

**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 Tézisei**

**Programvezető:  
Prof. Dr. Sümegi Balázs**

**Témavezető:  
Prof. Dr. Pintér András**

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM  
KLINIKAI KÖZPONT  
GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA**

## **Vesicoureteralis reflux (VUR) klinikai jelentősége**

Csecsemő- és gyermekkorban a húgyúti fertőzések, pyelonephritis (PN) hátterében 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.

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

hypertoniához, 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 egyénekenként eltérővé tehetik a kórokozókra adott gyulladási válasz intenzitását, ezáltal a veseparenchyma-károsodás mértékét és progresszióját .

## 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. Ebben az esetben vesicocutaneostoma kialakítása történik. A VUR megszüntetésével az ureter és a veseürengrendszeri 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 (újra-beültetése) 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. 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. Előnye, hogy ambuláns kezelési lehetőség, a gyermeknek fájdalmat, megterhelést nem jelent, sikertelenség esetén ismétélhető, 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).

## **STING**

A *STING-et*, mint minimálisan invazív kezelési módszert Puri és O'Donnell fejlesztette ki 1984-ben. Ez a szemikonzervatív kezelési eljárás világszerte elterjedté vált. Injektáló anyagként elsőként teflont alkalmaztak, majd több más injektálható anyag is bevezetésre került, mint pl. a Macroplast vagy a Deflux. A beavatkozás során általános érzéstelenítésben, urethro-cystoscopia történik. A cystoscop segítségével látótérbe hozható(k) a reflúáló 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 előboltosuló *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.

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. 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.

## **C-kit pozitív sejtek szerepe az ureter motilitásában**

Azon sejteket nevezük 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.

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.

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. Úgy tűnik, hogy a pyeloureteralis perisztaltikában kétféle sejtípusnak 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 sejtípus interakciójának eredményeként a perisztaltikus hullám frekvenciája a pyeloureteralis átmenettől a distalis ureter felé csökken. Az ICC-ről készült elektronmikroszkópos vizsgálatok alapján bizonyítást nyert, hogy ezek a sejtek néha több nyúlvánnyal is rendelkeznek és összeköttetést mutatnak simaizom rostokkal, idegelemekkel.

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.

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 granulomokat tartalmaznak.

A granulomok fehérjetermészetű anyagokat tárolnak. Az ureter és a VUJ lamina propriajában, a pyelonban és a hólyag falában is kimutathatóak. Elsődleges szerepük a gyulladássos és az allergiás válaszreakciók kiváltásában van. A sejtek aktiválódása során a citoplazmában lévő granulumból 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.

## **A Toll like receptor 4 (TLR4) szerepe az uropatogén 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 és a sejtfelszínen expresszálódó 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 transkripciós faktorok 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. 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 fertőződésre. *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.* 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.

A TLR4 kimutatható a pyelon, az ureter, és a húgyhólyag uroepitheliumában. Expresszálódik a monocyták és a histiocyták felszínén is. Feladata az uropatogén LPS bakteriális endotoxin részének a felismerése, az immunválasz beindítása és a gyulladáshoz vezető reakció kiváltása. 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 gyulladáshoz vezető reakció mértéke és a gyulladáshoz vezető válasz következtében kialakuló szövetségi 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.

# **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.

## **Beteganyag és Módszer**

### **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).

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. 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. A hólyagot tovafutó varratsorral (4/0-s Vicryl varróanyaggal) zártuk.

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

A hólyagkatétert a posztoperatív 3. napon távolítottuk el. A műtétet követően, MCU-t végeztünk, hogy ellenőrizzük a beavatkozás sikerességét, igazoljuk a VUR-t. 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 $\mu$ -os metszeteket készítettünk. 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. 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 mm<sup>2</sup>-es mezőt vizsgáltunk. A metszetek értékelését két, egymástól független hisztopatológus végezte.

## 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 $\mu$ -os metszetet készítettünk.

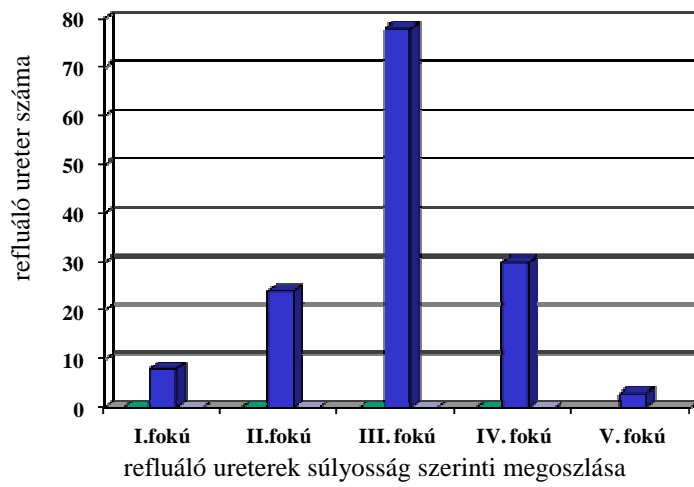
Az immunhisztokémiai vizsgálatok TLR4 polyclonalis nyúl elsődleges antiszérummal (Santa Cruz Biotechnology Inc. Santa Cruz, California, USA) történtek. A hígítást PBS oldattal végeztük a hígítási arány 1:300 volt. A metszeteket 12 órán át +4 °C-on inkubáltuk. A festéshez az Envision+System DAB

(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.

### **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. (1. 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.



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



# Eredmények

## 1. Vietnámi csüngőhasú sertésekben műtéileg 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 tudtunk 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 refluxáló és kontroll ureterek esetében a két sejtípus megjelenésében sem morfológiai, sem méretbeli eltérést nem észleltünk.

*Vizsgálataink alapján a hízósejtek száma emelkedett a VUR-os ureter VUJ átmenetében a nem VUR-os kontroll mintákhoz képest. Ezzel szemben az ICC számának jelentős csökkenése igazolódott a VUR-os ureter VUJ-átmenetében, a nem VUR-os kontroll VUJ-hez képest (1. táblázat).*

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

	<b>VUR</b>	<b>KONTROLL</b>
<b>CAJAL SEJT</b>	+/-	++++
<b>HÍZÓ SEJT</b>	+++	+

**1. táblázat**

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

## **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. 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. 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.*

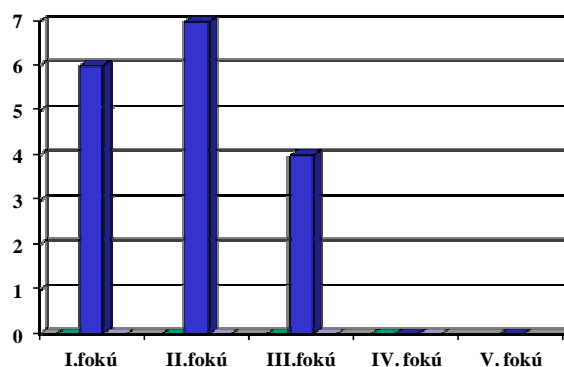
### **3. A teflon-depó kimutatása, a VUR recidíva előfordulása, a vizelet-fertőzések megjelenése, és az RN progressziója a STING-kezelés hosszútávú nyomonkövetése során (humán vizsgálatok)**

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).

	<b>VUR kiújulás</b>	<b>Nincs VUR kiújulás</b>	<b>Összesen</b>
<b>Depó (+)</b>	0	65	65
<b>Depó (-)</b>	17	61	78
<b>Összesen</b>	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 (2. 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 (2. táblázat)



**2. ábra**  
**A recidív VUR súlyosságának megoszlása a hosszútávú nyomonkövetés során.**

	Bakteriuria	PN
Depó(+)	17	3
Depó (-)	33	2
Összes	42	5
Szignifikancia	<b><math>p \leq 0,05</math></b>	-

**2. 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. (3. 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	$p \leq 0,05$
Összes	65	21	23	

### 3. 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 ( $p < 0,05$ ).

# Megbeszélés

## 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.

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.

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.

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. 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.

Bebizonyosodott az is, hogy a sebészileg létrehozott VUR esetében a hízósejtek száma növekedett a VUJ-ban. 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 gyulladáisos 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. 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. A VUJ-ban VUR esetén az ICC száma jelentős csökkenést mutat az egészségeshez képest. 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 vizsgálatai azt mutatják, hogy az ICC számának csökkenése összefüggésben hozható a bél motilitását érintő számos kórképpel. 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. 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.

## **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. 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. 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. Állatkísérletek támasztják alá, hogy a TLR4 eltérő expressziója befolyásolja a fertőzésre adott válasz erősségét, mely az egyszerű bakteriuriától a súlyos életet veszélyeztető urosepsisig terjedhet. *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. A TLR4 eltérő expressziója alapján feltételezhető, hogy a receptor közvetítésével kiváltott immunreakció eltérő intenzitású lehet. Az immunreakció intenzitásától függ a gyulladási 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.

A TLR4 genetikai polymorphismusa befolyásolhatja a TLR4 expresszióját, ami megváltoztathatja az egyed patogén kórokozókra adott válaszreakcióját. 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. 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.

### **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. Néhány közlemény a hosszútávú eredményeket is kedvezőnek találta. Anyagunkban a STING-kezelést követően az ellenoldalon nem alakult ki VUR. A VUR endoszkópos kezelése során az ureter-orificiumnál kialakuló depóról tudjuk, hogy a glicerin tartalmának felszívódása után a volumene 50%-kal csökken, de így is kimutatható UH vizsgálattal. 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 ( $40\mu$ ), így könnyebben előfordulhat annak migrációja.

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. Vizsgálataink szerint a depó hiánya és a VUR kiújulása között szoros az összefüggés, a depónak fontos szerepe van a STING-kezelés hosszútávú eredményességében. 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 gyulladáshoz vezető 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. 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. A gondozás során kiemelt figyelmet igényelnek azok a betegek, akikben jellemzőek a visszatérő húgyúti fertőzések és UH-val nem matatható 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. 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.

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

## 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 gyulladásos 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.

# Közlemények jegyzéke

## A szerző témában megjelent közleményei

1. Pintér András, Oberritter Zsolt, Juhász Zsolt, Sándor György  
„...és amikor a vesicoureteralis reflux kezelési lehetőségei kimerültek”  
Hypertonia és nephrológia 2001; 5:137-143.
2. Somogyi Réka, Oberritter Zsolt, Pintér András  
Suburetericus teflon-injektálás a vesicoureteralis reflux kezelésében – 10 év tapasztalatai.  
Gyermekgyógyászat 2002; 5:533-539.
3. Oberritter Zs., Somogyi R., Juhász Zs., Sándor Gy., Pintér A.  
Vesico-ureteralis reflux endoszkópos kezelése  
Családorvosi Fórum 2004; 3:48-51.
4. Somogyi R., Oberritter Zsolt, Juhász Zsolt, Vajda Péter, Pintér András  
Vesicoureteralis reflux kísérletes létrehozása sertésben.  
Magyar Urológia 2004; XVI:165-170.
5. Oberritter 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, Oberritter 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. **IF<sub>2007</sub>: 2,671**
7. Oberritter Zs., Somogyi R., Juhász Zs., Pinter AB:  
Role of the Teflon deposit in the recurrence of vesicoureteral reflux  
Pediatr. Nephrol, 2008; 23:775-778. **IF<sub>2008</sub>: 2,321**
8. Somogyi Réka, Oberritter 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. Juhász, P. Vajda, AB. Pinter:  
Combination of vesicoureteric reflux and vesicoureteric junction obstruction  
Scan J Urol and Nephrol 2009; 43:501-505. **IF<sub>2009</sub>: 0,883**

10. Zsolt Oberritter, Udo Rolle, Zsolt Juhász, 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. **IF<sub>2009</sub>: 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. **IF<sub>2003</sub>: 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. **IF<sub>2005</sub>: 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. **IF<sub>2006</sub>: 0,653**
12. Juhász Zsolt, Oberritter Zsolt, Sándor György  
Dysfunkcionális vizelés 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**

## **Köszönetnyilvánítás**

Az értekezés szerzője köszönetet mond Prof. Sümegi Balázsnak, hogy felvételt nyerhettett a PhD programjába.

Támavezetőmnek, Prof Pintér Andrásnak a szakmai irányításért a bizalomért és a támogatásért.

Prof. Prem Purinak, Prof. Udo Rollenak, Dr. Cserni Tamásnak az eredmények értékelésében nyújtott segítségért.

Prof. Röth Erzsébetnek és munkatársainak, a PTE ÁOK Állatkísérletes Laboratóriumának, hogy segítséget nyújtottak az állatkísérletek elvégzéséhez.

Prof. Horváth Örs Péternek és a Sebészeti Tanszék Transzplantációs munkacsoportjának a vizsgálathoz nélkülözhetetlen minták beszerzéséhez nyújtott segítségért.

A PTE ÁOK Gyermekklinika sebészeti osztályán dolgozóknak, akik az anyaggyűjtésben, az állatkísérletek végzésében és az eredmények értékelésében nélkülözhetetlen segítséget nyújtottak.

Számos gyermesebészeti osztálynak, akik a minták gyűjtésében segítséget nyújtottak

Családomnak a támogatásért és a kitartásért.