

Levél cím: I. sz. Belgyógyászati Klinika, 6701 Szeged, Korányi fasor 8-10.

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 lélegeztetésre szoruló súlyos traumás sérültek hemodinamikai állapotának felmérésére

A kérelem iktatási száma: 121/2021-SZTE RKEB

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

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A perfúziós elégtelenséget okozó hemorrágia korai felismerése a baleseti betegellátás kulcsfontosságú feladata, hiszen a vérszből eredő hipovolemiás sokk a leggyakoribb potenciálisan megelőzhető poszttraumás halálok [1]. Következésképp, a hemodinamikai állapot helyes felmérése és monitorozása elengedhetetlen a mortalitás és a későbbi morbiditás elkerüléséhez [2]. Politrauma-ellátás során a sérült keringési állapotáról gyakran vitális paraméterei (pl. vérnyomás, szívfrekvencia) adnak legkorábban

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.

információt [2]. Könnyű hozzáférhetőségük ellenére ezen paraméterek mindössze korlátozott prediktív értékkel bírnak, mert számos faktor (pl. fájdalom, félelem, gyógyszerek, kábítószer) befolyásolhatja őket a vérvesztésen kívül, továbbá a szervezet kompenzációs kapacitásai is eltérőek lehetnek [3-5]. Folyamatos a törekvés a hemodinamikai állapot és szöveti perfúzió monitorozására alkalmas non-invazív technikák kidolgozására, azonban a jelenleg elérhető módszerek klinikai körülmények között nehezen kivitelezhetőek, főként időigényük miatt [6-11].

Hipotézisünk, hogy a kilélegzett metánkoncentráció mérése megoldást kínálhat erre a problémára. A keringés redistribúciójának részeként a mesenterialis perfúzió csökkenése a korai homeosztatisz reakciók közé tartozik, ezért az arteria mesenterica superior (SMA) véráramlásának és a bélrendszeri mikroperfúzióknak a folyamatos, közvetlen nyomon követése a vérvesztés, a redistribúció, valamint a terápiás válasz rendkívül hasznos diagnosztikus, illetve monitorozási eszköze lehetne. Állatmodelleken már bizonyított, hogy az SMA perfúziójával, valamint a kísérő nyálkahártya mikrokeringési viszonyaival együtt változik a kilélegzett metán szintje [12, 13].

Célunk, hogy megvizsgáljuk a kilélegzett metánszint valós idejű kimutatásának diagnosztikai értékét a vérvesztés mértékére és a terápiás beavatkozások hatékonyságának monitorozására vonatkozóan politraumatizált, lélegeztetett betegeken. További célkitűzésünk, hogy a módszer hatékonyságát összevessük egy már klinikai használatban lévő diagnosztikai eljárással, az intravitalis sublingualis mikrokeringés ortogonális polarizációs spektrális képalkotással (OPSI) való vizsgálatával [14, 15]. Kutatásaink eredményei várhatóan megerősítik hipotézisünket, amely szerint a kilélegzett metán szintje érzékeny indikátora a hemorrágiás shocknak, továbbá monitorozásával elérhető a terápia hatékonyságának valós idejű, szoros nyomon követése.

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

1. American College of Surgeons Committee on Trauma. Advanced Trauma Life Support student course manual, 10th ed. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2018
- 2 W.H Bickell, S.P Bruttig, G.A Millnamow, J O'Benar, C.E Wade The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine Surgery, 110 (1991), pp. 529-536
- 3 A Imm, R.W Carlson Fluid resuscitation in circulatory shock Crit Care Clin, 9 (1993), pp. 313-333
- 4 W.C Shoemaker, H Belzberg, C.C.J Wo, et al. Multicenter study of noninvasive monitoring systems as alternatives to invasive monitoring of acutely ill emergency patients Chest, 114 (1998), pp. 1643-1652
- 5 J Aduen, W.K Bernstein, T Khastgir, et al. The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentrations JAMA, 272 (1994), pp. 1678-1685
- 6 S.D Brown, G Gutierrez Does gastric tonometry work? Yes Crit Care Clin, 12 (1996), pp. 569-585
- 7 W Drucker, F Pearce, L Glass-Heidenreich, et al. Subcutaneous tissue oxygen pressure: a reliable index of peripheral perfusion in humans after injury J Trauma, 40 (3 Suppl) (1996), pp. S116-122
8. Chung KK, Ryan KL, Rickards CA, Hinojosa-Laborde C, Pamplin JC, Patel SS, et al.

- . Progressive reduction in central blood volume is not detected by sublingual capnography. *Shock*. (2012) 37:586–91. 10.1097/SHK.0b013e318252da82
9. Edul VSK, Ince C, Navarro N, Prevgliano L, Risso-Vazquez A, Rubatto PN, et al. . Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis. *Ann Intens Care*. (2014) 4:39. 10.1186/s13613-014-0039-3
10. Levitt MD, Furne JK, Kuskowski M, Ruddy J. Stability of human methanogenic flora over 35 years and a review of insights obtained from breath methane measurements. *Clin Gastroenterol Hepatol*. (2006) 4:123–9. 10.1016/j.cgh.2005.11.006
11. Tuboly E, Szabó A, Eros G, Mohácsi Á, Szabó G, Tengölics R, et al. . Determination of endogenous methane formation by photoacoustic spectroscopy. *J Breath Res*. (2013) 7:046004. 10.1088/1752-7155/7/4/046004
- 12 Szucs S, Bari G, Ugocsai M, Lashkarivand RA, Lajkó N, Mohácsi Á, et al. . Detection of intestinal tissue perfusion by real-time breath methane analysis in rat and pig models of mesenteric circulatory distress. *Crit Care Med*. (2019) 47:e403. 10.1097/CCM.0000000000003659
- 13 Methane Exhalation Can Monitor the Microcirculatory Changes of the Intestinal Mucosa in a Large Animal Model of Hemorrhage and Fluid Resuscitation.
14. Bársony A, Vida N, Gajda Á, Rutai A, Mohácsi Á, Szabó A, Boros M, Varga G, Érces D. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 22;7:567260. doi: 10.3389/fmed.2020.567260. eCollection 2020.
- 14 Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al. . Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intens Care Med*. (2018) 44:281–299. 10.1007/s00134-018-5070-7
- 15 Scheuzger JD, Zehnder A, Yeginsoy D, Siegemund M. Sublingual microcirculation: a case report. *J Med Case Reports*. (2019) 13:179. 10.1186/s13256-019-2118-4
- 16 R Neviere, D Mathieu, J.L Chagnon, N Lebleu, J.P Millien, F Wattel Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis *Am J Respir Crit Care Med*, 153 (1996), pp. 191-195
- 17 D DeBacker, J Creteur, J.C Preiser, M.J Dubois, J.L Vincent Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis *Am J Respir Crit Care Med*, 166 (2002), pp. 1-2

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

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

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

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

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 lézerténnyel világítja meg. Az ezt kísérő akusztikus jelenség amplitúdója egyenesen arányos a gázkeverék metán koncentrációjával. A száj nyálkahártya mikrokeringésének a monitorozása a metánméréssel egyidőben történik, a polarizált fény elnyelésén alapuló, nem invazív vizsgálómódszerrel (OPSI). A készülék vizsgálófejét a lélegeztetett beteg nyálkahártyájára irányítva készítünk a mikrokeringéséről felvételeket, amelyeket off-line értékelünk ki.

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 betegekkel, 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 mikrokeringés monitorozása során szintén nem történik nemkívánatos esemény, hiszen nem invazív módszer, és az intubált beteg lélegeztetését nem befolyásolja a keskeny vizsgálófej nyálkahártyára helyezése.

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 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.

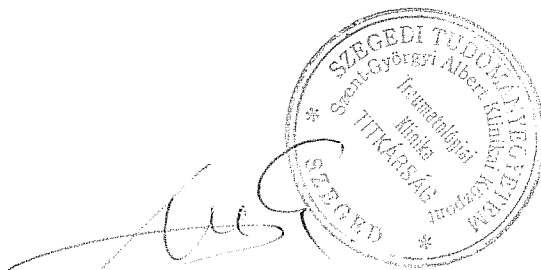
A kilélegzett metánszint-változások időtartama és a biomarkerek plazmakoncentrációja közötti összefüggés vizsgálata Pearson-féle korreláció analízissel történik.

Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem 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