

**A VESICOURETERALIS JUNCTIO
HISTOPATHOLÓGIAI VIZSGÁLATA
ÉS A SUBURETERICUS INJEKTÁLÓ
KEZELÉS HOSSZÚTÁVÚ VIZSGÁLATA
VESICOURETERALIS REFLUXBAN
- Humán és állatkísérletes vizsgálatok -**

Dr. Oberritter Zsolt
Egyetemi Doktori (PhD) értekezés

Programvezető:
Prof. Dr. Sümegi Balázs

Témavezető:
Prof. Dr. Pintér András

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
KLINIKAI KÖZPONT
GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA**

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések magyarázata	5
2. Bevezetés	
2.1. Vesicoureteralis reflux (VUR) klinikai jelentősége	7
2.2. VUR: etiológia, tünetek, diagnózis, kezelés Suburetericus teflon-injektálás (STING)	9
2.3. A c-kit pozitív sejtek szerepe az ureter motilitásában	21
2.4. A Toll like receptor 4 (TLR4) szerepe az uropatogén kórokozók eliminálásában	25
3. Célkitűzések	28
4. Beteganyag és módszer	
4.1. VUR létrehozása vietnámi csüngőhasú sertésekben A c-kit pozitív sejtek kimutatása vietnámi sertések vesicoureteralis junctio(VUJ)-jában	29
4.2. A TLR 4 kimutatása az egészséges és a VUR-os distalis ureter és a VUJ epitheliumán (humán vizsgálatok)	34
4.3. A teflon-depó kimutathatóságának, a vizeletfertőzések előfordulásának és a RN kialakulásának vizsgálata STING-kezelés hosszútávú nyomonkövetése során (humán vizsgálatok)	36

5. Eredmények

- 5.1. Vietnámi csüngőhasú sertésekben műtétilag létrehozott VUR hatása a c-kit pozitív sejtekre a VUJ-ban 38
- 5.2. TLR 4 eltérő expressziója az egészséges és VUR-os VUJ és ureter epitheliumán (humán vizsgálatok) 41
- 5.3. Teflon-depó kimutatása, a VUR recidíva előfordulása, a vizeletfertőzések megjelenése és az RN kialakulása a STING-kezelés hosszútávú nyomkövetése során (humán vizsgálatok) 44

6. Megbeszélés

- 6.1. C-kit pozitív sejtek eltérő expressziójának hatása az uretermotilitásra vietnámi csüngőhasú sertésekben műtétilag létrehozott VUR esetén 47
- 6.2. Az ureter-epithelium eltérő TLR4 expressziójának hatása a RN kialakulására VUR-ban (humán vizsgálatok) 50
- 6.3. A teflon-depó kimutathatóságának vagy eltűnésének hatása a VUR recidíva előfordulására, a vizeletfertőzésekre és az RN progressziójára STING-kezelés hosszútávú nyomkövetése során 53

7. A témában elért új és újszerű megállapítások 56

8. További célkitűzések 58

9. Irodalom	59
10. Közlemények jegyzéke	67
11. Köszönetnyilvánítás	70

1. Rövidítések magyarázata

DMSA	-	Dimercapto-succinyl acid
ICC	-	Interstitialis Cajal sejt
LPS	-	Lipopolysacharid
MCU	-	Mictios cysto-urethrographia
IRC	-	Indirect Radionuclid (Izotóp) Cystographia
UH	-	Ultrahang
PN	-	Pyelonephritis
RN	-	Reflux nephropathia
STING	-	Suburetericus teflon-injektálás
HIT	-	Hydrodistensios Implantációs Technika
TLR	-	Toll-like receptor
TLR4		Toll-like receptor 4. típusa
VUR	-	vesicoureteralis reflux
VUJ	-	vesicoureteralis junctio
CD	-	cluster of differentiation
PAMP	-	kórokozó specifikus molekuláris mintázat (Pathogen-Associated Molecular Pattern)
BLP	-	bakteriális lipoprotein

PGN	-	peptidoglikán
LTA	-	lipoteicholsav
CD117	-	cluster of differentiation 117
LY96 vagy MD-2	-	Lymphocya antigén 96
TNF	-	Tumor necrosis faktor
CIC	-	Clean Intermittent Catheterization Tiszta intermittáló önkatéterezés

2. Bevezetés

2.1. Vesicoureteralis reflux (VUR) klinikai jelentősége

Csecsemő- és gyermekkorban a húgyúti fertőzések, pyelonephritis (PN) háttérben gyakran mutatható ki a húgyhólyagból az ureterekbe és vesékbe történő vizelet-visszáramlás, VUR. A fel nem fedezett vagy kezeletlen VUR hosszú távon veseelégtelenséghez vezethet. A klinikai megfigyelések azt igazolják, hogy a VUR kórlefolyása eltérő lehet különböző életkorokban. Csecsemő- és korai gyermekkorban gyakran tapasztalható, hogy a reflux spontán, kezelés nélkül megszűnik, maturálódik, ugyanakkor előfordul az is, hogy a VUR időbeni felismerése és megfelelő kezelése ellenére a vesék további károsodása nem állítható meg. A különböző kórlefolyást befolyásoló tényezőkre a témával foglalkozó hisztológiai és molekuláris genetikai kutatások sem tudtak magyarázatot adni (1).

A VUR következményeként gyakran jelentkezik PN, mivel a húgyhólyagból a vesékbe történő vizelet-visszáramlás baktériumokat juttat a felső húgyutakba. A PN a vese parenchymájának károsodását, hegesedését idézheti elő, amelynek következménye a vesefunkció romlása. A VUR kezelési stratégiáját döntően meghatározhatja a kórlefolyást és hosszútávú sikeres kezelést befolyásoló tényezők felderítése. Ezek ismeretében a hatékony kezelési módszerek könnyebben alkalmazhatók és ezáltal nagyobb eséllyel előzhető meg a VUR hatására kialakuló veseelégtelenség, a dialysis-kezelés, vagy a vesetranszplantáció.

Az ureter motilitásának szerepe a VUR kialakulásában nem tisztázott. Nem ismert, hogy a VUR esetében károsodott ureter-motilitás elsődleges vagy

másodlagos elváltozás-e, azaz a motilitási zavar vezet-e a VUR kialakulásához, vagy a VUR következménye a kóros motilitás.

Kezeletlen, vagy fel nem ismert VUR esetében az érintett vese súlyosan károsodhat, megjelenhet a reflux nephropathia (RN). Az RN progressziója hypertóniához, vagy kétoldali veseérintettség esetében prae-uraemiához, uraemiához vezethet.

A RN kialakulását meghatározó tényezők pontosan nem ismertek. Előfordulhat, hogy az érintett vese károsodása a hosszan perzisztáló VUR következménye, és az is, hogy RN egyáltalán nem alakul ki. Az esetek egy részében a RN gyors progressziót mutat, és akár már fiatal életkorban, rövid ideig fennálló VUR következményeként is súlyos vesekárosodás alakulhat ki. A RN kialakulásában a VUR súlyosságának meghatározó szerepe van, de kétséges, hogy a VUR-e az egyetlen tényező, ami befolyásolja a RN megjelenését és a progresszióját. Az elmúlt években az érdeklődés középpontjába kerültek olyan immunológiai folyamatok, melyek genetikailag determinálhatják, és egyéneenként eltérővé tehetik a kórokozókra adott gyulladásos válasz intenzitását, ezáltal a veseparenchyma-károsodás mértékét és progresszióját (2).

2.2. VUR: etiológia, tünetek, diagnózis, kezelés

Suburetericus teflon-injektálás (STING)

VUR etiológiája

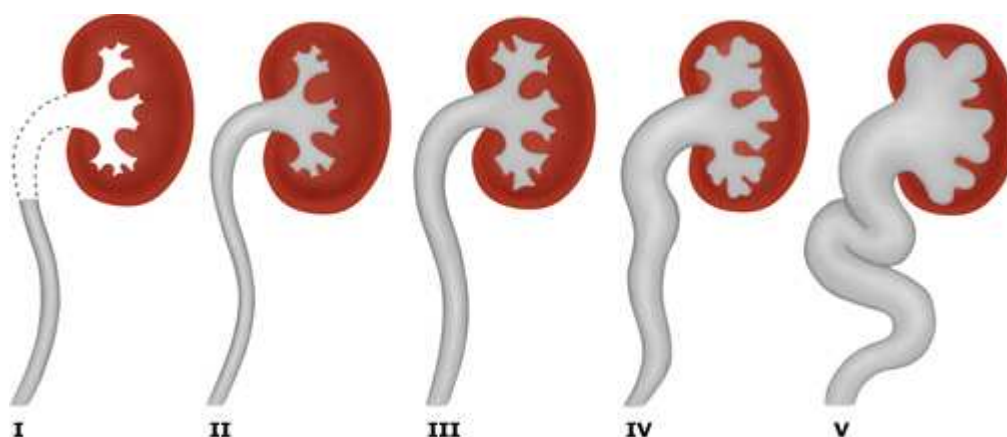
A VUR, azaz a hólyagból az ureterekbe és a vesékbe történő vizelet-visszáramlás az egyik leggyakoribb gyermekurologiai kórkép. Előfordulása gyermekkorban 0,4-1,8%. Vizeletfertőzés, és/vagy PN háttérében 30-50%-ban kerül felfedezésre (3). A VUR genetikai háttérének vizsgálata alapján kimutathatóak örökletes faktorok. Ezt bizonyítja számos kutatási eredmény, amely ikrek esetében egyértelműen igazolta a VUR magasabb előfordulási arányát. Eddigi kutatások nem igazoltak egyetlen locus-hoz kötött öröklési menetet sem, így a betegséget poligénes eredetűnek tartják (4).

A VUR súlyosság szerinti beosztása (grading) a felső húgyutakba történő vizelet-visszáramlás mértéke, valamint a következményes veseüregrendszeri és ureter-tágulat alapján történik (5). Első fokozatú VUR esetén a vizelet a húgyhólyagból csak az ureterbe jut fel, a vese üregrendszerét nem éri el. A II. fokozatú VUR esetén a hólyagból az ureterbe visszaáramló vizelet eléri a vese üregrendszerét, de ureter- vagy veseüregrendszeri tágulat nincs. A III-V. fokozatú (súlyos) VUR esetén különböző mértékű veseüregrendszeri és ureter-tágulat is megjelenik (1. ábra).

A kórismézés, kezelés és kórjóslat szempontjából igen fontos a primer (elsődleges) és secunder (másodlagos) VUR egymástól való elkülönítése.

Primer elsődleges VUR esetén a betegség háttérében pontos oki tényezőt kimutatni nem lehet. Ebben az esetben VUR kialakulását nagy valószínűséggel a vesicoureteralis junctio (VUJ) elégtelen szelepmechanizmusa okozza. A primer VUR a VUJ veleszületett funkcionális és/vagy anatómiai rendellenességének a következménye. Az uretert érintő funkcionális zavar kialakulásában fontos szerepe lehet veleszületett, sejtszintű károsodásnak is.

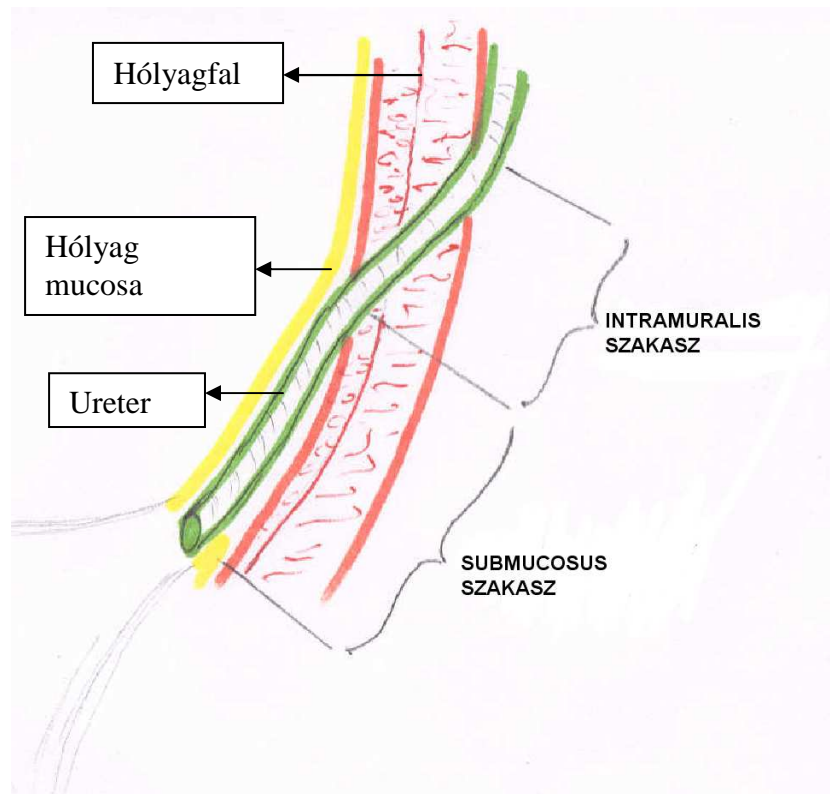
Secunder (másodlagos) a VUR, amikor a betegség háttérében kimutatható kiváltó ok. Ez lehet anatómiai eltérés (paraureteralis diverticulum, kettős vese, ectopias vese, ectopias ureter, dystopias vagy keresztezett dystopias vese, hólyagnyaki obstrukció, hátsó urethra-billentyű stb.), lehet a húgyhólyag beidegzési zavara következtében kialakuló magas intravesicalis nyomás.



1. ábra

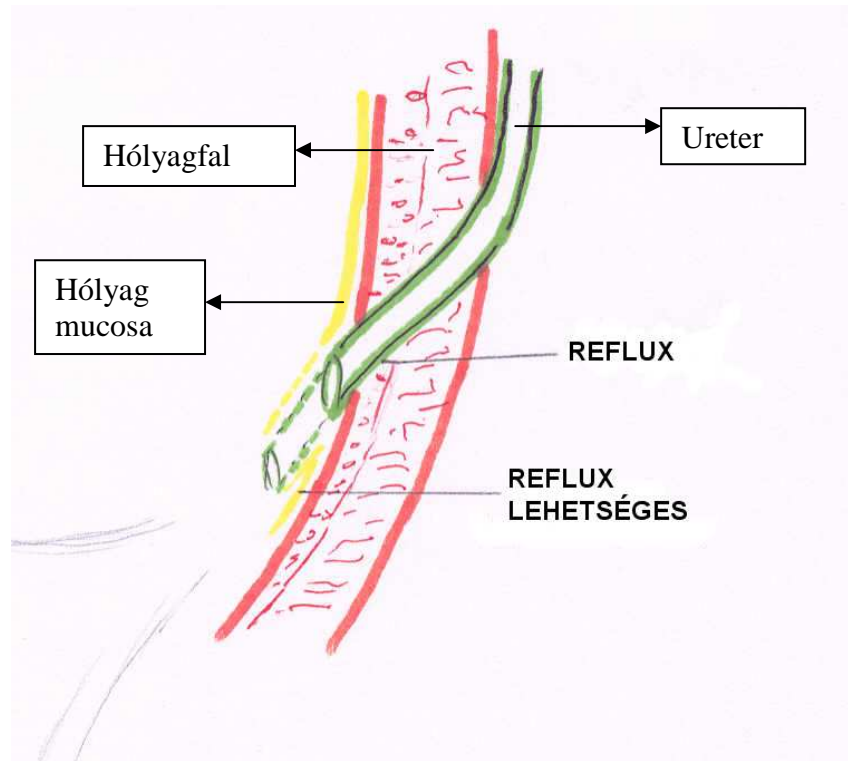
A VUR súlyossági beosztása. III-V. fokozatú VUR esetében a vesekárosodás mellett veseüregrendszeri és ureter-tágulat is megjelenik

A VUJ anatómiai felépítésének, funkciójának fontos szerepe van a VUR megelőzésében. Biztosítja a vizelet egyirányú áramlását az ureterből a húgyhólyagba, valamint megakadályozza a vizelet retrograd áramlását a hólyag telődésekor és vizeletürítés közben a hólyagból a supravesicalis húgyutakba. A VUJ képezi az átmenetet az alacsony nyomású felső húgyúti rendszer és az intermittálóan magas nyomású alsó húgyúti rendszer között. A VUJ szelepmechanizmusa passzív és aktív tényezőkből tevődik össze (6).



2. ábra
A VUJ szelepmechanizmusa. Normális antireflux mechanizmus

A *passzív antireflux mechanizmus* szempontjából fontos az ureter intramuralis (húgyhólyag falában futó), valamint a submucosusan elhelyezkedő szakaszának hossza és az ureter-szájadék megfelelő helyen (trigonum) történő benyílása. A húgyhólyag telődése során a fokozatosan emelkedő intravesicalis nyomás áttevődik az ureter submucosusan futó szakaszára, komprimálja azt, és ezzel létrehozza a passzív szelepmechanizmust (2. ábra). Amennyiben az ureter intramuralis és submucosus szakaszának hossza nem megfelelő, az antireflux mechanizmus elégtelen lehet és kialakulhat a VUR (3. ábra).



3. ábra

Kóros antireflux mechanizmus. Az ureter submucosus szakaszának hossza nem megfelelő, mely következtében lehetséges a VUR kialakulása

Az *aktív antireflux mechanizmus* kialakulásához elengedhetetlenül szükséges a trigonum és a húgyhólyag funkcionális integritása (7). Az ureter simaizomzatának természetes tónusa felelős az ureter intramuralis szakasz záródásáért, amely csak az ureter-perisztaltika alkalmával nyílik fel. Az ureter anatómiai szerkezetének vizsgálatokor feltételezték, hogy az ureter hosszanti izomrostjainak egy része összeköttetésben van a húgyhólyag és a trigonum izomrostjaival, biztosítva az ureter megfelelő ferde lefutását a hólyagfalban. Ez az izomzat az ún. Bell-izom. Tanagho és munkatársai bizonyították, hogy az ureter longitudinális izomrostjai belépve a trigonum felületes rétegébe tovább futnak férfiakban egészen a veromontanumig, nőkben pedig az urethra dorsalis felszínéig (8). A trigonum területén az izomrostok legyezőszerűen futnak a trigonum

középvonaláig, ahol összefonódnak az ellenoldali rostokkal. Az ureter középső izomrétege nem folytatódik a szájadék szintjén túl. A vizsgálatok egyértelműen bizonyították a VUJ-trigonum anatómiai és funkcionális egységét és együttes szerepét a VUR megelőzésében. Az anatómiai felépítésen túl élettani vizsgálatok is alátámasztják a VUJ és a trigonum funkcionális integritását. Tanagho és munkatársai kutyákon egyoldali lumbalis III-V-ös sympathectomiát végeztek, mely következtében minden esetben ugyanazon az oldalon egyoldali VUR jelent meg (8). További vizsgálatok bizonyították, hogy minden olyan hatás (elektrostimuláció, epinefrin injekció), amely a trigonum tónusát fokozza az ureter-szájadék funkcionális obstrukcióját idézi elő (9). Közvetlen az ureter-szájadék alatt, harántul végzett sebészi bemetszés, mely megszünteti a VUJ-trigonum integritását, VUR-t idéz elő (9, 10). A seb gyógyulását követően a VUR spontán megszűnik.

A fent részletezett anatómiai és élettani vizsgálatok alapján a VUJ feltételezett működése a következő: az ureter állandó tónusa passzívan zárja az ureter intramuralis szakaszát, biztosítja a vizelet bólusokban (3-4 percenként) történő egyirányú áramlását a hólyag felé. A hólyag telődése közben az ureter intramuralis és submucosus szakaszának megtöretése fokozódik, amely szelepszerűen zárja az uretert. A hólyag telődése során a trigonum izomtónusa nő, a feszülés az ureter-orificium helyzetét rögzíti. A fenti mechanizmus alapján az ureter intramuralis szakasza megnyúlik, aminek szintén fontos szerepe van a vizelet visszafolyásának megelőzésében. A trigonum feszülése miatt az ureter-szájadék vizeletürítés közben is változatlan helyzetben marad, így biztosítva az ureter szükséges submucosus és intramuralis hosszát. Az intravesicalis ureter hossza - amely a submucosus és intramuralis ureter-szakasz együttes hosszából tevődik össze - az életkorral fokozatosan növekszik. Valószínűleg ennek a következménye lehet a VUR maturálódása, illetve spontán megszűnése. Újszülöttkorban az intravesicalis ureter hossza átlagosan 0,5 cm, míg felnőttkorban 1,3 cm. A végső hosszát a kb. 12 éves gyermekben éri el. A trigonum arányának megváltozása meghatározó lehet a reflux kialakulásában. Az ureter-orificium

fokozatosan lateralizálódik, a hólyagnyaktól távolodva csökkenti az ureter intravesicalis hosszát. Mackie és Stephens összefüggést igazolt az ureter-orificium helyzeti eltérése, lateralizáltsága és a renalis dysplasia, hypoplasia foka között. Vizsgálataik alapján feltételezhető, hogy a metanephricus fejlődés során az ureter-„bimbó” ectopias eredete az elsődleges embriológiai malformáció, mely hibás renalis differenciálódást, abnormális helyzetű ureter-szájadékot eredményezhet (9). A VUR kialakulásának fejlődéstani magyarázatai között létezik olyan is, amely a betegséget elsődlegesen a trigonum fejlődési hibájának tartja (8,11).

A VUJ mikroszkopikus anatómiáját vizsgáló újabb kutatási eredmények részben ellentmondóak abban a tekintetben, hogy van-e valódi muscularis összeköttetés az ureter és a trigonum izomzata között. A szöveti szerkezet vizsgálatára alkalmazott hagyományos festési eljárások nem adtak lehetőséget a különböző izomelemek eredetének tisztázására. Immunhisztokémiai módszerekkel, kolinészteráz-festéssel azonban újabb, eddig nem ismert ultrastrukturális összefüggéseket igazoltak (12). Ezek alapján az VUJ olyan vegyes struktúra, melyet az ureter és a hólyag izomzata közösen alkot. Az újabb kutatási eredmények alapján nincs közvetlen izomeredetű kapcsolat a hólyag és az ureter izomzata között. Az uretert egy periureteralis kötőszöveti réteg veszi körül, amely lehetővé teszi, hogy az ureter viszonylagosan szabadon mozogjon a transmuralis csatornában. Az ureter e szakaszának izomzata nagyrészt hosszanti orientáltságú, mely izomzatnak nincs jelentős szerepe a perisztaltikus mozgásban, azonban fontos szerepet játszhat az ureter intramuralis hosszának növelésében és csökkentésében. *Lehetséges, hogy az aktív antireflux mechanizmusban az ureter perisztaltikájának, motilitásának van döntő szerepe.* A perisztaltikus hullámot követően az ureter intramuralis szakaszának összehúzódása és megrövidülése során az ureter megvastagodó fala zárja le az ureter lumenét, ezáltal megakadályozza a vizelet ellenirányú áramlását (13). Valószínűleg ez a mechanizmus teszi lehetővé a vizeletáramlást az alacsonyabb nyomású ureterből a magasabb nyomású hólyag felé. Az ureter fent részletezett funkcionális anatómiája, a belső izomrostok hálózata és aszimmetrikus submucosus lefutása,

valamint a perisztaltikus mozgásért felelős sejtes elemek együttesen hozzák létre az ureter antireflux funkcióját. A hólyag detrusor izomzatának valószínűleg nincs döntő szerepe az aktív antireflux mechanizmus létrehozásában, mivel az ureter és a hólyag izomzata között nincs közvetlen kapcsolat. A detrusor izomzat által képzett izomcső megfelelő csatornát biztosít az ureter szabad „teleszkópszerű” mozgásához (8, 12, 13).

Endoszkópos vizsgálatokon alapszik az a megfigyelés, amely a VUJ szelepszerű működéséhez fontosnak tartja az ureter submucosus hosszának és az ureter szélességének megfelelő arányát. Paquin vizsgálatai szerint azon gyermekekben, akikben nem volt kimutatható VUR, a submucosus ureterhossz és -szélesség aránya 5:1 volt, míg a VUR-os gyermekekben ugyanez az arány csak 1,4:1-nek bizonyult (14). Szintén endoszkópos megfigyelés alapján az ureter-orificium morfológiája összefüggést mutat a VUR előfordulásával (13). Az ureter szájadék normális konfigurációja „vulkán”-szerű. Az ettől eltérő „lópatkó”-, „stadion”-, „golflyuk”-szerű ureterszájadék esetében gyakoribb a VUR. A „stadion” konfiguráció esetében 83%, a „golflyuk” konfiguráció esetében akár 100% is lehet a VUR előfordulása (14).

Az ureter motilitása, koordinált perisztaltikus mozgása fontos része a VUJ aktív antireflux működésének. Az ureter motilitását szabályozó sejtek, idegelemek vizsgálata az utóbbi években a VUR kutatás középpontjába került (28, 29). Különösen fontosnak tűnik az *Interstitialis Cajal sejtek (ICC)*, az ún. pacemaker-sejtek ureter-motilitásra gyakorolt szerepe.

VUR-os gyermekekben végzett uretero-manometriás (ureter-nyomásmérés) vizsgálatok azt mutatták, hogy II-III. fokozatú VUR esetén az ureterben az alapnyomás és a maximális nyomás csökkent, a perisztaltikus hullám által előidézett nyomásváltozás amplitúdója alacsonyabb (15). Ötödik fokozatú VUR esetében nem észlelhetőek nyomásváltozások. Ugyanezen betegeknél a szövettani vizsgálatok a VUJ-ban az ICC számának csökkenését mutatták, amit jelentős

interstitialis fibrosis, és az izomelemek atrophiaja kísért. Ez korrelációt mutatott a VUR súlyosságával (15).

VUR tünetei

Megkülönböztetünk specifikus és nem specifikus tüneteket. A nem specifikus tünetek a láz, a gyengeség, az anorexia, a hányinger, a hányás és a növekedés elmaradása. A specifikus tünetek közé sorolhatóak a visszatérő húgyúti fertőzések, a PN, a dysuria, a lágyéktáji fájdalom és az éjszakai bevizelés.

VUR diagnózisa

A vizeletvizsgálat mindenki számára könnyen elérhető és elvégezhető. A visszatérő pyuria, a bakteriuria hátterében állhat VUR. UH vizsgálattal kimutatható a veseüregrendszer és/vagy az ureter tágulata. Telt és üres hólyag mellett végzett UH vizsgálat utalhat VUR-ra: telt hólyag melletti ureter- és/vagy veseüregrendszeri tágulat a hólyag kiürülését követően megszűnik. A VUR kimutatására a legelfogadottabb módszer a mictios cysto-urethrographia (MCU), mely során kontrasztanyagot juttatunk a húgyhólyagba. Ennek feljutását az ureterbe és a vesébe röntgenfelvétel segítségével igazoljuk. MCU-val a VUR súlyossági fokozata is meghatározható. A VUR igazolható Indirect Radionuclid (Izotóp) Cystographiával (IRC) is. A vizsgálat során izotóppal jelölt kontrasztanyagot juttatnak a hólyagba. VUR esetén a jelölt kontrasztanyag a vese vetületében detektálható. A vizsgálat az MCU-nál alacsonyabb sugárterhelést jelent, viszont a VUR súlyossága (fokozata) nem határozható meg.

A VUR kivizsgálásában elengedhetetlen a statikus dimercapto-succinyl acid izotóppal végzett vizsgálat (DMSA). Ezzel kimutatható a vesehegesedés, a parenchyma-károsodás mértéke, valamint a vesék működésének százalékos megoszlása. Az ismételt DMSA vizsgálatok alapján megállapítható a VUR esetleges progressiója is.

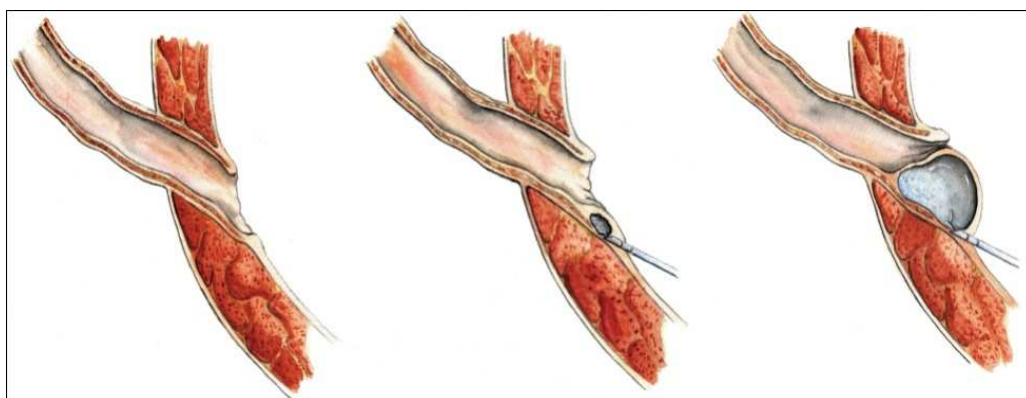
VUR kezelése

A VUR kezelésének elsődleges célja a vesét érintő fertőzések, a PN kialakulásának megakadályozása. Az ismétlődő felső húgyúti infekciók a vese károsodását, veseparenchyma-hegek kialakulását, RN-t eredményezhetnek. VUR esetében a betegség súlyosságától, az életkortól és a vesék állapotától függően több kezelési lehetőség közül választhatunk. Amennyiben újszülöttkorban súlyos, magas fokozatú (gr. IV-V.) reflux észlelhető, a vesék átmeneti tehermentesítésére lehet szükség, műtéti kezeléssel (16). Ebben az esetben vesicocutaneostoma kialakítása történik. A VUR megszüntetésével az ureter és a veseüregrendszeri tágulat mértéke, a vizeletfertőzések gyakorisága és súlyossága csökkenhet vagy megszűnhet. Súlyos VUR esetében a tehermentesítés időtartama általában 6-12 hónap. A tágulat megszűnését követően a stoma zárható, és a VUR perzisztálása esetén a stoma zárásával egyidőben az ureter/ureterek neoimplantatioja (újrabeültetése) történik a hólyagba. A VUR kezelése konzervatív módszerrel is lehetséges, mely tartós alacsony dózisú, antibiotikus kezeléssel, ún. chemoprofilaxisból áll. A konzervatív kezelési módszert általában fiatalabb életkorban, alacsonyabb fokozatú VUR (I-III.), jó állapotú, RN-t nem mutató vesék esetekben alkalmazzuk (17). A profilaxis szoros nephrológiai kontroll mellett általában egy évig javasolt, ezt követően ismételt MCU vagy IRC vizsgálat történik a VUR súlyosságának, vagy megszűnésének kimutatására. Ez alapján döntünk a további kezelési lehetőségekről. Amennyiben a konzervatív kezelés hatására a VUR megszűnése, maturációja nem következett be, vagy adekvát konzervatív kezelés ellenére áttörő infekciók vannak, PN alakul ki, sebészi kezelés választható. Ennek kezelési lehetőségei közül elsőként a minimálisan invazív *endoszkópos suburetericus injektáló kezelés (STING)* választandó, melyet a sikertelen konzervatív kezelést követően a nyílt műtéti kezelés alternatívájaként alkalmazzuk (18). Előnye, hogy ambuláns kezelési lehetőség, a gyermeknek fájdalmat, megterhelést nem jelent, sikertelenség esetén ismétlődő, szükség esetén később antireflux műtét végezhető. Az injektáló kezelésre nem reagáló vagy súlyos fokozatú (IV-V. fokozat), RN-val járó esetekben végezhető nyílt műtéti

kezelés, melynek során az uretert új, megfelelő hosszúságú submucosus csatorna kialakításával újból beültetjük a hólyagba (ureter neoimplantáció) (19).

STING

A *STING-et*, mint minimálisan invazív kezelési módszert Puri és O'Donnell fejlesztette ki 1984-ben (20). Ez a szemikonzervatív kezelési eljárás világszerte elterjedtté vált. Injektáló anyagként elsőként teflont alkalmaztak, majd több más injektálható anyag is bevezetésre került, mint pl. a Macroplast vagy a Deflux (21-24). A beavatkozás során általános érzéstelenítésben, urethro-cystoscopya történik. A cystoscopy segítségével látótérbe hozható(k) a refluáló ureter-szájadék(ok). A műszer munkacsatornáján keresztül vékony fém vagy műanyag csővel összekötött tű vezethető a hólyagba. A tű beszúrása az ureter-orificium bázisán submucosusan történik, majd a tűhöz csatlakoztatott vékony csövön keresztül 0,2-0,6 ml injektáló anyag (teflon, Macroplast, Deflux) kerül befecskendezése a nyálkahártya alá. Az injektált anyag gömbszerűen előboltosul depót képez a nyálkahártya alatt, ami az ureter-szájadékot megemeli, szűkíti, növeli az intravesicalis ureter hosszát, és megakadályozza a vizelet visszaáramlását a hólyagból a felső húgyutak felé (4. ábra).



4. ábra
Suburetericus injektáló kezelés (STING). A tűt az ureter-szájadék alapján beszúrva submucosusan alakítjuk ki a depót

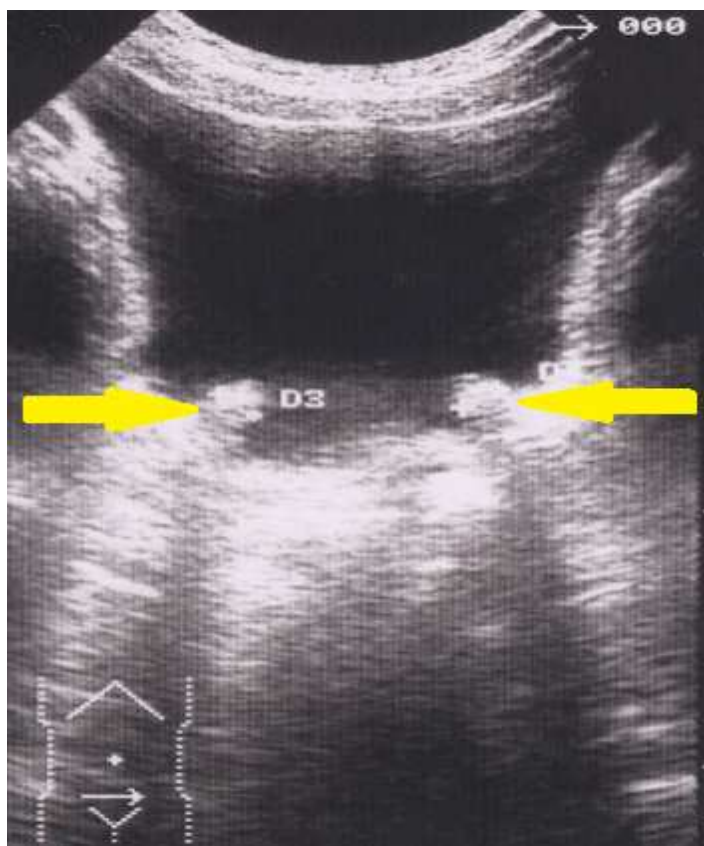
Az utóbbi időben az injektáló kezelés néhány technikai módosítását javasolták, mely hatására a kezelés eredményessége javult. Bevezetésre került a Hydrodistensio Implantációs Technika (HIT), melynek során folyadékáramlással az ureter-szájadék felnyitható, így lehetővé válik az injektálás az ureter felsőbb, intramuralis szakaszán is (25). A STING-kezelés hátránya, hogy általános érzéstelenítésben történik, előnye, hogy a gyermek számára nem megterhelő, rövid beavatkozás, amely minimális posztoperatív fájdalommal jár, és nem igényel több napos kórházi ápolást. Az eredmények alapján egyetlen injektálás hatására a VUR átlagosan 75-80%-ban, a második injektálás után 94%-ban szűnik meg (ezt befolyásolhatja az, hogy milyen fokozatú volt a reflux).

A kezelés során elsőként alkalmazott teflon (polytetrafluoroethilen) az orvostudományban már korábban is használt anyag, amit ér-graftok, implantátumok készítésére használnak. Az injektálásra alkalmazott teflon-paszta partikuláinak mérete 4-100 μ m, 90%-ban kisebb, mint 40 μ m. Az injektálás helyén óriás sejtes idegentest-reakció alakul ki, majd hisztiocita infiltráció jelentkezik, végül fibrosus encapsulatio alakul ki. Állatkísérletes és humán kutatások is kimutatták a teflon-szemcsék migrációjának lehetőségét. A migráció főként phagocytosis útján a regionális nyirokcsomókba történik, de feltételezhető távolabbi elvándorlás (pl. agy) lehetősége is (26). A kezelés során fellépő szövődmények lehetősége elenyésző, előfordulhat a hólyag perforációja, esetleg hólyagfali haematoma, vérzés kialakulása, és minimális eséllyel az érintett ureter obstrukciója (23).

A húgyhólyagban a teflon-depó UH-val is kimutatható (18, 27) (5. ábra). A korai (6-12 hó) utánvizsgálatok azt igazolták, hogy az injektálást követően a teflon-depó mérete csökkent (40-50%-kal), de nem tűnt el, az injektálás helyén 12 hónapig biztosan kimutatható. Ugyanakkor az injektált anyag (teflon) hosszútávú sorsáról nem állnak rendelkezésre vizsgálatok, nem tudjuk, hogy a depó mérete, elhelyezkedése változik-e az évek során. A kezelés sikeressége

szempontjából fontos kérdés, hogy a teflon-depó kimutathatósága vagy eltűnése befolyásolja-e a STING-kezelés hosszútávú eredményességét.

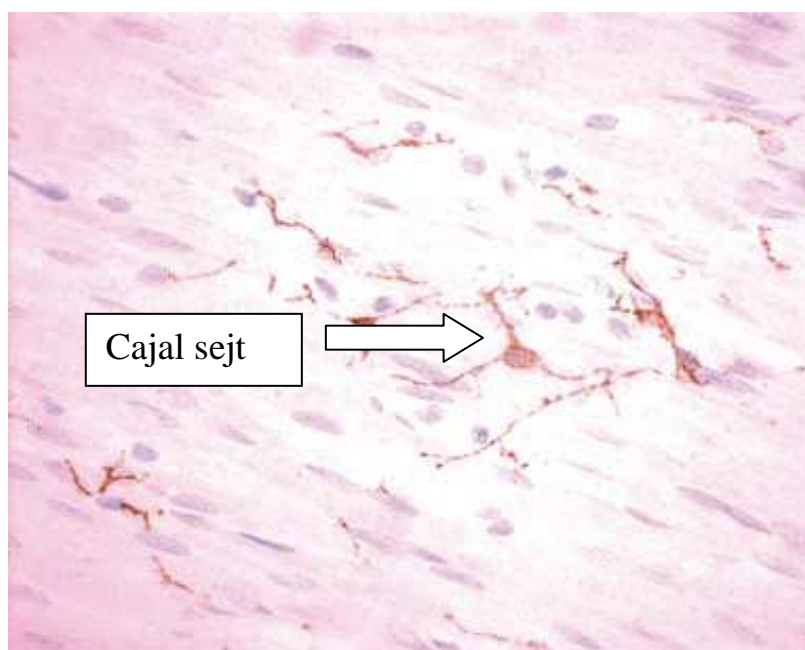
A másodlagos (vagy secunder) VUR kezelésében alapelv a kiváltó ok megszüntetése. Amennyiben az ok anatómiai rendellenesség, annak műtéti úton történő rekonstrukciója önmagában a VUR gyógyulását eredményezheti. A magas intravesicalis nyomás anticholinerg gyógyszerrel (oxibutinin) és szükség esetén tiszta intermittáló önkatéterezéssel (Clean Intermittent Catheterization - CIC) kezelhető vagy ezek elégtelensége esetén sebészi kezelés (STING, műtét) végezhető.



5. ábra
UH vizsgálattal kimutatható a „hangárnyékok” húzó teflon-depó az injektálás helyén
a húgyhólyagban

2.3. C-kit pozitív sejtek szerepe az ureter motilitásában

Azon sejteket nevezzük c-kit pozitív sejteknek, amelyek felszínén kimutatható a c-kit protoonkogén, vagy tirozin kináz receptor. A tirozin kináz enzimnek fontos szerepe van a sejtek differenciálódásában. A c-kit receptor jelölésére a CD117 (cluster of differentiation) megnevezést is használják. A c-kit pozitivitást mutató ICC-t elsőként Ramon y Cajal spanyol neurohisztológus fedezte fel és írta le 1893-ban. Az ICC a gastrointestinalis traktus teljes hosszában megtalálható. Pacemaker sejteknek is nevezik őket, mivel elektrofiziológiai vizsgálatokkal kimutathatóan lassú elektromos hullámokat keltenek és továbbítanak. Morfológiai szempontból a sejtek bipolárisak, két dendritikus nyúlvánnyal, kevés citoplazmával, ovoid sejtmaggal rendelkeznek (6. ábra).



6. ábra
Cajal sejt kevés citoplazmával és dendritikus nyúlvánnyal

Az ICC fontos szerepet játszik a gastrointestinalis traktusban lezajló neurotransmisszióban, és a bél perisztaltikus mozgásának koordinációjában. Fiziológiai vizsgálatok egyértelműen kimutatták a bél saját, motoros tevékenysége és az ICC által kiváltott lassú hullámok közötti összefüggést. A vizsgálatok alapján a bél lassú perisztaltikus tevékenysége bizonyítottan az ICC által kiváltott potenciálváltozás következménye (28). A c-kit receptor spontán mutációjában szenvedő egerekben az ICC-t a bél falban nem lehet kimutatni, melynek következményeként a spontán lassú hullámú elektromos tevékenység sem észlelhető (29). Az ICC hiánya koordinálatlan bélperisztaltikát eredményez.

Az ICC kimutatására számos immunkémiai és sejtbiológiai módszert fejlesztettek ki, melyek a sejt membránfelszínén kimutatható c-kit receptor jelölésén alapszanak. Felfedezését követően elsőként a gastrointestinalis traktus területén indultak kutatások, melyek alapján az ICC-t a bélhuzam minden szegmentjében kimutatták. A bél motilitási zavarainak hátterében, Hirschsprung betegségben, intestinalis pseudo-obstrukcióban az ICC számának csökkenését vagy hiányát észlelték. A fenti megfigyelések alapján feltételezhető, hogy az ICC hiánya fontos szerepet játszik a bél motilitási zavarainak kialakulásában (28).

Az ureter perisztaltikus mozgásának élettani háttere a mai napig tisztázatlan. In vitro kísérletek során az ureter denervációját követően az ureter autonóm pacemaker-aktivitása figyelhető meg (29).

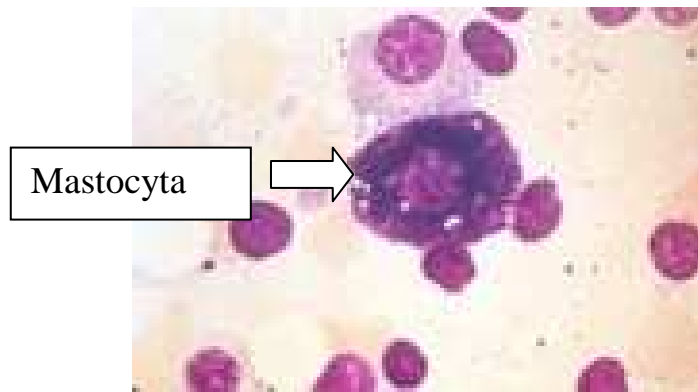
Elektrofiziológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a pacemaker-aktivitás kiindulópontja ureter esetében a vesemedence proximális területe. Pacemaker-potenciált mértek az ureter felső, középső és alsó szakaszán is (30). Úgy tűnik, hogy a pyeloureteralis perisztaltikában kétféle sejttípusnak van fontos szerepe. Az egyik az alacsony hullámú potenciál-változásokat kiváltó ICC vagy ICC-szerű sejtek, a másik a magasabb frekvenciát mutató atípusos simaizom sejtek. A magasabb frekvenciát biztosító atípusos simaizom sejtekről közvetlenül az ICC sejteken keresztül jut át az ingerület az izmokra. A két sejttípus interakciójának eredményeként a perisztaltikus hullám frekvenciája a pyeloureteralis átmenettől a

distalis ureter felé csökken (31). Az ICC-ről készült elektronmikroszkópos vizsgálatok alapján bizonyítást nyert, hogy ezek a sejtek néha több nyúlvánnyal is rendelkeznek és összeköttetést mutatnak simaizom rostokkal, idegelemekkel (32).

Az ureter a pyelon, és a pyeloureteralis átmenet whole-mount (hosszanti irányban metszett, a muscularis rétegétől megfosztott ureter-szegment) preparátumának vizsgálatakor háromdimenziós képet kaphatunk az ICC hálózatról (13). A whole-mount technika lehetőséget ad az ureter rétegeinek külön-külön történő, háromdimenziós hosszanti irányú vizsgálatára. Mind a humán, mind az állatkísérletes anyagban az ICC úgynevezett epithelo-muscularis, rendkívül változatos hálózata mutatható ki. Az idegelemek eloszlása szintén inhomogén, az axonok nagy része az ureter-mucosában végződik. A pyelon beidegzése szembetűnően erőteljesebb, mint a distalis ureteré. Az ICC száma szintén fokozatosan csökken a pyelontól a distalis ureter felé (32).

Egyes betegségek, így a non-obstruktív hydronephrosis, hydroureter háttérében az ureter motilitásának zavara az ICC hiánya vagy számának csökkenése feltételezhető. Pyeloureteralis szűkület során az ICC számának szignifikáns csökkenését észlelték, vesicoureteralis reflux esetén a VUJ-ban szintén jellegzetesen kevesebb ICC mutatható ki (33, 34).

Az uropoetikus traktus teljes hosszában kimutathatóak c-kit receptor pozitivitást mutató, de az ICC-től eltérő morfológiájú sejtek. Ezek a sejtek a histiocyták vagy hízósejtek. Ezen sejtek kerekdedek, citoplazmájukban granulumokat tartalmaznak (7. ábra).



7. ábra
Mastocyt vagy hízósejt. Kerekded sejt granulumokkal a citoplazmájában

A granulumok fehérjetermészetű anyagokat tárolnak. Az ureter és a VUJ lamina propriajában, a pyelonban és a hólyag falában is kimutathatóak (29). Elsődleges szerepük a gyulladásos és az allergiás válaszreakciók kiváltásában van. A sejtek aktiválódása során a citoplazmában lévő granulumokból aktív fehérjék szabadulnak fel. A mastocyták granulumaiban számos aktív peptid ismert, mint a histamin, a prostaglandin, a leukotriének és a citokinek. A mastocyták szerepe az ureter motilitásában nem tisztázott, azonban feltételezhető, hogy parakrin mechanizmus útján a felszabaduló anyagok hatással lehetnek az ureter simaizomzatára, így az ureter motilitására is. A mastocyták és az ICC strukturális és funkcionális kapcsolata, a motilitásra gyakorolt hatása a gastrointestinalis traktusban már bizonyított (35).

2.4. A Toll like receptor 4 (TLR4) szerepe az uropatógén kórokozó eliminálásban

Az immunrendszernek fel kell ismernie a veszélyes antigéneket és el kell azokat különíteni a saját hasznos antigén-készletétől oly módon, hogy ez utóbbiakkal szemben toleranciát épít ki és tart fenn. Az immunrendszert alapjában két nagy részre, az úgynevezett veleszületett, természetes immunitást nyújtó, valamint a szerzett, adaptív védekezést biztosító részre lehet osztani.

A TLR a természetes immunitás részeként a csírasejt által kódolt olyan molekula (jelenleg tizenhárom ismert), mely elsődleges feladata a patogén kórokozók felismerése. Ezek az úgynevezett mintázatfelismerő receptorok (pattern recognition receptor - PRR) családjába tartoznak (36, 37) és a sejtfelszínen expresszálandó molekuláris struktúrát vagy struktúrákat, az úgynevezett kórokozóhoz kapcsolódó molekuláris mintázatot (Pathogen Associated Molecular Pattern, - PAMP) ismerik fel. A fontosabb PAMP-ligandok közé tartoznak a lipopolysacharidok (LPS), a bakteriális lipoproteinek (BLP), a peptidoglikánok (PGN) és a lipoteicholsav (LTA). Az egyes TLR receptorokon keresztül más és más mikrobiális ligandok aktiválják az adott sejteket (bizonyos átfedésekkel). Az eltérő ligandok részben közös, másrészt viszont privát gének expresszióját idézik elő. A TLR szignálútjai közös transkripciófaktorok aktivációját váltják ki. Annak ellenére, hogy a különböző TLR szignálok az aktivációjuk során hasonló, vagy azonos molekulákat vonnak be a folyamatba, egymástól eltérő és az egyes TLR-re jellemző immunológiai válaszokat is ki tudnak váltani. Ma valamennyi TLR a figyelem középpontjában áll, de ez talán fokozottan érvényes a TLR4-re. A TLR4 központi jelentőségét az a tény is magyarázza, hogy az LPS receptorául szolgál. A Gram-negatív baktériumok által kiváltott sepsisek fontossága érthetővé teszi az endotoxinokra adott szervezeti reakciók vizsgálatát (37). Ebből a szempontból is jelentősek a TLR4-LPS szervezeti reakció intenzitását megszabó és befolyásoló biokémiai, illetve molekuláris biológiai történések. Ezek meghatározzák a természetes immunitás effektivitását a Gram-negatív kórokozókkal szemben. A

mintázatfelismerő receptor szerkezetét befolyásoló mutáció következtében nem jön létre az LPS általi sejtaktiváció és azok az egyedek, akikben ez fennáll, fogékonyak lesznek a gennykeltő baktériumokkal szembeni fertőzésre. *Figyelemre méltóak a TLR4 polymorphismusával (az egyedi mintázatot kódoló genetikai variáns) kapcsolatos megfigyelések, mely adatok magyarázattal szolgálnak arra, hogy egyes emberek az inhalált toxinokra miért reagálnak kisebb mértékű (pl. légúti) reakcióval, mint mások (38).* A TLR4 jelzett polymorphismusa ugyanis az LPS-re adott csökkent válaszkészséggel jár együtt, amely következtében mérsékeltebb az irritatív (pl. légúti) reakció. A csökkent citokin-termelés miatt viszont az endotoxinnal szembeni ellenálló-képesség is kisebb, amely gyakoribb és súlyosabb fertőzések forrását jelentheti (39).

A TLR4 kimutatható a pyelon, az ureter, és a húgyhólyag uroepitheliumában (40). Expresszálódik a monocyták és a histiocyták felszínén is. Feladata az uropatogén LPS bakteriális endotoxin részének a felismerése, az immunválasz beindítása és a gyulladáshoz való kiváltása. Az LPS szignál felismeréséhez és az immunkaskád elindításához egy több egységből álló komplex receptor szükséges, melynek járulékos alkotóeleme az epithelhez kötött CD14 fehérje és egy lymphocita antigén-96 vagy más néven az MD-2 elnevezésű fehérjekomponens. Ezen alkotóelemek együttes hatására indul be az immunreakció, amely a citokinek (pl. Tumor Necrosis Faktor - TNF) sejtes elemeinek az aktivációját jelenti (37). A gyulladáshoz való kiváltás eredményeként a veseparenchymában neutrophyl infiltráció, programozott sejthalál (apoptosis) kezdődik, mely hatására renális sepsis, parenchyma-laesio, veseelégtelenség alakulhat ki. Egyes mutáns egértörzsek, melyekben a TLR4 hiányzik, rezisztensek a bakteriális LPS endotoxin által kiváltott akut renális sepsisre. Exogén TLR4 hozzáadásával idézhető elő náluk urosepsis. A fentiek alapján a TLR4 polymorphismusával, a TLR4 egyedileg eltérő uroepithelialis expressziójával magyarázható a tünetmentes bakteriuria jelensége. Csökkent TLR4 expresszió esetén ugyanis a jelenlévő baktériumok ellenére sem alakul ki megfelelő immunválasz, így gyulladáshoz való kiváltás sem (41, 42).

A TLR4 szerepe a VUR-ban nem tisztázott. Klinikai megfigyeléseken alapul az a tény, miszerint VUR-os betegek egy részében a betegség hosszú időn át történő fennállása ellenére sem alakul ki RN, míg a betegek más részében a VUR rövid idő alatt progresszív vesekárosodást, RN-t eredményez. Számos esetben a VUR hatékony kezelése sem állítja meg a további vesekárosodást. Nem tudjuk, hogy a betegség ilyen eltérő lefolyását milyen tényezők befolyásolják. Feltételezhető, hogy a szervezet egyedi immunválasza, a kórokozókra adott gyulladásos reakció mértéke és a gyulladásos válasz következtében kialakuló szöveti reakció különböző mértékű vesekárosodást idézhet elő. Az uropatogén kórokozók felismerésének első vonalában szerepel a TLR4 és az általa kiváltott immunválasz. A VUR eltérő kórlefordulásának hátterében, mint az RN kialakulását befolyásoló lehetséges tényező felmerül a TLR4 egyedileg különböző expressziója, a TLR4 polymorphismusa, mely tisztázására további vizsgálatok szükségesek (43).

3. Célkitűzések

Állatkísérletek

Vietnámi csüngőhasú sertésekben nyílt, műtéti úton létrehozott VUR hatásának vizsgálata az ureter motilitásában szerepet játszó c-kit pozitív sejtekre.

Humán vizsgálatok

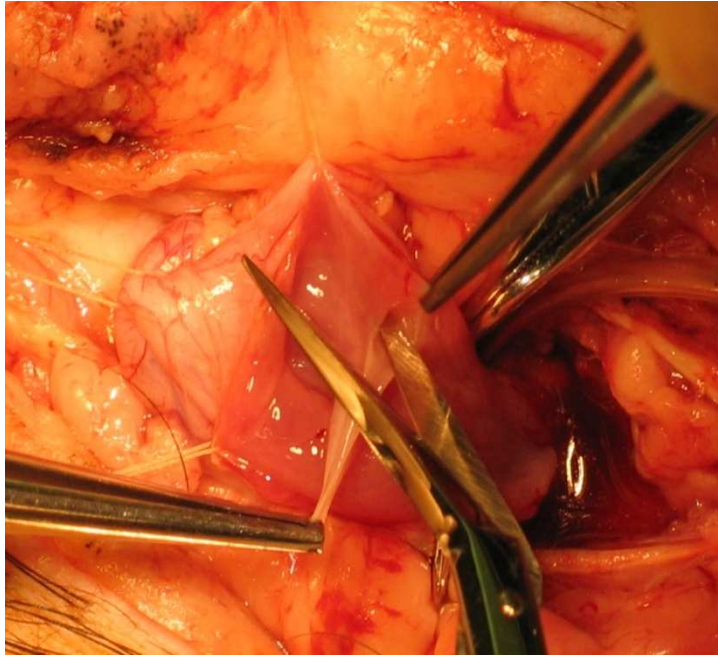
1. A STING-kezelés hosszútávú eredményességének vizsgálata. A teflon-depó ultrahang vizsgálattal történő nyomonkövetése annak tanulmányozására, hogy a depó jelenléte befolyásolja-e a STING-kezelés sikerességét, a vizeletfertőzések előfordulását és az RN progresszióját.
2. Antireflux műtéten átesett VUR-os betegek VUJ-szakaszának epitheliumán expresszáldó TLR4 kimutatása. A TLR4 receptor expresszió és az RN kialakulása, progressziója közötti összefüggés vizsgálata.

4. Beteganyag és Módszer

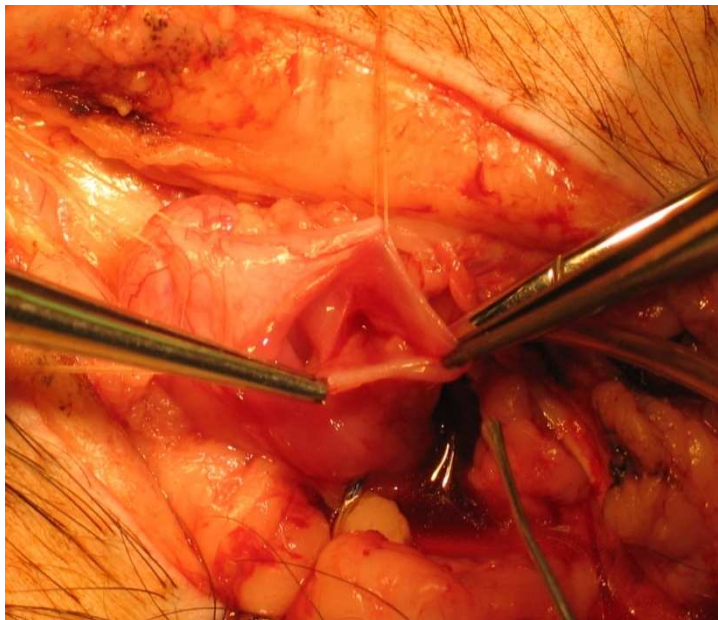
4.1. VUR létrehozása vietnámi csüngőhasú sertésekben. A c-kit pozitív sejtek kimutatása vietnámi sertések VUJ-ban

Tíz vietnámi csüngőhasú sertésben nyílt, műtéti úton hoztunk létre VUR-t. A műtétek 3-4 hónapos, 10-15 kg súlyú, nőstény vietnámi csüngőhasú sertésekben történtek intratrachealis narkózisban. Az állatkísérletek a Pécsi Tudományegyetem, Orvosegészségügyi Centrum Regionális Kutatás Etikai Bizottságának engedélyével történtek (engedély szám: 04324/2006). A sertések premedikációjához intramuscularisan alkalmaztunk azaperone (10-12 mg/kg), ketamine (10 mg/kg), diazepam (5 mg) és atropin (1 mg) kombinációt. A narkózis intravénás thiopental (3-5 mg/kg), halothane és nitrogén-dioxid inhalációjával történt (44).

Alsó median laparotomiát követően a hasfali izmokat a középvonalban szétválasztottuk, majd felkerestük a húgyhólyagot, melyet hosszanti irányban nyitottuk meg. Az ureter-szájadékok mélyen a hólyagnyak területén helyezkedtek el. A bal oldali ureter-szájadékot vájt fémszonda védelmében kb. 8-10 mm hosszan egyenes ollóval behasítottuk (8. ábra). A behasított ureter széleit kifordítva, 5/0-s Vicryl Rapide varróanyaggal, egy-egy öltéssel a hólyag nyálkahártyájához kiszegtük. Az ureter-behasítással a cél az ureter intramuralis szakaszának lerövidítése volt, a kiöltés az ureter-szájadék nyitva tartásával hozta létre a VUR-t (9. ábra). A hólyagot tovafutó varratsorral (4/0-s Vicryl varróanyaggal) zártuk.

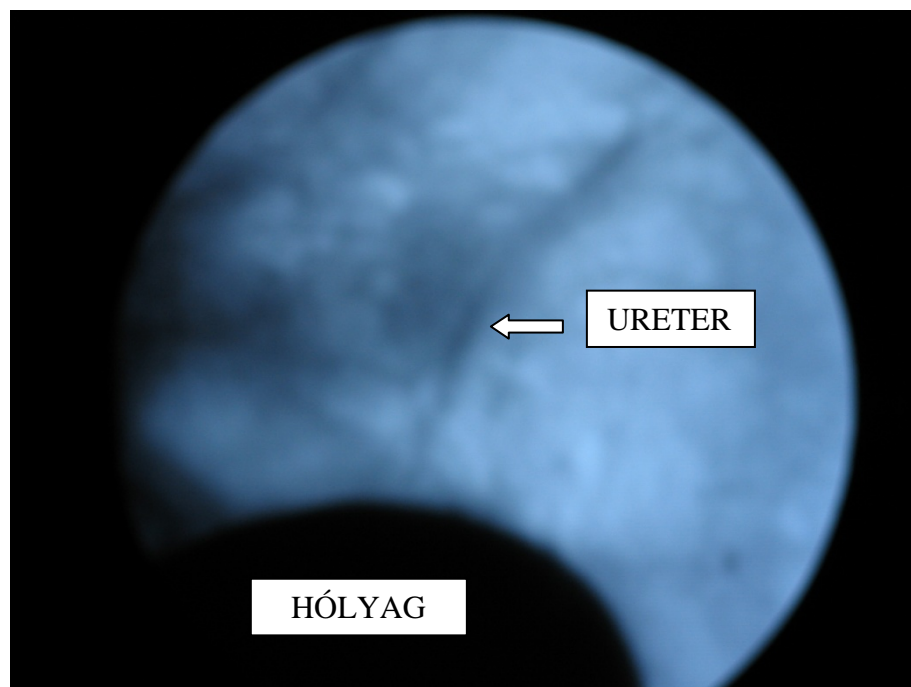


8. ábra
Vietnámi csüngőhasú sertés bal oldali ureter-szájadékának behasítása,
a VUR létrehozása (intraoperatív felvétel).



9. ábra
A behasított ureter széleinek kifordítása, kiöltése,
a VUR kialakítása (intraoperatív felvétel).

A hólyagban 14 Ch-es transurethralis szilikon katétert hagytunk vissza, amit a hólyagnyakhhoz rögzítettünk.



10. ábra
Cystographias vizsgálat a vietnámi sertésekben
műtétilag létrehozott bal oldali VUR igazolására.

A hosszanti hasfali izomzatot a középvonalban tova futó varrattal (2/0-s Vicryl varróanyag) egyesítettük, majd a bőralját és a bőrt csomós öltésekkel (1/0-s Vicryl Rapide varróanyaggal) egyrétegben zártuk. A sebet opsite spray-vel vontuk be. A hólyagkatétert a posztoperatív 3. napon távolítottuk el. A műtétet követően, MCU-t végeztünk, hogy ellenőrizzük a beavatkozás sikerességét, igazoljuk a VUR-t (10. ábra). A vizsgálathoz Iopamiro-300 kontrasztanyagot használtunk.

Az MCU-t a műtétet követően 4 héttel megismételtük. Csak azok az állatok kerültek a vizsgálatba, akikben a VUR a beavatkozást követő 4 héttel is kimutatható volt. Az ismételt MCU végzéséhez a sertéseket a műtéti premedikációhoz használt kombinációval szedáltuk, a hólyag töltését transurethralisan végeztünk.

A VUR súlyossága minden esetben II-III. fokozatú volt. Az állatok eledelébe az antibiotikum profilaxis biztosítása céljából heti két alkalommal 25 mg/ttkg ampicillin kevertünk. A 6 hónapos nyomonkövetés során a fertőzés kizárásának céljából három alkalommal katéteres vizeletbakteriológiai vizsgálat történt. A sertéseket, a műtétet követően 6 hónappal leöltük. A nem refluáló jobb oldali és a refluáló bal oldali uretert a VUJ-átmenettel együtt eltávolítottuk. A szöveteket 4%-os paraformaldehyd fixáció után paraffinba ágyasztuk, hisztológiai és immunhisztokémiai feldolgozás céljából 8 μ -os metszeteket készítettünk. A metszeteket deparaffinálást és rehidrálást követően phosphate puffer (PBS) oldatba helyeztük. Ezt követően a mintákat target retrieval (Dakocytomation, Glostrup, Denmark) oldattal kezeltük. A szövetek hőkezelését mikrohullámú sütőben 500 kW-on, 3 \times 3 percig végeztünk. A c-kit receptor kimutatása immunhisztokémiával történt. Elsődleges antitestként egér monoclonalis CD117 antitestet (Novocastra, Newcastle upon Tyne, United Kingdom) 1:40-es hígításban és nyúl polyclonalis CD117 antitestet (Santa Cruz Biotechnology Inc. Santa Cruz, California, USA) 1:200-as hígításban alkalmaztunk. A hígítást phosphat puffer (PBS) oldattal végeztük. A szöveteket az elsődleges antitesttel 12 óráig inkubáltuk +4 °C-on. Másodlagos antitesként és a receptorok jelöléséhez Envision+System DAB (Dakocytomation, Glostrup, Denmark) reagens oldatot alkalmaztunk.

Az immunhisztokémiai jelölést követően a sejtek könnyebb elkülöníthetőségének céljából haematoxylin festést végeztünk.

Negatív (kontroll) mintaként ugyanazon sertés nem refluáló (nem felhasított) jobb oldali uretere és VUJ-a szolgált, melyen a fentiekkel megegyező immunhisztokémiai vizsgálatot végeztünk. Fénymikroszkóp segítségével összehasonlítottuk a c-kit pozitív sejtek számát és eloszlását a VUR-os és nem VUR-os ureterekben. A mintákat minden egyes állat jobb és bal oldali distalis ureterének és VUJ-szakaszának 5-5 különböző, egymással nem szomszédos

szakaszából metszettük, 10 egymás melletti 1 mm²-es mezőt vizsgáltunk. A metszetek értékelését két, egymástól független hisztopatológus végezte.

4.2. TLR4 kimutatása az egészséges és a VUR-os distalis ureter és a VUJ epitheliumán (humán vizsgálatok)

A vizsgálatainkhoz a hazai gyermeksebészeti centrumokban VUR miatt végzett antireflux műtétek (Cohen, Politano-Leadbetter) során eltávolított distalis ureter-végeket és VUJ-szakaszokat használtuk fel. Az eltávolított mintákat az anyagnyerés után azonnal folyékony nitrogénbe helyeztük és -80 °C-on tároltuk. Összesen 16 gyermek distalis ureterét és VUJ-t vizsgáltuk. A vizsgálatba kerülő betegekben a VUR minden esetben egyoldali volt. A súlyossági megoszlás alapján a reflux 7 betegben III. fokozatú, 5 betegben IV. fokozatú, 4 betegben pedig V. fokozatú volt. A műtét időpontjában a betegek átlag életkora 4,6 év (6 hó-12 év) volt. A műtétet megelőzően a betegek tartósan antibiotikus profilaxisban részesültek, más kezelést (pl. STING) nem kaptak és a műtétet megelőző egy hónapban nem volt vizeletfertőzésük. Az antireflux beavatkozás előtt mind a 16 betegnél történt DMSA vizsgálat, 8 betegben volt RN kimutatható. A kontroll csoport mintáit (8 ureter-vég), részben fiatal vesedonorokból (6 minta), részben balesetben elhalálozott gyermekekből (2 minta) nyertük. A vizsgálatok a PTE OEC Regionális Kutatás Etikai Bizottság engedélyével történtek (engedély szám: 04324/2006).

A mintákat három csoportba osztottuk. Az első csoport azon betegek mintáit tartalmazta, akikben a VUR következményeként RN volt észlelhető (8 ureter - *RN pozitív*). A második csoportba kerültek azon betegek mintái, akikben VUR mellett a DMSA nem igazolt RN-át (8 ureter - *RN negatív*). A harmadik csoportot pedig a kontroll minták alkották (8 ureter). Mindhárom csoport uretereinek distalis szegmentjeiből és VUJ-szakaszaiból cryostatos metszéssel tizenöt-tizenöt, 8 μ -os metszetet készítettünk.

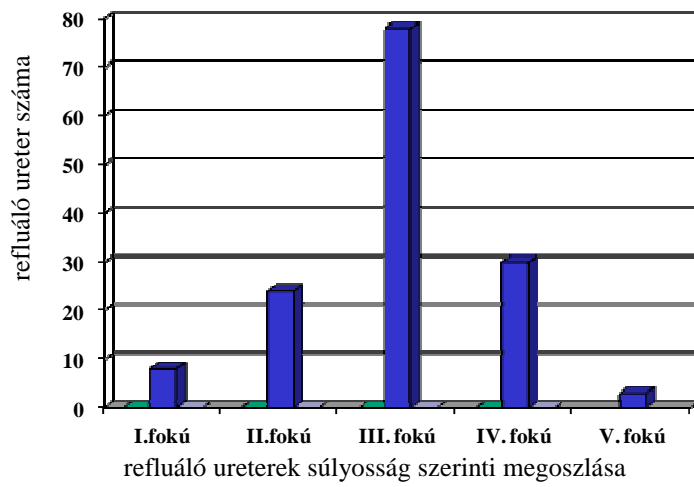
Az immunhisztokémiai vizsgálatok TLR4 polyclonalis nyúl elsődleges antiszérummal (Santa Cruz Biotechnology Inc. Santa Cruz, California, USA) történtek. A hígítást PBS oldattal végeztük a hígítási arány 1:300 volt. A metszeteket 12 órán át +4 °C-on inkubáltuk. A festéshez az Envision+System DAB

(Dakocytomation, Glostrup, Denmark) oldatot alkalmaztuk. A sejtek könnyebb elkülönítésének céljából haematoxylin festést is alkalmaztunk. A specifikus immunreakció igazolására az immunhisztokémiai festést az elsődleges antitesttel történő inkubálás nélkül is elvégeztük.

A készítményeket fénymikroszkóppal vizsgáltuk. Az egyes csoportokban azt vizsgáltuk, hogy az ureter epitheliumon megjelenik-e a TLR4 expresszió. A TLR4 expresszió intenzitását a három csoport mintáiról készített digitális felvételeken hasonlítottuk össze. Az immunhisztokémiai vizsgálatok során az ureter subepithelialis területén is ki tudtunk mutatni TLR4 pozitív kerek sejteket. A sejtek eredetének tisztázására c-kit monoclonalis egér és TLR4 polyclonalis nyúl elsődleges antiszérum felhasználásával kettős immunfluoreszcens festést végeztünk. A fénymikroszkópos elemzést a distalis ureter különböző szegmentjeiből vett 5-5 metszeten két egymástól független hisztopatológus vizsgálta és értékelte.

4.3. A teflon-depó kimutathatóságának, a vizeletfertőzések előfordulásának és a RN kialakulásának vizsgálata a STING-kezelés hosszútávú nyomonkövetése során

A PTE Gyermekgyógyászati Klinika Sebészeti Osztályán 1989-2000 között 136 primer VUR-os gyermek esetében végeztünk STING-kezelést. A beavatkozást követően 6 héttel UH vizsgálat, 6 hónappal pedig MCU történt. A hosszútávú vizsgálatokba csak azokat a gyermekeket vontuk be, akik rendszeresen jártak nephrológiai ellenőrzésre, akikben az injektáló kezelést követően 6 héttel végzett UH vizsgálat során a teflon-depó kimutatható volt, és a STING után 6 hónappal az MCU a VUR eltűnését igazolta. Az átlagos nyomonkövetési idő 10,4 (4-14) év volt. Kritériumainknak a 136 betegből 99 beteg (143 ureter) felelt meg. A STING-kezelés időpontjában a vizsgált 143 ureterben a VUR súlyossági megoszlása a következő volt: I. fokozatú: 8, II. fokozatú: 24, III: fokozatú 78, IV. fokozatú: 30, V. fokozatú: 3 volt. (11. ábra). Az I. fokozatú VUR esetén injektáló kezelés csak azon betegekben történt, akikben kétoldali volt a VUR és a kezelést az ellenoldali súlyosabb fokozatú VUR miatt indikáltuk. Kétoldali VUR 47 esetben fordult elő. A fiú-lány megoszlás 78:21 volt. A teflon-depó UH-val történő kimutathatósága alapján - a hosszútávú nyomonkövetés során - a betegeket két csoportra osztottuk: **depó(+)** - látható a teflon-depó a hólyagban; **depó(-)** - nincs látható teflon-depó a hólyagban. Vizsgáltuk azt is, hogy van-e összefüggés a teflon-depó kimutathatósága vagy eltűnése, valamint a reflux kiújulása között. Vizsgáltuk betegeinkben a gondozás során előforduló vizeletinfekciók gyakoriságát (szignifikáns bakteriuria, PN). A hosszútávú nyomonkövetés során DMSA vizsgálatot is végeztünk. Azokban a betegekben, akiknél a STING-kezelést megelőzően is történt DMSA, lehetőség volt az újonnan megjelenő parenchyma-hegek és a vesefunkció-megoszlás százalékos változásának a vizsgálatára. Azt tekintettünk RN-nak, ha a parenchyma-hegek DMSA-val egyértelműen kimutathatóak voltak és a refluáló vese részesedése az összes vesefunkcióból 25% alatt volt. A statisztikai elemzéshez a *khi-négyzet* próbát alkalmaztuk.



11. ábra
A refluáló ureterek súlyosság szerinti megoszlása a STING-kezelés időpontjában

5. Eredmények

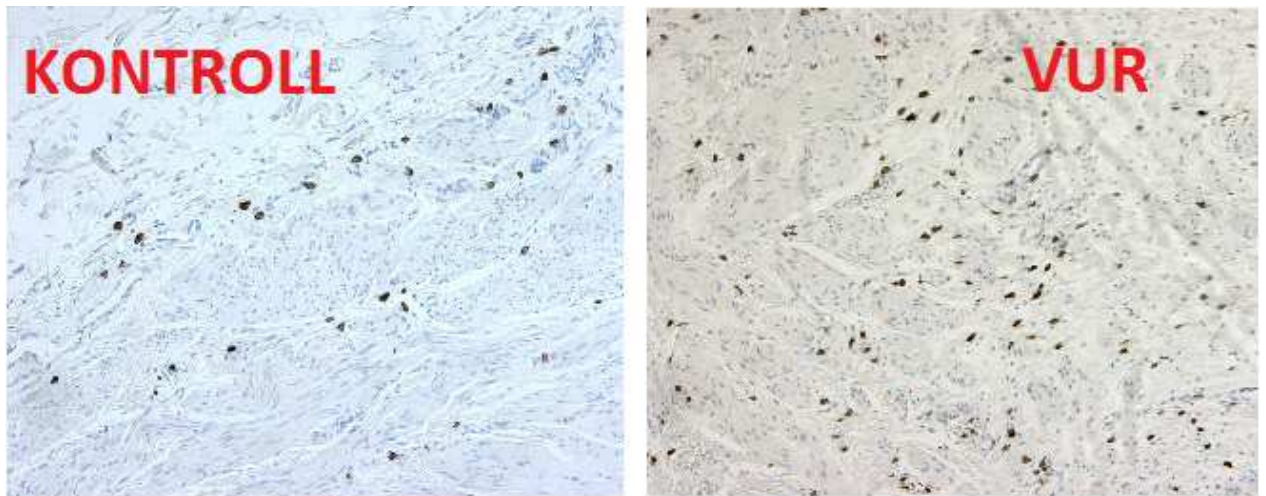
5.1. Vietnámi csüngőhasú sertésekben műtétilag létrehozott VUR hatása a c-kit pozitív sejtekre a VUJ-ban

A vizsgálataink során mind a refluxos, mind a kontroll mintákban kimutathatóak voltak c-kit pozitív sejtek, azonban két egymástól morfológiailag eltérő c-kit pozitív sejtcsoport tudunk megkülönböztetni.

Az első csoportba a két nyúlvánnyal rendelkező ICC vagy ICC-szerű sejtek kerültek, melyek megtalálhatóak voltak a VUJ subepithelialis rétegében és a hosszanti izomnyalábok között.

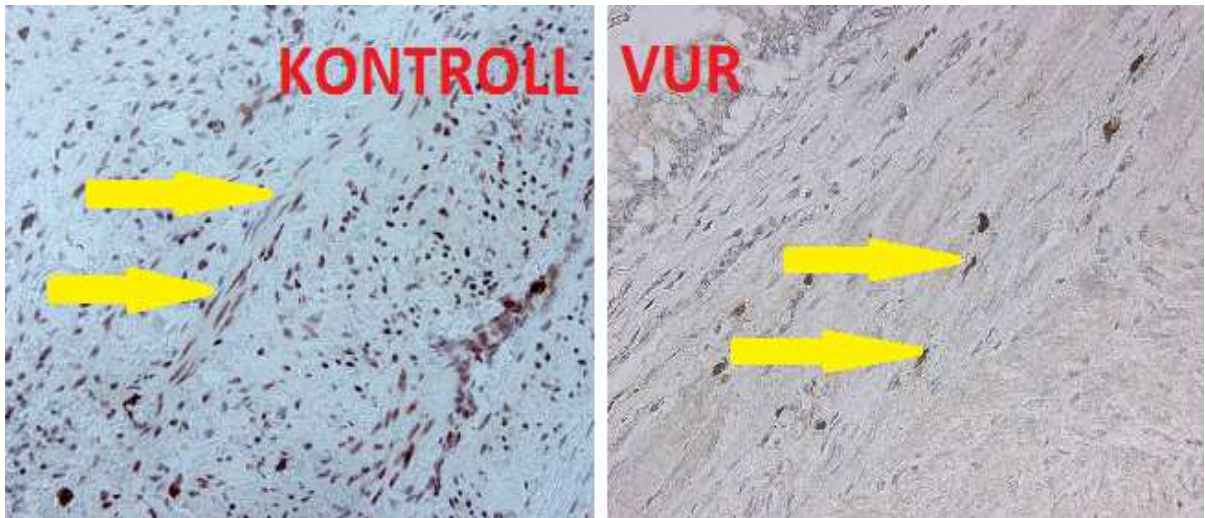
A második a kerek sejtek csoportja, melyek citoplazmájában granulumok voltak láthatóak. E sejtek szintén a subepithelialis rétegben és a hosszanti izomnyalábok között helyezkedtek el, a c-kit pozitivitás és a morfológia alapján hízósejteknek (mastocyta) feleltek meg.

Mind a polyclonalis, mind pedig a monoclonalis antiszérummal végzett vizsgálatok hasonló eredményt adtak a c-kit pozitív sejtek kimutathatósága és elrendeződése tekintetében. A refluáló és kontroll ureterek esetében a két sejtípus megjelenésében sem morfológiai, sem méretbeli eltérést nem észleltünk.



12. ábra

C-kit immunhisztokémia (400×-os nagyítás). Pozitivitást mutató hízósejtek vietnámi sertés VUJ-nak simaizom rostjai között. A c-kit pozitivitást mutató sejtek száma a VUR-os VUJ-ban nagyobb.



13. ábra

C-kit immunhisztokémia (400×-os nagyítás). Pozitivitást mutató ICC vietnámi sertés ureterének simaizom rostjai között. Az ICC sejtek száma csökkent a VUR-os ureter VUJ-ban. A sejtek nyíllal jelölve.

Vizsgálataink alapján a hízósejtek száma emelkedett a VUR-os ureter VUJ átmenetében a nem VUR-os kontroll mintákhoz képest. (12. ábra). Ezzel szemben az ICC számának jelentős csökkenése igazolódott a VUR-os ureter VUJ-átmenetében, a nem VUR-os kontroll VUJ-hez képest (13. ábra).

A hízósejtek és az ICC számbeli eltérését az 1. táblázat mutatja a VUR-os és nem VUR-os ureterekben.

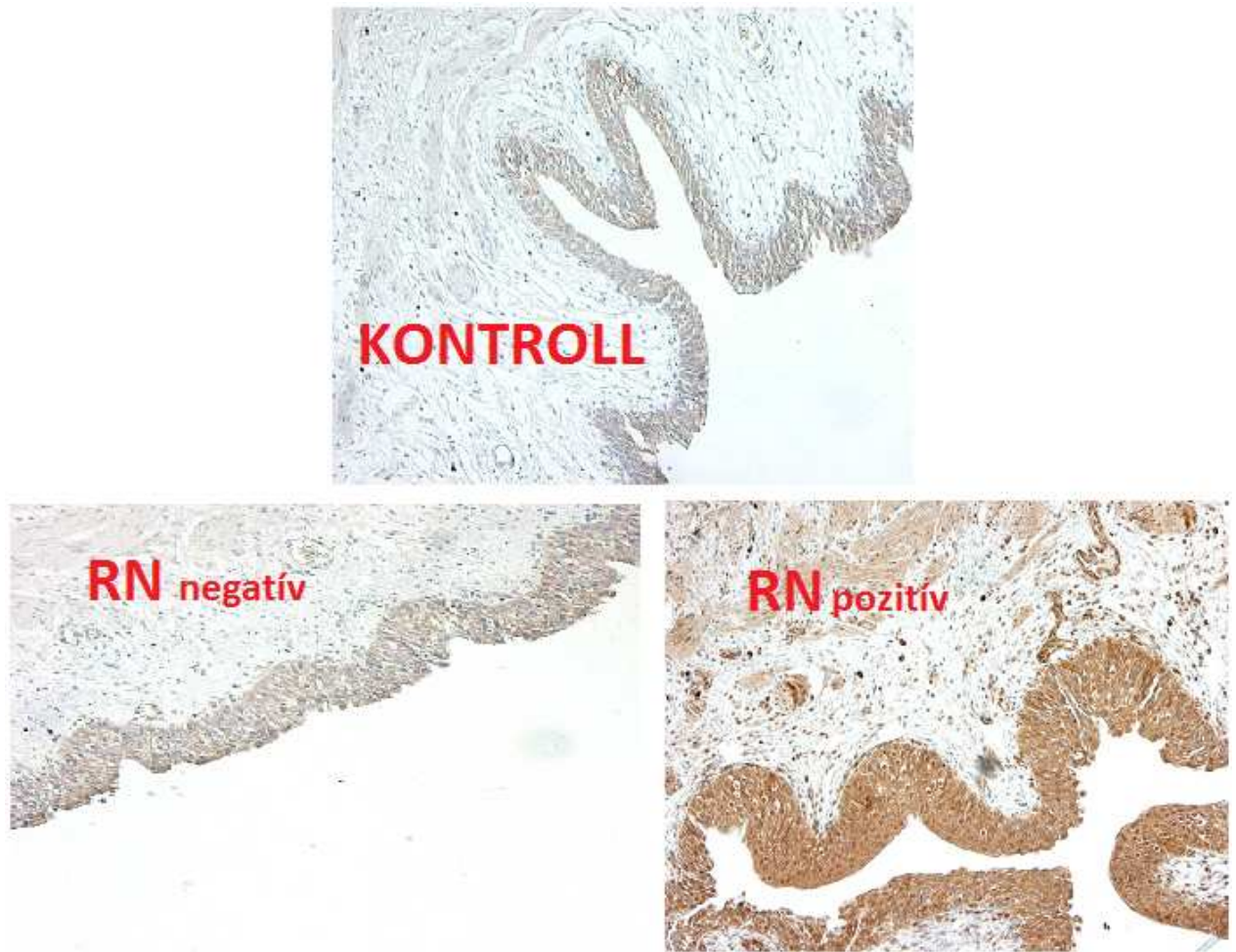
	VUR	KONTROLL
CAJAL SEJT	+/-	++++
HÍZÓ SEJT	+++	+

1. táblázat

A Cajal sejtek és a hízósejtek számának változása vietnámi sertések refluxáló és nem refluxáló (kontroll) ureterében. A számbeli eltérés mértékét +/- jelek mutatják.

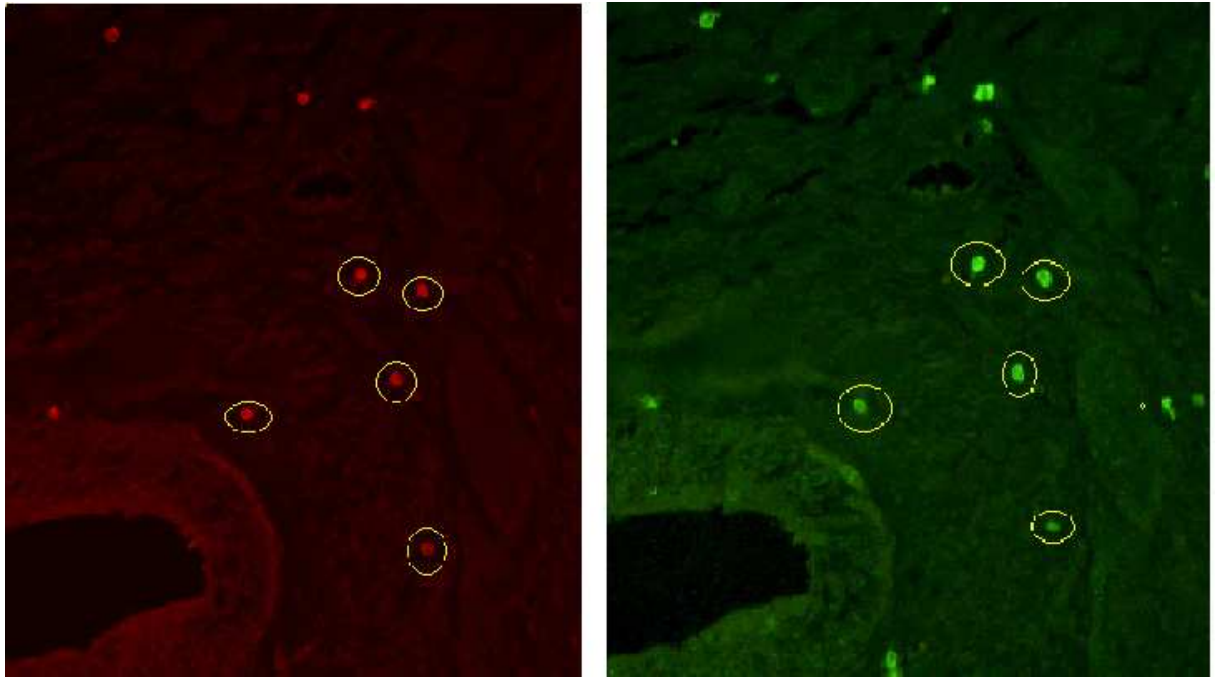
5.2. A TLR4 eltérő expressziója az egészséges és VUR-os VUJ és ureterepitheliumán (humán vizsgálatok).

A TLR4 expresszió kimutatható volt a nem VUR-os kontroll csoport, a VUR-os RN pozitív és RN negatív, ureter epitheliumán is. Az RN pozitív és az RN negatív csoportban a subepithelialis rétegben és az ureter hosszanti izomnyalábjai között TLR4 pozitivitást mutató kerek, kevés citoplazmával rendelkező sejteket tudtunk kimutatni. A kontroll csoportban nem találtunk TLR4 pozitív subepithelialis sejteket. A TLR4 expresszió intenzitása a kontroll és az RN negatív csoport ureter epitheliumán megegyező volt. *Az RN pozitív csoportban az ureter epithelium TLR4 receptor expressziója a RN negatív és a kontroll csoporthoz képest lényegesen intenzívebbnek bizonyult (14. ábra).* Az RN pozitív és az RN negatív mintákban kimutatott TLR4 pozitív subepithelialis sejtek kettős immunfluoreszcens festése azt igazolta, hogy ugyanazon sejtek c-kit pozitivitást is mutattak (15. ábra). A TLR4 és c-kit pozitivitást együttesen mutató sejtek a morfológiájuk alapján hízósejteknek bizonyultak. A kettős receptor pozitivitást egyaránt mutató subepithelialis hízósejtek száma az RN pozitív csoportban nagyobb, mint az RN negatív csoportban (16. ábra).



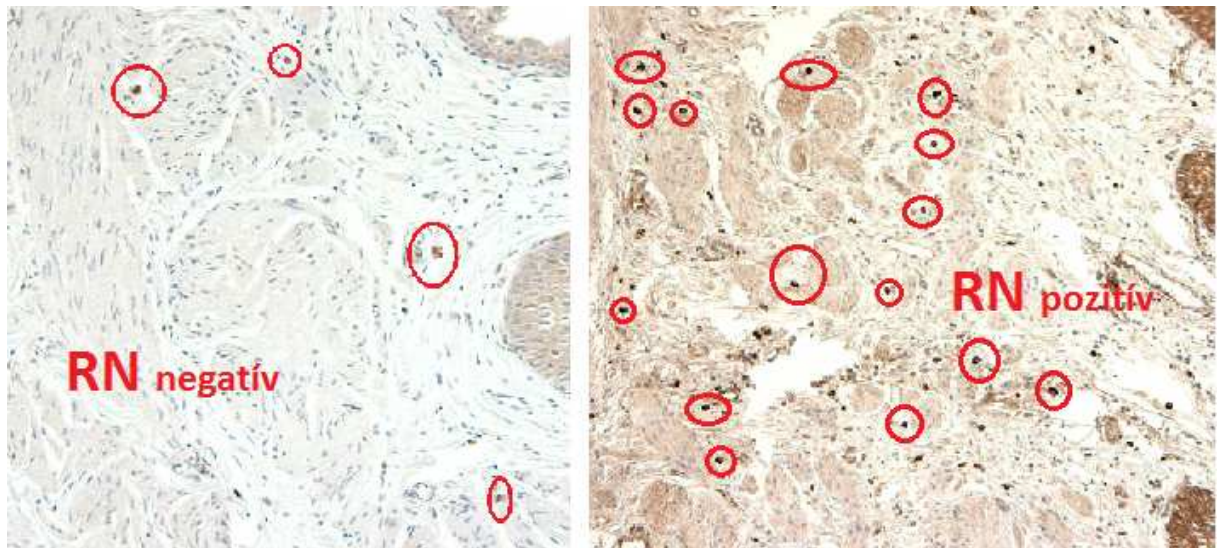
14. ábra

TLR4 immunhisztokémia (300×-os nagyítás). A TLR4 expresszió intenzívebb a VUR-os RN pozitívást mutató ureter epitheliumon mint a VUR-os RN negatív és kontroll nem VUR-os ureter epitheliumon.



15. ábra

TLR4 és c-kit kettős immunfluoreszcens festés (400×-os nagyítás). A subepithelialis elhelyezkedő TLR4 pozitív sejtek (zöld) c-kit pozitivitást (piros) is mutatnak. A jelölt sejtek a c-kit pozitivitás és a sejt morfológia alapján kettős festést mutató hízósejtek (sárga karika).



16. ábra

TLR4 immunhisztokémiai vizsgálattal pozitivitást mutató subepithelialis sejtek RN negatív és RN pozitív VUR-os ureterben (400×-os nagyítás). Az RN pozitív ureter subepithelialis területén a pozitív sejtek száma nagyobb (piros karika).

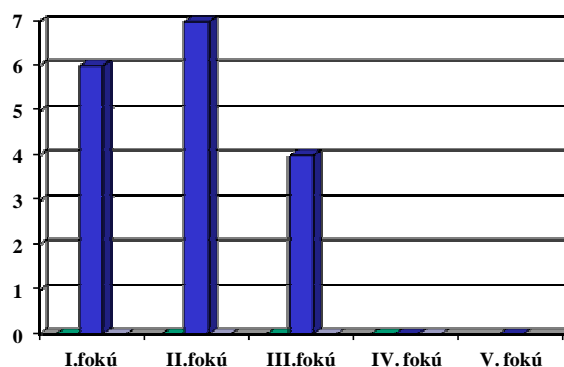
5.3. A teflon-depó kimutatása, a VUR recidíva előfordulása, a vizelet-fertőzések megjelenése, és az RN progressziója a STING-kezelés hosszútávú nyomonkövetése során (humán vizsgálatok)

Az átlagosan 10,4 éves nyomonkövetés során 43 beteg 65 uretere esetében volt a teflon-depó UH-val kimutatható (depó(+)), míg 56 beteg 78 uretere esetében nem tudtunk teflon-depót kimutatni (depó(-)). A vizsgált 143 ureter közül 17 ureterben (11,9%) újult ki a reflux. A reflux kiújulását kizárólag a depó(-) csoportban észleltük. A VUR kiújulás tekintetében szignifikáns különbség észlelhető a depó(+) és depó(-) csoport között ($p < 0.05$) (2. táblázat).

	VUR kiújulás	Nincs VUR kiújulás	Összesen
Depó (+)	0	65	65
Depó (-)	17	61	78
Összesen	17	126	143

2. táblázat
A VUR kiújulása a depó(+) és a depó(-) csoportokban ($p < 0,05$)

A hosszútávú nyomonkövetés során a recidív VUR súlyossági megoszlása a következőképpen alakult: 6 betegben I. fokozatú, 7 betegben II. fokozatú, 4 betegben III. fokozatú VUR-t észleltünk (17. ábra). Egy esetben volt a VUR recidíva kétoldali. A recidív VUR súlyosságát összehasonlítva a kezelés előtt észlelt VUR súlyosságával, 6 betegben azonos, 2 betegben magasabb, 7 betegben alacsonyabb fokozatot észleltünk. A nyomonkövetés során húgyúti fertőzés 42 betegben, PN 5 betegben fordult elő. A depó(+) csoportban szignifikáns bakteriuria 17 betegben volt kimutatható és 3 betegben észleltünk PN-t. A depó(-) csoportban 33 betegben volt kimutatható bakteriuria és két betegben észleltünk PN-t (3. táblázat)



17. ábra
A recidív VUR súlyosságának megoszlása a hosszútávú nyomonkövetés során.

	Bakteriuria	PN
Depó(+)	17	3
Depó (-)	33	2
Összes	42	5
Szignifikancia	$p \leq 0,05$	-

3. táblázat
Vizeletfertőzések megjelenése a hosszútávú nyomonkövetés során a depó(+) és depó(-) csoportban. A bakteriuria előfordulása a depó(-) csoportban szignifikánsan magasabb volt, mint depó(+) csoportban ($p < 0,05$).

Szignifikáns mértékben gyakrabban fordult elő bakteriuria a depó(-) csoportban, mint a depó(+) csoportban ($p < 0,05$), ugyanakkor a PN tekintetében a két csoport között nem volt értékelhető különbség.

Hatvanöt betegben történt DMSA vizsgálat az injektáló kezelést megelőzően és a hosszútávú nyomonkövetés végén is. A depó(+) csoportból 37, a

depó(-) csoportból pedig 28 beteg került vizsgálatra. A STING-kezelés időpontjában 37 betegből 14-ben volt kimutatható parenchyma-heg a depó(+) csoportban, és 28 betegből 7-ben voltak látható hegek a depó(-) csoportban. A hosszútávú nyomonkövetés befejeztével végzett DMSA vizsgálat alkalmával a depó(+) csoportban a vizsgált 37 betegből kettőnél észleltünk a beavatkozás előttihez képest megjelenő, új parenchyma-hegeket. A depó(-) csoportban a vizsgált 28 betegből a DMSA 21-ben igazolta új parenchyma-hegek megjelenését. (4. táblázat).

	DMSA történt a STING előtt és a hosszútávú vizsgálat végén	Parenchyma-heg a STING-kezelés időpontjában	Új parenchyma-heg megjelenése	Szignifikancia
Depó(+)	37	14	2	-
Depó(-)	28	7	21	p≤0,05
Összes	65	21	23	

4. táblázat

A hosszútávú vizsgálatok során DMSA-val igazolt új veseparenchyma-hegek megjelenése a depó(+) és depó(-) csoportban. Az új parenchyma-hegek megjelenése szignifikánsan magasabb (p<0,05) a depó(-) csoportban.

Az új parenchyma-hegek megjelenése és az RN progressziója tekintetében szignifikáns különbséget találtunk a depó(+) és depó(-) csoport között (p<0,05).

6. Megbeszélés

6.1. C-kit pozitív sejtek eltérő expressziójának hatása az ureter motilitásra vietnámi csüngőhasú sertésekben műtétilag létrehozott VUR hatására

Vietnámi sertésekben általunk alkalmazott nyílt műtéti módszerrel a VUR nagy biztonsággal létrehozható. A kísérletes modell jól alkalmazható volt a VUR hatására bekövetkező hisztológiai változások vizsgálatára (44).

A pyeloureteralis és az ureterovesicalis perisztaltika elengedhetetlen a vizelet veséből a húgyhólyag felé történő egyirányú áramlásához. Az ICC emlősökben előforduló pacemakersejt, aminek fontos szerepe van az ureter perisztaltikájában. A sejtek lassú hullámú elektromos potenciált gerjesztenek mely potenciálváltozások a húgyúti rendszerben is mérhetők (45).

Az ICC a húgyúti rendszer minden szakaszán kimutatható, azonban a sejtek számában és eloszlásában az egyes szakaszok között regionális eltérések lehetségesek. Az ICC pontos szerepe a perisztaltikus hullám koordinációjában még nem tisztázott. Egerekben kimutatták, hogy a pyeloureteralis junctioban az ICC képes kontrakciókat kiváltani a közvetlen szomszédságukban lévő simaizom sejteken (46).

Vizsgálattal igazolták, hogy a simaizmok beidegzéséhez szükséges idegrostok nem érnek el minden egyes izomsejtet. Feltételezhető, hogy ezekben az esetekben az ingerület átvezetése a hízósejtek közvetítésével ioncsatornákon keresztül történik (47). A hízósejtek ezen funkciója nagy valószínűséggel szerepet játszhat az ureter középső izomrétegének, illetve az erek falában lévő simaizmok

motilitásában. Nassau és munkatársai kimutatták, hogy a hízósejtek és a sejtekben lévő mediátor anyagok parakrin mechanizmus útján befolyásolják a bél motilitását és secretióját. Kutatások bizonyították, hogy funkcionális kapcsolat van a hízósejtek és az ICC között (47, 48).

Bebizonyosodott az is, hogy a sebészileg létrehozott VUR esetében a hízósejtek száma növekedett a VUJ-ban (49). A hízósejtek kórélettani szerepe az egészséges és a kóros ureter motilitásában pontosan nem tisztázott

Vizsgálataink igazolták, hogy a vietnámi sertésekben műtétilag létrehozott VUR-ban a hízósejteknek száma emelkedett a VUJ-ban. Kísérleti állatainkban tartós antibiotikus profilaxist alkalmaztunk és a vizeletbakteriológiai vizsgálatok során nem tenyésztett ki szignifikáns mennyiségű baktérium. Ezek alapján úgy véljük, hogy a hízósejtek számának változását nem a gyulladósos reakció, hanem a műtétilag létrehozott VUR okozta. A megnövekedett számú hízósejtből felszabaduló mediátor anyagoknak a parakrin vagy az interneuralis kapcsolatok révén fontos szerepe lehet az ureter falában lévő simaizom sejtek működésére (47, 48). A műtétilag létrehozott VUR hatására az ICC száma csökkent a VUJ-ban, ami valószínűleg rontja a normális ureter motilitását. Feltételezhető, hogy a fenti mechanizmusok útján a hízósejtek számának növekedése javítja a csökkent számú ICC miatt károsodott ureter perisztaltikáját.

Szintén c-kit pozitivitást mutató sejtek a dendritikus nyúlványokkal és kevés citoplazmával rendelkező ICC vagy ICC-szerű sejtek. A sejtek morfológiája a béltraktusban jelen lévő sejtekhez képest minimális eltérést mutat, a dendritikus nyúlványaik rövidebbek, ezért nevezik őket gyakran ICC-szerű sejteknek. Ezek a sejtek legnagyobb számban az ureter belső és külső izomgyűrűje közötti septumban fordulnak elő. Korábban utaltunk arra, hogy humán anyagon végzett vizsgálatok alapján egyes urológiai kórképekben, mint a pyeloureteralis stenosisban vagy a VUR-ban az ICC száma és eloszlása szignifikáns különbséget mutat (33, 34). A VUJ-ban VUR esetén az ICC száma jelentős csökkenést mutat az egészségeshez képest (34). A sejtek számbeli és eloszlásbeli különbségéről

azonban nem tudjuk, hogy azok elsődleges, avagy másodlagos elváltozások-e. Az általunk kialakított állatkísérletes modellben, vietnámi sertésekben a sebészileg létrehozott VUR következtében a VUJ-ban csökkent az ICC száma. Mivel a vizsgálat során ugyanazon állat ellenoldali, nem VUR-os ureterében az ICC száma jelentősen magasabb volt, ezért a sejtek számának csökkenése a refluxos ureterekben a VUR következtében kialakuló másodlagos elváltozásnak tartható.

A gastrointestinalis traktus vizsgálatait azt mutatják, hogy az ICC számának csökkenése összefüggésben hozható a bél motilitását érintő számos kórképpel (36, 47, 50, 51). Állatkísérletes modellek igazolták, hogy a belet érintő gyulladás csökkenti az ICC számát, ami a gyógyulást követően normalizálódik.

Kísérletek igazolták, hogy a bélre helyezett szorítógyűrű által kiváltott obstrukció szintén csökkenti az ICC számát, ami az obstrukció megszüntetését követően normalizálódik (29, 47). Nem tudjuk, hogy az uropoetikus rendszerben előfordul-e hasonló regenerációs folyamat vagy, hogy a sikeres antireflux beavatkozás hatására megszűnő VUR következményeként normalizálódik-e az ICC száma.

Összefoglalva, állatkísérleteinkkel igazoltuk, hogy a vietnámi sertésekben sebészileg létrehozott VUR következményeként a VUJ-ban változik a c-kit pozitív sejtek expressziója. Az ICC számának csökkenése nagy valószínűséggel befolyásolja az ureter motilitását, súlyosbíthatja a VUR-t. A hízósejtek szerepe nem tisztázott a VUR-ban. Az ICC-k érzékenyen reagálnak a környezetük változásaira, gyulladás vagy obstrukció hatására csökken a számuk. Feltételezhető, hogy a VUR következményeként a hízósejtek emelkedő száma a simaizom kontrakciójának modulációjával igyekszik az ureter motilitását javítani, ezzel kompenzálva az ICC számának csökkenéséből adódó motilitás zavart. További vizsgálatok szükségesek annak igazolására, hogy mely tényezők és külső hatások befolyásolják az ICC proliferációját, differenciálódását, halálát vagy túlélését. Továbbra is nyitott kérdés az is, hogy a VUR sikeres kezelését követően normalizálódik-e az ICC száma.

6.2. Az ureter-epithelium eltérő TLR4 expressziójának szerepe a RN kialakulására VUR-ban (humán vizsgálatok)

A bevezetésben tárgyaltuk a TLR4 szerepét az uropatogén kórokozók elleni védelemben. Az uropatogén kórokozókra adott, a TLR4 által mediált eltérő immunválasz genetikai hátterének vizsgálata azt mutatja, hogy a korábban feltételezett polymorphismus, variabilitás jóval összetettebb és bonyolultabb, mint gondolták (42). Az aszimptomatikus bakteriuria előfordulása jól ismert a klinikailag gyakorlatból. A teljes populációt számítva - beleértve a gyermekeket is - kb. 1%-ra tehető. Terhes nőkben ez az arány 2%, idősebb emberekben akár 10% is lehet (42). Vizsgálatok azt mutatják, hogy ezekben az esetekben a jóval virulensebb kórokozók sem okoznak tünetekkel járó húgyúti infekciót vagy súlyos bakteriális sepsist. Emiatt léteznek olyan irányzatok, amelyek szerint az aszimptomatikus bakteriuriát nem kell kezelni. (37, 41, 42). Állatkísérletek támasztják alá, hogy a TLR4 eltérő expressziója befolyásolja a fertőzésre adott válasz erősségét, mely az egyszerű bakteriuriától a súlyos életet veszélyeztető urosepsisig terjedhet (41, 43). *Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a VUR-os és az egészséges ureter epithelium felszínén a TLR4 receptor egyaránt kimutatható. A receptor expresszió intenzitása RN esetén erőteljesebb a RN-t nem mutató csoporthoz, vagy a kontroll csoporthoz képest.* VUR-ban a vizelet ellenirányú áramlása során a baktériumok kapcsolatba kerülnek az ureter epitheliumával, a vesemedencével. A TLR4 a baktériumok felismerésében és az elimináláshoz szükséges immunreakció kiváltásában játszik fontos szerepet (40). A TLR4 eltérő expressziója alapján feltételezhető, hogy a receptor közvetítésével kiváltott immunreakció eltérő intenzitású lehet. Az immunreakció intenzitásától függ a gyulladásos reakció erőssége, a következményes fibrózis, a veseparenchyma-hegek megjelenése és mértéke. Igazolódott, hogy az ureter epitheliumán kimutatható csökkent TLR4 expresszió esetén gyakoribb a tünetmentes bakteriuria, a receptor erős expressziója esetén előfordulhat dysuria és megjelenhet a PN (42).

A TLR4 genetikai polymorphismusa befolyásolhatja a TLR4 expresszióját, ami megváltoztathatja az egyed patogén kórokozókra adott válaszreakcióját (38). Az egyedenként különböző TLR4 expresszió magyarázatot adhat az ugyanazon kórokozó által kiváltott eltérő intenzitású immunválaszra. VUR esetén az általunk kimutatott eltérő TLR4 expresszió, valamint az eltérő expresszió hatására kialakuló különböző erősségű immunválasz befolyásolhatja az RN kialakulását. Ezt a feltételezést támaszthatja alá, hogy az RN pozitív betegek VUJ átmenetében és az ureterben a TLR4 expresszió erősebb volt, mint a RN negatív esetekben, vagy a kontroll mintákban. A subepithelialis rétegben megjelenő TLR4 és c-kit pozitivitást egyaránt mutató hízósejtek valószínűleg a TLR4 receptor szignál által kiváltott immunválasz hatására aktiválódtak sejtek. Az RN pozitív csoportban e sejtek száma az RN negatív csoporthoz képest emelkedett. A kontroll, nem VUR-os ureter subepithelialis rétegében TLR4 pozitív sejteket nem tudtunk kimutatni. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy TLR4 pozitív sejtek megjelenésében a VUR-nak mint kóróki tényezőnek fontos szerepe van.

Eredményeink azt mutatják, hogy a VUR súlyossági fokozata nem kizárólagos, egyedüli tényező az RN kialakulásában. A II-V. fokozatú VUR lehetőséget teremt a kórokozók számára, hogy érintkezésbe lépjenek az ureter vagy pyelon epitheliumával. A TLR4 örökletesen meghatározott expressziójának és az ezáltal beindított immunválasznak fontos szerepe van abban, hogy a VUR súlyosságától függetlenül egyes betegekre kizárólag a tünetmentes bakteriuria, másokra a visszatérő PN, vagy a korai RN a jellemző. Ez adhat a választ VUR klinikai megfigyelésén alapuló, eltérő kórlefordulására is. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy azon VUR-os betegek, akikre kizárólag a tünetmentes bakteriuria a jellemző, az RN kialakulása szempontjából nem tartoznak a kiemelt rizikócsoportba. A VUR kórlefordulását befolyásoló immunológiai tényezők pontos tisztázása segítséget nyújthatna a kezelőorvos számára abban, hogy könnyebben dönthessen a konzervatív vagy a sebészi kezelés mellett. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a VUR progresszív, azaz korai RN-t okozó eseteiben a kórlefordulását befolyásoló tényezők egyik fontos eleme a TLR4 receptorok által

közvetített immunválasz különbözősége. Az összefüggés igazolásához további vizsgálatok szükségesek.

6.3. A teflon-depó kimutathatóságának vagy eltűnésének hatása a VUR recidíva előfordulására, a vizeletfertőzésekre és az RN progressziójára a STING-kezelés hosszútávú nyomkövetése során

A STING-kezelés rövidtávú eredményei jól ismertek (18, 27, 52, 53). Néhány közlemény a hosszútávú eredményeket is kedvezőnek találta (54-56). Anyagunkban a STING-kezelést követően az ellenoldalon nem alakult ki VUR. A VUR endoszkópos kezelése során az ureter-orificiumnál kialakuló depóról tudjuk, hogy a glicerín tartalmának felszívódása után a volumene 50%-kal csökken, de így is kimutatható UH vizsgálattal (57). A depó hosszútávú kimutathatóságáról nem jelentek meg közlemények, és nem tudjuk azt sem, hogy esetleges felszívódása, eltűnése befolyásolja-e a sikeres kezelés tartósságát. Anyagunkban kizárható a teflon szűrőcsatornán keresztül történő kiáramlása, mivel az injektálás utáni 6 héttel végzett UH vizsgálaton minden esetben kimutatható volt a teflon-depó. Betegeink felében a hosszútávú nyomonkövetés befejeztével az injektálás helyén a depót már nem lehetett kimutatni. A teflon-depó késői eltűnésének okát nem ismerjük. Az eltűnés lehetséges oka a teflon-szemcsék migrációja. Ismert, hogy az elvándorlás az injektált részecske méretétől függ. Az injektálható anyagok közül a teflon mérete a legkisebb (40μ), így könnyebben előfordulhat annak migrációja (26).

Betegeinkben a VUR hosszútávú kiújulási aránya megegyezik a nemzetközi irodalmi adatokkal. Lényeges különbség annak figyelembevételével sem észlelhető, hogy számos közlemény az I. fokú VUR-t nem tekinti recidívának (18, 52, 56). Vizsgálataink szerint a depó hiánya és a VUR kiújulása között szoros az összefüggés, a depónak fontos szerepe van a STING-kezelés hosszútávú eredményességében (58). Mivel a 75 depó(-) ureter közül csak 17 esetben észleltük a VUR kiújulását, a teflon mechanikus antireflux hatása mellett valószínűleg más tényezők is szerepet játszanak a kezelés tartósságában. Lehetséges, hogy az injektálás helyén kialakuló gyulladásos szöveti reakció által

kiváltott hegesedésnek, az ureter megnyúlásának és a rögzítettségének is szerepe van a VUR tartós megszűnésében.

A hosszútávú vizsgálataink azt mutatják, hogy a húgyúti fertőzések előfordulásában szignifikáns különbség van a depó(-) és depo(+) csoport között. A depó hiánya és a visszatérő bakteriuria közötti összefüggésre pontos magyarázatot nem találtunk. VUR esetében a visszatérő vizeletfertőzések szerepét az RN kialakulásában több közlemény bizonyította (59, 60). Az általunk végzett hosszútávú vizsgálatok során visszatérő vizeletfertőzés csak azokban fordult elő, akikben a teflon-depó hiányzott és kizárólag e betegek közül kerültek ki a recidív VUR-os esetek is. A visszatérő bakteriuria a VUR egyik figyelmeztető jele, kísérő jelensége lehet (60). A gondozás során kiemelt figyelmet igényelnek azok a betegek, akikben jellemzőek a visszatérő húgyúti fertőzések és UH-val nem mutatható ki a teflon-depó. Ezek a betegek a VUR kiújulásának a lehetősége miatt magasabb rizikójú csoportba tartoznak.

A RN kialakulása, progressziója szempontjából a két csoport között szignifikáns különbség volt, azaz a depó hiánya növelte az érintett vesékben az új parenchyma-hegek megjelenését. Klinikai megfigyelések és saját eredményeink is bizonyítják, hogy a sikeres antireflux kezelés lassítja, de nem minden esetben állítja meg az RN progresszióját (61). A sikeresen kezelt VUR-os betegek esetében, amennyiben UH-val nem mutatható ki a depó, indokoltnak látjuk időszakosan (6-12 hó) DMSA vizsgálat végzését. Amennyiben új parenchyma-hegek jelennek meg és/vagy progresszív RN észlelhető, akkor a VUR recidíva kizárásának céljából indokolt MCU vagy IRC végzése. A depó hiánya figyelmeztető jel lehet az RN progressziójának a lehetősége miatt, még a sikeresen kezelt VUR esetében is.

A vizsgálati eredményeink alapján a kezdetben sikeres STING-kezelés esetén a teflon-depó hiánya hosszútávon befolyásolja a recidív VUR előfordulását, növeli a kiújulás lehetőségét. A teflon-depó felszívódás hosszútávú okainak kiderítésére további vizsgálatok szükségesek. Azon betegekben, akikben sikeres

STING-kezelés történt, és a gondozás során ismétlődő bakteriuria jelentkezik, ugyanakkor a korábbi injektálás helyén a depó UH-val már nem mutatható ki, a VUR recidíva lehetősége miatt szoros gondozás szükséges (61).

További vizsgálatok szükségesek más antireflux kezelésre használt anyaggal – Macroplast, Deflux - végzett injektáló kezelés hosszútávú eredményességének, az injektált anyagok hosszútávú viselkedésének az tanulmányozására.

7. A témában elért új és újszerű megállapítások

1. Vietnámi csüngőhasú sertésekben nyílt sebészi módszerrel, az ureter intramuralis szakaszának behasításával VUR hozható létre. A beavatkozás sikerességét és tartósságát növeli a behasított ureter széleinek a húgyhólyag nyálkahártyájához egy-egy öltéssel történő rögzítése.
2. Vietnámi csüngőhasú sertésekben a c-kit pozitív hízósejtek számának emelkedése, valamint a c-kit pozitív ICC számának csökkenése a VUR következtében kialakuló másodlagos elváltozás. A c-kit pozitív sejtek számának és eloszlásának változása nagy valószínűséggel befolyásolja az ureter motilitását. Az ICC számának csökkenésével a sejtek által kiváltott pacemaker-hatás intenzitása csökken, mely az ureter motilitását ronthatja, a VUR súlyosságát befolyásolhatja. A c-kit pozitív hízósejtek számának növekedése – a parakrin és az interneuralis kapcsolatok útján - az ureter simaizmára gyakorolt közvetlen hatása miatt befolyásolhatja az ureter motilitását.
3. A TLR4 ureter epitheliumon észlelhető eltérő expressziója befolyásolja a VUR következtében megjelenő RN kialakulást. A TLR4 expressziója azon betegekben intenzívebb, akikben a VUR következtében RN észlelhető.
4. A VUR-os betegek azon csoportjában, ahol RN kimutatható, az ureter subepithelialis rétegében a TLR4 pozitív sejtek száma emelkedett. Kettős immunhisztokémiai vizsgálat alapján ezek a sejtek c-kit és TLR4 pozitivitást is mutató hízósejtek, melyek nagy valószínűséggel a TLR4 szignál útján aktiválódtak. A hízósejtek számában észlelhető eltérés szintén

a TLR4 mediált immunreakció egyedileg eltérő intenzitására utal, mely befolyásolhatja a gyulladási reakció erősségét, a RN kialakulását.

5. A sikeres STING-kezelést követően 6 héttel a húgyhólyagban UH-val kimutatható teflon-depó a betegek felében a hosszútávú nyomonkövetés során eltűnik.
6. A teflon-depó hiánya csökkenti a STING-kezelés hosszútávú eredményességét, szignifikánsan növeli a bakteriuria megjelenését, a VUR kiújulásának valószínűségét.
7. Az eredményes STING-kezelés hosszútávú nyomonkövetése során a teflon-depó eltűnése szignifikánsan növeli az RN progresszióját, az új parenchyma-hegek megjelenését.

8. További célkitűzések

1. A VUR kialakulásában szerepet játszó motilitási zavarok és az ureter motilitást befolyásoló sejtek vizsgálata kiemelt szereppel bír a primer vesicoureteralis reflux etiológiájának tisztázásában. Embriológiai vizsgálatok szükségesek az ICC fejlődésének, differenciálódásának a vizsgálatára. In vitro vizsgálatok szükségesek annak kimutatására, hogy a hízósejtekből felszabaduló mediátor proteinek miként hatnak az ureter falában lévő simaizmokra és az ureter-motilitásra.
2. VUR betegségben a súlyos vesekárosodás kialakulásához vezető tényezők csak részben tisztázottak. További vizsgálatok szükségesek a VUR kórlefolyását befolyásoló markerek kimutatására. VUR-os betegekben a TLR4 genetikai polymorphismusának vizsgálata szükséges a TLR4 RN-t befolyásoló szerepének tisztázására.
3. A VUR kezelésében alkalmazott minimálisan invazív suburetericus teflonos injektáló kezelés további hosszútávú nyomonkövetése szükséges. Eredményeink birtokában indokolt a kezelés tartósságának hosszabb távú, akár 25-30 éves nyomonkövetése is. Ugyancsak indokolt más, a VUR kezelésére újabban alkalmazott injektálható anyagok (Macroplast, Deflux) hosszútávú viselkedésének, az injektálás helyén való kimutathatóságának a vizsgálata. Ezen anyagok esetében szintén tisztázandó a hosszútávú eredményesség és a Macroplast-, vagy Deflux-depó kimutathatósága közötti összefüggés.

9. Irodalom

1. Park JM
Vesicoureteral reflux: anatomic and functional basis of etiology.
The Kelalis-King-Belman: Textbook of Clinical Pediatric Urology 2007; 42:
655-662.
2. Robert H, Mak RH, Huey-Ju Kuo
Pathogenesis of urinary tract infections: un update.
Curr Op Ped 2006; 18:148-152.
3. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF
Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age,
gender, race and diagnosis.
J Urol. 2003; 170:1548-1550.
4. Prem P, Jan-Hendrik G, John Darlow, David EB
Genetics of vesicoureteral reflux. Review.
Nature Reviews Urology 2011; 8, 539-552.
5. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius
TE
International system of radiographic grading of vesicoureteral reflux.
International refluxing study in children. *Pediatr Radiol.* 1985; 15:105-109.
6. Gil-Vernet S
Anatomical aspects of vesicoureteral reflux. Lutzeyer, W, and Melchior, H.
Urodynamics, Berlin, Springer-Verlag, 1973; 171-178.
7. Stephens FD, Lenaghan D
The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1962;
87:669-680.

- 8.** Tanagho EA, Puhg RC
The anatomy and the function of ureterovesical junction
Br J Urol. 1963;35:151-165.
- 9.** Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR
The trigone: anatomical and physiological considerations. I. In relation to the ureterovesical junction.
J Urol. 1968; 100:23-32.
- 10.** Mackie GG, Awang H, Stephens FD
The ureteric orifice: the embryologic key to radiologic status of duplex kidneys.
J Pediatr Surg. 1975; 10:73-81.
- 11.** Roshani H, Dabhoiwala, NF, Verbeek FJ, Lamers WH
Functional anatomy of the human ureterovesical junction.
The Anatomical Record, Chapter 1996; 254: 645-651.
- 12.** Radmayr C, Fritsch H, Schwentner C, Lunacek A, Deibl M, Bartsch G, Oswald J.
Fetal development of the vesico-ureteric junction and immunohistochemistry of the ends of refluxing ureters.
J Ped Surg. 2005; 1:53-59.
- 13.** Shafik A
Ureterovesical junction inhibitory reflex and vesicoureteral junction excitatory reflex: description of two reflexes and their role in the ureteric mechanism.
Urol Res 1996; 24:339-343.
- 14.** Weiss RM, Biancani P
Characteristics of normal and refluxing ureterovesical junctions.
J Urol. 1983; 129:58-61.
- 15.** Jorgensen TM, Mortensen J, Nielsen K, Djurhuus JC
Pathogenetic factors in vesico-ureteral reflux. A longitudinal cystometrographic study in pigs.
Scand J Urol Nephrol 1984; 18:43-48.
- 16.** Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, Woolf AS

- Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial.
Lancet 2001; 357:1329-1333.
- 17.** Hensle TW, Hyun G, Grogg AL, Eaddy M
Examining pediatric vesicoureteral reflux: a real-world evaluation of treatment patterns and outcomes.
Curr Med Res Opin 2007; 23(Suppl4): S7-13.
- 18.** O'Donnell B, Puri P
Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon.
Br Med J (Clin Res Ed). 1984; 289:7-9.
- 19.** Paqiu AJ Jr.
Ureterovesical anastomosis: the description and evaluation of a technique.
J Urol 1959; 82:573-583.
- 20.** Puri P, O'Donnell B
Correction of experimentally produced vesicoureteral reflux in the piglet by intravesical injection of Teflon
Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 289:5-7.
- 21.** Simsek F, Yucel S, Aktas M, Turkeri L
Ordinary glass spheres as an alternative injectable material for endoscopic correction of vesicoureteral reflux.
J Urol 2004; 171:1282-1285.
- 22.** Puri P
Endoscopic correction of primary vesicoureteric reflux by subureteric injection of polytetrafluoroethylene.
Lancet 1990; 335:1320-1322.
- 23.** Puri P, Granata C
Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene.
J Urol 1998; 160:1007-1011.
- 24.** Moran Penco JM, Fraile AG, Alarcon JR, Merino FG, Vela D, Rodriguez SS, Brantot AA
Evolution of the treatment of vesicoureteral reflux in Spain.
J Urol 2004; 170:834-837.

- 25.** Cerwinka WH, Scherz HC, Kirsch AJ.
Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid in children.
Adv Urol doi:10.1155/2008/513854
- 26.** Malizia A, Reiman H, Myers R
Migration and granulomatous reaction after periureteral injection of polytef.
JAMA 1984; 24:3277-3279.
- 27.** O'Donnell B, Puri P
Endoscopic correction of primary vesicoureteric reflux: results in 94 ureters.
Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 293:789-790.
- 28.** Farrugia G
Interstitial cells of Cajal in health and disease.
Neurogastroenterol Motil 2008; 20(Suppl.1), 54-63.
- 29.** David SG, Cebrian C, Vaugham ED Jr, Herzlinger D
C-kit and ureteral peristalsis.
J Urol 2005; 173:292-295.
- 30.** Lang RJ, Zoltkowski BZ, Hammer JM, Meeker WF, Wendt I
Electrical characterization of interstitial cells of Cajal-like cells and smooth muscle cells isolated from the mouse ureteropelvic junction.
J Urol 2007; 177:1573-1580.
- 31.** Metzger R, Schuster T, Till H, Franke FE, Dietz HG
Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species.
Pediatr Surg Int. 2005; 21:169-174.
- 32.** Metzger R, Schuster T, Till H, Stehr M, Franke FE, Dietz HG
Cajal-like cells in the human upper urinary tract.
J Urol 2004; 172: 769-772.
- 33.** Solari V, Piortowska AP, Puri P
Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction.
J Urol 2003; 170:2420-2422.

- 34.** Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, Fritsch A, Deibl M, Bartsch G, Radmayr C
Loss of interstitial cells of Cajal and gap junction protein connexin 43 at the vesicoureteral junction in children with vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2005; 174:1981-6.
- 35.** Zarate N, Wang XY, Tougas G, Aanvari M, Birch D, Mearin F, Malagelada JR, Huuizinga JD
Intramuscular interstitial cells of Cajal associated with mast cells survive nitrergic nerves in achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18:556-568.
- 36.** Samuelsson P, Hang L, Wullt B, Irjala H, Svanborg C
Toll-like receptorexpression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immun.* 2004 ;72:3179-3186.
- 37.** Vandewalle A
Toll like receptors and renal bacterial infections. Review. *Chang Gung Med J* 2008; 31:525-537.
- 38.** Ragnarsdóttir B, Jönsson K, Urbano A, Hernandez JG et al.
Toll-like receptor 4 Promoter Polymorphisms: Common TLR4 Variants May Protect against Severe Urinary Tract Infection. *PLoS One* 2010.May 20;5(5):e10734.
- 39.** Senthilselvan A, Dosman JA, Chénard L, Burch LH, Predicala BZ, Sorowski R, Schneberger D, Hurst T, Kirychuk S, Gerdts V, Cormier Y, Rennie DC, Schwartz DA
Toll-like receptor 4 variants reduce airway response in human subjects at high endotoxin levels in a swine facility. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123:1034-1040.
- 40.** Scherberich JE, Hartinger A
Impact of Toll like receptor signalling on urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 31(Suppl 1):S9-14. Epub 2007 Oct 17.
- 41.** Zhang D, Zhang G, Hayden MS, Greenblatt MB, Bussey C, Flavell RA, Ghosh S
A Toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria *Science.* 2004; 303:1522-1526.

- 42.** Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg CJ
Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria.
Infect Dis. 2007; 196:475-484. Epub 2007 Jun 21.
- 43.** Károly É
Veseparenchyma laesio pathogenetikai tényezőinek vizsgálata húgyúti infectio miatt gondozott gyermekekben. Doktori értekezés
Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola 2007.
- 44.** Somogyi Réka, Oberitter Zsolt, Juhász Zsolt, Vajda Péter, Pintér András
Vesicoureteralis reflux kísérletes létrehozása sertésben.
Magyar Urológia 2004; XVI:165-170.
- 45.** Klemm MF, Exintaris B, Lang RJ
Identification of the cells underlying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract.
J Physiol 1999; 519:867-884.
- 46.** Lang RJ, Klemm MF
Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract
J Cell Mol Med. 2005; 9:543-556.
- 47.** Van Nassauw L, Adriansen D, Timmermans JP
The bidirectional communication between neurons and mast cells within the gastrointestinal tract.
Auton Neurosci 2007; 133:91-103. Epub 2006 Dec 12. Review.
- 48.** Vodenicharov A, Leiser R, Gulubova M, Vlykova T
Morfological and immunohistochemical investigations on mast cells in porcine ureter.
Anat Histol Embryol 2005; 34:343-349.
- 49.** Oberitter Z, Rolle U, Juhasz Z, Cserni T, Puri P
Altered expression of c-kit-positive cells in the ureterovesical junction after surgically created vesicoureteral reflux.
Pediatr Surg Int 2009; 25:1103-1107.

- 50.** Chang IY, Glasgow NJ, Takayama I, Horiguchi K, Sanders KM, Ward SM
Loss of interstitial cells of Cajal and development of electrical dysfunction
in murine small bowel obstruction.
J Physiol 2001; 536:555-568.
- 51.** Der T, Bercik P, Donnelly G et al
Interstitial cells of Cajal and inflammation-induced motor dysfunction in the
mouse small intestine.
Gastroenterology 2000; 119:1590-1599.
- 52.** Puri P, Ninan GK, Surana R
Subureteric Teflon injection (STING). Results of a European survey.
Eur Urol. 1995; 27:71-75.
- 53.** Puri P
Endoscopic correction of vesicoureteral reflux.
Curr Opin Urol 2000; 10:593-597.
- 54.** Puri P
Ten year experience with subureteric Teflon (polytetrafluoroethylene)
injection (STING) in the treatment of vesico-ureteric reflux. Review
Br J Urol 1995; 75:126-131.
- 55.** Chertin B, Colhoun E, Velayudham M, Puri P
Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11-17 years of follow-up.
J Urol 2002; 167:1443-1445.
- 56.** Capozza N, Patricolo M, Lais A, Matarazzo E, Caione P
Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux: twelve years' of experience.
Urol Int 2001; 67:228-231.
- 57.** Blake NS, O'Connell E
Endoscopic correction of vesico-ureteric reflux by subureteric teflon
injection: follow-up ultrasound and voiding cystography.
Brit J Radiol. 1989; 62:443-446.
- 58.** Oberritter Z, Somogyi R, Juhasz Z, Pinter AB
Role of the Teflon deposit in the recurrence of vesicoureteral reflux.
Pediatr Nephrol 2008; 23:775-778.

- 59.** Puri P, Cascio S, Lakshmandass G, Colhoun E
Urinary tract infection and renal damage in sibling with vesicoureteral reflux.
J Urol 1998; 160:1028-1030.
- 60.** Cleper R, Krause I, Eisenstein B, Davidovits M
Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection.
Clin Pediatr. 2004; 43:619-625.
- 61.** Yoneda A, Cascio S, Uoe T, Chertin B, Puri P
Risk factors for development of renal parenchymal damage in familial vesicoureteral reflux.
J Urol. 2002; 168:1704-1707.

10. Közlemények jegyzéke

A szerző témában megjelent közleményei

1. Pintér András, Oberitter Zsolt, Juhász Zsolt, Sándor György
„...és amikor a vesicoureteralis reflux kezelési lehetőségei kimerültek”
Hypertonia és nephrológia 2001; 5:137-143.
2. Somogyi Réka, Oberitter Zsolt, Pintér András
Suburetericus teflon-injektálás a vesicoureteralis reflux kezelésében – 10 év tapasztalatai.
Gyermekgyógyászat 2002; 5:533-539.
3. Oberitter Zs., Somogyi R., Juhász Zs., Sándor Gy., Pintér A.
Vesico-ureteralis reflux endoszkópos kezelése
Családorvosi Fórum 2004; 3:48-51.
4. Somogyi R., Oberitter Zsolt, Juhász Zsolt, Vajda Péter, Pintér András
Vesicoureteralis reflux kísérletes létrehozása sertésben.
Magyar Urológia 2004; XVI:165-170.
5. Oberitter Zsolt, Somogyi Réka, Juhász Zsolt, Pintér András
Vesicoureteralis reflux suburetericus Teflon-injektálással történő kezelése: hosszú távú eredmények
Gyermekgyógyászat 2007; 58:269-272.
6. Juhász Zs, Somogyi R, Vajda P, Oberitter Zs., Fathi K, Pinter AB
Does the type of bladder augmentation influence the resolution of pre-existing vesicoureteral reflux? Urodynamic studies.
Neurourology and Urodynamics 2007; 26:412-146. **IF₂₀₀₇: 2,671**
7. Oberitter Zs., Somogyi R., Juhász Zs., Pinter AB:
Role of the Teflon deposit in the recurrence of vesicoureteral reflux
Pediatr. Nephrol, 2008; 23:775-778. **IF₂₀₀₈: 2,321**
8. Somogyi Réka, Oberitter Zsolt, Juhász Zsolt, Vajda Péter, Pintér András:
Változások a gyermekkori vesicoureteralis reflux sebészi kezelésében – 32 év adatainak feldolgozása
Gyermekgyógyászat 2009; 60:154-157.

9. R. Somogyi, Zs. Oberritter, Zs. Juhasz, P. Vajda, AB. Pinter:
Combination of vesicoureteric reflux and vesicoureteric junction obstruction
Scan J Urol and Nephrol 2009; 43:501-505. **IF₂₀₀₉: 0,883**
10. Zsolt Oberritter, Udo Rolle, Zsolt Juhasz, Tamas Cserni, Prem Puri:
Altered expression of c-kit-positive cells in the ureterovesical junction after
surgically created vesicoureteral reflux
Ped. Surg. Internat 2009; 25:1103-1109. **IF₂₀₀₉: 0,945**

A szerző nem a témában megjelent (egyéb) közleményei

1. Oberritter Zs., Bolbás K., Kovács F.
Meconium ileus equivalens
Gyermekgyógyászat, 1998; 6:594-597.
2. Vajda P., Pintér A., Juhász Zs., Oberritter Zs.
Gastrocystoplastica nyulakban – egy állatkíséletes modell kialakításának
nehézségei
Magyar Urológia (Kísérletes Urológia) 2000; 12:35-41.
3. Juhász Zs., Oberritter Zs., Farkas A., Vajda P., Vástyán A., Pintér A.
Az urodinámia helye a gyermekkori vizeletincontinentiák kezelésének
megválasztásában
Rehabilitáció, 2001; XI:1:7-9.
4. Farkas A., Pintér A., Vajda P., Juhász Zs., Vástyán A. és Oberritter Zs.
A húgyhólyag gyermekkorban végzett sebészi megnagyobbításának középtávú
eredményei
Orvosi Hetilap 2001; 142:1617-1621.
5. Pintér András, Vajda Péter, Farkas András, Juhász Zsolt, Vástyán Attila,
Oberritter Zsolt
Incontinentia urinae gyermekkorban – kórismézés és kezelés, pécsi algoritmus.
Gyermekgyógyászat, 2001; 52:609-618.
6. Pintér András, Farkas András, Vajda Péter, Juhász Zsolt, Oberritter Zsolt Nem
kielégítően kezelt cloaca malformációk késői rekonstrukciós műtétei
Magyar Sebészet, 2002; 55:379-383.
7. Vajda Péter, Pintér András, Farkas András, Juhász Zsolt, Vástyán Attila,
Oberritter Zsolt
A húgyhólyag ismételt megnagyobbítása (re-augmentatio)
Magyar Urológia 2002; XIV:207-213.

8. Vajda P., Pinter A.B., Harangi F., Farkas A., Vástyán A.M., Oberritter Zs
Metabolic findings after colocystoplasty in children
Urology 2003; 62:542-546. **IF₂₀₀₃: 2,782**
9. Vástyán Attila, Pintér András, Farkas András, Vajda Péter, Juhász Zsolt,
Oberritter Zsolt, Fathi Khaled
Műtéti húgyhólyag-megnagyobbítás gyomorszegmentummal – gastrocystoplastica
Gyermekgyógyászat, 2004; 56:67-72.
10. Peter Vajda, Andrew B. Pinter, Tamas Magyarlaki, Attila M. Vastyán, Zsolt
Juhász, Zsolt Oberritter, Khaled, Fathi
Histological findings after gastrocystoplasty in rabbits
J. Pediatr. Surg. 2005; 40:1470-1474. **IF₂₀₀₅: 1,125**
11. A. Pintér, A. Hock, A.M. Vástyán, A. Farkas, Zs. Oberritter
Posterior sagittal approach with perirectal dissection for reconstructive surgery of
severe urogenital anomalies
Pediatr Surg Int 2007; 23:57-60. **IF₂₀₀₆: 0,653**
12. Juhász Zsolt, Oberritter Zsolt, Sándor György
Dysfunkcionális vizeelés gyermekkorban
MOTESZ Magazin 2006; 3:56-58.
13. Sándor György, Juhász Zsolt, Oberritter Zsolt, Csekéné Mohai Csilla, Gyuris
Petra, Fülöp Szilvia
A gyermekkori nem-neurogén eredetű hólyagműködési zavarok és incontinencia
komplex therápiás és rehabilitációs lehetőségei (II.rész)
Családorvosi Fórum 2007/1.
14. Juhász Zsolt, Oberritter Zsolt, Vajda Péter
Vizelettárolási, vizeletürítési és vizelettartási elégtelenségek sebészi kezelése
gyermekkorban
Gyermekorvos Továbbképzés 2007; 4:146-150.
15. Vástyán Attila, Pintér András, Oberritter Zsolt, Juhász Zsolt, Vajda Péter
Currarino-szindróma, egy kevésbé ismert entitás – Esetismertetés
Gyermekgyógyászat 2007; 58:288-290.
16. Juhász Zs., Oberritter Zs., Vajda P.
Vizelettárolási, vizeletürítési és vizelettartási elégtelenségek kezelése
gyermekkorban
Gyermekorvos továbbképzés, 2007; 6:146-151.

ÖSSZESÍTETT IF: 11,397

11. Köszönetnyilvánítás

Az értekezés szerzője köszönetet mond Prof. Pintér Andrásnak a bizalomért és a támogatásért. Prof. Prem Purinak, Prof. Udo Rollenak, Dr. Cserni Tamásnak az eredmények értékelésében nyújtott segítségért. A PTE ÁOK Állatkísérletes Laboratóriumának és a Sebészeti Tanszék Transzplantációs munkacsoportjának. A PTE ÁOK Gyermekklinika sebészeti osztályán dolgozóknak, akik az anyaggyűjtésben, az állatkísérletek elvégzésében és az eredmények értékelésében nélkülözhetetlen segítséget nyújtottak. Családomnak a támogatásért és a kitartásért.