

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatás-Értékelési Bizottságnak korlátozás nélkül hozzáférhetővé kell tennie bárki számára.

A kutatás-fejlesztési tevékenység során létrejövő szellemi javakat Magyarországon több törvény is védi.³ Ugyanakkor a Helsinkai Nyilatkozat 16. pontja, az Ovideo Egyezményt hatályba léptető 2002. évi VI. törvény, és az orvosi kutatások végzéséről szóló miniszteri rendelet az emberen végzett orvosi kutatások etikus folytatása érdekében megkövetelik az etikai bizottságoktól, hogy a közvéleményt tájékoztassák az általuk véleményezett kutatások fontosabb adatairól. A közvélemény tájékoztatásának célja: az etikai bizottság munkájának nyilvánossága, a kutatások alanyai alapvető emberi jogainak biztosítása.

A 2007. III. 10-től hatályos 1/2007. (I. 24.) EüM rendelettel módosított 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet szerint az alább felsorolt, a kutatási tervben megtalálható adatok közérdekű adatok, amelyeket bárki korlátozás nélkül megismerhet. Kérjük, hogy a szellemi alkotások oltalmának védelmét is szem előtt tartva, a nem nyilvános kutatási terv alapján töltsék ki ezt a táblázatot. A közvélemény és az alanyok tisztessége, lényegre törő tájékoztatását tartsa elsődleges szempontnak. A kutatási terv szakmai-etikai jóváhagyása után, az etikai bizottság a saját honlapján minden érdeklődő számára közzé teheti az itt megadott közérdekű adatokat. **Szakmai vagy szolgálati titoknak minősülő, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot ne közöljön!**

A téma megnevezése (nem kell, hogy megegyezzen a kutatási protokoll címével):

Vetélések infekciózus eredetének és genetikai hátterének vizsgálata

A kérelem iktatási száma: 168/2019-SLTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Dr. Pál Zoltán, egyetemi adjunktus, SZTE ÁOK, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A korai vetélések mintegy 15%-a, amíg a 12 és 24. gestációs hét közötti vetélések 66%-a fertőzőes eredetűnek tulajdonítható. A korai terhességi veszteség az Édesanya számára

¹ A 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/B. § g) és h) pontjai szerint:

g.) *beavatkozással járó vizsgálat (interventional trial)*: fizikai beavatkozással járó orvostudományi kutatás és minden olyan beavatkozással járó kutatás, amely a vizsgálati alany lelki egészségére nézve kockázattal jár

² Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 8. § (3) és (4) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

³ A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

komoly fiziológiai és lelki terhet jelenthet. Habár a vetélés a terhesség viszonylag gyakori, nemkívánatos következménye statisztikai adatok az előfordulásra vonatkozóan csak korlátozottan elérhetők, pl.: az Egyesült Királyság és Wales területén 2012 és 2013 között 729 674 élve születésre 39 800 vetélést regisztráltak, amely kórházi ellátást igényelt, ugyanakkor a becslések szerint közel 200 000 vetélés történt a fenti időszak alatt. A vetélés oka sokszor ismeretlen eredetű marad. A korai vetélések közel 50%-áért a fetus kromoszóma rendellenessége (strukturális vagy számbeli eltérés) tehető felelőssé, ugyanakkor számos rizikótényező szerepe is ismert pl.: szülők életkora 35 illetve 42 év feletti, etnikai csoport, terhesség előtt a várandós alacsony vagy magas testtömeg indexe, stressz, nem-szteroid gyulladásgátló alkalmazása, dohányzás, alkoholfogyasztás. Számos felmérés igazolta, hogy a vetélés több esetben fertőzésre vezethető vissza. Ma már jól ismert, hogy a fertőzések eredetű megbetegedéseknek 2/3-a, amíg 3/4-e az új és újra felbukkanó fertőzéseknek zoonózis. A zoonózisok számának emelkedése az antropogén aktivitás fokozódásával, a háztartásban az egzotikus állatok számának emelkedésével, továbbá a klímaváltozással hozható összefüggésbe. Hazánkban nincs adat a korai vetélések infekciózus eredetéről vonatkozólag, továbbá nem elérhető adat arról sem, hogy a zoonózisok milyen mértékben felelősek a vetélésekért. Vizsgálataink célja a fentieknek megfelelően a ≥ 8 . gesztációs héten bekövetkezett vetélések esetén az abortumok vizsgálata fertőzések eredet irányában (pl.: *Toxoplasma gondii*, CMV, HSV-1/2, parvovírus B19, bocavírus, polyomavírus, HEV, *C. burnettii*, *Listeria* sp., *Brucella* sp., *Chlamydia trachomatis*, Chlamydia-szerű organizmusok, *Mycoplasma* sp., *Ureaplasma* sp.) fókuszálva a zoonózisokra. Az abortumokból történő célzott kórokozó kimutatáshoz főként molekuláris módszereket, real-time PCR-t és szekvenálást tervezünk használni, a várandós esetén a mikrobiológiai vizsgálatokat szérumból és hüvelyváladékból tervezzük, hagyományos tenyésztéses és molekuláris módszerekkel. Egy kérdőív segítségével szeretnénk adatokat gyűjteni, hogy a várandós a terhessége alatt, illetve az azt megelőző 3 hónapban milyen állattal került kapcsolatba, van-e állat a háztartásban, annak vannak-e vagy voltak-e a közelmúltban betegségekre utaló tünetei, milyen védőoltásokat, parazita elleni készítményt kapott az állat. Amennyiben a beteg hozzájárul a háztartásban elérhető állatot az állatorvos partner térítésmentesen megvizsgálja, betegségekre utaló tünetek esetén az állattól adekvát helyről pl.: nyálkahártya felszín, seb, vér mintavétel történik további mikrobiológiai vizsgálat céljából. Klinikai tünetek hiányában vér, anus törlés és az ivarszervek területéről törléses mintavétel történik szintén mikrobiológiai vizsgálat céljából. Külső élősködő jelenléte esetén, annak begyűjtése történik, az élősködő azonosítása és mikrobiológiai vizsgálat céljából.

Hazánkban a zoonózisok, főként a tularémiás és Q lázas esetek száma évről évre emelkedik a Nemzeti Népegészségügyi Központ adatai alapján, ugyanakkor nincs adat arra vonatkozólag, hogy pl.: a *Coxiella burnettii* vagy akár a toxoplasmosis milyen mértékben járul hozzá a korai vetélésekhez. Állatok vonatkozásában Kreizinger és *mtsai* már vizsgálták hazánkban, hogy a *Coxiella burnettii* és különböző *Chlamydiales* rendbe tartozó organizmusok nagy arányban (297,7% és 28,8%) mutathatók ki placenta mintákból. A *Coxiella burnettii* fokozott ellenállóképessége miatt feltételezzük, hogy gyakrabban fordul elő a humán populációban, mint ahogy azt gondoltuk. *Brucella canis* vonatkozásában elsőként 2011-ben írtak le járványt kutyatenyészetekben, ugyanakkor humán fertőzésről adat nem áll rendelkezésre hazánkban.

A genetikai vizsgálattal lehetővé válik a vetélések háttérében előforduló gyakoribb kromoszóma aberrációk (gyakoribb számbeli és szerkezetbeli eltérések) kimutatása a hazai populációban. Erre vonatkozóan nagy mintaszámot magukba foglaló hazai tanulmányok eddigi tudomásunk szerint nem jelentek meg. Vizsgálataink eredménye elősegítheti a páciensek pozitív családtervezését, kiegészítheti egy következő várandósság esetén a

várandósgondozás rutin menetét, és a reprodukív korban lévő, további családtagok számára is értékes információt nyújthat.

Annak érdekében, hogy minél szélesebb körű genetikai információt nyerjük a hazai populációról, a vizsgálat első lépéseként, egy retrospektív felmérésként, az SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézetben az elmúlt 5 évben (2015-2019) vetélésekből származó abortumokon a már elvégzett diagnosztikus genetikai vizsgálatok eredményét gyűjtenénk össze. A vizsgálat második lépése pedig a prospektív analízis lenne, mely a zoonózis vizsgálatokkal párhuzamosan történne. Ennek során az abortumból a genetikai eredet kizárására, vagy megerősítésére a következő vizsgálatokat tervezzük. DNS-izolálást követően első lépésben a gyakori számbeli kromoszóma eltérések (21, 18, 13 triszómia és nemi kromoszóma aneuploidiák) kimutatása a cél. Második lépés pedig a gyakoribb, irodalomban is leírt, vetélésekkel, illetve magzati ultrahang gyanújelekkel összefüggésben lévő microdeléciós szindrómák kimutatása lenne.

A retrospektív és prospektív vizsgálat kombinációjával nem csak a kromoszóma rendellenességek előfordulási gyakoriságát tudnánk vizsgálni, hanem az esetleges tendenciákat és az ezek hátterében meghúzódó genetikai és nem genetikai okokat is (pl. anyai életkor, betegség, high risk földrajzi régió vagy gyógyszereszedés).

2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése (elegendő a kutatás irányát jelző néhány irodalmi hivatkozás)

Alsaif M., Dabelah K., Featherstone R. és mtsa: Consequence of brucellosis infection during pregnancy: a systematic review of the literature. *Int J Infect Dis* (2018) 73: 18-26.

Baud D. és Greub G.: Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes. *Clin Microbiol Infect* (2011) 17: 1312-1322.

Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K.: The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update* (2016) 22: 116-133.

Gyuranecz M., Hauser Zs., Dénes B. és mtsai: A kutyák *Brucella canis* okozta megbetegedése és első magyarországi megállapítása. *Magyar Állatorvosok Lapja* (2011) 133: 471-479.

Kreizinger Z., Szeredi L., Bacsadi Á. és mtsai: Occurrence of *Coxiella burnetii* and *Chlamydiales* species in abortions of domestic ruminants and in wild ruminants in Hungary, Central Europe. *J Vet Diagn Invest* (2015) 27: 206-210.

Raoult D., Fenollar F., Stein A.: Q fever during pregnancy. *Arch Intern Med* (2002) 162: 701-704.

Shaapan RM: The common zoonotic protozoal diseases causing abortion. *J Parasit Dis* (2016) 40: 1116-1129.

Tagliapietra A., Rotondo JC., Bononi I. és mtsai: Footprints of BK and JC polyomaviruses in specimens from females affected by spontaneous abortion. *Hum Reprod* (2019) 34: 433-440.

Theiler RN., Rasmussen SA., Treadwell TA. és mtsai: Emerging and zoonotic infections in women. *Infect Dis Clin North Am* (2008) 22: 755-viii.

Xiong YQ., Tan J., Liu YM. és mtsai: The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* (2019) 114: 12-20.

Jia CW és mtsai. Aneuploidy in early miscarriage and its related factors. *Chin Med J* (2015) 128(20): 2772-2776.

Qu S és mtsai. Exploring the cause of early miscarriage with SNP-array analysis and karyotyping. *J Matern Fetal Neonatal Med.* (2019) 32(1): 1-10.

Gug C és mtsai. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in miscarriage samples: a retrospective study of 330 cases. *Cytogenet Genome Res* (2019) doi: 10.1159/000502304. [Epub ahead of print]

Grande M és mtsai. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systemic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2015) 46: 650-658.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A résztvevők a SZTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika ambulanciáján/osztályain megjelenő olyan várandósok közül fognak kikerülni, akiket elsősorban a ≥ 8 . gesztációs héten jelentkező vetélés miatt vesznek fel. Beválasztásra azon várandós kerülhet, aki a megfelelő tájékoztatás után hozzájárul az abortum és vérminta mikrobiológiai és genetikai vizsgálatához, valamint a várandós esetén a mikrobiológiai irányú vizsgálatokhoz illetve a vizsgálatához kapcsolódó kérdőív kitöltéséhez. Kizárási tényező, ha a várandós nem járul hozzá a mikrobiológiai és genetikai vizsgálatokhoz.

4. A kutatásba bevonni kívánt résztvevők száma (összesen és kutatóhelyenként), neme, életkora

A vizsgálat ideje alatt min. 100 várandós bevonására készülünk. A bevont személyek fertilis korban lévő felnőtt korú várandósok. A tenyésztéses/szerológiai/molekuláris vizsgálatokat az SZTE ÁOK Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet virológiai laboratóriumában állítjuk be, valamint a genetikai irányú vizsgálatokat az SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézetében végezzük.

5. A kutatás módszerei

A szerológiai vizsgálatokhoz 1-2 cső vérmintára (sárga kupakos szérumszeparátor cső) van szükség. Ha a minta hemolizált, vagy a kinyerhető szérumszénymennyisége 0,5 ml-nél kevesebb a mintából szerológiai vizsgálatok beállítására nincs lehetőség. További mintavétel szükségességét szerológiai vizsgálat esetén (pl.: akut vírusfertőzés gyanúja) a mikrobiológus jelzi a kezelőorvos felé, és azt a szerológiai vizsgálat eredményközlése során, az eredménylapon feltünteti. A rutin szerológiai vizsgálati kérést pl.: TORCH a klinikus a MedSolban rögzíti, a kérés során szükséges feltüntetni a vizsgálat azonosítóját a megjegyzés rovatban: ZOONOZIS. Kerülni kell a minták tárolását. A mintákon jól láthatóan és olvashatóan a beteg nevét és min. egy azonosítójának pl.: születési dátum vagy TAJ feltüntetése szükséges. Nem azonosítható, vagy kontaminált minta feldolgozására nincs lehetőség. A kinyomtatott vizsgálatkérőlapot, a kérdőívvel és a mintával együtt a Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet Virologia laboratóriumába kell juttatni a már megszokott módon.

Abortum esetén a mintát steril mintavételi edényben pl.: steril műanyag petri csésze, Greiner, vagy piros kupakos vérvételi cső, a szöveteket ellepő steril fiziológiás sóoldatban kell a laboratóriumba juttatni. A mintákat tárolni tilos, a lehető legrövidebb időn belül szobahőn a laboratóriumba kell juttatni. A mintákon jól láthatóan és olvashatóan a beteg nevét és min. egy azonosítójának pl.: születési dátum vagy TAJ feltüntetése szükséges. Nem azonosítható, vagy kontaminált minta feldolgozására nincs lehetőség.

A genetikai vizsgálatokhoz az abortumból (chorion, máj, vagy bőrszövet) származó mintára, valamint a várandóstól 1 EDTA-s cső (lila kupakos cső, min. 1-2 ml vér) perifériás vérmintára van szükség. Az abortum mintavételi feltételei és szállítása megegyezik a mikrobiológiaiakkal. Kerülni kell a minták tárolását. Azonban ha a szállítás mégsem oldható meg azonnal, a genetikai vizsgálatokhoz a szövetmintát maximum 1-2 napig 4 fokon (sima hűtőben) lehet tárolni. A mintákon jól láthatóan és olvashatóan a beteg nevét és min. egy azonosítójának pl.: születési dátum vagy TAJ feltüntetése szükséges. Nem azonosítható minta feldolgozására nincs lehetőség, megsemmisítésre fog

kerülni. A kinyomtatott vizsgálatkérőlapot, a résztvevő által aláírt, biobanki tárolásra vonatkozó beleegyező nyilatkozatot (SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ ide vonatkozó formanyomtatványa - MU-KK-01.6.1.3 M01), a kérdőív másolatával és a mintával együtt az SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet Molekuláris Genetikai Laboratóriumába kell eljuttatni a már megszokott módon.

Leletátfordulás: szerológiai vizsgálatok esetén a mintavételtől számított 1 héten belül, IgG aviditás vizsgálat esetén várhatóan a mintavételtől számított 2 héten belül, molekuláris vizsgálatok esetén kb. 4-8 hét a leletátfordulás.

Leletátfordulás: genetikai vizsgálatok esetén 1,5-2 hónap. A vizsgálatban résztvevők számára genetikai tanácsadás lehetőségét biztosítjuk az SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézetben, ahol tájékoztatást kapnak magáról a genetikai betegségről, ismétlődési kockázatáról, és arról, hogy egy következő várandósságnál milyen genetikai vizsgálatokra lehet szükség/ van lehetőség.

A várandós gondozásáról az adatokat a kórlapból, míg további adatokat a mellékelt kérdőív alapján gyűjtjük. A mért és kigyűjtött adatokból statisztikai számítások alapján vonunk le következtetéseket. Az eredményeket hazai és nemzetközi konferenciákon mutatjuk be, továbbá nemzetközi és haza folyóiratban közöljük személyi azonosító adatok nélkül, anonim módon. Az eredmények alapján cél továbbá az ismeretterjesztés, a várandósok, valamint a védőnők figyelmének felhívása különböző a várandósra és a magzatra veszélyes fertőzésének megelőzésének lehetséges módjairól, valamint a vetélésekkel összefüggésbe hozható hazai fertőzések epidemiológiájáról.

6. A kedvezőtlen események és a súlyos nemkívánatos események lehetősége, a bekövetkezésük esetén a követendő eljárások

Ilyen eseményre nem számítunk.

7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések (az 1992. évi LXIII. törvény alapján)

Az 1992. évi LXIII. törvény a személyes adatok védelméről és a közérdekű adatok nyilvánosságáról alapján. Az adatgyűjtésben és az adatfeldolgozásban kizárólag a megjelölt személyek vesznek részt. A résztvevők személyes és egészségügyi adatait az Egyetem szabályzatának megfelelően kezeljük.

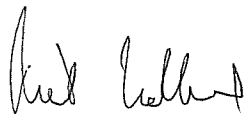
8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

χ^2 , Student-teszt

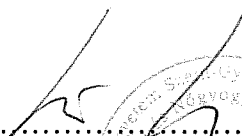
Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmaznak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti.

Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzé teheti.

Szeged, 2019. szeptember 3.



.....
Dr. Pál Zoltán, egyetemi adjunktus



.....
intézetvezető neve és aláírása

