

Gyermekkorban végzett húgyhólyag-megnagyobbítást követően fellépő szövettani változások klinikai és állatkísérletes vizsgálata

Doktori (PhD) értekezés tézisei



Dr. Kardos Dániel József

Témavezetők: Dr. Vajda Péter, egyetemi docens

Dr. Vástyán Attila, egyetemi docens

Programvezető: Prof. Dr. Vereczkei András, egyetemi tanár

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos, egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem

OGYDHT

Pécs, 2021.

Tartalom

I. Bevezetés	2
II. Célkitűzés	5
III. Minták és módszerek	6
III.1. Klinikai vizsgálatok	6
III.2. Állatkísérletek	7
IV. Eredmények	10
IV.1. Klinikai vizsgálatok eredményei	10
IV.2. Állatkísérletek eredményei	13
V. Összefoglalás	15
Az értekezés új eredményei és megállapításai:	16
A klinikai és állatkísérletes kutatás további tervei:	16
A dolgozat alapjául szolgáló és egyéb közlemények, illetve előadások jegyzéke	17
Köszönetnyilvánítás	21

I. Bevezetés

Húgyhólyag-megnagyobbító műtétet gyermekkorban következetes szempontrendszer szerint végzünk. Ilyen összetett beavatkozásra többnyire olyan gyermekeknek van szükség, akikben legtöbbször veleszületett, organikus eredetű vizelettárolási rendellenesség áll fenn (leggyakrabban meningomyelocele – MMC –, húgyhólyag exstrophia). A műtét közvetlen indikációja a kis kapacitású, magas nyomású, rossz tágulékonyágú hólyag, ami a felső húgyutakra nézve magas kockázatot jelent. Műtét akkor jöhet szóba, ha a hólyag kapacitásának elérésére minden egyéb konzervatív és operatív próbálkozás sikertelen volt. A húgyhólyag tároló funkciójának javítása mellett a vizelet tartásával és ürítésével is foglalkozni kell. Szoros értelemben véve a vizelettartó képesség javítása hólyagnyak plasztikával, a vizeletürítő képesség létrehozása az urethrán vagy műviileg létrehozott katéterezhető csatornán keresztül (pl. vesico-appendico-cutaneostomia) történő tiszta intermittáló (ön)katéterezés útján valósítható meg.

A húgyhólyag műtéti megnagyobbítására (augmentáció) napjainkban számos módszer ismert. Erre leginkább a gastrointestinalis traktus valamely teljes falvastagságú szegmense vagy ezek kombinációi használhatók fel. Az augmentátum típusa alapján így megkülönböztetünk gasztrocsiztoplasztikát (GCP), amikor gyomorral, ileocisztoplasztikát (ICP), amikor vékonybéllel és kolocisztoplasztikát (CCP), amikor vastagbéllel történik a húgyhólyag megnagyobbítása. Napjainkban leggyakrabban vékonybél-szegmentummal történik a húgyhólyag megnagyobbítása.

A gastrointestinalis traktus valamely szakaszának a húgyhólyagba ültetése, a heterotópiás nyálkahártya jelenléte miatt számos szövődmény lehetőségét hordozza magában, melyek kb. 30%-ban tünetek nélkül, lappanva alakulnak ki. Ezért az augmentált betegek hosszú távú nyomonkövetése elengedhetetlen. Az egyik legsúlyosabb, patomechanizmusát és rizikófaktorait tekintve legkevésbé ismert szövődmény, a malignus elfajulás lehetősége.

A húgyhólyag műtéti úton történő megnagyobbításának elterjedésével a nyolcvanas és kilencvenes években egyre több közlemény jelent meg, amelyek egy-egy eset kapcsán a malignus transzformáció fokozott kockázatára hívták fel a figyelmet.

A megnagyobbított húgyhólyagban kialakuló tumorok előfordulását az irodalmi adatok 4-5%-ra becsülik. A tumorok döntő többsége MMC-s, kisebb hányada a húgyhólyag exstrophias és a hátsó húgycső billentyűvel született betegekben alakult ki. A műtétet követően a malignus transzformáció kifejlődéséhez legalább 10 év szükséges. Az augmentált húgyhólyagban kialakult rosszindulatú elváltozások szokatlanul agresszív viselkedésűek, későn kerülnek felismerésre, illetve hamar metasztatizist adhatnak. A korábban húgyhólyag-megnagyobbító műtéten átesett

hólyagtumoros betegek túlélése alacsony. A gyomorral, vagy bélel megnagyobbított húgyhólyagban jellemzően adenocarcinoma, illetve tranzicionális sejtes karcinóma alakulhat ki, legtöbbször a húgyhólyag és a bél-, vagy gyomor-anasztomózisának vonalában.

A szövettani elváltozások és a tumorigenezis hátterében számos okot feltételeznek, úgymint a bélbaktériumok jelenlétét a vizeletben, a krónikus gyulladás okozta fokozott sejt-turnover, vagy a különböző típusú hámos kóros interakciója. A mai tudásunk szerint rizikófaktornak a következő tényezők tekinthetők: immunszuppresszió, gyomorral végzett húgyhólyag megnagyobbítás, hólyagmagnagyobbítás indikációjaként szolgáló veleszületett hólyagműködési zavar (MMC, húgyhólyag exstrophia) és a tumorigenezist különben is elősegítő környezeti faktorok (pl. dohányzás, alkohol fogyasztás). A vizelet fertőzések és hólyagkövesség szerepe jelenleg is vizsgált, de máig sem bizonyított tényezők.

A betegek nyomonkövetésére nincsen nemzetközileg elfogadott protokoll. A tumorok kialakulásának időben történő diagnosztizálására centrumtól függően vizelet citológiával, képalkotó vizsgálatokkal, cisztoszkópiával, illetve egyes helyeken ezt kiegészítve biopsziás mintavétellel törekednek.

Az elmúlt tíz évben néhány nagyobb esetszámú összefoglaló közlemény jelent meg a cisztoszkópiával történő szűrés alacsony érzékenységről és hatásfokáról, ami a centrumok alkalmazott protokolljának felülvizsgálatát tette szükségessé. A legátfogóbb klinikai vizsgálatokról Husmann és munkatársai számoltak be, akik egy tünetorientált protokollt fogalmaztak meg az augmentált húgyhólyagban kialakuló tumorok időben történő felismerésére.

A Pécsi Gyermekegyógyászati Klinika Sebészeti osztálya a veleszületett húgyhólyag működési zavarban szenvedő (hólyagexstrophia, MMC miatti neuropathiás hólyag) gyermekek ellátásának országos központja. Gyermekegyógyászati hólyagmagnagyobbító műtét az országban egyedül klinikánkon történik, illetve a betegek nyomonkövetését, gondozását is osztályunk végzi. Az állapotfelmérések magukba foglalják a húgyutak anatómiai és funkcionális állapotának felmérését, vizelet leoltást, esetleges kövesség keresését és a beteg metabolikus státuszának a vizsgálatát. A műtétet követő 4. évtől kezdődően a fenti vizsgálatok cisztoszkópiával és biopsziás mintavétellel egészülnek ki. A fenti vizsgálatok teszik lehetővé a rövid-, közép- és hosszútávon megjelenő komplikációk megfigyelését és tudományos igényességű vizsgálatát.

A pécsi gyermeksebészeti munkacsoportja 2002-ben publikálta első eredményeit a húgyhólyag-augmentációt követően észlelt szövettani elváltozásokról, illetve ennek a vizeletfertőzésekkel és hólyagkövességgel való kapcsolatáról. A szövettani mintavételek során metaplasztikus elváltozásokat, hegesedést, krónikus gastritit és egy esetben diszplasztikus elváltozásokat találtak. Szignifikáns összefüggés

volt kimutatható a bacteriuria gyakorisága és a szövettani elváltozás típusa között kolocisztoplasztika elvégzését követően. A rezervoárban kialakuló kövesség gyakorisága egyik műtéti típus esetén se mutatott kapcsolatot a szövettani elváltozással. A munkacsoport így a 2000-es évek elejétől kezdve a rendszeres cystoscopos nyomonkövetés mellett foglalt állást.

A húgyhólyag-augmentációval kapcsolatos humán tumorkutatást számos tényező nehezíti. A műtétet követő tumorgenezis alaposabb megértéséhez számos állatkísérletes modell született, melyek közül a patkány-modell bizonyult a leghatékonyabbnak. Patkányokban a szövődmények időben viszonylag hamar vizsgálhatók, hiszen az állatok életciklusa rövid (2-3 év), mely időintervallum alatt nagy valószínűséggel alakulhatnak ki tumorok. A 90-es évektől kezdve számos közlemény jelent meg patkányokban végzett húgyhólyag megnagyobbításról, döntően ileocisztoplasztikáról. A megfigyelt tumoros elváltozások mellett több kutatócsoport is megfigyelte, hogy patkányban a hólyag megnagyobbítására használt ileum nyálkahártyáján urothelium jelenik meg, hasonlóan a mucosa-fosztott béllal történő hólyagmegnagyobbítást (seromuscularis enterocystoplastica) követő urothelizációhoz. Mind a mai napig nem ismert, hogy ez az urothelizációs jelenség milyen módon és milyen mintázatot követve jön létre a fenti műtéteket követően.

II. Célkitűzés

Kutatásunk kérdésfeltevéseire klinikai vizsgálatokkal és állatokban történő kísérletekkel próbáltunk válaszokat keresni:

A.) Vizsgáltuk, hogy a Pécsi Gyermekgyógyászati Klinika Sebészeti osztályán használt nyomkövetési protokoll alkalmas-e a húgyhólyag-megnagyobbító műtéttel összefüggésbe hozható tumorok időben történő felismerésére.

Az alábbi kérdésekre kerestük a válaszokat:

1.) *Kialakult-e tumor kolocisztoplastikán (CCP) és gasztrocisztoplastikán (GCP) átesett betegen az elmúlt 16 évben (2002-2018)?*

2.) *A felhasznált gastrointestinalis szegmens, vagy az alapbetegség (MMC és húgyhólyag exstrophia) mutat-e kapcsolatot a szövettani elváltozásokkal?*

3.) *Van-e változás a húgyúti fertőzések és a kövek gyakoriságában a korábbi, 2002-ben végzett vizsgálatok során találtakhoz képest?*

4.) *Van-e különbség a húgyúti fertőzések és a kövesség gyakoriságában a felhasznált gastrointestinalis szegmens, illetve az alapbetegség tekintetében?*

5.) *A húgyúti fertőzések gyakorisága korrelál-e a szövettani leletekkel?*

6.) *A biopsziás mintavétel (és a cisztoszkópia önmagában) alkalmas módszer-e a szövettani elváltozások kimutatására, illetve a vizsgálat segít-e a tumor kialakulásának előrejelzésében?*

B.) A humán vizsgálatokkal párhuzamosan egy olyan állatkísérletes modellt kívántunk létrehozni, ami alkalmas a húgyhólyag-megnagyobbítást követő szövettani elváltozások hosszútávú vizsgálatára. A módszer kidolgozása során további célunk volt, hogy az állatkísérlet alkalmas legyen az urothelaziációs jelenség alaposabb megfigyelésére is.

III. Minták és módszerek

III.1. Klinikai vizsgálatok

A jelenleg alkalmazott klinikai nyomonkövetési protokollunk felülvizsgálatához a bevezetőben említett, 2002-ben felmért, egyúttal legrégebben operált betegeinket vettük alapul. Az akkori felmérés a szövettani elváltozások mellett a vizelet fertőzések és a kövesség szövettani elváltozásokkal való kapcsolatát is vizsgálta. A 2002-ben közölt vizsgálatunkban szereplő, 1988 és 2000 között húgyhólyag-megnagyobbító műtéten átesett 35 beteget vettük számításba jelen klinikai vizsgálatunkban is. Húsz betegen vastagbéllel (kolocisztoplastika – CCP csoport), 15 betegen pedig gyomorral (gasztrrocisztoplastika – GCP csoport) történt a húgyhólyag megnagyobbítása. A korábbi protokollunknak megfelelően a biopsziás mintavételek a húgyhólyag-megnagyobbító műtét során, illetve a negyedik posztaugmentációs évtől kezdve két évente történtek. Két-két nyálkahártya mintát vettünk az eredeti húgyhólyagból, a megnagyobbításra használt gastrointestinalis szegmensből és a kettő közötti anasztomózis vonalból. A mintavételek cisztoszkópos úton vagy pl. kőeltávolítás esetén nyílt úton történtek. A mintákból készült preparátumokat standard hematoxilín-eozin (HE) festéssel patológus vizsgálta. A mintavételekbe a szülők vagy a gondozók, illetve a betegek írásos beleegyezésüket adták. A klinikai vizsgálatok etikai engedély (3043/2007) birtokában történtek.

Azok a betegek, akik egyetlen állapotfelmérésen se jelentek meg, telefonon lettek kikérdezve tumoros betegség irányában, de az ismételt vizsgálat(ok)ba nem kerültek bevonásra.

A szövettani vizsgálattal párhuzamosan a tünetes vagy tünetmentes szignifikáns bakteriuria ($>10^5$ cfu/ml), illetve a hólyagkövesség is feljegyzésre került.

Az adatok leíró jellegű elemzésén túl az alábbi statisztikai tesztek alkalmaztuk a célkitűzésben felsorolt kérdéseket sorban véve:

1.) Kialakult-e tumor CCP-n és GCP-n átesett betegen az elmúlt 16 évben (2002-2018)? ; 2.) A felhasznált gastrointestinalis szegmens, vagy az alapbetegség (MMC és húgyhólyag exstrophia) mutat-e kapcsolatot a szövettani elváltozással?

A CCP és GCP csoportok közötti szövettani elváltozások összehasonlítására khi-négyzet próbát alkalmaztunk. Tekintve, hogy a CCP csoporton belül az MMC-s és a húgyhólyag exstrophias betegek aránya közel egyenlő volt, a két etiológiai csoport összehasonlítását is hasonló módon végeztük el a szövettani elváltozások tekintetében.

3.) Van-e változás a húgyúti fertőzések és a kövek gyakoriságában a korábbi, 2002-ben végzett vizsgálatok során találtakhoz képest?

A CCP és GCP csoportokon belül a pozitív vizelet leoltások gyakoriságának 2002-es eredményeit a jelenlegi eredményekkel Wilcoxon-próbával hasonlítottuk össze. A kőképződés tekintetében – az adatok természetéből fakadóan – csak leíró elemzés történt.

4.) Van-e különbség a húgyúti fertőzések és a kövesség gyakoriságában a felhasznált gastrointestinalis szegmens, illetve az alapbetegség tekintetében?

A pozitív vizelet leoltások gyakoriságában levő különbséget a CCP és a GCP csoportok között, illetve a CCP csoporton belül az MMC-s és a húgyhólyag extrophiás betegek között Mann-Whitney-próbával vizsgáltuk. A kőképződést e tekintetben is leíróan elemeztük.

5.) A húgyúti fertőzések gyakorisága korrelál-e a szövettani leletekkel?

A szövettani elváltozások és a pozitív vizelet leoltások gyakorisága közötti kapcsolatot a csoportokon belül khi-négyzet próbával vizsgáltuk.

A statisztikai elemzéshez az IBM SPSS Statistics szoftver 25-s verzióját használtuk. Az eredményeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha $p < 0,05$ volt.

III.2. Állatkísérletek

Az állatkísérletek a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Állatkísérletes Laboratóriumának műtőjében, állatkísérleti engedély (BA02/2000-15/2012) birtokában zajlottak.

Vizsgálatainkat 45, 3-5 hónapos, 200-400 gramm súlyú, hím Wistar patkányon végeztük. Harminc patkányban vékonybél-szegmentum felhasználásával ileocisztoplastika, míg 15 patkányban álműtét (sham operation), hólyagmegnyitás (sectio alta) történt.

A műtétek előtt az állatok 24 óráig csak folyadékot fogyaszthattak annak érdekében, hogy a gastrointestinalis traktust kiürítsük. Az altatás intraperitonealis diazepammal (Seduxen, dózis: 10 mg/kg) és ketaminnal (Calypsol, dózis: 50 mg/kg) történt. A két szert egymás után 10 perccel adtuk be. Minden műtétet perioperatív, három napon át folytatott, intramuscularisan adott antibiotikus védelemben (cefuroxim - Zinacef, dózis: 50 mg/kg) végeztünk.

A műtéteteket hagyományos és mikrosebészeti eszközökkel végeztük. A bél-bél és bél-hólyag anasztomózis elkészítéséhez 3,5-szeres lupe nagyítást használtunk.

III.2.1. Ileocisztoplasztika (ICP) – 30 patkányban

Az állat hasának leborotváltását és lemosását követő median laparotomia után felkerestük a húgyhólyagot, melybe tartóöltéseket helyeztünk. A vékonybélben egy megfelelő hosszúságú érnnyéllel rendelkező, kb. 15 mm hosszúságú szegmenst kerestünk fel. Ezt követően a kiválasztott vékonybélszakaszhoz tartozó érnyelet óvatosan szkeletizáltuk, majd a bélszegmenst orális és aborális végén átvágva iktattuk ki a béltraktusból. Az ileum folyamatosságát a szabad bélvégek end-to-end anasztomózisával, egy rétegű csomós öltésekkel állítottuk helyre, melyhez 6/0-s sodrott, felszívódó fonalat használtunk. A kirekesztett ileumszakaszt anti-mesenterialis felhasítottuk (detubularizáltuk) és nyálkahártyáját fiziológiás sóval mechanikusan tisztítottuk. Ezt követően a húgyhólyagot mediansagittális síkban megnyitottuk. A húgyhólyagot, valamint az augmentációra előkészített és 90 fokkal elforgatott ileum szegmentumot egy rétegű, felszívódó, tovaftató varratsorral egyesítettük, 6/0-s felszívódó fonállal. Előbb a húgyhólyag hátsó falán, majd az elülsőn készítettük el az anasztomózt.

A műtét alatt a szervek kiszáradásának és az állat hypothermiájának megelőzése céljából többször testmeleg fiziológiás só t csepegtettünk a hasúri szervekre. A vékonybél-szegmentummal megnagyobbított húgyhólyag létrehozása után a hasüreget meleg fiziológiás sóoldattal átöblítettük és a hasfalat két rétegben, tovaftató varratsorral, 3/0-s felszívódó fonalat használva zártuk.

A beavatkozások után az állatok 24 órán át csak folyadékot kaptak. Posztoperatív fájdalomcsillapítás céljából ketoprofent alkalmaztunk.

Az állatokat 12 (A csoport), 18 (B csoport) és 24 (C csoport) hónap után dolgoztuk fel.

III.2.2. Álműtét – 15 patkányban

Ebben a csoportban augmentációra nem került sor, csupán a húgyhólyag megnyitása és bezárása történt 6/0-s felszívódó, tovaftató varratsorral. Minden más tekintetben az ICP-nál leírtak szerint jártunk el. Mindegyik állatot 24 hónap után dolgoztuk fel (D csoport).

III.2.3. Az állatok és a minták feldolgozása

A műtét után a patkányokat az állattartási előírásoknak megfelelő körülmények között, a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Állatházában tartottuk.

A szöveti ischaemiás károsodás megelőzésére és a fájdalom minimalizálására a megnagyobbított (és a kontroll) húgyhólyagok eltávolítását a műtéti beavatkozásnál ismertetett altatásban végeztük. Median laparotomiát követően a hólyagon a hólyagnyakig preparáltunk, ahol azt átvágtuk. Ezt követően került sor az ureterek és végül az érnél átvágására. A húgyhólyagot mediansagittalisan kettémetszettük, így kiterített „két fél” húgyhólyagot kaptunk, melyen jól láthatóak voltak a különböző típusú nyálkahártyák és a köztük lévő anasztomózis vonal. Makroszkóposan, illetve lupe alatt történő átvizsgálás után a megnagyobbított húgyhólyag egyik felét parafalapon kiterítve 6%-os pufferolt formalinban fixáltuk. Az orientáció a minták feldolgozása során kulcsfontosságú volt. A kiterített helyzet lehetővé tette, hogy később egy metszeten vizsgálható legyen mind a hólyagmegnagyobbításra használt vékonybél, mind az anasztomózis, mind az eredeti hólyag nyálkahártyája.

Az állatokat intrakardiális kálium-klorid adásával termináltuk. Az áloperált csoport feldolgozása is a fent ismertetett módon történt.

A formalin-fixált mintákat paraffinba ágyztuk, majd az anasztomózis vonalra merőlegesen, 5 µm-s metszeteket készítettünk. A preparátumokat hematoxilín-eozinnal festettük. A minták elemzéséhez független patológus segítségét is igénybe vettük.

IV. Eredmények

IV.1. Klinikai vizsgálatok eredményei

Az eredeti, 2002-es felmérésben is részt vevő, majd utána is nyomonkövetett 35 betegből (CCP – 20 beteg, GCP – 15 beteg) 30 beteget (CCP – 19 beteg, GCP – 11 beteg) válogattunk be a fenti kritériumok alapján, 2018-ig bezárólag. Öt, a fenti műtéteken (CCP – 1, GCP – 4) átesett beteg egyik kontroll vizsgálaton sem jelent meg. A telefonos interjú alapján a vizsgálati időszakban egyiküknél sem diagnosztizáltak daganatos betegséget (2002-2018 között). Ezt az öt beteget a vizsgálatból kizártuk, a későbbiekben nem szerepelnek az eredményekben.

A CCP-n átesett és szorosan nyomonkövetett 19 beteg közül 10 betegben húgyhólyag exstrophia, 9 betegben pedig MMC talaján kialakult húgyhólyag működési zavar volt a húgyhólyag-megnagyobbítás indikációja. A GCP-n átesett betegekben minden esetben MMC volt az alapbetegség. A betegek átlagéletkora az augmentációkor 11,8 (6-21) év volt. Az eredeti és a jelen felmérés között eltelt átlagos idő 11 év volt mindkét csoportban. A műtéttől eltelt átlagos nyomonkövetési idő a vizsgálat végéig CCP esetén 19,6 (13-27) év, GCP esetén 15 (6-20) év volt. A műtéteket követően minden beteg önkátérezéssel bocsátja le a vizeletét és rendszeresen végez hólyagöblítést, valamint fenntartó antibiotikus terápiát alkalmaz a húgyúti fertőzések megelőzésére.

Eredményeinket a célkitűzésben feltett kérdések sorrendjében kívánom részletezni:

1.) Kialakult-e tumor CCP-n és GCP-n átesett betegben az elmúlt 16 évben (2002-2018)?

A vizsgált nyomonkövetési periódus alatt végzett cisztoszkópiák és biopsziás mintavételek során nem észleltük tumoros vagy tumort megelőző elváltozás kialakulását sem makro-, sem mikroszkóposan. A mintákban a normális szövettani megjelenés mellett döntően akut és/vagy krónikus gyulladásos jeleket, illetve metaplasztikus elváltozásokat figyeltünk meg (1. táblázat).

CCP	Urothelium (n=55)	Anasztomózis (n=55)	Vastagbél (n=55)
Normális	33 (60%)	28 (51%)	17 (31%)
Gyulladás	19 (34%)	23 (42%)	38 (69%)
Metaplázia	3 (6%)	4 (7%)	0

GCP	Urothelium (n=36)	Anasztomózis (n=36)	Gyomor (n=36)
Normális	10 (28%)	15 (42%)	27 (75%)
Gyulladás	20 (55%)	16 (44%)	9 (25%)
Metaplázia	6 (17%)	5 (14%)	0

1. táblázat: A húgyhólyag vastagbéllel (CCP) vagy gyomorral (GCP) történő megnagyobbítását követően a nyomkövetés részeként vett biopsziás minták eredményeinek összefoglalása betegeinkben.

CCP csoport, n=19: Egy beteg nem került beválogatásra a tanulmányunkba. A minták 48%-ában a nyálkahártya normális megjelenésű volt. Egy betegnél a hólyagmagnagyobbító műtét óta egy alkalommal sem észleltünk szövettani elváltozást, négy betegnél az urothelium és a colon nyálkahártyája a nyomkövetés során mindvégig normális morfológiájú volt. Ez utóbbiak közül egy betegnél a korábbi, 2002-es felmérésnél a hólyag és a colon nyálkahártyán dysplastikus, az anasztomózis vonalban metaplasztikus jelek kerültek leírásra. A többi három betegnél korábban gyulladós jelek látszottak. Gyulladós jelenség a minták 48%-ában került felismerésre. A legnagyobb arányban a bél nyálkahártyája mutatott gyulladós jeleket. Metaplasztikus elváltozás négy betegben alakult ki. Az összes (165 db) minta 4%-ában találtunk metapláziát. A metaplázia minden esetben a hólyagmintában vagy az anasztomózis vonal eredeti, húgyhólyag felőli oldalán fejlődött ki. Egy colon metapláziás mintát kivéve laphám metapláziát figyeltünk meg.

GCP csoport, n=11: Négy beteg került kizárásra az ismételt felmérésből. A biopsziás minták 48%-ában nem volt ebben a csoportban sem mikroszkópos eltérés. Krónikus gyulladás a minták 42%-ában volt jelen és legjobban az urothelium volt érintett. Ezzel szemben a gyomor mucosája mutatta arányaiban a legkevesebb gyulladós elváltozást. Összesen 4 betegben 11 metaplasztikus elváltozást találtunk az urotheliumon vagy az anasztomózis vonalban. Egy betegben a gyomor nyálkahártyája mutatott colon metapláziát az anasztomózis vonalban, a többi esetben az urothelium laphám metapláziája volt kimutatható. Két betegben a metaplasztikus elváltozások a későbbi biopsziákon már nem voltak kimutathatók.

2.) A felhasznált gastrointestinalis szegmens, vagy az alapbetegség (MMC és húgyhólyag exstrophia) mutat-e kapcsolatot a szövettani elváltozással?

CCP vs. GCP: Egyik csoportban sem észleltünk rosszindulatú elváltozást. Az augmentáció típusa szignifikáns összefüggést mutatott a szövettani elváltozás típusával az urotheliumon ($p=0,003$) és a megnagyobbításra használt colon vagy gyomor nyálkahártyáján ($p<0,001$). Az urotheliumon gyakrabban fordult elő gyulladásos és metaplasztikus elváltozás gyomorral történt húgyhólyag-megnagyobbítást követően, mint kolocisztoplasztika után. A colon mucosája nagyobb arányban mutatott gyulladásos elváltozást a gyomornyálkahártyával szemben (1. táblázat).

MMC vs. Exstrophia: A CCP csoporton belül szignifikáns összefüggés mutatkozott a húgyhólyag diszfunkció etiológiája és a szövettani elváltozás típusa között a húgyhólyag nyálkahártyáján ($p=0,009$) és az anasztomózis vonalban ($p=0,025$). Metaplasztikus elváltozást csak húgyhólyag exstrophias betegekben találtunk. A colon mucosájának elváltozásai nem mutattak összefüggést az alapbetegséggel.

3.) Van-e változás a húgyúti fertőzések és a kövek gyakoriságában a korábbi, 2002-ben végzett vizsgálatok során találtakhoz képest?

A pozitív leoltások aránya egyik csoporton belül sem változott szignifikánsan 2002 óta. A vizsgált időszakban a hólyagköves epizódok száma azonban növekedett CCP-t követően (13 vs. 30). A 19 betegből 15-nek volt legalább egy alkalommal hólyagkövessége és 8 betegnél jelentkeztek többször is kövek vastagbéllel történt húgyhólyag-megnagyobbítást követően. GCP után egy betegben észleltünk a megnagyobbított hólyagban követ, amely az analízis alapján eredetileg vesekő volt.

4.) Van-e a különbség a húgyúti fertőzések és a hólyagkövesség gyakoriságában a felhasznált gastrointestinalis szegmens, illetve az alapbetegség tekintetében?

A vizelet leoltás idején egyik betegben sem láttunk húgyúti fertőzésre utaló tünetet. CCP-t követően szignifikánsan nagyobb arányban voltak kimutathatók pozitív vizelet leoltások (64% vs. 31%, $p<0,001$). A hólyagkövesség CCP-t követően volt jellemzőbb.

A CCP csoporton belül a pozitív vizelet leoltások gyakorisága nem mutatott összefüggést a húgyhólyag diszfunkció okával (MMC vs. húgyhólyag exstrophia). A kövesség a húgyhólyag exstrophias betegekben nagyobb arányban fordult elő, mint az MMC-s betegekben (18 vs. 12).

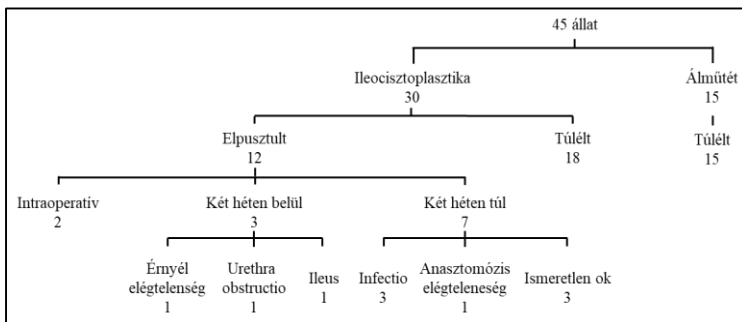
5.) A húgyúti fertőzések gyakorisága korrelál-e a szövettani leletekkel?

A szövettani elváltozás típusa egyik csoporton belül se mutatott összefüggést a pozitív vizelet leoltások gyakoriságával ($p>0,05$).

IV.2. Állatkísérletek eredményei

1.) Ileocisztoplasztika (ICP) – A, B és C csoportok

A műtéti idő átlagosan 60 perc (45-90 perc) volt. A 30 húgyhólyag-megnagyobbításon átesett állatból összesen 18 állat (60%) élte túl a tervezett utánkövetési időt. Az elhullások idejét és okait az 1. ábra részletezi.



1. ábra: Patkányokban vékonybéllel végzett húgyhólyag-megnagyobbítást követően közvetlen műtéti szövődmények összefoglalása.

A túlélő 18 állatban minden esetben nyákos vizelettel kitöltött húgyhólyagot találtunk. A supravescalis húgyutakat makroszkóposan megtekintve kóros elváltozást nem észleltünk. A további makro- és mikroszkópos megfigyeléseinket az alábbiakban és csoportonként részletezzük. Az összesített eredményeket a 2. táblázat foglalja össze.

	A csoport 12 hónap	B csoport 18 hónap	C csoport 24 hónap	D csoport kontroll
Állatok száma	6	6	6	6
Bélfém urotheliális differenciációja	+	++	+++	-
Hólyagkövek	2	0	0	0
Laphám metaplasia	1	0	0	0
Polyposus elváltozás	0	0	1	0
Malignitás	0	0	2	0

2. táblázat: Patkányokban vékonybéllel végzett húgyhólyag-megnagyobbítást követő makro-, és mikroszkópos elváltozások összefoglalása.

ICP, A csoport (12 hónapos nyomonkövetés)

Két patkányban hólyagköveket találtunk a húgyhólyagban. Az egyik állat esetén a hólyagkő mellett a natív húgyhólyag területén laphám metaplázia alakult ki. Minden szövettani mintában megfigyelhető volt az urothelium megvastagodása és több sejtrétegűvé válása az anasztomózis vonalhoz közeledve. Az anasztomózis vonalban, illetve az ezzel szomszédos területeken lévő bélbolyhokon a bélhámot felváltva urothelium volt megfigyelhető. Az augmentáció helyétől távolodva az urothelium már csak helyenként, a vékonybélbolyhok csúcsi részén volt látható. Ezen heterogén villusok alatt a crypták hosszúsága is rövidülni látszott, ami szintén az anasztomózis vonalhoz közel volt a legkifejezettebb. Az ileumon képződött „új” hám morfológiailag már normális urothelium képét mutatta.

ICP, B csoport (18 hónapos nyomonkövetés)

A nyák jelenlétén túl más makroszkópos elváltozást nem észleltünk. Mikroszkóposan vizsgálva a mintákat az „A” csoportban tapasztaltnál hasonló változásokat észleltünk, de nagyobb kiterjedésben volt megfigyelhető az „urothelizáció”. Az anasztomózis vonalától távolabbi területeken is észlelhető volt az urothelium térfoglalása, valamint a villusok hossz tengelye mentén is egyre mélyebbre hatolva foglalta el a bélhám helyét. Feltűnő volt továbbá, hogy a bélhámot felváltó átmeneti hám egyre jobban mutatta a hyperplasia jeleit, azaz az urothel sejtek nagyobb sejtmag/citoplazma aránnyal bírtak, magjaikban eukromatinizáció volt látható. Malignus sejtöreg kinézetét azonban nem mutatták.

ICP, C csoport (24 hónapos nyomonkövetés)

Egy állatban a hólyag–vékonybél anasztomózis vonalban polyposus elváltozást észleltünk, mely szövettanilag hyperplasiás urotheliumnak bizonyult.

Két másik állatban az ileum nyálkahártyája jelentősen megvastagodott. A makroszkópos elváltozás a hám alatt is terjedő tranzicionális sejtes karcinómának felelt meg, párhuzamosan kiterjedt felszíni urothelizációs jelenség mellett.

Minden mintában (6 állat) megfigyelhető volt, hogy a legnagyobbításra felhasznált ileum-szegmentumon a bélbolyhok szinte teljesen eltűntek, helyüket a crypták fölött egyneműen hiperplastikus urothelium borította („teljes urothelizáció”). Az anasztomózis vonal szomszédságában csak a bélcrypták sziluettei voltak megfigyelhetők, melyeket urothel sejtek által alkotott fészkek béleltek ki. Egyedül ebben a csoportban észleltünk krónikus gyulladási jeleket.

II.) Álműtét (sham operation) – D csoport

A 15 áloperáción átesett állat mindegyike túlélte az utánkövetési periódust (24 hónap). Egy esetben a varratvonalban egy apró diverticulumot észleltünk. Más makroszkópos vagy mikroszkópos elváltozást nem találtunk.

V. Összefoglalás

A húgyhólyag-megnagyobbító műtéten átesett betegek hosszú távú nyomkövetése a magas szövődmény arány miatt elengedhetetlen. Munkacsoportunk az ilyen műtéten gyermekkorban átesett betegek nyomkövetését a 90-es évek elejétől kezdődően prospektív módon és országosan egyedülállóan végzi. A szóba jövő szövődmények közül a malignus elfajulás lehetősége a leg súlyosabb, és egyúttal a legkevésbé ismert. A beteg életkorának előrehaladtával nő a malignitás lehetősége, melynek időben történő felismerése fontos kérdés a betegek nyomkövetése, gondozása során. A 2000-es évek elejétől bevezetett cisztoszkópos nyomkövetési protokollunk hatékonysága az elmúlt 10 év irodalmi adatai alapján megkérdőjeleződött. Ezért ennek a protokollnak felülvizsgálatát határoztuk el és dolgoztuk fel újra a legrégebben operált betegeink adatait. A cisztoszkópiával történő nyomkövetés önmagában nem tudományosan megalapozott hatékonyságú módszer az augmentációt követően kialakuló premalignus elváltozások korai felismerésében. A cisztoszkópos szűrés tünetorientált indikációjától nagyobb eséllyel várható, hogy a kialakulóban levő tumorok időben felismerésre kerüljenek, ezért a tumorra gyanús tünetek keresése a nyomkövetés során meghatározó jelentőségű.

Az augmentált hólyagban kialakuló szövettani változások patomechanizmusának feltérképezésére számos humán és állatkísérletes vizsgálat irányult. A megnagyobbításra használt gastrointestinalis szegmensben végbemenő urothelizáció jelenségét egyetlen szerző sem vizsgálta. Munkacsoportunk egy olyan állatkísérletes modellt kívánt létrehozni, ami alkalmas lehet ennek a folyamatnak a részletes megfigyelésére is.

Az értekezés új eredményei és megállapításai:

1. Munkacsoportunk, illetve Husmann és munkatársainak vizsgálatain kívül nem találunk az irodalomban olyan vizsgálatot, ami ugyanazon betegek többszöri, hasonló módszerrel történő állapotfelmérését végezte el és hasonlította volna össze.
2. Eredményeink arra utalnak, hogy az augmentáció típusa, illetve az alapbetegség meghatározó lehet a későbbi szövettani változások pathogenezisében.
3. A gyomor savszekréciója, a vastagbél nyáktermelése, illetve az augmentált húgyhólyag anatómiai felépítése szerepet játszik a hosszútávon kialakuló szövettani változásokban.
4. Húgyhólyag exstropia esetén, kolocisztoplasztikát követően nagyobb arányban észlelhető metaplasztikus elváltozás az eredeti hólyag nyálkahártyáján.
5. Az augmentált húgyhólyag bakteriális kolonizációja nincs kapcsolatban az adott időben megfigyelt szövettani változásokkal.
6. A kétévenként szűrő jelleggel végzett cisztoszkópia helyett tünetorientált indikáció javasolható a vizsgálat elvégzésére húgyhólyag-augmentációt követően.
7. Az urothelizáció hátterében az irodalomban eddig többnyire szereplő urotheliális migrációs elmélettel szemben, a patkányokon vékonybéllel történt húgyhólyag-megnagyobbító műtéteket követően, a bélhám urotheliális transzformálódása valószínűsíthető.
8. Az átalakulás mintázata egyrészt az urothelium közelségének, másrészt a vizelet folyamatos expozíciójának hatásaira enged következtetni.
9. Az alkalmazott patkánymodell és a szövettani preparálás módszere alkalmas az augmentált húgyhólyag átfogó, állati léptékben hosszú távú vizsgálatára.

A klinikai és állatkísérletes kutatás további tervei:

A gyermekkorban történő húgyhólyag-megnagyobbítás szövődmények lappangó kialakulása miatt a betegek prospektív, kétévente történő, részletes állapotfelmérése folytatandó gyakorlat. A szövődmények magas rizikója gyakoribb állapotfelméréseket is szükségessé tehet. Betegeink nyomonkövetését, gondozását azonban nehezíti, hogy a koruk növekedésével egyre inkább kikerülnek a Pécsi Gyermekgyógyászati Klinika munkacsoportjának látóköréből. A betegek megfelelő, a felnőtt ellátás felé történő tranzíciója és egy országos regiszter létrehozása a legfontosabb jövőbeni feladataink közé tartozik.

A betegek nyomonkövetésével párhuzamosan a szövettani változások és a tumorigenezis jobb megértése céljából a kidolgozott patkánymodell segítségével további vizsgálatok elvégzése szükséges. Az állatkísérletes eredményeinket a korábbi humán vizsgálataink során észlelt bél sejtfelszíni mucin glikoprotein változásokkal érdemes összevetni. A megfigyeléseinket további sejtpopuláció specifikus immunhisztokémiai vizsgálatokkal kell kiegészítenünk.

A dolgozat alapjául szolgáló és egyéb közlemények, illetve előadások jegyzéke

A dolgozat alapjául közvetlenül szolgáló közlemények:

Kardos D, Varadi B, Kispal Z, Kereskai L, Pinter A, Vajda P: Patkánymodell ileocystoplasticát követő nyálkahártya-változások vizsgálatára. Magyar Urológia 2016; XXVIII. évf., 1. sz.: 13–18.

Kardos D, Kereskai L, Tornoczky T, Farkas K, Davidovics A, Farkas A, Vastyan AM, †Pinter AB, Vajda P: Re-evaluation of Histological Findings after Colocystoplasty and Gastrocystoplasty. J Pediatr Urol, 2019;15 (6), 651.e1-651.e8 (IF: **1,578**)

A dolgozat alapjául szolgáló további közlemények:

Kispal ZF, Kardos D, Jilling T, Kereskai L, Isaacs M, Balogh DL, Pinter AB, Till H, Vajda P: Long-term histological and mucin alterations in the neobladder mucosa following urinary bladder augmentation or substitution with gastrointestinal segment. J Pediatr Urol 2015;11:349.e341-346. (IF: **1,17**)

Kispal ZF, Vajda P, Kardos D, Klymiuk I, Moissl-Eichinger C, Castellani C, Singer G, Till H: The local microbiome following pediatric bladder augmentation: Intestinal segments and the native urinary bladder host similar mucosal microbiota. J Pediatr Urol 2019;15:30.e31-37. e8 (IF: **1,578**)

A dolgozat témájában tartott előadások és kapcsolódó poszterek:

Kardos D, Vástyán A, Pintér A, Vajda P. Ileocystoplastica patkányokban - állatkísérletes modell húgyhólyag megnagyobbítás után kialakuló malignitás tanulmányozására. Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebészeti Szekció XXIV. Kongresszusa. Debrecen, 2013.

Kardos D, Vastyan A, Pinter A, Vajda P. Ileocystoplasty In Rats – An Experimental Model. 15th Congress of Hungarian Association of Pediatric Surgeons with International Participation. Debrecen, 2013.

Kardos D, Váradi B, Horváth J, Kereskai L, Pintér A, Vajda P. Mi történik a bélhámmal? – Vékonybéllel végzett húgyhólyag-megnagyobbítást követő szövettani elváltozások vizsgálata patkányban. Magyar Gyermeksebész Társaság 2015. évi Tavaszai Tudományos Ülése. Győr, 2015. - Fiatalok Fóruma I. helyezés ; Dan Young díj

Kardos D, Varadi B, Kereskai L, Horvath J, Pinter A, Vajda P. What Happens With The Ileal Epithelium Following Ileocystoplasty In Rats? – Histological Findings. 16th European Congress of Paediatric Surgery. Ljubljana, Slovenia, 2015.

Kardos D, Kispal Z, Pinter A, Vajda P. Histological findings and frequency of urinary tract infections following urinary bladder augmentation in children – long-term follow-up. 28th ESPU (European Society for Paediatric Urology) Congress. Barcelona, Spain, 2017.

Juhász Zs, Kispál Z, Kardos D, Vajda P, Pintér A. Milyen tápcsatorna szegmentumot használjunk a húgyhólyag megnagyobbítására? – POSZTER. Magyar Gyermeksebész Társaság 2014. évi Tavaszai Tudományos Ülése.

Kispal Z, Vajda P, Kardos D, Klymiuk I, Moissl-Eichinger C, Singer G, Till H. : The urinary bladder microbiome following augmentation in children – POSTER. 28th ESPU (European Society for Paediatric Urology) Congress. Barcelona, Spain, 2017.

Egyéb, a dolgozat témájához nem kapcsolódó közlemények:

Davidovics K, Davidovics S, Farkas A, Benedek N, Tornoczkai T, Kardos D, Davidovics A, Vajda P. Urothelial Papilloma of the Urinary Bladder in Children: Report of Two Cases. European J Pediatr Surg Rep. 2020 Jan;8(1):e23-e26.

Dotlacil V, Frybova B, Polívka N, Kardos D, Vajda P, Toczewski K, Pechanová R, Babala J, Rygl M, Patkowski D. Current management of pediatric appendicitis: A Central European survey. Adv Clin Exp Med. 2020 Jun;29(6):745-750. **(IF: 1,514)**

Schlégl ÁT, Pintér Z, Kovács A, Kopjár E, Varga P, Kardos D, Gasz B, Füzesi Z. Teaching Basic Surgical Skills Using Homemade Tools in Response to COVID-19. Acad Med. 2020 Jul 8:10.1097/ACM.0000000000003586. **(IF: 5,354)**

Varga M, Gáti N, Kalóz E, Bíró Zs, Szeverényi Cs, Kardos D, Józsa G. Gyermekkori csuklótáji törések diagnosztikája ultrahanggal. Orvosi Hetilap. 2017 Jun; 158 (24). pp. 944-948. **(IF: 0,322)**

Józsa G, Kardos D, Oberitter Zs. The Ishiguro technique for the treatment of mallet fingerfracture in adolescent. Novel techniques in arthritis and bone research. 2017 Apr; 1(1):555552.

Pintér Z, Kardos D, Varga P, Kopjár E, Kovács A, Than P, Rendeki S, Czopf L, Füzesi Z, Schlégl ÁT. Effectivity of near-peer teaching in training of basic surgical skills - a randomized controlled trial. BMC Med Educ. 2021 Mar 12;21(1):156. **(IF: 1,831)**

Egyéb, a dolgozat témájához nem kapcsolódó előadások és poszterek:

Kardos D, Abaliget G, Vajda P. Gyermekkorban végzett húgyhólyag-megnagyobbítást követő csontanyagcsere változások vizsgálata. 2013. PTE ÁOK Házi TDK Konferencia. Pécs, 2013. – I. helyezés

Kardos D, Abaliget G, Oberritter Zs, Pinter A, Vajda P. Changes in bone metabolism after different types of urinary bladder augmentation performed in childhood and adolescence 14th European Congress of Paediatric Surgery. Leipzig, Germany, 2013.

Kardos D, Oberritter Zs, Fehér E, Farkas A. Egy „melléklet” gondolatébresztő ereje – Herlyn-Werner-Wunderlich szindróma Fialat Gyermekgyógyászok XIV. Országos Konferenciája, Szeged, 2015. - III. közönségdíjas előadás

Kardos D, Farkas A, Reglodi D, Horváth J. A rare Mullerian-duct anomaly - a missing kidney illuminated the case. Magyar Anatómus Társaság XIX. Kongresszusa. Szeged, 2015.

Kardos D, Józsa G, Juhász Zs, Farkas A. Gyermekkori abruptio extensor ín sérülés kezelése Ishiguro szerint. Magyar Gyermeksebész Társaság és a Magyar Traumatológus Társaság XXII. Gyermektraumatológiai Vándorgyűlése. Tokaj, 2015.

Kardos D, Józsa G, Vajda P. Tibia törések előfordulása és ellátása a pécsi Gyermek Manuális Tanszéken; Kardos D, Józsa G, Kassai T, Vajda P. Szintetikus és homológ csontpótlás együttes alkalmazása femur csontcsizta esetén – esetbemutatás. A Magyar Gyermeksebész Társaság és a Magyar Traumatológus Társaság közös Gyermektraumatológiai Szekciójának XXIII. Vándorgyűlése. Győr, 2016.

Kardos D, Farkas A, Tárnok A. Harc az elemekkel. Fialat Gyermekgyógyászok XIV. Országos Konferenciája. Mór, 2017. - I. közönségdíjas előadás a gyermeksebészet szekcióban

Kardos D, Juhász Zs, Vajda P. Bezárás után visszamaradt vendég. Magyar Gyermeksebész Társaság 2017. évi Tavaszai Tudományos Ülése. Budapest, 2017.

Kardos D, Horváth-Varga É, Vajda P. „Duplizitát der Fülle”– avagy az esetek párban járnak! Főleg, ha ritkák. Fialat Gyermekgyógyászok XV. Országos Konferenciája. Pécs, 2018.

Kardos D, Molnar K, Juhasz Zs, Vajda P. Story of a foreign body following a re-do pyeloplasty. – POSTER. 16th Congress of Hungarian Association of Pediatric Surgeons with International Participation. Szeged, 2017.

Egyéb, a dolgozat témájához nem kapcsolódó könyvfejezet:

„Szövetegyeztetési Technikák” fejezet szerzője, a „KLINIKAI KÉSZSÉGEK OKTATÁSA SZIMULÁCIÓS KÖRNYEZETBEN” című egyetemi kézikönyvben, Szerkesztő: Dr. Schlégl Ádám, Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ 2019. ISBN: 978-963-429-443-6

Köszönetnyilvánítás

A PhD értekezésem elkészültéért sok embernek tartozom őszinte köszönettel!

Köszönöm Prof. Dr. Horváth Örs Péternek, majd Prof. Dr. Vereczkei Andrásnak, hogy PhD programjába kerülhettem.

Hálával tartozom mentoromnak és témavezetőmnek Dr. Vajda Péternek a szakmai, valamint tudományos támogatásáért és segítségéért. Szintén köszönöm a dolgozatom megírásában nyújtott segítségét társtémavezetőmnek, Dr. Vástyán Attilának.

Köszönet illeti Fábrián Ildikót és a PTE ÁOK Állatházának többi dolgozóját, akik az állatműtétek elvégzésében és az állatok szakszerű tartásában nyújtottak nélkülözhetetlen segítséget.

Köszönettel tartozom még Dr. Kereskai László klinikai főorvosnak a PTE ÁOK Patológiai Intézetéből a humán és állatminták szövettani elemzésében nyújtott segítségéért. Szintén köszönöm a segítségét Prof. Dr. Tornóczky Tamás intézetvezető professzor úrnak a humán minták elemzésével kapcsolatos szakmai együttműködésért.

Köszönöm az állatminták szövettani feldolgozásában nyújtott segítségét Dr. Horváth Judit egyetemi docsnak, valamint Kiss Anikó és Dittrich Erzsébet asszisztenseknek PTE ÁOK Anatómiai Intézetéből.

A statisztikai módszerek kidolgozásáért Dr. Farkas Kornélia egyetemi adjunktust, az angol nyeli fordításban nyújtott segítségéért Dávidovics Anna egyetemi tanársegédet illeti köszönet a PTE ÁOK Bioanalitikai Intézetéből, illetve PTE ÁOK Egészségügyi Nyelvi és Kommunikációs Intézetéből.

Köszönet illeti továbbá Dr. Kispál Zoltánt is az húgyhólyag-megnagyobbító műtéten átesett betegek korábbi nyomonkövetésében nyújtott segítségéért és a közös kutatások lebonyolításáért.

Köszönöm a PTE ÁOK PhD Iroda munkatársainak a PhD képzésben és fokozatszerzésben nyújtott nélkülözhetetlen segítségüket.

Köszönettel tartozom a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika Manuális Tanszék összes munkatársának a kutatómunkámban nyújtott támogatásukért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném hálámat kifejezni feleségemnek, aki nem csak türelmével és gondoskodásával, hanem szakmai tudásával is nagyban hozzájárult dolgozatom létrejöttéhez. Köszönöm továbbá gyermekeimnek, Borinak és Julinak, illetve családom többi tagjának a támogatásukat és türelmüket.

A dolgozatom nem jöhetett volna létre Dr. Pintér András (1937-2018) professzor úr nélkül, aki szakmai, kritikus és egyben emberséges hozzáállásával mély elhivatottságot ébresztett bennem a gyermekurologia iránt. Dolgozatomat az Ő emlékének szeretném ajánlani.

Támogatás: PTE-AOK-KA-2013/28; EFOP 3.6.1-16.2016.00004; EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009