

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

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

A kutatás-fejlesztési tevékenység során létrejövő szellemi javakat Magyarországon több törvény is védi.³ Ugyanakkor a Helsinki Nyilatkozat 16. pontja, az Ovideoi 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 tisztességes, 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:

Kilélegzett metánszint mérés, mint nem-invazív diagnosztikai lehetőség a gasztrointesztinális keringési zavarokkal járó műtéti beavatkozások során

A kérelem iktatási száma: 77/2019-SUTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: **Dr. Varga Gabriella**, kutató, egyetemi adjunktus, SZTE ÁOK Sebészeti Műtétan

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Az artéria mesenterica superior keringésének változásai (iszkémiás és reperfüziós szakaszok váltakozása) a sebészeti beavatkozások esetében a morbiditást is lényegesen befolyásolhatják. A splanchnikus terület áramláscsökkenése gasztrointesztinális műtétek

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.

során közvetlenül is kialakulhat, de jelentkezhethet szív- és mellkassebészeti beavatkozások alatt kialakuló hemodinamikai változásokra adott kompenzációs válasz részeként is.

A bélcsatorna vérellátásának műtét alatti megfigyelését nehezíti, hogy jelenleg nem áll rendelkezésre olyan módszer, amellyel folyamatosan, valós időben és a műtét kiterjesztése nélkül követhetőek lennének a változásai. Az ultrahangos, Doppler áramlásmérő fejeket a bél keringését biztosító artériák köre kell rögzíteni, amely az ér sérülésének szükségtelen kockázatát hordozza. Az intravitális videómikroszkópia módszerei, bár jelentős fejlődésen mentek keresztül, időigényesek, a felvételek kiértékelése még az automatizált rendszerek esetében is nagy gyakorlatot és szakértelmet kíván és nem biztosított a valós idejű adat megjelenítés sem. További hátránya, hogy a felvételek készítése alatt a műtét munkát szüneteltetni kell. Mindkét módszer alkalmazása esetén a műtét idő szükségtelenül meghosszabbodik, ami a tápcsatorna károsodásának esélyét is tovább fokozza.

A kilélegzett levegő metán tartalmának mérése megoldást jelenthet a problémára. Az eljárást korábban is alkalmazták különböző kórállapotok, felszívódási zavarok vizsgálatára. A bélcsatorna keringésének monitorozási lehetőségeként azonban még nem merült fel használata, mert az eddig használt gázkromatográfiás módszer nem tesz lehetővé megfelelő időbeli felbontást, a kilélegzett gázból történő mintavétel és a mérési folyamat időtartama miatt. Az általunk használni kíván fotoakusztikus spektroszkópia elvén működő készülék azonban a kilélegzett levegő metán koncentrációjának folyamatos és valós idejű mérését is lehetővé teszi. A mérőműszer a vizsgálatok során nem kerül semmilyen érintkezésbe a betegekkel, a lélegeztetőgép kivezető ágán áramló gázból oldalirányú mintavétel történik, teljesen non-invazív módon. A módszerrel a műtét alatt folyamatosan adatokat lehet biztosítani a bérrendszer keringésének állapotáról, a műtét beavatkozás akadályozása nélkül.

Állatkísérletes körülmények között már igazoltuk a jelentős összefüggést a kilélegzett metán koncentrációváltozásai és a vékonybél keringése között, ezért jelen vizsgálatunkban azt szeretnénk vizsgálni, hogy a műtétek alatt, a bél keringésromlását jelző kilélegzett metánszint-csökkenés időtartama összefügg-e a bélnyálkahártya károsodását jelző, úgynevezett biomarkerek vérplazmában mérhető koncentrációjának változásaival. Vizsgálatunkban az úgynevezett intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) és a bakteriális eredetű D-laktát (jelenléte a vérben azt jelzi, hogy a nyálkahártya nem képes megfelelő határt képezni a bélben élő baktériumok és a vérkeringés között) szintek mérését tervezzük a műtét kezdetekor, végén és a műtétet követő 4, 8, 12. és 24 órában levett vénás vérmintákból. Várhatóan a műtét időhöz viszonyítva hosszabb időtartamú kilélegzett metánszint-csökkenés, vagyis a bél keringésének hosszabb ideig tartó csökkenése a bél nyálkahártya nagyobb mértékű károsodásával fog járni, amelyet a biomarker molekulák műtétet követő koncentráció emelkedése a vérplazmában is jelezni fog. A vizsgálat eredményei megalapozhatják egy olyan monitorozási módszer lehetőségét, amely biztosítja a bél vérellátási zavarainak kimutatását már a műtét alatt, így az ennek csökkentését szolgáló beavatkozások azonnal elkezdhetők, jelentősen csökkentve ezzel a műtéteket követő, a tápcsatornát érintő szövődmények kialakulását.

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

Cronk, D. R., Houseworth, T. P., Cuadrado, D. G., Herbert, G. S., McNutt, P. M., & Azarow, K. S. (2006). Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for the detection of strangulated mechanical small bowel obstruction. *Current surgery*, 63(5), 322-325.

Grootjans, J., Thuijls, G., Verdam, F., Derikx, J. P., Lenaerts, K., & Buurman, W. A. (2010). Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World journal of gastrointestinal surgery*, 2(3), 61.

Szűcs, Sz., Gábor Bari, G., Ugocsai, M., Lashkarivand, AR., Lajkó, N., Mohácsi, Á., Szabó, A., Kaszaki, J., Boros, M., Érces, D., Varga, G. (2019). Detection of intestinal tissue perfusion by real-time breath methane analysis in rat and pig models of mesenteric circulatory distress. *Crit. Care Med.* in press

Tuboly, E., Szabó, A., Erős, G., Mohácsi, Á., Szabó, G., Tengölics, R., Rákhely, G., and Boros, M. (2013). Determination of endogenous methane formation by photoacoustic spectroscopy. *J. Breath Res.* 7, 046004.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A vizsgalatba olyan betegeket tervezünk bevonni, akiknél a műtét előtti vizsgalat során a szobalevegőben mérhető, háttér metán szinthez képest legalább 0,5 ppm-mel (pars per million) magasabb kilélegzett metán szintet mérünk.

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

Kutatóhelyenként 20-20 beteg bevonását tervezzük:

Sebészeti Klinika, Általános Sebészet: 20 fő

Sebészeti Klinika, Mellkas Sebészet: 20 fő

II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szívsebészeti Osztály: 20 fő

Összesen: 60 fő

A résztvevő betegek 50%-át az egyik, 50%-át a másik nemből vonjuk be, az életkor esetében randomizált bevonást alkalmazunk.

5. A kutatás módszerei

A kilélegzett metán koncentráció mérése fotoakusztikus spektroszkópia elvén működő készülékkel történik. A műszer működése során 8 másodpercenként gázmintát juttat a fotoakusztikus kamrába, ahol a mintát a metán abszorpciós hullámhosszára hangolt lézertífennel világítja meg. Az ezt kísérő akusztikus jelenség amplitúdója egyenesen arányos a gázkeverék metán koncentrációjával.

Az I-FABP es D-laktat plazmakoncentráció mérését kereskedelemben elérhető ELISA módszerrel tervezzük, a mérést a gyártó leírásának megfelelően végezve.

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

A kilélegzett metán mérése során nem várható nemkívánatos esemény, mert a készülék semmilyen módon nem kerül érintkezésbe a beteggel, a lélegeztetőgép működését nem

befolyásolja, semmilyen hatása sincs a lélegeztetéshez használt gázok nyomására vagy áramlására. A gázmintavétel oldal irányban történik a lélegeztetőgép kivezető szárán, ezáltal a gázáramlás zavartalan.

A vérminta vételekhez a műtéthez szükséges perifériás vénás kanülöket használjuk, ezek mellett jelentkező gyulladás esetében a kanul eltávolításra kerül.

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

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere


Az adatok eloszlásának vizsgálatához (normális- vagy nem normális eloszlás) a Kolmogorov-Szmirnoff próbát alkalmazzuk.


Az adatok időbeli változásainak összehasonlítására normál eloszlás esetén ismételt meréssé ANOVA-t alkalmazunk, nem normális eloszlás esetében nem-paraméteres ismételt meréssé ANOVA-t (Friedman-teszt) használunk. Mindkét esetben Dunn-teszttel végezzük a posthoc összehasonlítást.

A kilélegzett metánszint-változások időtartama és a biomarkerek plazmakoncentrációja közötti összefüggés vizsgálata Pearson-féle korreláció analízissel történik.

Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmazznak 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. április 14.


Dr. Varga Gabriella
egyetemi adjunktus
kérelmező neve és aláírása


Prof. Dr. Boros Mihály
egyetemi tanár
intézetvezető neve és aláírása

