

**Az urodinamika szerepe a neuropátiás hólyagműködési zavarok kimutatásában nem
urológiai betegségekben**

Dr. Martonosi Ágnes Rita

Ph.D. Tézis

Témavezető:

Prof. László Szabó M.D., Ph.D., Habil.



Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2023

I. KÖZLEMÉNYEK

1.1. A TÉZIS TÁRGYÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

I. **Martonosi ÁR**, Pázmány P, Kiss S, Dembrovszky F, Oštarijaš E, Szabó L.

Urodynamics in Early Diagnosis of Diabetic Bladder Dysfunction in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis.

MED SCI MONIT. 2022 Jul 9;28:e937166.

doi: 10.12659/MSM.937166. PMID: 35808810; PMCID: PMC9278270.

Q2, IF: 3,386

II. **Martonosi ÁR**, Pázmány P, Kiss S, Földi M, Zsákai A, Szabó L.

Urine flow acceleration in healthy children: A retrospective cohort study.

NEUROUROL URODYN. 2023 Feb;42(2):463-471.

doi: 10.1002/nau.25123. Epub 2022 Dec 27. PMID: 36573908.

D1, IF: 2,367

III. **Martonosi ÁR**, Pázmány P, Kiss S, Zsákai A, Szabó L.

INvesTigating the Abnormality of detrusor ConTractility by uroflowmetry in diabetic children (INTACT Trial): protocol of a prospective, observational study.

BMJ OPEN. 2022 Nov 14;12(11):e062198.

doi: 10.1136/bmjopen-2022-062198. PMID: 36375985; PMCID: PMC9664277.

Q1, IF: 3,007

1.2. A TÉZIS TÁRGYÁHOZ NEM SZOROSAN KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

I. **Ágnes Rita Martonosi**, Piroska Pázmány, Márió Mikóczi, Diana Molnár, Zsuzsanna Zsófia Szalai, László Szabó. Necrotizing fasciitis and toxic shock syndrome due to *Streptococcus pyogenes* in a female adolescent – A case report. **J Pediatr Surg Case Rep.** 2023 March;90:102582 doi:10.1016/j.epsc.2023.102582

Q3, IF:-

II. **Martonosi ÁR**, Pázmány P, Fukász Á, Rudolf J, Kovács É, Szakács Z, Szabó L. Differential Diagnostic Challenges in the COVID-19 Pandemic: Renal Abscess After SARS-CoV-2 Infection in a Young Adolescent. **Am J Case Rep.** 2022 Mar 13;23:e935190. doi: 10.12659/AJCR.935190. PMID: 35279666; PMCID: PMC8928230.

Q3, IF:-

III. **Martonosi ÁR**, Soós A, Rumbus Z, Hegyi P, Izsák V, Pázmány P, Imrei M, Váncsa S, Szakács Z, Párniczky A. Non-invasive Diagnostic Tests in Cystic Fibrosis-Related Liver Disease: A Diagnostic Test Accuracy Network Meta-Analysis. **Front Med (Lausanne).** 2021 Jul 27;8:598382. doi: 10.3389/fmed.2021.598382. PMID: 34386504; PMCID: PMC8353091.

Q1, IF: 5,058

IV. Veres Klára, Gál Andrea Izabella, Szabó András, Szentirmai Réka, Zsigmond Borbála, **Martonosi Ágnes Rita**, Szalai Zsuzsanna Zsófia. A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászatán észlelt SARS-CoV-2 infekcióval kapcsolatos esetek ismertetése és irodalmi áttekintés. **Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.** 2021 97. évf. 1. 36-44. doi:10.7188/bvsz.2021.97.1.5

V. Izsák VD, Soós A, Szakács Z, Hegyi P, Juhász MF, Varannai O, **Martonosi ÁR**, Földi M, Kozma A, Vajda Z, Shaw JA, Párniczky A. Screening Methods for Diagnosing Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Network Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. **Biomolecules.** 2021 Mar 31;11(4):520. doi: 10.3390/biom11040520. PMID: 33807165; PMCID: PMC8065857.

Q2, IF: 6,064

VI. Juhász MF, Varannai O, Németh D, Szakács Z, Kiss S, Izsák VD, **Martonosi ÁR**, Hegyi P, Párniczky A. Vitamin D supplementation in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. **J Cyst Fibros.** 2020 Dec 18:S1569-1993(20)30940-1. doi: 10.1016/j.jcf.2020.12.008. Epub ahead of print. PMID: 33349585.

D1, IF: 5,527

VII. **Martonosi Ágnes Rita**, Scheuring Noémi, Karoliny Anna, Lőrincz Margit: Szondatáplálásra szoruló öt hónapos csecsemő táplálási zavarának kezelése. **Gyermekgyógyászat.** 2018; 69. évfolyam, 3. szám, 181-185. oldal

1.3. TUDOMÁNYMETRIA

A tézis tárgyához kapcsolódó közlemények száma: 3 (3 első szerzős közlemény)

A tézis tárgyához kapcsolódó közlemények összesített impakt faktora: 8,76

D1: 1, Q1: 1, Q2: 1, Q3: 0, Q4: 0

Összes elfogadott/megjelent közlemények száma :10 (7 első szerzős közlemény)

A megjelent közlemények összesített impakt faktora: 25,409

D1: 2, Q1: 2, Q2: 2, Q3: 2, Q4: 0

Összes idéző közlemény száma az **MTM2 alapján**: 6

Független: 6

Hirsch Index: 1

MTMT azonosító: 10040200

<https://m2.mtmt.hu/api/author/10040200/summary>

TARTALOMJEGYZÉK

I. KÖZLEMÉNYEK.....	1
1.1. A TÉZIS TÁRGYÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK.....	1
1.2. A TÉZIS TÁRGYÁHOZ NEM SZOROSAN KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK.....	2
1.3. TUDOMÁNYMETRIA.....	3
II. RÖVIDÍTÉSEK	5
III. BEVEZETÉS ÉS A PHD ÉRTEKEZÉS CÉLJA	6
3.1. URODINAMIKA	6
3.2. NEUROPÁTIÁK ÉS HATÁSUK A HÚGYHÓLYAG FUNKCIÓRA.....	6
3.3. A KUTATÁS ÉS A DOKTORI ÉRTEKEZÉS CÉLJA	7
IV. MÓDSZEREK.....	8
4.1. I. FEJEZET: METAANALÍZIS	8
4.2. II. FEJEZET: AKCELERÁCIÓS NOMOGRAMOK	9
4.3. III. FEJEZET: INTACT VIZSGÁLAT	9
V. EREDMÉNYEK	12
5.1. I. FEJEZET: METAANALÍZIS	12
5.2. II. FEJEZET: AKCELERÁCIÓS NOMOGRAMOK	13
5.3. III. FEJEZET: INTACT VIZSGÁLAT	15
VI. DISZKUSSIÓ.....	15
6.1. I. FEJEZET: METAANALÍZIS	15
6.2. II. FEJEZET: AKCELERÁCIÓS NOMOGRAMOK	15
6.3. III. FEJEZET: INTACT VIZSGÁLAT	16
VII. KONKLÚZIÓ	17
VIII. A SZERZŐ HOZZÁJÁRULÁSA A KÖZLEMÉNYEKHEZ.....	19
8.1. MARTONOSI ET AL: MEDICAL SCIENCE MONITOR, 2022.....	19
8.2. MARTONOSI ET AL: NEUROUROLOGY AND URODYNAMICS, 2023.....	19
8.3. MARTONOSI ET AL: BMJ OPEN, 2022	19
IX. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	19

II. RÖVIDÍTÉSEK

BMI	testtömegindex
CAN	kardiovaszkuláris autonóm neuropátia
CI	konfidencia intervallum
DC	diabéteszes cisztopátia
DM	diabétesz mellitusz
HOGYI	Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet
INTACT Trial	INvesTigating the Abnormality of detrusor ConTractility Trial
LUT	alsó húgyúti rendszer
$P_{det}Q_{max}$	maximális vizeletáramláskor mért detrusor nyomás
Q_{acc}	akceleráció, detrusor izom-összehúzódási erejének gyorsulása
Q_{ave}	átlagos vizeletáramlás
Q_{max}	maximális vizeletáramlási sebesség
QUIPS	Quality in Prognostic Studies
SE	szenzitivitás
SP	specificitás
TQ_{max}	maximális vizeletáramlásig eltelt idő

III. BEVEZETÉS ÉS A PHD ÉRTEKEZÉS CÉLJA

3.1. URODINAMIKA

Az urodinamikai vizsgálatok olyan funkcionális tesztek, amelyek a felső és alsó húgyúti rendszer vizeletáramlás és nyomás viszonyát vizsgálják. A vizsgálatok a húgyúti rendszer ép működésének és zavarainak objektív patofiziológiai igazolására szolgálnak, de alkalmasak a kezelések eredményességének pontos kimutatására is. Az uroflowmetria egy egyszerű, non-invazív, könnyen és gyorsan elvégezhető, széles körben hozzáférhető urodinamikai vizsgálómódszer a vizeletürítési funkció értékelésében.

Az uroflowmetriás vizsgálatok elemei a következők: (1) ürített vizelet mennyiség (ml), (2) vizeletürítési idő (s), (3) maximális vizeletáramlási sebesség (Q_{\max} , ml/s), (4) átlagos vizeletáramlás (Q_{ave} , ml/s) és (5) maximális vizeletáramlásig eltelt idő (TQ_{\max} , s). A detrusor izom-összehúzóerejének gyorsulása vagy akceleráció (Q_{acc}) egy számított uroflowmetriás érték, amely a Q_{\max} és a TQ_{\max} hányadosa, ml/s^2 -ben mérve; a vizeletürítés kezdetétől a maximális vizeletáramlásig tartó időszakban az áramlás gyorsulására utal.

A Q_{\max} és a Q_{acc} közötti kapcsolat jellemezheti a vizeletelvezetési zavarokat. Húgyúti obstrukció esetén a Q_{\max} csökken, míg a Q_{acc} normális marad, viszont detrusor izom-összehúzóerejének károsodása által okozott hólyagműködési zavarban (pl. autonóm neuropátiában) mind a Q_{\max} , mind a Q_{acc} értéke csökken. Ezért az akceleráció (Q_{\max} -szal kombinálva) helyettesítheti az invazív nyomás-áramlás vizsgálatokat.

3.2. NEUROPÁTIÁK ÉS HATÁSUK A HÚGYHÓLYAG FUNKCIÓRA

A neuropátia az egyik legváltozatosabb neurológiai állapot, amelyet a perifériás idegrendszer károsodása jellemez, és a szenzoros, a motoros, a mirigy- vagy a szervi funkciókat érintheti.

A diabéteszes neuropátiát leginkább klinikai és prognosztikai jelentősége emeli ki, mivel a neuropátiás betegek körülbelül egyharmadát érinti, bár patomechanizmusa továbbra sem teljesen tisztázott. A szenzoros és motoros perifériás neuropátia a 2-es típusú diabétesz mellitusz (DM) egyik legkellemetlenebb szövődménye, amelynek globális prevalenciája 35,78% (Európában 48,14%) felnőtt betegek körében.

Az autonóm neuropátiát a vegetatív idegek (szimpatikus és/vagy paraszimpatikus idegrostok) károsodása okozza, amely kardiovaszkuláris (szívritmuszavarok, ortosztatikus hipotenzió), urogenitális (detrusor izom működésének károsodása), gasztrointesztinális (diszfágia, hányás,

hasi fájdalom, felszívódási zavar), hőszabályozó, pupillomotoros és sudomotoros tünetekben nyilvánulhat meg.

A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia (CAN) a cukorbeteg 2,5-90%-ánál fordul elő; a vaszkuláris dinamika és a szívfrekvencia-szabályozás rendellenességeivel jár együtt. Értékelésében a gold standard a kardiovaszkuláris autonóm reflexvizsgálatok, beleértve a szívfrekvencia, a vérnyomás és a sudomotoros válaszok vizsgálatát. A CAN a szívfrekvencia-variabilitás mérésével, valamint a Ewing és munkatársai által 1980-ban leírt öt reprodukálható és standardizált kardiovaszkuláris reflexteszttel értékelhető.

A detrusor izom patológiája vizeletretenciót, inkontinenciát vagy ezek kombinációját okozhatja. A diabéteszes cisztopátia (DC) a diabéteszes autonóm neuropátia jól ismert urológiai szövődménye, amely a betegek körülbelül 25-90%-ánál fordul elő. Ez a detrusor izomzat működésének károsodását okozhatja, ami az alsó húgyúti rendszer (LUT) működési problémáihoz vezethet. A DC klasszikus hármasa a csökkent hólyagérzés, a hólyagürítés károsodása reziduális volumennel és a megnövekedett hólyagkapacitás.

3.3. A KUTATÁS ÉS A DOKTORI ÉRTEKEZÉS CÉLJA

Hipotéziseink a következők: (1) az urodinamika nemcsak urológiai, hanem belgyógyászati betegségekből is képes a hólyagműködési zavarok finom és korai diagnosztizására; (2) az urodinamika kevésbé használt nem urológiai betegségek diagnosztikájában (hangsúlyozva a magyar cukorbeteg-ellátásban való alkalmazásának hiányát); (3) a Q_{acc} -t nem használjuk széles körben az urológiai betegségek diagnosztikájában, és nem ismert a belgyógyászati betegségek diagnosztikájában; és (4) a DC alul értékelt más diabéteszes szövődményekhez képest.

Ezért fő célunk az urodinamika nem urológiai betegségekből való alkalmazásának értékelése. A kutatás keretében a különböző belgyógyászati betegségek (különösen a DM) által okozott autonóm neuropátia vizsgálatára fókuszáltunk, mivel a legújabb tanulmányok szerint az uroflowmetria korábban kimutathatja az autonóm neuropátia fennállását, mint ahogyan a CAN tünetei jelentkeznek. Eddig a Q_{acc} egy kevésbé használt uroflowmetriás paraméter volt, de mivel korábbi tanulmányok szerint a detrusor izomfunkció eltérését korábban jelezheti, mint más uroflowmetriás paraméterek (pl. Q_{max} , Q_{ave}), úgy tűnik, hogy a kardiovaszkuláris diszfunkciós tesztekhez képest a diabéteszes autonóm neuropátia érzékenyebb indikátora lehet. Mivel a DC csökkentheti az életminőséget, sürgősen kezelni kell, mielőtt szövődményekhez vezetne.

Mivel eddig csak néhány urodinamikai vizsgálatot végeztek nem urológiai betegségekből (különösen a DC vizsgálatára), továbbá a hagyományos uroflowmetriás paraméterek (Q_{max} ,

Q_{ave}) nem elégségesek az autonóm neuropátia igazolására, és a Q_{acc} -t nem használják széles körben, ezért hipotézisünk bizonyítása érdekében először is össze akartuk hasonlítani a diabéteszes nők és az egészséges kontrollcsoportok urodinamikai paramétereit tekintettel arra, hogy a diabéteszes nőkre vonatkozó irodalom csekély. Ehhez metaanalízist végeztünk, amely egy jól ismert statisztikai elemzés az egyes tanulmányok eredményeinek szisztematikus szintetizálására.

A hólyagfunkció normatív referenciaértékeit egészséges felnőtt nők és gyermekek esetében már széles körben tanulmányozták, azonban a Q_{acc} referencia tartományát illetően nincs konszenzus, ami korlátozza annak használatát. Így további célunk az volt, hogy az ürített térfogatok függvényében meghatározzuk a vizeletáramlás gyorsulásának normálértékeit mindkét nemből, valamint, hogy felmérjük az akcelerációs értékek különbségeit diabéteszes és egészséges populációban.

Végül egy klinikai vizsgálatot terveztünk, hogy értékeljük az uroflowmetria diagnosztikai pontosságát [szensitivitás (Se), specificitás (Sp), pozitív és negatív prediktív érték] az autonóm neuropátia kimutatásában diabéteszes és egészséges populációban.

Úgy véljük, hogy a diabéteszes cisztopátiában és autonóm neuropátiában végzett urodinamikai vizsgálatok eredményei segíteni fogják az autonóm neuropátia korai diagnózisát más, nem urológiai betegségek esetén is.

IV. MÓDSZEREK

4.1. I. FEJEZET: METAANALÍZIS

A vizsgálat során elsődleges célunk az volt, hogy összehasonlítsuk a diabéteszes és egészséges nők urodinamikai paramétereit, azonban a beválogatási kritériumainknak megfelelő vizsgálatok nem szolgáltattak elegendő nyers adatot az egészséges női populációról. Mivel a diabéteszes betegek és nem-diabéteszesek esetében nem lehetett közvetlen összehasonlítást végezni, így egykarú metaanalízist alkalmaztunk, amely során a pozitív eseményszámokat összevontuk a statisztikai elemzéshez.

A vizsgálat összhangban volt a 2021. május 23-án a PROSPERO-ban (CRD42021256275) regisztrált protokollunkkal.

Az adatok szintéziséhez minden esetben a randomhatás modellt használtuk korlátozott maximális valószínűség becsléssel; átlagokat és 95%-os konfidencia intervallumokat számoltunk. A kiszámított hatásméreteket "forest plot"-okon szemléltettük. A heterogenitást a Cochrane Q és az I^2 statisztikák segítségével vizsgáltuk.

A torzítási rizikó vizsgálatot a Quality In Prognostic Studies (QUIPS) eszközzel értékeltük. Az értékelés eredményét grafikusán ábráztuk.

4.2. II. FEJEZET: AKCELERÁCIÓS NOMOGRAMOK

Egycentrumú, retrospektív kohorsz vizsgálatot végeztünk 270 egészséges gyermek részvételével. A beválogatási kritériumainkba 6 és 18 év közötti egészséges gyermekek tartoztak akut vagy krónikus betegség, illetve rendszeres gyógyszeresedés nélkül. Az életkort (év), a nemet (fiúk/lányok), a testsúlyt (kg) és a testmagasságot (cm), valamint az uroflowmetriás paramétereket gyűjtöttük. Minden gyermek több alkalommal üríthetett vizeletet (spontán, nyugodt körülmények között, majd 15 ml/kg folyadékfogyasztást követő első vizeletürítési érzetnél és a hólyag teltségének maximális érzésekor). Az uroflowmetriás vizsgálatokat Uroflow-cystométerrel (X0002, Metripond, Magyarország) végeztük, amely meghatározta a Q_{\max} , Q_{ave} és TQ_{\max} értékeket. Az ürített volument (ml), a vizelési időt (s), a Q_{\max} (ml/s), a Q_{ave} (ml/s), valamint a TQ_{\max} (s) értékeket megmértük; ezt követően a Q_{acc} (ml/s²) értékeket számítottuk. A Q_{\max} és a Q_{ave} meghatározása a Nemzetközi Gyermekek Kontinencia Társaság ajánlása szerint történt. Az ürített volument mérőhengerrel mértük; a fiúk álló, a lányok ülő helyzetben vizeltek. Ultrahangvizsgálatot végeztünk a vizeletürítés előtt és után (Hitachi EUB 40,5 MHz-es transzducer), amely során megmértük a hólyag átmérőjét (mm), majd konvertáltuk azt reziduális térfogatra (ml). A különböző uroflow-paraméterek csak akkor hasonlíthatók össze, ha az ürített térfogatok azonosak, mivel az uroflow-paraméterek nagymértékben függenek az ürített térfogattól. Ezért a gyermekeket nemek szerint a két csoport egyikébe soroltuk, majd a Q_{acc} értékeket az ürített térfogatok alapján határoztuk meg. Minden leíró statisztikai számítást MS Excel [16.52-es verzió, Microsoft Corporation (2019)] programmal végeztünk. A 3-97. percentilis értékek meghatározásához a kvantilis módszert alkalmaztuk SPSS (25.0-ás verzió; Armonk, NY: IBM Corporation, USA) statisztikai programcsomag segítségével. Az akceleráció centilis görbéit az lmsChartMaker Pro 2.3 szoftverrel (Medical Research Council, UK 1997-2006; Cole és Green 1994; Cole és Pan 2004) az LMS-módszer alapján becsültük.

4.3. III. FEJEZET: INTACT VIZSGÁLAT

Az INvesTigating the Abnormality of detrusor ConTractility Trial (INTACT) egy prospektív, obszervációs, egycentrumú klinikai vizsgálat, amelynek célja az uroflowmetria diagnosztikai pontosságának értékelése az autonóm neuropátia kimutatásában.

Az elsődleges végpont az uroflowmetriás vizsgálat diagnosztikus pontossága (Se, Sp, negatív és pozitív prediktív érték) a kardiovaszkuláris autonóm diszfunkció (CAD) tesztekkel összehasonlítva az autonóm neuropátia kimutatásában. A másodlagos végpontok (1) a perifériás és autonóm neuropátia értékelése párhuzamosan a metabolikus státusszal (a perifériás és autonóm neuropátia incidenciája és prevalenciája), (2) a metabolikus státusz [testsúly, testmagasság, testfelszín, testtömeg index (BMI), laboratóriumi paraméterek, testösszetétel], (3) a folyadékforgalom és a (4) klinikai tünetek különbségei cukorbetegknél az egészséges gyermekekhez képest.

A vizsgálati protokollt a HOGYI Orvosi Kutatási Tanács helyi Tudományos és Kutatási Etikai Bizottsága hagyta jóvá KUT-37/2021 etikai engedélyszám alatt. A vizsgálatot 2022. február 18-án regisztráltuk a ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results Systemben NCT05247840 regisztrációs szám alatt.

A beválogatási kritériumaink a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (HOGYI, Budapest, Magyarország) Endokrinológiai Osztályán és Ambulanciáján kezelt 5-18 éves korú (fiúk, lányok) 1-es, 2-es típusú és monogénes DM-ben szenvedő gyermekek. A kontrollcsoportba egészséges, önkéntes, akut vagy krónikus betegséggel nem rendelkező 5-18 éves gyermekeket (fiúkat és lányokat) válogatunk be, és ugyanazokat a vizsgálatokat végezzük el rajtuk, mint a cukorbeteg gyermekeken. Az alábbi paramétereket gyűjtjük:

4.3.1. Alapvető jellemzők

(1) Születési dátum, életkor (év), nem (fiúk/lányok), rassz (fehér/fekete/indiai/ázsiai/egyéb); (2) testsúly (kg), magasság (cm), a Mosteller-képlet alapján számított testfelület, BMI és BMI-percentilisek; (3) étrend, alkoholfogyasztás, dohányzási szokások; (4) rendszeres gyógyszerfogyasztás (gyógyszerhatóanyag); (5) fizikális státusz, vitális paraméterek [axilláris hőmérséklet (°C), légzésszám (légzés/perc), pulzoximetriával mért oxigénszaturáció (%), pulzusszám (ütés/perc), non-invazív vérnyomás mérés (Hgmm) és kapilláris újratelődési idő (s)] rögzítése.

4.3.2. Klinikai tünetek

Vizelési inger (urgencia), nappali vizelet inkontinencia, éjszakai vizelés, éjszakai enurézis, székletürítés gyakorisága, és széklet állagának dokumentálása.

4.3.3. Diabéteszes anamnézis

A cukorbetegség típusa, a diagnózis időpontja, a kezelés (orális antidiabetikum, diéta, inzulin), az inzulin beadásának módja (szubkután injekció, pumpa), a szenzor-pumpa használata, a diabéteszes ketoacidózisok száma, a hemoglobin A1c érték (%), az éhomi glükózérték (mmol/l), valamint a posztprandiális glükózérték (mmol/l) rögzítése.

4.3.4. 48 órás folyadékforgalom

A 48 órán keresztül bevitt-ürített folyadékforgalom dokumentálása.

4.3.5. Laboratóriumi paraméterek

Vizelet gyorsteszt, C-reaktív protein (mg/l), fehérvérsejtszám (G/l), abszolút neutrofilszám, abszolút limfocitaszám, vörösvérsejtszám (T/l), hemoglobin (g/l és konverzió: mmol/l), hematokrit (%), vérlemezkeszám (G/l), glükóz (mmol/l és átváltás: mg/dl), vér karbamid nitrogén (mmol/l és átváltás: mg/dl), kreatinin ($\mu\text{mol/l}$ és átváltás: mg/dl), karbamid (mg/dl és átváltás: mmol/l), becsült glomeruláris filtrációs ráta (ml/perc), aszpartát-aminotranszferáz/glutamino-oxálecetsav-transzamináz (U/l), alanin-transzamináz/glutamino-piruvikus transzamináz (U/l), gamma-glutamil-transzferáz (U/l), laktát-dehidrogenáz (U/l), alkalikus foszfatáz (U/l), nátrium (mmol/l), kálium (mmol/l), klorid (mmol/l), kalcium (mmol/l), albumin (g/l), szérum összfehérje koncentráció (g/dl) és C-peptid (ng/ml).

4.3.6. Testösszetétel-elemzés

A testösszetétel-elemzés (*InBody*®) – amely meghatározza az impedanciát kor, nem, testtípus vagy etnikai hovatartozás szerint – során megmérjük a test teljes víztartalmát, a testtömeget, a vázizomzat tömegét és a testzsírtömeget, valamint kiszámítjuk az alapanyagcserét és a testzsírszázalékot.

4.3.7. Uroflowmetriás paraméterek

Az uroflowmetriás paramétereket spontán vizelet ürítéskor és 15 ml/kg folyadékfogyasztás utáni első hólyagteltés érzésekor rögzítjük. A húgyhólyag funkcióját uroflowmetriával értékeljük, a vizeletürítés utáni reziduális térfogatot pedig ultrahangvizsgálattal mutatjuk ki. Megmérjük az ürített térfogatot (ml), vizeletürítési időt (s), Q_{ave} , Q_{max} (ml/s) és TQ_{max} (s) értékeket; kiszámítjuk a Q_{acc} (ml/s²) értéket. A vizeletürítés utáni hólyag átmérőjét (mm) ultrahang vizsgálattal mérjük, és konvertáljuk reziduális térfogatra (ml).

4.3.8. Kardiovaszkuláris autonóm diszfunkciós vizsgálatok

A szív- és érrendszeri autonóm diszfunkciót a Ewing-tesztekkel értékeljük. A vizsgálat során a reflexvizsgálatokkal párhuzamosan rögzítjük az elektrokardiográfiás paramétereket és vérnyomás értékeket, valamint egy 1 perces ritmuscsíkot is, hogy kiszámíthassuk a normális szívveréstől szívverésig terjedő időtartamok standard deviációját.

4.3.9. Perifériás neuropátia vizsgálata

A perifériás neuropátiát idegvezetési vizsgálattal értékeljük. A készülék az alsó végtagok motoros vezetését méri.

V. EREDMÉNYEK

5.1. I. FEJEZET: METAANALÍZIS

Az 1750 találatból (MEDLINE, n = 454; Embase, n = 773; CENTRAL, n = 63; és Web of Science, n = 460) összesen 140 cikket vizsgáltunk teljes szöveg alapján, amelyek közül 10 tanulmányt használtunk fel a kvantitatív szintézisünkben. A tanulmányok 9 különböző országban készültek, 2002 és 2020 között jelentek meg; 6 tanulmány prospektív, 2 retrospektív kohorsz, 2 tanulmány pedig nem adott elegendő információt a vizsgálat tervezéséről.

A kvantitatív szintézisbe 10 tanulmányt vontunk be, amelyek összesen 2342 diabéteszes betegről számoltak be, köztük 2055 olyan betegről (87,7%), akiknél LUT-tüneteket észleltek. A betegek többsége 2-es típusú cukorbeteg volt. Hét tanulmányban meghatározták a diabétesz típusát, azonban 3 tanulmányban nem, bár ezekben kis számú beteg szerepelt. A vizsgált populáció átlagéletkora $52,75 \pm 9,2$ és $64,7 \pm 11,1$ év, a cukorbetegség átlagos időtartama $8,04 \pm 0,69$ és $12,42 \pm 7,3$ év, az átlagos BMI $22,8 \pm 2,4$ és $33,2 \pm 7,8$ kg/m², az átlagos HgA1c $6,05 \pm 2,38$ és $9,1 \pm 2,6$ % között mozgott.

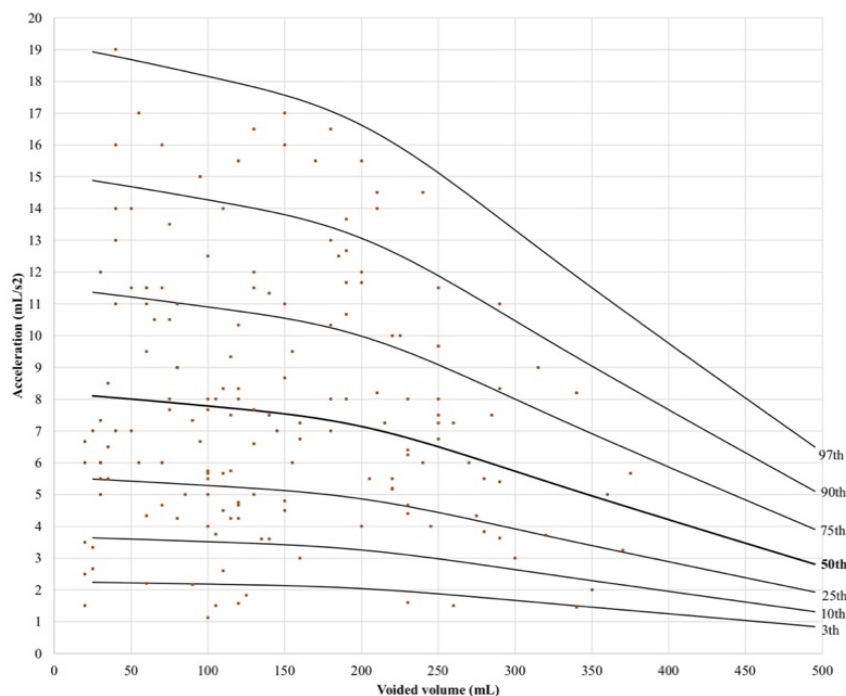
Az összevont eseményszámok azt mutatják, hogy cukorbeteg nők (n = 471) átlagos vizeletürítési térfogata 288,21 ml [95% CI: 217,35-359,06], jelentős mértékű heterogenitással ($I^2 = 98\%$). Cukorbeteg nők (n = 1589) átlagos vizeletürítés utáni reziduális térfogata 93,67 ml [95% CI: 31,35-155,99], jelentős mértékű heterogenitással ($I^2 = 100\%$). Az átlagos Q_{\max} cukorbeteg nőknél (n = 1620) 18,80 ml/s [95% CI: 15,27-22,33], jelentős mértékű heterogenitással ($I^2 = 99\%$); az átlagos maximális vizelet áramláskor mért detrusor nyomás ($P_{\det Q_{\max}}$) a diabéteszes női populációban (n = 1211) 30,13 cmH₂O [95% CI: 25,53-34,73], jelentős mértékű heterogenitással ($I^2 = 90\%$). A hólyagtelődés első érzetének átlaga a cukorbetegéknél (n = 1201)

178,66 ml [95% CI: 150,59-206,72], jelentős mértékű heterogenitással ($I^2 = 97\%$). A cukorbeteg nők ($n = 1178$) átlagos maximális cisztometriai kapacitása pedig 480,41 ml [95% CI:409,32-551,50], jelentős mértékű heterogenitással ($I^2 = 98\%$).

A cukorbeteg nők urodinamikai paramétereinek elemzése során a tanulmányok többségében magas volt a torzítási rizikó. Egy tanulmányban mérsékelt (nem minden beteget vontak be az urodinamikai elemzésbe), egy tanulmányban pedig alacsony volt a torzítási rizikó.

5.2. II. FEJEZET: AKCELERÁCIÓS NOMOGRAMOK

A 270 egészséges gyermekből 208-at vontunk be az elemzésünkbe, akik összesen 404 alkalommal ürítettek vizeletet. A következő okok miatt zártunk ki 62 gyermeket: 33 gyermeknél az ürített vizelet mennyiség 20 ml-nél kisebb volt, és 29 gyermeknél az ürítés utáni reziduális térfogat meghaladta az ürített mennyiség 15%-át.



1. ábra. A vizeletáramlás gyorsulásának (Q_{acc}) nomogramja lányoknál

A Q_{acc} értékek a ≤ 18 éves lány populációban az ürített térfogatok függvényében.

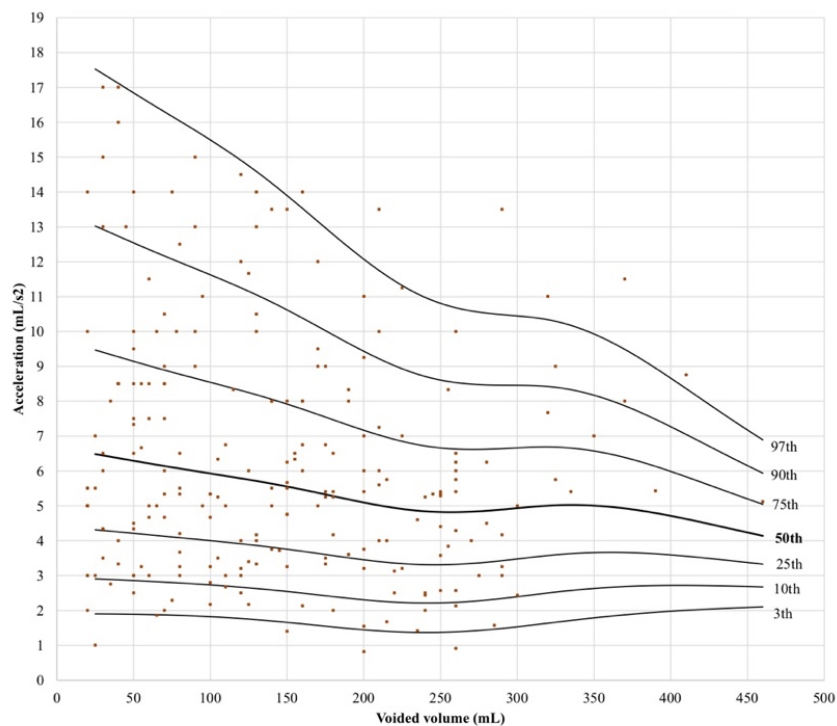
A 208 gyermekből 94 lány és 114 fiú. A teljes populáció átlagéletkora $9,68 \pm 3,09$ év, a medián testsúly 32 [14-78] kg, az átlagos magasság $138,76 \pm 19,21$ cm, az átlagos testfelület $1,19 \pm 0,28$ m². A medián ürített térfogat 130 [20-460] ml, a medián ürítési idő 10 [3-56] s, a medián Q_{max} -ig tartó idő 3 [1-14] s, a medián Q_{ave} 11,7 [2,5-36,6] ml/s, a medián Q_{max} 20,5 [5-50] ml/s,

a medián Q_{acc} 6 [0,81-25] ml/s², a medián vizeletürítést követő reziduális volumen pedig 1,83 [0-38,62] ml.

A 94 lány 169 vizeletet ürített, akik átlagéletkora $9,71 \pm 2,95$ év, a medián testsúly 32 [14-71] kg, az átlagmagasság $138,13 \pm 17,84$ cm, az átlagos testfelület $1,18 \pm 0,27$ m². A medián ürített térfogat 130 [20-375] ml, a medián ürítési idő 10 [3-48] s, a medián Q_{max} -ig tartó idő 3 [1-12] s, a medián Q_{ave} 12,5 [2,5-34] ml/s, a medián Q_{max} 23 [5-50] ml/s, a medián Q_{acc} 7,25 [1,12-19,5] ml/s², a medián vizeletürítést követő reziduális volumen pedig 1,40 [0-38,62] ml.

A 114 fiú 235 vizeletet ürített, akik átlagéletkora $9,65 \pm 3,21$ év, a medián súly 32 [15-78] kg, az átlagos magasság $139,27 \pm 20,32$ cm, az átlagos testfelület pedig $1,20 \pm 0,29$ m². A medián ürített térfogat 140 [20-460] ml, a medián ürítési idő 10 [3-56] s, a medián Q_{max} -ig tartó idő 4 [1-14] s, a medián Q_{ave} 11,11 [2,5-36,6] ml/s, a medián Q_{max} 19 [5-50] ml/s, a medián Q_{acc} 5,4 [0,81-25] ml/s², a medián vizeletürítést követő reziduális volumen 1,9 [0-29,10] ml.

Az 1. és a 2. ábra a Q_{acc} nomogramokat mutatja be lányok és fiúk esetén az ürített térfogatok alapján.



2. ábra. Vizeletáramlási gyorsulás (Q_{acc}) nomogram fiúknál

A Q_{acc} értékek a ≤ 18 éves fiú populációban az ürített térfogatok függvényében.

5.3. III. FEJEZET: INTACT VIZSGÁLAT

A vizsgáló bizottság tagjai elvégzik és értékelik a 4.3.1-4.3.9. pontban felsorolt vizsgálatokat, valamint az adatokat is kezelni fogják.

VI. DISZKUSSZIÓ

6.1. I. FEJEZET: METAANALÍZIS

A cukorbeteg nők csoportjában alacsonyabb átlagos ürített térfogat, Q_{\max} és $P_{\det}Q_{\max}$ értékek; valamint magasabb átlagos vizeletürítést követő reziduális volumen, hólyagtelődés első érzet, valamint cisztometriai kapacitás volt kimutatható az egészséges nőkhöz képest.

Legjobb tudomásunk szerint ez az első metaanalízis, amely szintetizálja a cukorbeteg nők urodinamikai méréseire vonatkozó kvantitatív adatokat. Mindazonáltal metaanalízisünk erőssége az átfogó és pontos keresési stratégia valamint adatkinyerés alkalmazása. Az uroflowmetria egy non-invazív, széles körben hozzáférhető, gyors és könnyen használható urodinamikai diagnosztikai eszköz a vizeletürítési funkció értékelésében és a LUT diszfunkció meghatározásában. Neuropátiás betegeknél az uroflowmetriás vizsgálatok segítségével már a LUT-tünetek manifesztálódása előtt is felismerhetjük a finom elváltozásokat a vizeletürítésben, ezért hasznos eszközök lehetnek a detrusor izom diszfunkció korai diagnosztizálásában. A vizsgálatunk legnagyobb akadályát az jelentette, hogy nem tudtuk közvetlenül összehasonlítani a diabéteszes és nem diabéteszes nők urodinamikai paramétereit, mivel nem állt rendelkezésünkre elegendő olyan vizsgálat, amely közvetlenül összehasonlította volna a két populációt. Emellett a DC pontos definíciójának hiánya szintén korlátozó tényező volt, ugyanis csak 2 tanulmány számolt be róla.

6.2. II. FEJEZET: AKCELERÁCIÓS NOMOGRAMOK

Meghatároztuk a Q_{acc} nomogramjait gyermek populációban (külön lányok és fiúk esetén) az ürített térfogatok függvényében, amelyek alapján fordítottan arányos korrelációt találtunk az ürített térfogatok és a Q_{acc} paraméterek között.

A Q_{acc} értékek percentilisek szerinti változatossága jelentős, ezért azt javasoljuk, hogy a 25-75 percentilis közötti értékeket tekintsük normálisnak, ami fiúknál 3,9 és 8 ml/s² között van 150 ml ürített térfogat esetén. Ha 25% alatti vagy 75% feletti értékeket kapunk, további vizsgálatok elvégzését javasoljuk, mivel elméletileg a 75% feletti Q_{acc} értékek mögött hólyag túlműködési zavarok állhatnak.

Az akceleráció a LUT rendellenességei és a DM közötti kapcsolat pontosabb diagnózisát is lehetővé teheti. Úgy véljük, hogy a Q_{acc} elsősorban a detrusor izom károsodásának kimutatására (különösen a DM által okozott csökkent detrusor kontrakció kimutatására) használható. Emellett azt gondoljuk, hogy a Q_{acc} jobb indikátora lehet a diabéteszes autonóm neuropátiának, mint a CAD-tesztek (Ewing-tesztek), mivel már korábbi vizsgálatunkban is kimutattuk, hogy az akceleráció nemcsak a CAD-ban szenvedő cukorbeteg gyermekeknél, hanem a CAD tünetek nélküli cukorbetegyeknél is szignifikánsan csökkent volt.

A Q_{acc} értékelésével több biológiai indikátor áll majd rendelkezésünkre a vizeletürítési problémák etiológiájának és a különböző betegségek valamint kezelések vizeletürítési funkcióra gyakorolt hatásának felmérésére azért, hogy a betegek megfelelő és pontos kezelést kapjanak.

Mivel csak kevés tanulmány áll rendelkezésünkre az akceleráció értékeléséről felnőtt és gyermek populációban különböző betegségekben; továbbá hiányoztak a Q_{acc} referencia értékei, fontosnak tartottuk a Q_{acc} normál tartományainak megállapítását gyermekek esetén az ürített térfogatok függvényében.

Tanulmányunk erőssége a viszonylag nagy számú gyermek populáción elvégzett Q_{acc} normál referencia értékeinek vizsgálata, azonban fő korlátja a retrospektív tervezésből adódó lehetséges szelekciós torzítás.

6.3. III. FEJEZET: INTACT VIZSGÁLAT

Legjobb tudomásunk szerint ez az első prospektív klinikai vizsgálat, amely a neuropátia korai jeleit értékeli uroflowmetria, kardiovaszkuláris autonóm diszfunkciós tesztek és perifériás idegvezetési tesztek egyidejű alkalmazásával cukorbeteg gyermekek és egészséges kontrollcsoportok körében.

A CAN az autonóm neuropátia egyik legtöbbet vizsgált formája, amely a cukorbetegség gyakori és korai szövődménye, a DC pedig a diabéteszes autonóm neuropátia gyakori urológiai szövődménye. Bár a DC progressziója vélhetően összefügg a cukorbetegség időtartamával és a rossz anyagcsere-állapottal; azonban állatkísérletek felvetették a kérdést, hogy a hólyagfunkcióban bekövetkező változások már nem sokkal a diabétesz kialakulása után megkezdődnek. Ezért minél hamarabb fedezik fel a DC korai jeleit, annál korábban lehet megkezdni a terápiás módosításokat (szoros glikémiás kontroll), ami javíthatja az életminőséget. Az uroflowmetria rávilágíthat a cukorbetegség progresszív jellegére: kezdve a vizelettárolási változásokkal, majd a detrusor túlfeszülés miatt kialakuló vizeletürítési zavaroktól a dekompenzált fázisig. Mivel az urodinamikai vizsgálatok során a vizeletürítési

mintázat korai változásai már azelőtt észlelhetők, hogy a betegek felismernék a zavaró vizelési tüneteket, az urodinamika, főként az uroflowmetria hozzájárulhat a DC korai diagnózisához. Ezért a rutinszerű uroflow-mérések beépítése a cukorbetegség kezelésének jelenlegi irányelveibe alapvető fontosságúak.

VII. KONKLÚZIÓ

Az urodinamikai tesztek elsősorban az alsó húgyutak betegségeinek vizsgálatára találták ki, de egyre több adat szól arról, hogy nem urológiai betegségekből is jól alkalmazhatóak. Nemcsak a betegségek felismerésére, de progressziójuk nyomon követésére is alkalmasak, sőt szűrővizsgálatként is alkalmazhatók. Az uroflowmetria egy non-invazív, széles körben hozzáférhető, gyors és könnyen használható urodinamikai diagnosztikai eszköz a vizeletürítési funkció értékelésében és a LUT diszfunkció meghatározásában. A cukorbetegség a LUTS fontos független kockázati tényezője. Az urodinamika képes a vizeletürítési funkció korai változásainak kimutatására, ami segíthet a cukorbetegség kialakulásának késleltetésére vagy megelőzésére irányuló beavatkozások alkalmazásában annak érdekében, hogy megakadályozzuk az irreverzibilis vizeletürítési problémák kialakulását. Az uroflowmetria a neuropátiás betegeknél még a LUT-tünetek manifesztálódása előtt felismerheti a finom vizeletürítési változásokat, és hasznos eszköz lehet a detrusor izom diszfunkciójának korai diagnózisában. Ezért az uroflowmetria használatát érdemes figyelembe venni a jelenlegi diabéteszes irányelvekben, valamint a rendszeres uroflow-mérések hozzájárulhatnak a DC korai felismeréséhez.

Meghatároztuk a vizeletáramlás gyorsulásának normál referencia értékeit percentilis formában egészséges gyermekeknél. Mivel az akceleráció a LUT rendellenességek és különböző krónikus betegségek (DM stb.) finomabb diagnózisát biztosíthatja, eredményeink alapot adhatnak a vizeletáramlási paraméterek diagnosztikus jelentőségére vonatkozó vizsgálatokhoz különböző nem urológiai betegségek esetén is gyermekeknél. Amint a vizsgálatok - egészséges gyermekek és különböző betegségekből szenvedő betegek Q_{acc} -értékeit összehasonlítva - meghatározzák a diagnosztikus határértékeket, a Q_{acc} normál referencia értékeinek használata könnyen átültethető lesz a mindennapi klinikai gyakorlatba. A jelenleg rendelkezésre álló szakirodalom szerint a Q_{acc} fontos eszköz a LUT-tünetek diagnózisának segítésében.

A normatív referencia értékek megállapításával a különböző Q_{acc} -paraméterek értelmezése segítheti a klinikusokat a különböző betegségek értékelésében. Mivel egészséges, tünetmentes gyermekpopuláció Q_{acc} -mintázatát értékeltük, lefektettük a jövőbeli prospektív vizsgálatok alapjait. Azonban további prospektív vizsgálatokra lesz szükség egészséges gyermekek és

különböző betegségekből szenvedő, LUT-tünetekkel vagy anélkül élő gyermekek összehasonlítására, hogy határértékeket állapítsunk meg a normális és kóros uroflow-mintázatok (ürített térfogat, ürítési idő, Q_{ave} , Q_{max} , TQ_{max}) megkülönböztetésére is.

Az INTACT vizsgálatban az uroflowmetria, a kardiovaszkuláris autonóm diszfunkciós tesztek és a perifériás idegvezetési tesztek egyidejű értékelésével cukorbeteg gyermekek és egészséges kontrollok körében az uroflowmetria diagnosztikus pontossága értékelhető a neuropátia kimutatásában.

VIII. A SZERZŐ HOZZÁJÁRULÁSA A KÖZLEMÉNYEKHEZ

8.1. MARTONOSI ET AL: MEDICAL SCIENCE MONITOR, 2022

A szerző tanulmányozta a rendelkezésre álló szakirodalmat, és elvégezte az adatbázis-keresést és elolvasta a cikkeket, a beválogatási kritériumok alapján összegyűjtötte a cikkek adatait az előre meghatározott adatbázisba, elvégezte az elfogultsági elemzést és a minőségértékelést, kitöltötte a PRISMA ellenőrző listát. A szerző fogalmazta meg a kézirat nagy részét, valamint szerkesztette a táblázatokat és ábrákat.

8.2. MARTONOSI ET AL: NEUROUROLOGY AND URODYNAMICS, 2023

A szerző tanulmányozta a rendelkezésre álló szakirodalmat, és megtervezte a vizsgálat egy részét, elvégezte az adatgyűjtés nagy részét és a statisztikai elemzés egy részét. A szerző fogalmazta meg a kézirat nagy részét, valamint szerkesztette a táblázatokat és ábrákat.

8.3. MARTONOSI ET AL: BMJ OPEN, 2022

A szerző tanulmányozta a rendelkezésre álló szakirodalmat, kulcsszerepet játszott a vizsgálat tervezésében, megírta a kézirat nagy részét, valamint szerkesztette a tanulmány ábráit és táblázatait.

IX. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném a legőszintébb köszönetemet kifejezni mentoromnak és témavezetőmnek, **Szabó László Professzor Úrnak**, aki útmutatásával, kritikájával napról napra támogatja fejlődésemet, és rendíthetetlenül bízik képességeimben. De ami a legfontosabb, szeretetével, lelkesedésével, a tudomány és a klinikai gyakorlat iránti elkötelezettségével utat mutat. Az ő kiváló felügyelete nélkül ez a doktori értekezés nem jöhetett volna létre.

Külön köszönettel tartozom a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet vezetőségének, **Dr. Nagy Anikónak** és **Dr. Fekete Ferencnek**, akik lehetővé tették, hogy tudományos pályafutásomat elkezdhessem, és tovább dolgozhassak céljaimért. Ebben a kórházban mind a magánéletemben, mind a szakmai életemben példaképekre találtam.

Végül, de nem utolsósorban nagyon hálás vagyok **családomnak** és **barátaimnak** - különösen édesanyámnak és férjemnek -, akik rendíthetetlenül hisznek bennem. **Imi** és **Bodza**, köszönöm, hogy türelemmel viseltétek a távolléteket, amikor dolgoztam, és hogy feltétel nélküli szeretetet és támogatást nyújtotok nekem.