

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 Egyezmény 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:

A mitokondriális funkciók szerepének vizsgálata politraumatizált betegek koagulopátiájában

A kérelem iktatási száma: 122/2021-SZTE RKES

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: **Dr. Hartmann Petra** egyetemi adjunktus, SZTE Traumatológiai Klinika

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A traumával kapcsolatos halálesetek mintegy 40%-át kontrollálatlan vérzés okozza, amelyben központi szerepet játszik sérültek gyorsan kialakuló véralvadási zavara, koagulopátiája (1). A koagulopátia létrejöttének rendkívül komplex folyamatában több kedvezőtlen faktor együttesen játszik szerepet: a vérvesztés, az alvadási faktorok fokozott felhasználása, a megnövekedett fibrinolitikus aktivitás, az endotél- és trombocita-aktiváció zavara, a C-protein rendszer hipoperfúzió okozta aktivációja, az acidózis, a

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.

hipotermia és a hipokalcémia mind hozzájárulnak a véralvadási rendszer trauma okozta diszfunkciójához (2,3). Mivel a vérlemezkék a hemosztázis szempontjából kulcsfontosságú szerepet töltenek be (4,5), továbbá több retrospektív tanulmány is beszámol a poszttraumás vérzésben kialakuló trombocitopénia és a mortalitás közötti összefüggésről (6-8), a sérülés utáni maladaptív vérlemezke-reakciók mélyebb megértése új terápiás célpontok feltárásának alapja lehet a politrauma ellátásban.

A mitokondriumok központi szerepét számos kórállapotban igazolták az utóbbi évtizedekben, a mitokondriális diszfunkció szerepe a poszttraumás koagulopátia kialakulásában azonban nem ismert. A vérlemezkék nyugalmi állapotában az ATP körülbelül 60%-a glikolízisből származik, a fennmaradó 40% energiát pedig az oxidatív foszforiláció biztosítja (9). A vérlemezkék aktív állapota, például aktiválódása és szekréciója során mind az oxidatív foszforiláció, mind a glikolízis sebessége egyaránt megemelkedik a megnövekedett energiaigény kielégítése érdekében. A trombusképződés során a mitokondriumok a trombociták fő energiaszállítói, amit az is bizonyít, hogy a mitokondriális elektrontranszportlánc gátlásával (nitrogén-oxid, antimicin-A, cianid) a trombusképződés is megakadályozható (10,11).

Hipotézisünk szerint a politraumatizált betegek (ISS>15) trombocitáinak mitokondriális funkciója károsodást szenved, összefüggésben a koagulopátiával. Vizsgálatunk ennek igazolását célozza a koagulopátia monitorozásának hagyományos laborparamétereinek, illetve tromboelasztográfiás (ROTEM) vizsgálatok eredményeinek a trombociták mitokondriális metabolizmusával való összevetésén keresztül.

Kutatásaink eredményei várhatóan megerősítik a vérlemezkék mitokondriális diszfunkciójának szerepét a súlyos sérülést követően kialakuló koagulopátiában.

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

1. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 95: 130–9.
2. Davenport R, Brohi K. Causes of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016; 29: 212–29.
3. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016; 20: 100.
4. Roberts HR, Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of thrombin generation. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(Suppl 1):32–38.
5. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:41–48. doi: 10.1161/01.ATV.0000193624.28251.83.
6. Johansson PI, Hansen MB, Sorensen H. Transfusion practice in massively bleeding patients: time for a change? *Vox Sang.* 2005;89:92–96. doi: 10.1111/j.1423-0410.2005.00668.x.
7. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, Hilslov TL, Jorgensen L, Secher NH. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion.* 2007;47:593–598. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01160.x.
8. Adam DJ, Haggart PC, Ludlam CA, Bradbury AW. von Willebrand factor and platelet count in ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*

2003;26:412–417. doi: 10.1016/S1078-5884(03)00013-3.

9. Zharikov, S. and Shiva, S. (2013) Platelet mitochondrial function: from regulation of thrombosis to biomarker of disease. *Biochem. Soc. Trans.* 41, 118–123
<https://doi.org/10.1042/BST20120327> 17

10. Wang, Z., Cai, F., Chen, X., Luo, M., Hu, L. and Lu, Y. (2013) The role of mitochondria-derived reactive oxygen species in hyperthermia-induced platelet apoptosis. *PLoS ONE* 8, e75044 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075044>

11. Flierl, U., Fraccarollo, D., Widder, J.D., Micka, J., Neuser, J., Bauersachs, J. et al. (2015) The nitric oxide donor pentaerythritol tetranitrate reduces platelet activation in congestive heart failure. *PLoS ONE* 10, e0123621
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123621>

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A vizsgálatba olyan betegeket tervezünk bevonni, akik súlyos sérülés elszenvedése (injury severity score $ISS \geq 16$) után a Klinika Damage Műtőjébe kerülnek.

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

A SZTE Traumatológiai Klinika súlyos sérültjei közül 60 főt tervezünk bevonni előzetesen meghatározott elemszám becslés alapján.

5. A kutatás módszerei

A Klinikára érkező súlyos sérültek kezdeti ellátására a Damage Műtőben kerül sor. Az ellátás keretei között vénás és artériás vérvételek történnek laboratóriumi és vérgáz analízis céljából. Kutatásunk a vénás vérvétel során mindössze 2ml többlet minta levételét igényli, amelyből vérlemezke-izolálás, majd nagyfelbontású respirometria történik a mitokondriális funkciók elemzése céljából. A respirometriás vizsgálatok eredményei összevetésre kerülnek az ellátás keretei között, kutatásunktól függetlenül elvégzett rutin labor, vérgáz, és ROTEM vizsgálatok eredményeivel.

Az ellátás további fázisaiban, a Klinika Intenzív Terápiás Osztályán a beteg érkezése után 24, 48 és 72 óra múlva további 2 ml-es vérminták levétele történik respirometriás vizsgálatok végzése céljából, így a mitokondriális funkciók változása nyomon követhető lesz. A 4 alkalommal levett 2ml vér kockázatonövekedést a beteg számára elenyésző mennyisége miatt nem jelent.

Izolált koponyatraumát szenvedett sérültek nem kerülnek elemzésre.

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

A 2ml-es vérminták levételére a betegellátás során egyébként is szükséges mintavételek során kerülne sor, így plusz beavatkozást, punkciót nem jelentenek betegeink számára. A 4 alkalommal levett 2ml vér kockázatonövekedést a beteg számára elenyésző mennyisége miatt nem jelent.

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

A vizsgálni kívánt betegcsoport sajátossága az önálló rendelkezést lehetővé nem tévő állapot (súlyosan sérült, lélegeztetett betegek), valamint az ellátás rendkívüli sürgőssége. A kutatás ennek ellenére a Helsinki Nyilatkozat etikai alapelveinek maradéktalan betartásával kerül levezetésre:

- A kutatás eredményei hatékonyan mozdíthatják elő a súlyos sérültek ellátásának hatékonyságát, vizsgálatunk ezáltal közérdeket szolgál; a cél azonban a kutatási alanyok jogaival és érdekeivel szemben nem élvez elsőbbséget.
- Vizsgálatunk a terápia sikerességére nincs hatással, nem befolyásolja a sérült állapotát, erőforrásokat az ellátó team-től nem von el.
- A sérült rokonai a kutatásról tájékoztatást és beleegyező nyilatkozatot kapnak.
- A betegek azonosítását lehetővé tévő személyes adat, képanyag, vagy egyéb formátumú médiafile nem kerül közzétételre a beteg beleegyezése nélkül.

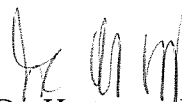
8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere


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

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

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, 2021. május 18.


Dr. Hartmann Petra
egyetemi adjunktus
kérelmező


Prof. Dr. Varga Endre
tanszékvezető egyetemi tanár
intézetvezető

