

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 Helsinkai 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 (nem kell, hogy megegyezzen a kutatási protokoll címével)

Strain sonoelastographia szerepének vizsgálata a férfimeddség diagnosztikájában

A kérelem iktatási száma: 56/2018-SZTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Dr. Pásztor Norbert PhD, egyetemi adjunktus

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

- 1) Vizsgálni szeretnénk, hogy van-e összefüggés a here sonoelastographiás jellemzői és a spermiumtermelés között.
- 2) Meg kívánjuk állapítani, hogy a here sonoelastographiás jellemzői alapján megjósolható-e a here spermiumtermelésének mértéke.

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.

3) Vizsgálni szeretnénk a here sonoelastographiás jellemzőinek és bizonyos andrológiai eltérések kapcsolatát, úgymint here microlithiasis, varicocele, spermatocèle.

4) Vizsgálni szeretnénk a here és a mellékhere sonoelastographiás jellemzőinek szerepét az obstructív és non-obstructív azoospermia non-invazív differenciál diagnosztikájában.

5) Meg kívánjuk állapítani, hogy van-e összefüggés azoospermia esetén a here sonoelastographiás jellemzői és heréből vett minta szövettani eredménye között.

6) Definiálni szeretnénk a here sonoelastographiás jellemzőit bizonyos, férfi meddőséget okozó genetikai, illetve endokrinológiai kórképekben, úgymint: Klinefelter-szindróma, AZF mikrodéció, hypopituitarizmus.

7) A fenti eredmények ismeretében iránymutatást kívánunk adni a sonoelastographia helyére a férfi meddőség kivizsgálásának klinikai gyakorlatában.

Reményeink szerint vizsgálatunk eredményei alapján a sonoelastographia teret nyerhet a férfi eredetű meddőség kivizsgálási algoritmusában, non-invazív módon jellemezheti a here funkcióját, illetve jelezheti a meddőséget okozó, vagy azzal társuló eltérések jelenlétét.

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

A meddőség prevalenciáját a reprodukív korú párok esetében 8-15 %-ra becsülik (1). Ezen belül 40-58 %-ban női, 25-40 %-ban férfi eredetűnek tulajdonítják, a fennmaradó 15-20%-ban a meddőség oka rejtve marad (2). A meddő párok férfitagjainál, akik esetében a sperma analízis problémát tár fel, scrotalis ultrahang vizsgálat indokolt. Az ultrahang vizsgálattal a pathozoospermiát okozó, vagy kísérő egyes eltérések pl.: varicocele, microlithiasis igazolhatóak. Ugyanakkor a sonoelastographiával a here újabb tulajdonságainak vizsgálatára nyílt lehetőség, melyek potenciálisan a spermiumtermelés jellemzőivel összefüggést mutathatnak.

A sonoelastographiás vizsgálat során a szöveti rugalmasságot megjelenítő színekódolt képet, vagyis *elasztogramot* nyerhetünk a transzducer keltette szöveti deformálódás alapján. Ehhez a transzducer igen finom, lassú hullámzó mozgására van szükség, innen származik a kvázistatikus elnevezés. Az elasztogram színekódja a boksen belül szöveti struktúrák viszonylagos rugalmasságát jelöli. Ennél a technikánál a kék a rigid, míg a zöld, majd a piros színek az egyre lágyabb szöveteket jelölik A Young-modulust (E) a külső nyomóerőnek (S) és a deformitás mértékének (e) a hányadosából származtatják. Szemikvantitatív elemzésre is van lehetőség, amelynek során két ROI megfelelő elhelyezésével deformációhányadost (strain ratio) számíthatunk (3-5). A here szöveti rugalmassága megváltozhat a meddőség egyes típusaiban. A vizsgálatok alapja egy 5 fokozatú skála volt, amit a sonoelasztogramok alapján hoztak létre. Li és mtsai vizsgálataik során az így kapott képet két radiológus vizsgálta egymástól függetlenül és helyezte el az 5 fokozatú skálán. Obstructív azoospermia esetén a herék rigiditása az átlagostól szignifikánsan nem tér el, míg non-obstruktív azoospermia esetén a here rigidebbé válik A kutatás során azt kapták, hogy a kétféle azoospermia között ez a skála

szignifikánsan különbözik (6). Azoospermiával diagnosztizált férfiak hereszöveti vizsgálata azt mutatta, hogy a ductuli seminiferi átmérője és a spermatogén epithelium vastagsága csökken, a lamina propria pedig megvastagodott. Feltételezhető, hogy emiatt is változik meg a here rugalmassága. A strain elasztográfia segítségével összefüggés található a strain ratio és a sperma spermium koncentrációja között is. Kimutatták, hogy abnormális spermaanalízissel rendelkező betegek körében negatív összefüggés van a teljes spermaszám és a strain ratio (scrotum subcután zsír a here szövetéhez viszonyítva) között, továbbá hasonló korreláció mutatható ki a mozgó spermiumok számával és a spermák morfológiájával is (7). Továbbá az is igazolható, hogy a varicokelével diagnosztizált férfiak körében a here elaszticitása fordított arányban áll a varicokele gráduásával és a serum FSH értékkel is (8).

8. David AW, Timothy MC, John DF. Oxford Textbook of Medicine. 5th ed. United States: Oxford University Press; 2010.
9. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed., Vol. 2. New York: Mc Graw Hill Companies Inc.; 2012.
10. Sarvazyan AP. Elastic properties of soft tissue. Handbook of Elastic Properties of Solids. Liquids and Gases, 2001. p. 107-27.
11. Meszlényi RJ, Dóczy R. A szonoelasztográfias módszerek sokszínűsége és a fejlesztések irányai. Magyar Radiológia 2013;87(1):29-32
12. Újlaki M., Bahéry M., Gödény M.: Szonoelasztográfias módszerek és radiológia 2015. 6. évfolyam 9. szám. 7–32.
13. Li M, Du J, Wang ZQ, Li FH.: The value of sonoelastography scores and the strain ratio in differential diagnosis of azoospermia. J Urol_2012 Nov;188(5):1861-6
14. Küçükdurmaz F, Sarıca MA, Emre Ö, Baykara M, Kızıldağ B, Resim S. Evaluation of the diagnostic efficacy of strain elastography in infertile population with normal and abnormal semen parameters. Turk J Urol. 2017;43(3):261-267.
15. Dede O, Teke M, Daggulli M, Utangaç M, Baş O, Penbegül N. Elastography to assess the effect of varicoceles on testes: a prospective controlled study. Andrologia. 2016;48(3):257-61.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

Kutatásunk nem randomizált, prospektív vizsgálat. A kutatás a Szegedi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán, az Affidea Kft I. Belgyógyászati Klinikai telephelyén, valamint a Szegedi Tudományegyetem Urológiai Klinikáján folyik. A kutatásba a Szülészeti-Nőgyógyászati Klinika és az Urológiai Klinika Andrológia Ambulancián meddőségi probléma miatt jelentkező férfiak kerülnek bele. Az ambulancián jelentkező férfiak a rutin klinikai gyakorlatnak megfelelően kerülnek kivizsgálásra, mely áll egy általános és andrológiai anamnesis felvételből, egy andrológiai fizikális vizsgálatból, valamint a WHO

2010-es ajánlása szerint végzett sperma analízisből. A páciensek a klinikai gyakorlatnak megfelelően a vizsgálatot követően 1 héttel jelentkeznek spermaeredményükért. A férfiak egyes kutatási csoportba való bevonása a vizsgálati eredményük ismeretében történik. A vizsgálat szempontjából megfelelő páciensek teljeskörű tájékoztatásban részesülnek.

Beválogatási kritériumok:

I.: Kontroll csoport: 1) 18-40 év közötti életkor; 2) negatív fizikális vizsgálati eredmény (normál hereméret és konzisztencia, varicocele és spermatocele hiánya); 3) normozoospermia; 4) tájékoztatást követő beleegyezés.

II.: Pathozoospermias csoport: 1) 18-40 év közötti életkor; 2) kóros spermavizsgálati eredmény 3) tájékoztatást követő beleegyezés.

III.: Varicocele csoport 1) 18-40 év közötti életkor; 2) fizikális vizsgálat során igazolt, klinikailag szignifikáns (grade1-3) varicocele; 3); normozoospermia; 4) tájékoztatást követő beleegyezés;

IV.: Spermatocele csoport 1) 18-40 év közötti életkor; 2) fizikális vizsgálat során igazolt, spermatocele; 3) normozoospermia; 4) tájékoztatást követő beleegyezés;

V.: Azoospermias csoport 1) 18-40 év közötti életkor; 2) sebészeti beavatkozást (mikroszkóp asszisztált sebészi spermiumnyerés a heréből - mTESE) igénylő azoospermia; 3) tájékoztatást követő beleegyezés; 4) külön hangsúlyt fektetünk a genetikai vagy endokrinológiai okok miatt azoospermias férfiak vizsgálatára, akik egy részénél a szakmai protokoll szerint szintén sebészeti beavatkozás (mTESE) javasolt.

Kizárási kritériumok: 1) Bele nem egyezés; 2) 18 év alatti és 40 év feletti életkor; 3) a heréket, vagy mellékheréket érintő korábbi műtét vagy trauma; 4) hereleszállási zavar az anamnesisben 5) hormonális stimuláló kezelés (gonadotropin, vagy clomiphen-citrát) a megelőző 6 hónapban.

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

Kutatásunkba a vizsgálati csoporttól függően 30-80 fő, 18-40 év közötti férfi pácienset vonunk be, adataikat 150 kontroll személy adataival hasonlítjuk össze.

5. A kutatás módszerei

Kutatásunk nem randomizált, prospektív vizsgálat. A kutatás a Szegedi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán, az Affidea Kft I. Belgyógyászati Klinikai telephelyén, valamint a Szegedi Tudományegyetem Urológiai Klinikáján folyik. A kutatásba a Szülészeti-Nőgyógyászati Klinika és az Urológiai Klinika Andrológia Ambulancián meddőségi probléma miatt jelentkező férfiak kerülnek bele. Az ambulancián jelentkező férfiak a rutin klinikai gyakorlatnak megfelelően kerülnek kivizsgálásra, mely áll egy általános és andrológiai anamnesis felvételből, egy andrológiai fizikális vizsgálatból, valamint a WHO

2010-es ajánlása szerint végzett sperma analízisből. A páciensek a klinikai gyakorlatnak megfelelően a vizsgálatot követően 1 héttel jelentkeznek spermaeredményükért. A II-es és V-ös vizsgálati csoportok kivizsgálásába rutinszerűen beletartozik a hormonprofil vizsgálat, a scrotalis ultrahang, illetve 1 millió/ml alatti spermiumkoncentráció esetén genetikai vizsgálat (karyotipizálás, azoospermia faktor mikrodéláció vizsgálata). Az I-es, III-as, IV-es kutatási csoportba beválogatott férfiak számára felajánljuk a scrotalis ultrahang vizsgálatot, melyre a páciensek időpontot kapnak. A sonoelastographiás vizsgálat a scrotalis ultrahang vizsgálattal együtt történik. A vizsgálathoz használt ultrahang készülék GE Loqic E9, mely az Affidea Kft I. Belgyógyászati klinikai telephelyén érhető el. A sonoelastographiás technika már számos, újonnan használatba vett ultrahang készüléken hazánkban is elérhető, így esetleges kutatási eredményeink a napi gyakorlatban is szerepet kaphatnak. Az ultrahang vizsgálat során a következő adatok kerülnek rögzítésre:

- herék mérete ml-ben megadva
- egyéb elváltozások a herében (microlithiasis)
- mellékhere fej legnagyobb átmérő
- mellékhere esetleges eltérése
- szonoelasztográfiás kép
- Young-modulos (3 mérés/herék)

Az így kapott adatokat összevetjük a komplex andrológiai vizsgálat eredményével. Az azoospermias betegek egy részénél megfelelő kivizsgálást követően a klinikai gyakorlatnak megfelelően mikroszkópos sebészi spermiumnyerés (mTESE) történik. Az mTESE során nyert szövetminta histológiai feldolgozásának eredményét (Johnsen-score) szintén összevetjük a sonoelastographiás vizsgálat eredményével.

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

Kedvezőtlen esemény, vagy nemkívánatos esemény bekövetkezése a kutatással összefüggésben nem várható.

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

2011. évi CXII. törvény „az információs önrendelkezési jogról és az információszabadságról” értelmében a vizsgálatba bevont személy előzetes tájékoztatást követően önkéntes beleegyezését adja az adatainak a hozzáféréséhez, melyhez csak a kutatásban résztvevők férhetnek hozzá.

Az adatok rögzítése anonim módon történik. A vizsgálatba bevont személy andrológiai adatait, az ultrahang vizsgálat és a szonoelasztográfiás vizsgálat eredményeit, illetve egyéb vizsgálati eredményeket (hormonvizsgálat, genetikai vizsgálat, szövettani vizsgálat) a kutatást irányító kutató (Dr. Pásztor Norbert, Dr. Fejes Zsuzsanna), vagy a kutatás munkatársai (Dr. Badó Attila, Dr. Bartha Éva, Dr. Karczagi Lilla, Dr. Király István Előd) egy táblázatban rögzítik az Affidea Kft I.

Belgyógyászati Klinikai telephelyének jelszóval levédett számítógépén. A páciensek a vizsgálati eredmények komplett beszerzését követően egy kódszámot kapnak, így az adatok későbbi statisztikai elemzéséhez már csak ezen kódszámokat használjuk fel. Az adatokhoz szigorúan csak a kutatásban részt vevő munkatársak férhetnek hozzá, mely adatokat anoním módon, kizárólag tudományos publikációk és előadások céljából használunk fel. Figyelmet fordítunk arra, hogy a tudományos prezentációkban felhasznált képeken a személyes adatok ne jelenjenek meg.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

Az adatok statisztikai feldolgozása, az összefüggések elemzése R statisztikai program (verziószám: 3.4.2, R Foundation for Statistical Computing, <http://www.R-project.org>) alkalmazásával történik. Az eredményeinket akkor nevezzük szignifikánsnak, ha $p < 0,05$.

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.

.....
kérelmező neve és aláírása

Szeged, 2018.04.16.

.....
intézetvezető neve és aláírása

