

Nagyon köszönöm az SZTE Sebészeti Műtéttani Intézet igazgatójának, Prof. Dr. Boros Mihálynak, hogy lehetőséget biztosított az intézetében folyó kutatásaimhoz. A legkiválóbb munkatársakkal, tanácsaival és együttgondolkodásával segítette munkámat.

Szívből köszönöm a Müncheni Egyetem (LMU) Sebészeti Kutatóintézet volt igazgatójának, Prof. Dr. Konrad Messmernek a segítségét, számos tapasztalatának nagy türelemmel történő átadását, ösztöndíjas (Európai Urológus Társaság (EAU), European Urological Scholarship Program (EUSP)) ott tartózkodásom során.

Hálás köszönettel tartozom Dr. habil. Szabó Andreának, Ph.D. Dr. Varga Renátának, Prof. Fritz Krombachnak, Dr. Jörg Hutternek, Ph.D. Dr. Rosecker Ágnesnek, Dr. Bordás Noéminek, Dr. Király Istvánnak, Dr. Janovszky Ágnesnek, Dr. Mohos Gábornak és Dr. habil. Tiszlavicz Lászlónak, hogy megkönnyítették a sok közös munkánk fáradtságos óráit. Köszönöm

a kutatási metodikákban és a cikkek megírásakor nyújtott iránymutatásait, tanácsait, valamint minden aktív segítségük.

Köszönöm a SZTE Urológiai Klinika, a SZTE Sebészeti Műtéttani Intézet, a LMU Urológiai Klinika és a LMU Sebészeti Kutatóintézet minden dolgozójának a hétköznapi munkám során tanúsított türelmét és kollégáimnak a munkámhoz nyújtott segítségét, támogatását.

Köszönöm az EAU-EUSP, a Magyar Urológus Társaság, az OTKA (F 032069), a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073 és a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 anyagi és erkölcsi támogatásait kutatásaimhoz.

Végtelen hálával tartozom Édesanyámnak, akitől az orvosi hivatás szépségeit és nehézségeit már a családi otthonunkban megismerhettem. Nagyon köszönöm Szüleim támogatását tanulmányaim és pályakezdő éveim során.

Végül, de semmiképp sem utolsó sorban, hálásan köszönöm Feleségemnek és Gyermekeimnek a türelmét és azt az időt, melyet a velük tölthetőből raboltam el. Ugyanakkor bízom abban, hogy megértik és respektálják a nemes célt, aminek eléréséért nélkülözniük kellett. Remélem kitartásom és a hivatásom iránt érzett elkötelezettségem például szolgál számukra is.

IRODALOMJEGYZÉK

Abdel Salam OM, Szolcsányi J, Pórszász R, Mózsik G.: Effect of capsaicin and resiniferatoxin on gastrointestinal blood flow in rats. Eur J Pharmacol. 1996; 305(1-3): 127-136.

Abraham N, Vasavada S. Urgency After a Sling: Review of the Management. Current Urology Reports 15:4, 2014

Adams DH, Shaw S: Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. Lancet 343:831-836, 1994.

Adell R, Skalak R, Branemark P-I. A preliminary study of rheology of granulocytes. Blut 1970;21:91-105

Ahn K H, Alvarez J, Dwyer P L. Recent Developments in the Surgical Management of Urinary Stress Incontinence. *Current Obstetrics and Gynecology Reports* 2:3, 147-158, 2013

Akgur FM, Kilinc K, Aktug T, Olguner M: The effects of allopurinol pretreatment before detorting testicular torsion. *J Urol* 151(6):1715-7, 1994.

Akkus E, Iscimen A, Tasli L, Hattat H. Paraffinoma and ulcer of the external genitalia after self-injection of vaseline. *J Sex Med* 2006;3:170-172,

Alei G, Letizia P, Ricottilli F, Simone P, Alei L, Massoni F, Ricci S. Original Technique for Penile Girth Augmentation Through Porcine Dermal Acellular Grafts: Results in a 69-Patient Series. *J Sex Med.* 2012;9(7):1945-53

Alfieri AB and Cubeddu LX: Nitric oxide and NK₁-tachykinin receptors in cyclophosphamide-induced cystitis in rats. *JPET*, 295: 824-829, 2000

Amundson B, Jennische E, Haljamae H. Correlative analysis of microcirculatory and cellular metabolic events in skeletal muscle during hemorrhagic shock. *Acta Physiol Scand* 1980;108:147-158

Anderson JB, Williamson RC. The fate of the human testes following unilateral torsion of the spermatic cord. *Br J Urol* 1986;506:698-704.

Anderson WR, Summerton DJ, Sharma DM and Holmes SA. The urologist's guide to genital piercing. *BJU Int.* 2003;91(3):245-51

Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, Karsenty G, Schulte-Baukloh H, Schurch B, Wyndaele JJ.:Recommendations on the Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders and Pelvic Floor Dysfunctions. A European Consensus Report.: *Eur. Urol.* 55(1): 100-119, 2009

Ardunio LJ. Sclerosing lipogranuloma of male genitalia. *J Urol* 1959;82:155-161.

Bagge U, Amundson B, Lauritzen C. White blood cell deformability and plugging of skeletal muscle capillaries in hemorrhagic shock. *Acta Physiol Scand* 1980;108:159-163

Bagge U, Branemark PI. White blood cell rheology: an intravital study in man. *Adv Microcirc* 1977;7:1-17

Bagge U, Skalak R, Attefors R. Granulocyte rheology. Experimental studies in an in vitro micro-flow system. *Adv Microcirc* 1977;7:29-48

Bajory Z, Hutter J, Krombach F, Messmer K. Microcirculation of the urinary bladder in a rat model of ischemia-reperfusion-induced cystitis. *Urology* 2002; 60: 1136-40

Bajory Z, Hutter J, Krombach F, Messmer K. New method: the intravital videomicroscopic characteristics of the microcirculation of the urinary bladder in rats. *Urological Research* 2002;30:148-152

Bajory Z, Majoros A. A női vizeletinkontinencia. In *Inkontinencia*. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest: 183-213, 2013. Szerk.: Katona F, Hamvas A, Klauber A

Bajory Z, Meszlényi I, Pajor L. Posztoperatív inkontinencia megszüntetése műsphincter beültetésével. *Magy. Urol.* 2009, 1: 12-17

Bajory Z, Szabo A, Pajor L, et al.: Intravital microscopic assessment of pressure induced microcirculatory changes after enterocystoplasty in rats. *J Urol*, 165: 1279-1282, 2001

Baranyi L, Campbell W, Ohshima K et al. The antisense homology box: a new motif within proteins that encodes biologically active peptides. *Nat Med.* 1995; 1: 894.

Barber MD, Kleeman S, Karram MK, et al. Transobturator tape compared with tension-free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:611-621

Bari F, Tóth-Szuki V, Domoki F, Kálmán J.: Flow motion pattern differences in the forehead and forearm skin: Age-dependent alterations are not specific for Alzheimer's disease. *Microvasc Res.* 2005; 70(3): 121-128

Bartsch G, Frank S, Marberger H et al. Testicular torsion: late results with special regard to fertility and endocrine function. *J Urol.* 1980; 124: 375.

Bassem S. Wadie, Ahmed S. Elhefnawy. TVT versus TOT, 2-year prospective randomized study. *World Journal of Urology* **31**:3, 645-649, 2013

Bauer S. B., Hendren W. H., Kozakewich H., Maloney S., Colodny A. H., Mandell J., Retik A. B.: Perforation of the augmented bladder. *J. Urol.*, 148: 699, 1992.

Becker EJ, Prillaman HM, Turner TT. Microvascular blood flow is altered after repair of testicular torsion in the rat. *J Urol.* 1997;157:1493-1498.

Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol.* 1996; 271: C1424-37

Berggren T and Uvelius B: Cystometrical evaluation of acute and chronic overdistension in the rat urinary bladder. *Urol Res*, 26: 325-330, 1998.

Bergh A, Damber J-E. Vascular controls in testicular physiology. In: de Kretser DM (ed.), *Molecular Biology of the Male Reproductive System*. New York: Academic Press 1993; 439.

Bergh A, Lissbrant E, Collin O. Temporal variations in testicular microcirculation. *J Androl.* 1999;6:724-730.

Berghmans LC: Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: a systematic review of randomized critical trials. *BJU Int*, 1998, 82 : 181-191.

Berghmans LC: Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized critical trials. BJU Int, 2000, 85 (3): 254-263

Bhat AL, Kumar A, Mathur SC, Gangwal KC. Penile Strangulation. Br J Urol 1991;68:618-621

Blaivas JG, Heritz DM, Romanzi LI. Early versus late repair of vesicovaginal fistulas: vaginal and abdominal approaches. J Urol 1995;153:1110-3

Boley, S. J., Agrawal, G. P., Warren A. R., Veith, F. K. Levowitz, B. S., Treiber W., Dongherty J., Schwartz, S. S. and Gliedman, M. L.: Pathophysiologic effects of bowel distension on intestinal blood flow. Am. J. Surg., 117: 228, 1969.

Bollinger A., Fagrell B: Clinical capillaroscopy-a guide to its use in clinical research and practice. Stuttgart: Hogrefe & Huber, 1990

Bongard O., Bounameaux H., Fagrell B: Effects of oxygen inhalation on skin microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease. Circulation 1992; 86: 878-86

Boros, M., Massberg, S., Baranyi, L., Okada, H. and Messmer, K.: Endothelin 1 induces leukocyte adhesion in submucosal venules of the rat small intestine. Gastroenterology, 114: 103, 1998

Braide M, Nannmark U, Bagge U. Bolus filtration of leukocytes: A method to study the pressure dependence of leukocyte filter pore passage time distributions. Clin Hemorheol 1991;11:369-382

Burger SW. Acute scrotal pain. Emerg Med Clin North Am 1998;16: 781-783.

Bücheler G, De Backer D, Vincent JL. The microcirculation in critically-ill patients. Acta Clin Belg. 2007;62(1):15-20

Cai L, Chen S, Evans T, Deng DX, Mukherjee K, Chakrabarti S. Apoptotic germ-cell death and testicular damage in experimental diabetes: prevention by endothelin antagonism. *Urol Res.* 2000 Oct;28(5):342-7.

Callsen-Cencic P and Mense S: Expression of neuropeptides and nitric oxide synthase in neurones innervating the inflamed rat urinary bladder. *J Auton Nerv Syst*, 65: 33-44, 1997.

Cañete P, Ortiz E, Domingo S, Cano A. Transobturator suburethral tape in the treatment of stress urinary incontinence: Efficacy and quality of life after 5 year follow up. *Maturitas* **74**:2, 166-171, 2013.

Cardozo L., Khoury S., Wein A.: Surgery for Urinary Incontinence in Woman. Incontinence (4th International Consultation on Incontinence) Health publicatin Ltd pp:1193-1272, 4th Edition, 2009.

Carlson HE. Sclerosing lipogranuloma of the penis and scrotum. *J Urol* 1968;100:656-658.

Carr LK, Webster G. Abdominal repair of vesicovaginal fistula. *Urology.* 1996;48:10–1

Celebi M, Paul AG. Blockade of p-selectin reduces neutrophil infiltration into the murine testis after ischemia-reperfusion-injury. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 2008; 115(12): 457

Chapple et al.: The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2005, 48:5-26

Chen MW, Buttyan R and Levin RM: Genetic and cellular response to unilateral ischemia of the rabbit urinary bladder. *J Urol*, 155: 732-737, 1996.

Chien S. Role of the sympathetic nervous system in haemorrhage. *Physiol Rev.* 1967.;47:214-288

Climent B, Fernández N, García-Villalón AL et al. Effects of antagonists for endothelin ET(A) and ET(B) receptors on coronary endothelial and myocardial function after ischemia-reperfusion in anesthetized goats. *Vascul Pharmacol.* 2006; 44: 384.

Cochrane CG. Mechanisms of oxidant injury of cells. *Mol. Aspects. Med.* 1991; 12: 137-47

Cohen JL, Keoleian CM, Krull EA. Penile paraffinoma: self-injection with mineral oil. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(6 suppl):S222-224.

Colantuoni A, Bertuglia S, Intaglietta M, Microvessel diameter changes during hemorrhagic shock in unanesthetized hamsters. *Microvasc Res* 1985;30:133-142

Collin O, Bergh A, Damber JE, Widmark A. Control of testicular vasomotion by testosterone and tubular factors in rats. *J Reprod Fertil* 1993; 97(1): 115

Collin O, Damber JE, Bergh A. Effects of endothelin-1 on the rat testicular vasculature. *J Androl.* 1996; 17: 360.

Crane JM., Scherz HS., Billman GF., Kaplan GW.: Ischemic necrosis: a hypothesis to explain the pathogenesis of spontaneously ruptured enterocystoplasty. *J.Urol.* 1991; 146: 141-144.

Damber J-E, Bergh A, Fagrell B, Lindahl O, Rooth P. Testicular microcirculation in the rat studied by videophotometric capillaroscopy, fluorescence microscopy and laser Doppler flowmetry. *Acta Physiol. Scand.* 1986;126:371-376.

Damber J-E, Lindahl O, Selstam G, Tenland T. Rhythmical oscillations in rat testicular microcirculation as recorded by laser Doppler flowmetry. *Acta Physiol. Scand.* 1983;118:117-123.

Daneshgari F, Kong W, Swartz M. Complications of mid urethral slings: important outcomes for future clinical trials. *J Urol* 2008;180:1890-1897

Davits RJ, Miranda SI. Conservative treatment of vesicovaginal fistulas by bladder drainage alone. *Br J Urol.* 1991;68:155–6

De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):98-104.

de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. *Eur Urol.* 2003 Dec;44(6):724-30.

Deák G, Meszlényi I, Szalay I. New perspectives in studies of the urogenital tract microcirculation--a decade of experience in Szeged, Hungary. *Magy Seb.* 2009 Jun;62(3):125-30

Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Prog Urol* 2001;11:1306-1313

Deng DY, Rutman M, Raz S, Rodriguez LV. Presentation and management of major complications of midurethral slings: are complications under-reported? *Neurourol Urodyn* 2007;26:46-52

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-213

Duerrschmidt N, Wippich N, Goettsch W, Broemme HJ, Morawietz H. Endothelin-1 induces NAD(P)H oxidase in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269(3): 713.

Dupont MC, Raz S. Vaginal approach to vesicovaginal fistula repair. *Urology*. 1996;48:7–9

Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, et al.: Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation. *J Urol*, 166: 1111-1118, 2001.

Eisen M, Jurkovic K, Altwein JE, Schreiter F, Hohenfeller R. Management of vesicovaginal fistulas with peritoneal flap interposition. *J Urol*. 1974;112:195–8

Elder, J. S., Snyder H. M., Hulbert, C. C., and Duckett, J. W.: Perforation of the augmented bladder in patients undergoing clean intermittent catheterization. *J. Urol.*, 140: 1159, 1988.

Endrich B, Asaishi K, Gotz A, Messmer K (1980) Technical report—a new chamber technique for microvascular studies in unanesthetized hamsters. *Res Exp Med (Berl)* 177(2):125-34

Endrich B, Asaishi K, Götz A, Messmer K: Technical report-a new chamber technique for microvascular studies in unanesthetized hamsters. *Res Exp Med (Berl)*. 1980;

Eppihimer MJ and Granger DN: Ischemia/reperfusion-induced leukocyte-endothelial interactions in postcapillary venules. *Shock*, 8: 16-25, 1997.

Eppihimer MJ, Lipowsky HH. Leukocyte sequestration in the microvasculature in normal and low flow states. *Am J Physiol* 1994;267:H1122-H1134

Eppihimer MJ, Lipowsky HH. The mean filtration pressure of leukocyte suspensions and its relation to the passage of leukocytes through nuclepore filters and capillary networks. *Microcirculation* 1994;1:237-250

Ergün S, Harneit S, Paust HJ, Mukhopadhyay AK, Holstein AF. Endothelin and endothelin receptors A and B in the human testis. *Anat Embryol (Berl)*. 1999 Mar;199(3):207-14.

Essex TJ., Byrne PO: Doppler scanner for imaging blood flow in skin. *J Biomed Eng* 1991; 13: 189-194.

Essig, K. A., Sheldon, C. A., Brandt, M. T., Wacksman, J. and Silverman, D. G.: Elevated intravesical pressure causes arterial hypoperfusion in canine colocolostomy: a fluorometric assessment. *J. Urol.*, 146: 551, 1991

Evans E, Kukan B. Passive material behavior of granulocytes basen on large deformation and recovery after deformation test. *Blood* 1984;64:1028-1135

Fagrell B, Intaglietta M. Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine. *J Int Med* 1997;241:349-362.

Fagrell B., Rosén L., Eriksson S-E: Comparison between a new computerised and an analogue video-photometric, cross-correlation technique for measuring capillary blood cell velocity in humans. *Int J Microvasc: Clin Exp* 1994; 14: 133-138

Farhat WA. Perfusion CT evaluation in experimentally induced testicular torsion: proceed with caution. *Can Urol Assoc J* 2009; 3(5): 387

Fiebig E, Ley K, Arfors KE. Rapid leukocyte accumulation by „spontaneous” rolling and adhesion in the exteriorized rabbit mesentery. *Int. J Microcirc: Clin Exp* 1991;10:127-144

Fischer N, Hauser S, Brede O et al. Implantation of artificial penile nodules--a review of literature. *J Sex Med*. 2010;7(11):3565-7

Fischer, T. Fink, S. Zachmann, U. Eickenbusch: Comparison of Retropubic and Outside-In Transoburator Sling Systems for the Cure of Female Genuine Stress Urinary Incontinence. *European Urology*, Volume 48, Issue 5, Pages 799-804, 2005.

Folkov B, Neil E Circulation. New York: Oxford University Press, 1971

Free MJ, Jaffe RA. Dynamics of circulation in the testis of the conscious rat. Am.J. Physiol. 1972;223:241-248.

Gebhard HH, Zysk SP, Schmitt-Sody M, Jansson V, Messmer K, Veihelmann A: The effects of Celecoxib on inflammation and synovial microcirculation in murine antigen-induced arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2005; 23(1): 63-70

Gera L, Varga R, Török L, Kaszaki J, Szabó A, Nagy K, Boros M: Beneficial effects of phosphatidylcholine during hindlimb reperfusion. J Surg Res. 2007; 139(1): 45-50.

Gezici A, Ozturk H, Buyukbayram H, Ozturk H, Okur H. Effects of gabexate mesilate on ischemia-reperfusion-induced testicular injury in rats. Pediatr Surg Int 2006; 22(5): 435

Giarenis I, Cardozo L. Managing urinary incontinence: what works?. Climacteric 17:S2, 26-33, 2014

Gill HS, Monson FC, Wein AJ, Ruggieri MR, Levin RM. The effects of short-term in-vivo ischemia on the contractile function of the rabbit urinary bladder. J Urol 1988; 139: 1350-4

Glicenstein J. The first "fillers", vaseline and paraffin. From miracle to disaster Ann Chir Plast Esthet. 2007;52(2):157-61.

Gold M.A, D.O., Schorzmann M.C, Murray P.J, M.H.P., Downs J., Tolerino G. Body piercing practices and attitudes among urban adolescents. J. of Adolescent Health 36 (2005) 352.e15-352.e21

Goldwasser, B. and Webster, G. D.: Augmentation and substitution enterocystoplasty. J. Urol., 135: 215, 1986.

Goyal SN, Bharti S, Arora S et al. Endothelin receptor antagonist BQ-123 ameliorates myocardial ischemic-reperfusion injury in rats: a hemodynamic, biochemical, histopathological and electron microscopic evidence. *Biomed Pharmacother.* 2010; 64: 639.

Granger DN, Rutili G, McCord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology.* 1981; 81: 22-9

Green, LC, Wagner, DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR: Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982;126:131-138

Grinberg-Funes D, Sheldon C and Weiss M: The use of prostaglandin F₂ for the prophylaxis of cyclophosphamide-induced cystitis in the rat. *J Urol*, 44: 1500-1504, 1990

Groner W, Winkelman JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 1999;5:1209-1212

Guan, Z. C., Ricard, G., Charest-Boule, L., Neilson, K. and Kiruluta, G.: Augmentation cystoplasty in rats: development of an animal model. *J. Urol.*, 144: 461, 1990

Halim, A., Kanayama, N., el Maradny, E., Maehara, K., Hirano, M., Kobayashi, T. et al: Endothelin-1 evoked an increase and oscillations in cytosolic calcium concentration in adherent single human platelets and increased GMP-140 (P-selectin) in platelet suspension. *Thromb Res*, 80: 105, 1995

Hampel C, Wienhold D, Benken N, Eggersmann C, Thuroff JW. Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. *Urology* 1997;50:Suppl:4-14

Han B, Ghanim D, Peleg A et al. Loss of systemic endothelial function post-PCI. *Acute Card Care.* 2008; 10: 79.

Hannestad YS et al: A community based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *J Clin Epidemiol*, 2000, 53:1150-60

Harris AG, Hecht R, Peer F, Nolte D, Messmer K: An improved intravital microscopy system. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1997; 17(6): 322-327.

Haselhuhn G. D., Kropp K. A., Keck R. W., Selman S. H.: Photochemical ablation of intestinal mucosa for bladder augmentation. *J. Urol.*, 152: 2267, 1994

Hedelin H, Nilson AE, Teger-Nilsson AC, Thorsen G. Fibrin occlusion of fistulas postoperatively. *Surg Gynaecol Obstet*. 1982;154:366–8.

Hemal AK, Kolla SB, Wadhwa P. Robotic reconstruction for recurrent supratrigonal vesicovaginal fistulas. *J Urol*. 2008;180:981–5

Holloway GA., Watkins DW: Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. *J Invest Dermatol* 1977; 69: 306-9.

Holly E. Richter, Michael E. Albo, Halina M. Zyczynski, Kimberly Kenton, Peggy A. Norton, M.D., Larry T. Sirls, Stephen R. Kraus, Toby C. Chai, Gary E. Lemack, Kimberly J. Dandreo, R. Edward Varner, Shawn Menefee, Chiara Ghetti, Linda Brubaker, Ingrid Nygaard, Salil Khandwala, Thomas A. Rozanski, Harry Johnson, Joseph Schaffer, Anne M. Stoddard, Robert L. Holley, Charles W. Nager, Pamela Moalli, Elizabeth Mueller, Amy M. Arisco, Marlene Corton, Sharon Tennstedt, T. Debuene Chang, E. Ann Gormley, and Heather J. Litman, for the Urinary Incontinence Treatment Network. Retropubic versus Transobturator Midurethral Slings for Stress Incontinence. *N Engl J Med* 2010; 362:2066-2076

Huch R., Huch A., Lübbers HU: Transcutaneous measurement of blood PO₂ (tc PO₂). *J Perinat Med* 1973; 1: 183-91.

Hudak SJ, McGeady J, Shindel AW, Breyer BN. Subcutaneous penile insertion of domino fragments by incarcerated males in southwest United States prisons: a report of three cases. *J Sex Med*. 2012;9(2):632-4.

Hung MJ, Liu FS, Shen PS, Chen GD, Lin LY, Ho ES: Analysis of two sling procedures using polypropylene mesh for treatment of stress urinary incontinence. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Volume 84, Issue 2, Pages 133-141, 2004.

Hwang EC, Kim JS, Jung SI, Im CM, Yun BH, Kwon DD, Park K, Ryu SB, Hwang JE. Delayed diagnosis of an intraurethral foreign body causing urosepsis and penile necrosis. *Korean J Urol*. 2010;51(2):149-51

Ialenti A, Moncada S, Di Rosa M: Modulation of adjuvant arthritis by endogenous nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1993;110:701-706

Imamoglu MA et al. *Eur. Urol*, 2005, 47 (2):209-13. Birch C, Fynes MM. The role of synthetic and biological prostheses in reconstructive pelvic floor surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002, 14(5):527-35

Intaglietta M., Pawula RF., Tompkins WR: Pressure measurements in the mammalian microvasculature. *Microvasc Res* 1970; 2: 212-15.

Itoh, Y., Yanagisawa, M., Ohkudo, S., Kimura, C., Kosaka, T., Inoue, A. et al: Cloning and sequence analysis of cDNA encoding the precursor of a human endothelium-derived vasoconstrictor peptide, endothelin: identity of human and porcine endothelin. *FEBS Lett*, 231: 440, 1988

Janovszki O, Stankov O, Kuzmanoski M, Saidi S, Banev S, Filipovski V, Lekovski L, Popov Z. Penile strangulation: two case reports and review of the literature. *J Sex Med*. 2007;4(6):1775-80.

Jasaits Y, Sergent F, Tanneau Y, Marpeau L. Vesicovaginal fistula after transobturator tape. *Prog Urol* 2007; 17: 253-255

Johnson G 3rd, Tsao PS, Mulloy D, Lefer AM. Cardioprotective effects of acidified sodium nitrite in myocardial ischemia with reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990; 252(1): 35-41

Johnston B, Gaboury J, Suematsu M, Kubes P: Nitric oxide inhibits microvascular protein leakage induced by leukocyte adhesion-independent and adhesion-dependent inflammatory mediators. *Microcirculation* 1999;6:153-162

Kamler M, Lehr HA, Barker JH, Saetzler RK, Galla TJ, Messmer K (1993) Impact of ischemia on tissue oxygenation and wound healing: intravital microscopic studies on the hairless mouse ear model. *Eur Surg Res* 25(1):30-7

Kaszaki J, Wolfárd A, Szalay L, Boros M: Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc.* 2006; 38(3): 826-828

Keim S, Anthuber C. Inkontinenz und Deszensus der jungen Frau. *Der Gynäkologe* 43:8, 643-652, 2010

Kelemen Z, Lehoczky G. Repair of fistulas in the vesicovaginal area by forming a urinary reservoir *Eur Urol* 1986; 12: 398-399

Khan, M. A., Shukla, N., Auld, J., Thompson, C. S., Mumtaz, F. H., Stansby, G. P. et al: Possible role of endothelin-1 in the rabbit urinary bladder hyperplasia secondary to partial bladder outlet obstruction. *Scand J Urol Nephrol*, 34: 15, 2000

Khandoga A, Biberthaler P, Enders G, Teupser D, Axmann S, Luchting B, Hutter J, Messmer K, Krombach F: P-selectin mediates platelet-endothelial cell interactions and reperfusion injury in the mouse liver in vivo. *Shock*. 2002; 18(6): 529-535

Kilbourn RG, Jubran A, Gross SS, et al. Reversal of endotoxin-mediated shock by NG-methyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 172(3): 1132-8

Klar E, Endrich B, Messmer K (1990) Microcirculation of the pancreas. A quantitative study of physiology and changes in pancreatitis. *Int J Microcirc Clin Exp* 9(1):85-101

Kolettis PN, Stowe NT, Inman SR, Thomas AJ Jr. Acute spermatic cord torsion alters the microcirculation of the contralateral testis. *J Urology* 1996;155:350-354

Koller A, Kaley G. Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation *Am J Physiol* 1991;260:H862-H868

Kozlowski R, Siroky MB, Krane RJ, Azadzi KM. Regulation of blood flow and microcirculation resistance in rabbit bladder. *J Urol* 2002; 168: 1608-14

Krurup T.: The testes after torsion. *Br J Urol.* 1978 Feb;50(1):43-6.

Krizbai IA, Lenzser G, Szatmari E, Farkas AE, Wilhelm I, Fekete Z, Erdos B, Bauer H, Bauer HC, Sandor P, Komjati K.: Blood-brain barrier changes during compensated and decompensated hemorrhagic shock. *Shock.* 2005; 24(5): 428-433

Krizbai IA, Lenzser G, Szatmari E, Farkas AE, Wilhelm I, Fekete Z, Erdos B, Bauer H, Bauer HC, Sandor P, Komjati K.: Blood-brain barrier changes during compensated and decompensated hemorrhagic shock. *Shock.* 2005; 24(5): 428-433.

Krogh A. The anatomy and physiology of capillaries. New York: Hafner Publ. Co. 1922.

Kubes P, Suzuki M, Granger N: Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:4651-4655

Kuebler WM, Abels C, Schuerer L, Goetz AE: Measurement of neutrophil content in brain and lung tissue by a modified myeloperoxidase assay. *Int J Microcirc* 1996;16:89-97

Lampugnani MG, Caveda L, Breviario F, Del Maschio A, Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions. Structural characteristics and functional role in the regulation of vascular permeability and leukocyte extravasation. *Baillieres Clin Haematol* 1993;6:539-558

Landis EM, Pappenheimer JR. Exchange of substances through the capillary walls. In: Hamilton WF, Dow P, eds. Handbook of physiology. Washington, DC.: American Physiological Society, 1963;961-1034. (Visscher MB, Hastings AB, Pappenheimer JR, Rahn H, eds. vol Circulation II).

Langer S, Harris AG, Biberthaler P, von Dobschuetz E, Messmer K. Orthogonal polarization spectral imaging as a tool for the assessment of hepatic microcirculation: a validation study. Transplantation 2001;71:1249-1256

Latthe PM, Foon R, Tooze-Hobson P. Transobturator and retropubic tape procedures in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. BJOG 2007;114:522-531 (Erratum, BJOG 2007;114:1311)

Lee T, Choi HR, Lee YT, Lee YH. Paraffinoma of the penis. Yonsei Medical Journal 1994;35:344-348,

Lehoczky G. Neue Fisteloperation. Wiss Z Humboldt-Univ Berl 1963; 12: 171-172

Ley KL. Leukocyte adhesion – Molecular basis and physiological consequences. Clinical Hemorheology 1992;12:93-108

Lin WY, Levin RM, Chichester P, Leggett R, Juan YS, Johnson A, Neumann P, Whitbeck C, Guven A, Kogan B, Mannikarottu A: Effects of L-arginine and L-NAME on chronic partial bladder outlet obstruction in rabbit. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007;293(6):R2390-2399

Lindert J, Werner J, Redlin M, Kuppe H, Habazettl H, Pries AR. OPS imaging of human microcirculation: a short technical report. J Vasc Res. 2002 Jul-Aug;39(4):368-72

Lipowsky HH, Cram LE, Justice W, Eppihimer MJ Effect of erythrocyte-deformability on in vivo red cell transit time and hematocrit and their correlation with in vitro filterability. Microvasc Res 1993;46:43-64

Loomis ED, Sullivan JC, Osmond DA, Pollock DM, Pollock JS. Endothelin mediates superoxide production and vasoconstriction through activation of NADPH oxidase and uncoupled nitric-oxide synthase in the rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 315(3):1058-64.

Love A. and Notley R. G.: Vesical necrosis. *J R Soc Med*, 71: 895, 1978

Luber-Narod J, Austin-Ritchie T, Banner B, et al.: Experimental autoimmune cystitis in the Lewis rat: a potential animal model for interstitial cystitis. *Urol Res*, 24: 367-373, 1996.

Lysiak JJ, Turner SD, Nguyen QA et al. Essential role of neutrophils in germ cell-specific apoptosis following ischemia/reperfusion injury of the mouse testis. *Biol Reprod*. 2001; 65: 718.

Lysiak JJ, Turner SD, Turner TT. Molecular pathway of germ cell apoptosis following ischemia/reperfusion of the rat testis. *Biol Reprod*. 2000 Nov;63(5):1465-72.

Maggi M, Barni T, Orlando C, Fantoni G, Finetti G, Vannelli GB, Mancina R, Gloria L, Bonaccorsi L, Yanagisawa M, et al. Endothelin-1 and its receptors in human testis. *J Androl*. 1995 May-Jun;16(3):213-24.

Maggi S: The impact of conservative management. *Eur Urol Suppl*.,2006, 5(16):860-862

Mahdy A, Ghoniem G M. Role of Urodynamics in the Evaluation of Elderly Voiding Dysfunction. *Current Bladder Dysfunction Reports* 9:4, 350-363, 2014

Mahler F., Muheim MH., Intaglietta M., Bollinger A., Anliker M: Blood pressure fluctuations in human nailfold capillaries. *Am J Physiol* 1979; 236: H888-93

Majoros A, Pytel Á, Bajory Z. A vizeletinkontinencia. *A Magyar Urológia irányelvei*, Szeged:

36-57, 2010

Majoros A. Az inkontinencia konzervatív kezelése. Orv Hetil, 2005, 146(49): 2509-11.

Majoros A. Vizeletinkontinencia-újdonságok. Orvostképzés. 2013, 3:420-3

Manny T, Pettus J, Hemal A, Marks M, Mirzazadeh M. Penile sclerosing lipogranulomas and disfigurement from use of "1Super Extenze" among Laotian immigrants. J Sex Med. 2011;8(12):3505-10.

Massberg S, Messmer K. The nature of ischemia/reperfusion injury. Transplant Proc 1998; 30: 4217-23

McCord JM, Bifeng G, Leff J, Flores SC. Neutrophil-generated free radicals: Possible mechanisms of injury in adult respiratory distress syndrome. Environ Health Perspect 1994;102:57-60

Meininger GA. Responses of sequentially branching macro- and microvessels during reactive hyperemia in skeletal muscle. Microvasc. Res. 1987.;34:29-45

Melamud O, Eichel I, Turbow B, Shanberg A. Laparoscopic vesicovaginal fistula repair with robotic reconstruction. Urology. 2005;65:163–6

Melville JL, Katon W, Delaney K, Newton K. Urinary incontinence in US women: a population-based study. Arch Intern Med 2005;165:537-542

Menger MD, Marzi I, Messmer K: In vivo fluorescence microscopy for quantitative analysis of the hepatic microcirculation in hamsters and rats. Eur Surg Res, 23:158-169, 1991.

Messmer K and Krombach F: Microcirculation research in experimental surgery. Chirurg 69: 333-338, 1998

Messmer K., Funk W., Endrich B: The Perspectives of New Methods in Microcirculation Research. *Prog Appl Microcirc* 1984; 6: 77-90.

Mikulicz, J.: Zur Operation der angeborenen Blasenspalte. *Zentralbl. Chir.*, 26: 641, 1899

Miller MJ, Chotinaruemol S, Sadowska-Krowicka H, et al. Nitric oxide: the Jekyll and Hyde of gut inflammation. *Agents Actions* 1993; 39: C180-2

Miller RA, Britigan BE. The formation and biologic significance of phatocyte-derived oxidants. *J Invest Med* 1995;43:39-49

Minaglia S, Ozel B, Klutke C, Ballard C, Klutke J. Bladder injury during transobturator sling. *Urology* 2004; 64: 376-377, Smith PP, Appell RA. Transobturator tape, bladder perforation, and paravaginal defect: a case report. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 99-101

Mitterberger M, Peschel R, Frauscher F, Pinggera GM. Allen key completely in male urethra: a case report. *Cases journal* 2009, 2:7408

Modi P, Goel R, Dodia S. Laparoscopic repair of vesicovaginal fistula. *Urol Int.* 2006;76:374–6

Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-42

Moon DG, Yoo JW, Bae JH, Han CS, Kim YK, Kim JJ. Sexual function and psychological characteristics of the penile paraffinoma. *Asian J Androl* 2003;5:191-194

Morey, A. Medendorp, M. Noller, R. Mora, K. Shandera, J. Foley, L. Rivera, J. Reyna, P.

Terry: Transobturator Versus Transabdominal Mid Urethral Slings: A Multi-Institutional Comparison of Obstructive Voiding Complications. *The Journal of Urology*, 2006; 175: 1014-1017)

Nagler HM, Lizza EF, House SD, Tomashefsky P, Lipowsky HH. Testicular hemodynamic changes after the surgical creation of a varicocele in the rat: intravital microscopic observations. *J. Androl.* 1987;8:292-298

Nahum A, Chamberlin W, Sznajder JI. Differential activation of mixed venous and arterial neutrophils in patients with sepsis syndrome and acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1083-1087

Nelius T, Armstrong ML, Rinard K at all. Genital piercings: diagnostic and therapeutic implications for urologists. *Urology*. 2011;78(5):998-1007

Nemeth N, Lesznyak T, Brath E, Acs G, Nagy A, Pap-Szekeres J, Furka I, Miko I.: Changes in microcirculation after ischemic process in rat skeletal muscle. *Microsurgery*. 2003; 23(5): 419-423

Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:191-195.

Nicoll PA, Webb RL. Blood circulation in the subcutaneous tissue of the living bats wing. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 1946;46:697-711

Nielsen AN., Fabricius M., Lauritzen M: Scanning laser-Doppler flowmetry of rat cerebral circulation during cortical spreading depression. *J Vasc Res* 2000; 37: 513-522.

Nilsson GE, Tenland T, Öberg PA: Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement for tissue blood flow. *IEEE Trans Biomed Eng* 1980; 27: 597-604.

Noer, R. J., Robb, H. J. and Jacobson, L. F.: Circulatory disturbances produced by acute intestinal distension in the living animal. *Arch. Surg.*, 63: 520, 1951

Nolte D, Zeintl H, Steinbauer M, Pickelmann S, Messmer K: Functional capillary density: an indicator of tissue perfusion? *Int J Microcirc Clin Exp*. 1995;15(5): 244-249.

Norton P A, Charles W. Nager, Toby C. Chai, Elizabeth Mueller, Anne Stoddard, Jerry Lowder, Edward Varner, Gary Lemack. Risk Factors for Incomplete Bladder Emptying After Midurethral Sling. *Urology* **82**:5, 1038-1043, 2013

Novara G, Ficarra V, Boscolo-Berto R, Secco S, Cavalleri S, Artibani W. Tension-free midurethral slings in the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of effectiveness. *Eur Urol* 2007;52:663-678[Erratum, *Eur Urol* 2007;52:1548.]

Novara G, Galfano A, Boscolo-Berto R, et al. Complication rates of tension-free midurethral slings in the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing tension-free midurethral tapes to other surgical procedures and different devices. *Eur Urol* 2008;53:288-308

Nyirády P, Kelemen Zs, Kiss A, Bánfi G, Borka K, Romics I. Treatment and outcome of vaseline-induced sclerosing lipogranuloma of the penis. *Urology* 2008;71:1132-1137

Nyirády P, Riesz P. Hímvesszőrák. In.: Romics I. (szerk). *Az urológia tankönyve*. Semmelweis Kiadó. Budapest. 157-159. 2010.

Nyyssönen V, Talvensaari-Mattila A, Santala M. A prospective randomized trial comparing tension-free vaginal tape versus transobturator tape in patients with stress or mixed urinary incontinence: subjective cure rate and satisfaction in median follow-up of 46 months. *Scandinavian Journal of Urology* **48**:3, 309-315, 2014

Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD006375-CD006375

Oude Vrielink HH, Slaaf DW, Tangelder GJ, Reneman RS. Does capillary recruitment exist in young rabbit skeletal muscle? *Int. J. Microcirc: Clin Exp* 1987;6:321-332.

Ozdemir R, Parlakpınar H, Polat A et al. Selective endothelin a (ETA) receptor antagonist (BQ-123) reduces both myocardial infarct size and oxidant injury. *Toxicology*. 2006; 219: 142.

Pajor L., Koiss I., Nagy F., Kopa Zs., Keszthelyi A.: Bladder augmentation with detubularized intestinal segment. *Intern.Urol.Nephrol.* 1995; 27: 387-394.

Pentyala S, Lee J, Yalamanchili P et al. Testicular torsion: a review. *J Low Genit Tract Dis*. 2001; 5: 38.

Pepe P, Panella P, Pennisi M, Aragona F. Does color Doppler sonography improve the clinical assessment of patients with acute scrotum? *Eur J Radiol* 2006; 60(1): 120

Pettersson S, Hedelin H, Jansson I, Teger-Nilsson AC. Fibrin occlusion of a vesicovaginal fistula. *Lancet*. 1979;1:933.

Pintér A.: A neurogén hólyag kórismézése és kezelése gyermekekben (és felnőttekben). *Magyar Urol.* 1998; 1: 19-28.

Pontari MA, Ruggieri MR. Sex differences and role of nitric oxide in blood flow of canine urinary bladder. *Am J Physiol* 1999; 276: R407-13

Prillaman HM, Turner TT: Rescue of testicular function after acute experimental torsion. *J Urol* 157(1):340-5, 1997.

Quaranta A, Napoli C, Fasano F, Montagna C, Caggiano G, Montagna MT. Body piercing and tattoos: a survey on young adults' knowledge of the risks and practices in body art. BMC Public Health 2011, **11**:774

Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. Br J Pharmacol 1987; 92: 639-46

Rakugi H, Tabuchi Y, Nakamaru M, Nagano M, Higashimori K, Mikami H, Ogiwara T, Suzuki N. Evidence for endothelin-1 release from resistance vessels of rats in response to hypoxia. Biochem Biophys Res Commun. 1990 Jun 29;169(3):973-7.

Reed MWR, Schuschke DA, Ackerman DM, et al: The response of the rat urinary bladder microcirculation to photodynamic therapy. J Urol 142:865-868, 1989

Rinard K, Nelius T, Hogan L et al. Cross-sectional study examining four types of male penile and urethral „play”. Urology. 2010;76(6):1326-33

Riva C., Ross B., Benedek GB: Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. Invest Ophthalmol 1972; 11: 936-44.

Roman A, Legallo R, McGahren ED: Blocking of endogenous nitric oxide increases white blood cell accumulation in rat lung. J Pediatr Surg 2004;39(1):48-52

Rosen MA.,Light JK.: Spontaneous bladder rupture following augmentation enterocystoplasty. J.Urol. 1991; 146: 1232-1234.

Rubanyi, G. M. and Polokoff, M. A.: Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and patho-physiology. Pharmacol Rev, 46: 325, 1994

Ruf, W., Suehiro, G. T., Suehiro, A., Pressler, V. and McNamara, J. J.: Intestinal blood flow at various intraluminal pressures in the piglet with closed abdomen. *Ann. Surg.*, 191: 157, 1980

Ruh, J., Ryschich, E., Secchi, A., Gebhard, M. M., Glaser, F., Klar, E. and Herfarth, C.: Measurement of blood flow in the main arteriole of the villi in the rat small intestine with FITC-labeled erythrocytes. *Microcirc. Res.*, 56: 62, 1998

Rushton, H. G., Woodard, J. R., Parrott, T. S., Jeffs, R. D. and Gearhart, J. P.: Delayed bladder rupture after augmentation enterocystoplasty. *J. Urol.*, 140: 344, 1988..

Saito M, Miyagawa I. Direct detection of nitric oxide in rat urinary bladder during ischemia-reperfusion. *J Urol* 1999; 162: 1490-5

Saito M, Wada K, Kamisaki Y, Miyagawa I. Effect of ischemia-reperfusion on contractile function of rat urinary bladder: possible role of nitric oxide. *Life Sci* 1998; 62: 149-56

Saito, M., Wada, Y., Ikeda, K., Wang, Z., Smith, S. D., Foster, H.E. et al: Gene expression, localization, and pharmacological characterization of endothelin receptors in diabetic rat bladder dome. *Eur J Pharmacol*, 387: 253, 2000

Sansalone S, Garaffa G, Djinovic R, Egydio P, Vespasiani G, Miano R, Loreto C, Ralph DJ. Simultaneous penile lengthening and penile prosthesis implantation in patients with Peyronie's disease, refractory erectile dysfunction, and severe penile shortening. *J Sex Med.* 2012;9(1):316-21.

Santucci RA, Zehring RD, McClure D: Petroleum jelly lipogranuloma of the penis treated with excision and native skin coverage. *Urology* 2000;56:331

Schimpf M O, David D. Rahn, Thomas L. Wheeler, Minita Patel, Amanda B. White, Francisco J. Orejuela, Sherif A. El-Nashar, Rebecca U. Margulies, Jonathan L. Gleason, Sarit O. Aschkenazi, Mamta M. Mamik, Renée M. Ward, Ethan M. Balk, Vivian W. Sung. (2014) Sling surgery for stress urinary incontinence in women: a systematic review and metaanalysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology **211**:1, 71.e1-71.e27

Schneider JA, Patel VJ, Hertel V. Closure of vesicovaginal fistulas from the urologic viewpoint with reference to endoscopic fibrin glue technique. Zentralbl Gynakol. 1992;114:70–3.

Schneider MP, Boesen EI, Pollock DM. Contrasting actions of endothelin ET(A) and ET(B) receptors in cardiovascular disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007;47:731-59.

Schröder A, Abrams P., Anderson K-E, Artibani W., Chapple C.R., Drake M.J., Hampel C., Neisius A., Tubaro A., Thüroff J.W. European Association of Urology (EAU) Guidelines: Guidelines on Urinary Incontinence. 2009

Seabra AB, Pankotai E, Fehér M, Somlai A, Kiss L, Bíró L, Szabó C, Kollai M, de Oliveira MG, Lacza Z. S-nitrosoglutathione-containing hydrogel increases dermal blood flow in streptozotocin-induced diabetic rats. Br J Dermatol. 2007; 156(5): 814-818.

Seklehner S, Laudano M, Te A E, Kaplan S, Chughtai B, Lee R. A cost-effectiveness analysis of retropubic midurethral sling versus transobturator midurethral sling for female stress urinary incontinence. Neurourology and Urodynamics 33:8, 1186-1192, 2014

Setchell BP, Bergh A, Widmark A, Damber JE. Effect of testicular temperature on vasomotion and blood flow. Int J Androl 1995; 18(3): 120

Shaeer O, Shaeer K. Penile girth augmentation using flaps "Shaeer's augmentation phalloplasty": a case report. J Sex Med. 2006;3(1):164-9

Shamsodini A, Al-Ansari AA, Talib RA, Alkhafaji HM, Shokeir AA, Toth C. Complications of Penile Augmentation by Use of Nonmedical Industrial Silicone. J Sex Med. 2011; Dec 6. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02563.x.,

Sheiner JR.,Kaplan GW.: Spontaneous bladder rupture following enterocystoplasty. J.Urol. 1988; 140(pt2): 1157-1158.

Shichiri, M., Marumo, F. and Hirata, Y.: Endothelin-B receptor-mediated suppression of endothelial apoptosis. J Cardiovasc Pharmacol, 31: s138, 1998

Shiraishi K, Naito K, Yoshida K. Nitric oxide promotes germ cell necrosis in the delayed phase after experimental testicular torsion of rat. Biol Reprod. 2001 Aug;65(2):514-21.

Silberstein J, Downs T, Goldstein I. Penile injection with silicone: case report and review of the literature. J Sex Med. 2008;5(9):2231-7.

Silberstein J, Grabowski J, Lakin C, Goldstein I. Penile constriction devices: case report, review of the literature, and recommendations for extrication. J Sex Med 2008;5(7):1747-57

Simoes C, Svensjö E, Bouskela E: Effects of L-NA and sodium nitroprusside on ischemia/reperfusion-induced leukocyte adhesion and macromolecular leakage in hamster cheek pouch venules. Microvasc Res 2001;62:128-135

Sims JM. On the treatment of vesico-vaginal fistula. Am J Med Sci. 1852;23:59–82.

Smet PJ, Edyvane KA, Jonavicius J, Marshall VR: Distribution of NADPH-diaphorase-positive nerves supplying the human urinary bladder. J Auton Nerv Syst 1994;47:109-113

Sotelo R, Mariano MB, Garcia-Segui A, Dubois R, Spaliviero M, Keklikian W, et al. Laparoscopic repair of vesicovaginal fistula. J Urol. 2005;173:1615–8,

Souza-Fiho MV, Lima MV, Pompeu MM, Ballejo G, Cunha FQ, Ribeiro Rde A: Involvement of nitric oxide in the pathogenesis of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Am J Pathol* 1997;150:247-256

Soyer HP, Petritsch P, Glavanovitz P, Kerl H. Sclerosing lipogranuloma (paraffin-induced granuloma) of the penis with a clinical picture of carcinoma. *Hautarzt* 1988;39:174-176.

Stankov O, Ivanovski O, Popov Z. Artificial penile bodies-from kama sutra to modern times. *J Sex Med.* 2009;6:1543

Starkman JS, Meints L, Scarpero HM, Dmochowski RR. Vesicovaginal fistula following a transobturator midurethral sling procedure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 113-115

Steffens J, Kosharsky B, Hiebl R, Schonberger B, Rottger P, Loening S. Paraffinoma of the extrenal genitalia after auto-injection of vaseline. *Eur Urol* 2000;38:778-781.

Stein PC, Pham H, Ito T, et al.: Bladder injury model induced in rats by exposure to protamine sulfate followed by bacterial endotoxin. *J Urol*, 155: 1133-1138, 1996

Stoffel J.T., Barrett D.M. The artificial genitourinary sphincter. *BJU Int* 2008, 102: 644-658

Stovsky MD, Ignatoff JM, Blum MD, Nanninga JB, O'Connor VJ, Kursch ED. Use of electrocoagulation in the treatment of vesicovaginal fistulas. *J Urol.* 1994;152:1443-4

Sundaram BM, Kalidasan G, Hemel AK. Robotic repair of vesicovaginal fistula: case series of five patients. *Urology.* 2006;67:970-3

Sweeney TE, Rozum JS, Desjardins C, Gore RW. Microvascular pressure distribution in the hamster testis. *Am Physiol Soc* 1991;260:H1581-H1589

Szabó A, Boros M, Kaszaki J, Nagy S. The role of mast cells in mucosal permeability changes during ischemia-reperfusion injury of the small intestine. *Shock* 1997; 8: 284-91

Szabo A, Kaszaki J, Boros M, et al.: Possible relationship between histamine and nitric oxide release in the postischemic flow response following mesenteric ischemia of different durations. *Shock*, 7: 376-82, 1997

Szabó A, Suki B, Csonka E, Eszlári E, Kucsá K, Vajda K, Kaszaki J, Boros M: Flow motion in the intestinal villi during hemorrhagic shock: a new method to characterize the microcirculatory changes. *Shock*. 2004; 21(4): 320-328.

Szabó A, Vollmar B, Boros M, Menger MD: Gender differences in ischemia-reperfusion-induced microcirculatory and epithelial dysfunctions in the small intestine. *Life Sci*. 2006; 78(26): 3058-3065

Szabó A, Vollmar B, Boros M, Menger MD: In vivo fluorescence microscopic imaging for dynamic quantitative assessment of intestinal mucosa permeability in mice. *J Surg Res*. 2008; 145(2): 179-185

Szabo, A., Boros, M., Kaszaki, J. and Nagy, S.: The role of mast cells in mucosal permeability changes during ischemia-reperfusion injury of the small intestine. *Shock*, 8: 284, 1997

Szalay, L., Kaszaki, J., Nagy, S. and Boros, M.: The role of endothelin-1 in circulatory changes during hypodynamic sep-sis in the rat. *Shock*, 10: 123,1998

Szentpáli K, Erös G, Kaszaki J, Tiszlavicz L, Lázár G, Wolfárd A, Balogh A, Boros M: Microcirculatory changes in the canine oesophageal mucosa during experimental reflux oesophagitis: comparison of the effects of acid and bile. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38(10): 1016-1022

Szijártó A, Hahn O, Batmunkh E, Stangl R, Kiss A, Lotz G, Schaff Z, Váli L, Blázovics A, Gero D, Szabó C, Kupcsulik P, Harsányi L.: Short-term alanyl-glutamine dipeptide pretreatment in liver ischemia-reperfusion model: effects on microcirculation and antioxidant status in rats. Clin Nutr. 2007; 26(5): 640-648.

Thom D. Variation in estimates of urinary incontinence prevalence in the community: effects of differences in definition, population characteristics, and study type. J Am Geriatr Soc 1998;46:473-480

Thom DH, Nygaard IE, Calhoun EA. Urologic Diseases in America Project: urinary incontinence in women -- national trends in hospitalizations, office visits, treatment and economic impact. J Urol 2005;173:1295-1301

Thomas WE, Cooper MJ, Crane GA, Lee G, Williamson RC.: Testicular exocrine malfunction after torsion. Lancet. 1984 Dec 15;2(8416):1357-60.

Turkili B, Kurcer Z, Dengiz GO, Kandemir NO, Mungan G, Ozacmak VH, Banoglu ZN. Role of angiotensin and endothelin in testicular ischemia reperfusion injury. Int J Urol. 2012 Mar;19(3):257-63. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02924.x.

Turner TT, Bang HJ, Lysiak JJ. Experimental testicular torsion:reperfusion blood flow and subsequent testicular venous plasma testosterone concentrations. Urology 2005;65:390-394.

Turner TT, Brown KJ: Spermatogenic cord torsion: loss of spermatogenesis despite of return of blood flow. Biol Reprod 1993; 49(2):401-7

Turner TT, Caplis L, Miller DW. Testicular microvascular blood flow: alteration after Leydig cell eradication and ischemia but not experimental varicocele. J Androl 1996;17:239-248.

Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1996;7:81-86

Ulmsten U, Petros P.: Intravaginal slingplasty (IVS): an ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol*. 1995;29(1):75-82.

Vágó H, Soós P, Zima E, Gellér L, Keltai K, Róka A, Kékesi V, Juhász-Nagy A, Merkely B. Changes of endothelin-1 and big endothelin-1 levels and action potential duration during myocardial ischemia-reperfusion in dogs with and without ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004 Nov;44 Suppl 1:S376-9

Vajda K, Szabó A, Kucsá K, Suki B, Boros M. Microcirculatory heterogeneity in rat small intestine during compromised flow conditions. *Microcirculation* 2004;11:1-9

van Ophoven A, de Kernion JB. Clinical management of foreign bodies of the genitourinary tract. *J Urol*. 2000; 164(2):274-87

Vanarsdalen KN, Wein AJ, Levin RM. The contractile and metabolic effects of acute ischemia on the rabbit urinary bladder. *J Urol* 1983; 130: 180-2

Vane JR, Anggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990; 323(1): 27-36

Varga R, Török L, Szabó A, Kovács F, Keresztes M, Varga G, Kaszaki J, Boros M: Effects of colloid solutions on ischemia-reperfusion-induced periosteal microcirculatory and inflammatory reactions: comparison of dextran, gelatin, and hydroxyethyl starch. *Crit Care Med*. 2008; 36(10): 2828-2837

Vass Z, Bari F, Barzó P, Czigner J, Bodosi M.: Lack of short-term autoregulation in the cochlear microcirculation in guinea pigs. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1993; 250(2): 101-104.

Virlos IT, Inglott FS, Williamson RC, Mathie RT: Differential expression of pulmonary nitric oxide synthase isoforms after intestinal ischemia-reperfusion. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(49):31-36

Vollmar B, Lang G, Menger MD, Messmer K. Hypertonic hydroxyethyl starch restores hepatic microvascular perfusion in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1994;266:H1927-H1934

von Dobschuetz E, Biberthaler P, Mussack T, Langer S, Hoffmann T. Noninvasive in vivo assessment of the pancreatic microcirculation: orthogonal polarization spectral imaging. *Pancreas* 2003; 26:139-143

von Dobschuetz E, Hoffmann T. and Messmer K: Inhibition of neutrophil proteinases by recombinant serpin lex032 reduces capillary no-reflow in ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis. *JPET*, 290: 782-788, 1999

von Dobschuetz E, Pahernik S, Hoffmann T, Kiefmann R, Heckel K, Messmer K, Mueller-Hoecker J, Dellian M: Dynamic intravital fluorescence microscopy--a novel method for the assessment of microvascular permeability in acute pancreatitis. *Microvasc Res*. 2004; 67(1): 55-63

Walsh P, Moustafa M. Retention of urethrovesical foreign bodies: case report and literature review. *J Emerg Med* 2000;19(3):241-3

Ward KL, Hilton P. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:324-331

Welbourn CR, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg*. 1991; 78(6): 651-5

Welp T, Bauer O, Diedrich K. Use of fibrin glue in vesico-vaginal fistulas after gynecologic treatment *Zentralbl Gynakol*. 1996;118:430-2

Whiteside JL, Walters MD. Anatomy of the obturator region: relations to a trans-obturator sling. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004;15:223-226

Williamson RC. The continuing conundrum of testicular torsion. *Br J Surg.* 1985; 72: 509.

Wolfárd A, Császár J, Gera L, Petri A, Simonka JA, Balogh A, Boros M. Endothelin-a receptor antagonist treatment improves the periosteal microcirculation after hindlimb ischemia and reperfusion in the rat. *Microcirculation.* 2002 Dec;9(6):471-6.

Wolfárd A, Szalay L, Kaszaki J, Sahin-Tóth G, Vangel R, Balogh A, Boros M. Dynamic in vivo observation of villus microcirculation during small bowel autotransplantation: effects of endothelin-A receptor inhibition. *Transplantation.* 2002 May 15;73(9):1511-3.

Woo HH, Rosario DJ, Chapple CR. The treatment of vesicovaginal fistulae. *Eur Urol.* 1996;29:1–9

Workman SJ, Kogan BA. Old and new aspects of testicular torsion. *Semin Urol.* 1988; 6: 146.

Yachia D. A new one-stage pedicled scrotal skin graft urethroplasty. *J Urol* 1986; 136:589-92

Yachia D. Pedicled scrotal skin advancement for one-stage anterior urethra reconstruction in circumcised patients. *J Urol* 1988;139:1007-9,

Yachia D. Penile Injuries. Chapt. 16, pp.130-139. *Text Atlas of Penile Surgery.* Informa. London. UK. 2007,

Yamada BS, Govier FE, Stefanovic KB, Kobashi KC. Vesicovaginal fistula and mesh erosion after Perigee (transobturator polypropylene mesh anterior repair). *Urology* 2006; 68: 1121.e5-1121.e7

Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y. et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332: 411, 1988

Young JD, Cameron EM. Dynamics of skin blood flow in human sepsis. *Intensive Care Med* 1995;21:668-674.

Young WFJr, Dey RD, Echt R: Comparisons of prostaglandin vasoactive effects and interactions in the in vivo microcirculation of the rat urinary bladder. *Microvasc Res* 17:1-11, 1979.

Yu L, Gengaro PE, Niederberger M, Burke TJ, Schrier RW. Nitric oxide: a mediator in rat tubular hypoxia/reoxygenation injury. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 1691-5

Zeintl H., Tompkins WR., Messmer K., Intaglietta M.: Static and dynamic microcirculatory video images analysis applied to clinical investigations. *Prog Appl Microcirc* 1986; 11: 1-10.

Zeintl, H., Sack, FU., Intaglietta, M., Messmer M: Computer assisted leukocyte adhesion measurement in intravital microscopy. *Int J Microcirc Clin Exp* 1989; 8: 293-302.

Zhao Y, Levin SS, Wein AJ, et al.: Correlation of ischemia/reperfusion or partial outlet obstruction-induced spectrin proteolysis by calpain with contractile dysfunction in rabbit bladder. *Urology*, 49: 293-300, 1997

Zimmerman BJ and Granger DN: Reperfusion injury. *Surg Clin North Am*, 72: 65-83, 1992.

Zimmern P, Heather J. Litman, Charles W. Nager, Gary E. Lemack, Holly E. Richter, Larry Sirls, Stephen R. Kraus, Gary Sutkin, Elizabeth R. Mueller. Effect of Aging on Storage and Voiding Function in Women with Stress Predominant Urinary Incontinence. *The Journal of Urology* 192:2, 464-468, 2014

Zini A, Abitbol J, Girardi SK, Schulsinger D, Goldstein M, Schlegel PN.

Zysk SP, Gebhard H, Plitz W, Buchhorn GH, Sprecher CM, Jansson V, Messmer K, Veihelmann A: Influence of orthopedic particulate biomaterials on inflammation and synovial microcirculation in the murine knee joint. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2004; 71(1): 108-115.

A TÉZISEK ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Bajory Z, Hutter J, Krombach F, Messmer K. New method: the intravital videomicroscopic characteristics of the microcirculation of the urinary bladder in rats. Urological Research 30: 148-52, 2002.
2. Bajory Z, Szabó A, Pajor L, Boros M, Hutter J, Krombach F, Messmer K. Intravitalis mikroszkópia, új módszer a húgyhólyag mikrocirkulációjának vizsgálatára patkányban. Magyar Urológia 3: 158-164, 2004.
3. Deák G, Bajory Z, Király I, Szabó A, Varga R, Pajor L, Boros M. A testis mikrokeringés vizsgálata fluoreszcens intravitalis mikroszkóppal és ortogonális polarizációs spektrális képalkotással kísérletes here torzió alatt. Magyar Urológia 1: 18-21, 2008.
4. Bajory Z., Hutter J., Krombach F., Messmer K. Microcirculation of the urinary bladder in a rat model of ischemia-reperfusion-induced cystitis. Urology 60: 1136-40, 2002.
5. Bajory Z., Hutter J., Krombach F., Messmer K. Microcirculatory changes in ischemia-reperfusion-induced cystitis in rats. Eur Surg Res 34(suppl 1): pp53, 2002
6. Bajory Z, Hutter J, Krombach F, Messmer K. The role of endothelin-1 in ischemia-reperfusion-induced acute inflammation of the urinary bladder in rats. Journal of Urology 168: 1222-5, 2002.
7. Bajory Z, Szabó A, Varga R, Pakaski M, Pajor L, Boros M. The role of endothelin-1 in the pathomechanism of torsion-induced microcirculatory injury and aspermatogenesis in the rat. British Journal of Urology 94(suppl.2): MP-17.22, 2004

8. Bajory Z. A nitrogén-monoxid szerepe állatmodellen végzett hólyag iszkémia-reperfúzióban.
Magyar Urológia 2: 97-101, 2006.
9. Bajory Z, Szabo A, Kiraly I, Pajor L, Messmer K. Involvement of nitric oxide in microcirculatory reactions after ischemia-reperfusion of the rat urinary bladder.
Eur Surg Res 42(1): 28-34, 2009.
10. Bajory Z, Szabó A, Pajor L, Boros M. A bélhólyag ruptura mikrokeringési okának modellezése állatkísérletben.
Magyar Urológia 4: 385-91, 1999.
11. Bajory Z, Szabo A, Pajor L, Tiszlavicz L, Boros M. Intravital microscopic assessment of pressure induced microcirculatory changes after enterocystoplasty in rats.
Journal of Urology 165: 1279-82, 2001.
12. Bajory Z, Szabó A, Pajor L, Boros M. Intravital microscopic examinations of the microcirculatory consequences of enterocystoplasty in the rat.
The Journal of Physiology-London 526: 150P, 2000
13. Bajory Z., Szabó A., Pajor L., Boros M. Pressure-flow relationship after enterocystoplasty in rats. An intravital microscopy study.
Shock 12: 200, 1999
14. Deák G, Bajory Z, Pajor L. A TVT és TOT inkontinencia-gátló szalagműtét összehasonlítása a szövődmények és az eredmények szempontjából.
Magyar Urológia 2: 87-91, 2006.
15. Bajory Z, Deák G, Király I, Meszlényi I, Pajor L. Elsősorban a szalag minősége felelős a késői szövődményekért TOT-műtétekben.
Magyar Urológia 3: 138-142, 2008.
16. Majoros A, Pytel Á, Bajory Z. A vizeletinkontinencia.
A Magyar Urológia irányelvei, Szeged: 36-57, 2010.
17. Fekete Z, Bajory Z, Király I, Pajor L. TOT-szalag perforáció miatt képződött hólyaghüvely sipoly zárása Lehoczky-lebenyplasztikával.
Magyar Urológia 3:143-146, 2008.
18. Bajory Z, Fekete Z, Király I, Szalay I, Pajor L. Consecutive vesicovaginal fistula for transobturator sling perforations and successful repairs with skin flap.
Neurourol Urodyn 30(8):1530-2, 2011.
19. Bajory Z, Szabó A, Deák G, Varga R, Pajor L. Orthogonal polarization spectral imaging: a novel tool for examination of microcirculatory changes in the testis.

- J Androl 33(3):499-504, 2012
20. Rosecker Á, Pajor L, Bajory Z. A vazelin pénisz incidenciája és morbiditása
Magyar Urológia 2: 58-63, 2012
21. Rosecker Á, Bordás N, Pajor L, Bajory Z. Hungarian “Jailhouse Rock”: Incidence and
Morbidity of Vaseline Self-Injection of the Penis.
J Sex Med 10(2):509-15, 2013.
22. Bajory Z, Mohos G, Rosecker Á, Bordás N, Pajor L. Surgical Solutions for the
Complications of the Vaseline Self-Injection of the Penis.
J Sex Med 10(4): 1170-7, 2013
23. Rosecker Á, Pajor L, Bajory Z. From body piercing to vaseline. Self-injuries of the penis.
Eur Urol Today 25(3): 26, 2013
24. Bajory Z, Varga R, Janovszky Á, Pajor L, Szabó A. Microcirculatory effects of selective
endothelin-a receptor antagonism in testicular torsion.
J Urol 2014 jul 8. pii: S0022-5347(14)03930-5. doi: 10.1016/j.juro.2014.06.086.
25. Bajory Z., Majoros A. A női vizeletinkontinencia. Inkontinencia. Diagnosztika, terápia,
rehabilitáció. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest: 183-213, 2013.
Szerk.: Katona F, Hamvas A, Klauber A.
26. Rosecker Á, Bajory Z. Vaseline injection, an inadequate method for penile augmentation.
Saarbrücken, 58 oldal, 2014., LAP LAMBERT Academic Publishing
Szerk: Rosecker Á, Bajory Z.