
	<p>Szegedi Tudományegyetem SZENT-GYÖRGYI ALBERT ORVOSTUDOMÁNYI KAR</p> <p>TRAUMATOLÓGIAI KLINIKA mb. igazgató: DR. TÖRÖK LÁSZLÓ tanszékvezető egyetemi docens</p> <p>☒ H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6. ☎ (36-62) 545-531 Fax: (36-62) 545-530</p>	
---	--	---

Traumatológiai Klinika TDK témakörei 2022-2023.

Klinikánkon végzett tudományos diákköri munka során a hallgatóknak alkalma nyílik a korszerű törésellátások protokolljainak, a jelenkori traumatológia leginnovatívabb implantátumainak megismerésére. Gyakorlatot szerezhhetnek a betegek fizikális vizsgálatában, a diagnosztikai modalitások elemzésében, funkcionális score-ok használatában, a tudományos közlemények statisztikai analízisében. Betegkommunikációs jártasságot szerezhhetnek, és sebészeti alapképzésüket követően a műtétekben asszisztensként is közreműködhetnek. A munkájuk során megismerhetik a betegközpontú teljes általános orvosi tevékenységet.

Témáink:

1. Mellkas stabilizálás eredményei klinikánkon

Témavezető: Prof. Dr. Varga Endre, Dr. Gárgyán István

Időtartama: egy év

Leírás: A sorozat bordatörések okozta mellkasi instabilitás a betegek légzésmechanikáját jelentősen rontja. Ez rossz lélegeztethetőséget, elhúzódo intenzív osztályos kezelés szükségességét, további szövődmények kialakulásának lehetőségét adja meg. A bordatörések minimál invazív stabilizálása a betegek állapotában drámai javulást eredményez.

A hallgató feladata: A szerzett tapasztalatok összegyűjtése, statisztikai feldolgozása, a betegek biometriai mérése, az adatok tudományos diákköri publikációja.

2. Kórházi interakciók szerepe a traumatológiai páciensek gyógyulásának folyamatában

Témavezető: Prof. Dr. Varga Endre, Dr. Kaczvinszky Emília, Bodnár Judit

Időtartama: egy év

Leírás: Egy traumás sérülés visszaveti az érintett személy teljesítőképességét, korlátozza szociális kapcsolatait. A traumatológiai sérüléseket kísérő pszichés állapotra jellemző a kommunikációs és szociális készségek beszűkülése. A sikeres kommunikáció, az azonos perspektíva megtalálása kutatások szerint kapcsolatban áll számos a gyógyulás szempontjából releváns tényezővel.

A hallgató feladata: A traumatológiai páciensek és gyógyítóik közti kapcsolati térben megjelenő, gyógyulási mutatókkal kapcsolatban álló társas tényezők feltérképezése. Az orvos és a beteg közötti kapcsolat, kommunikáció vizsgálata. A betegek pszichés állapotának és betegségészlelésének utánkövetése.

- 3. Augmentáció lehetőségei a csontsebészetben**
Témavezető: Prof. Dr. Varga Endre, Dr. Csete Károly
Időtartama: egy év
Leírás: Az osteoporosisban szenvedő, világszerte egyre nagyobb számban előforduló időskorú betegek törései a traumatológia nagy kihívásai közé tartozik. A rossz csontállományban az implantátumok stabilitása időnként nem megfelelő. A csont-implantátum kapcsolat felületének és stabilitásának növelése augmentációval lehetséges.
A hallgató feladata: A szerzett tapasztalataink összegyűjtése, statisztikai feldolgozása, a betegek postoperatív utánpótlása rtg felvételekkel, a mobilitás vizsgálata és a nyert eredmények tudományos diákköri publikációja.
- 4. Navigáció a baleseti sebészetben**
Témavezető: Prof. Dr. Varga Endre, Dr. Mácsai Attila
Időtartama: egy év
Leírás: Az ortopédiai, traumatológiai műtétek sikere sok esetben az implantátum behelyezésének pontosságán is múlik. A célzás a korábbi technikák során a betegre és az operáló személyzetre is káros ionizáló sugárzást használó rtg képerősítők segítségével történt. Napjaink szemlélete biztonságosabb technikákat igényel erre kiváló példa a különböző navigációs lehetőségek használata.
A hallgató feladata: a navigációs műtétek anyagának folyamatos gyűjtése, a pontosság mérése, statisztikai analízise, az eredmények tudományos diákköri publikálása
- 5. Cervicocapitális protézisek két csoportjának összehasonlítása – CKP versus bipoláris protézis**
Témavezető: Prof. Dr. Varga Endre, Dr. Vági Zsolt
Időtartama: egy év
Leírás: Az időskori osteoporotikus törések egyik típusa a combnyaktörés. A törések beosztása a femurfej vérellátásán, a törés stabilitásán alapul, a későbbi fejelhalás és reoperáció megelőzése érdekében gyakran hemiprotézis beültetését választjuk. A használt implantátumok összehasonlítása érdekes eredményeket hozhat.
A hallgató feladata: a műtét utáni rtg felvételek elemzése, a luxatios, infectios szövődmények, a protrusio és az esetleges reoperációk, conversiok összehasonlítása mellett a betegek funkcionális tesztelése, az eredmények összevetése, tudományos diákköri publikáció.
- 6. Claviculatörések kezelési lehetőségei és funkcionális eredményeink összehasonlítása**
Témavezető: Dr. Török László, Dr. Csete Károly
Időtartama: egy év
Leírás: A kulcscsont törések ellátása napjainkban is vitatott terület. Az aktív-funkcionális konzervatív és a műtéti ellátások hasonló eredményeket hozhatnak. A műtétek során szintén többféle implantátumot használhatunk, melyek különböző stabilitással különféle törésgyógyulást eredményeznek, különböző szövődmény lehetőségét hordozzák. Kialakítható-e „gold standard” a kezelésben, van-e olyan módszer, melyet első választandóként ajánlhatunk?

A hallgató feladata: a klinikánkon végzett beavatkozások implantátum, eljárás szerinti csoportosítása, az adatok összevetése a konzervatív terápia adataival, az eredmények tudományos diákköri publikációja.

7. A humerus proximalis vég törések kezelése protetizálással

Témavezető: Dr. Csonka Endre, Dr. Kovács Mihály

Időtartama: egy év

Leírás: A csípőízülethez hasonlóan a felkarcsont fejének keringése a törés lefutása miatt veszélyben forog. Az anatómiai nyak törései esetén az európai és tengerentúli gyakorlathoz hasonlóan klinikánkon is egyre többször primer protézis beültetést végzünk. A választható implantátum a rotátorköpeny állapota alapján két nagy csoportra osztható, az anatómiai és a reverz protézisekre.

A hallgató feladata: A primer protetizálás eredményeinek kigyűjtése, a betegek utánkövetése rtg felvételek és funkcionális score-ok alkalmazásával, a két különböző csoportot alkotó implantátumok adta funkcióbeli különbségek értékelése, az eredmények tudományos diákköri publikációja.

8. Vállízületi arthroscopia eredményei

Témavezető: Dr. Csonka Endre, Dr. Kovács Mihály

Időtartama: egy év

Leírás: Klinikánk régóta elkötelezett híve a minimál invazív sebészi eljárásoknak. Az ízületi sebészetben minden más régiónál fontosabb, hogy a sérülés okozta károsodás mellett az ellátásához szükséges feltárás minél inkább kisebb, szövetbarát legyen, ezzel is segítve az ízület teljes rehabilitációját. Immáron több éve több ízület esetében is szívesebben választjuk az arthroscopos technikát. A vállízületi arthroscopia során ma már minden vállízületi sérülés ellátható.

A hallgató feladata: a vállízületi arthroscopia során szerzett tapasztalataink kigyűjtése, a végzett beavatkozások után követése a betegek funkcionális score értékeinek mérésével. Statisztikai analízis, tudományos diákköri publikáció.

9. Vállízületi és vállövi sérülések minimál invazív ellátása

Témavezető: Dr. Csonka Endre

Időtartama: egy év

Leírás:

A hallgató feladata:

10. A könyökízület biomechanikája, könyöktáji sérülések ellátása

Témavezető: Dr. Tóth Zoltán Ph. D. , Dr. Faludi László

Időtartama: egy év

Leírás: A könyökízület, mint összetett ízület bonyolult anatómiai felépítésű, biomechanikája különleges, sérülései mégis gyakran alulértékelték. Klinikánkon sokféle könyöktáji sérülést látunk el, többféle implantátummal különböző törésegysítő alapelveket használunk.

A hallgató feladata: Klinikai gyakorlatunkban alkalmazott ellátások rtg és funkcionális összehasonlítása a betegek után követésével, az eredmények statisztikai analízise, tudományos diákköri közlemény írása.

11. A migráns válság által okozott ellátási nyomás hatása a regionális traumatológiai ellátásra.

Időtartama: egy év

Témavezető: Dr. Butt Edina Ph.D.

Leírás: Az elmúlt 2-3 évben a határkerítés megépítése óta és a növekvő migráns válság miatt megnövekedett alsó végtagi nyílt és zárt törések száma megnehezíti a regionális traumatológiai ellátást. Célunk kielemezni, következtetéseket levonni és javítani a betegek ellátásának menetét regionális szinten.

Amennyiben ez idő alatt a tervezett határkerítés emelése megtörténik, úgy a sérülés mintázatok változásának elemzése.

A hallgató feladata: A hallgató feladata: az elmúlt 2-3 év beteganyagából kigyűjteni az illegális határsértők és a névvel rendelkező alsó végtagi sérülteket. Csoportosítani sérülések mintázatát. Összehasonlítani és statisztikailag elemezni az elmúlt 3 év illegális határsértők sérüléseinek dinamikáját. Kielemezni, hogy milyen nehézségek adódnak a betegek kezelése során, ezek lehetséges megoldásai.

Fogadható hallgatók: max. 1 fő

Kurzusfelvétel feltétele: Sikeresen teljesített III. év után, elsősorban IV.-V. évfolyamos orvostanhallgatók

Topic: The effect of the supply pressure caused by the migrant crisis on regional trauma care in Szeged.

Supervisor: Dr. Butt Edina PhD

Duration: 1 year

Description: In the last 2-3 years, since the construction of the border fence and due to the growing migrant crisis, the increased number of open and closed fractures of the lower extremities complicates regional trauma care. Our goal is to analyze, draw conclusions and improve the patient care at the regional level. If the planned border fence is raised during in the period under review, then the analysis of the change in damage patterns.

The student's task: to collect illegal border violators and lower limb injured people with names from the patient records of the last 2-3 years. Group injury patterns. To compare and statistically analyze the dynamics of injuries to illegal border violators over the past 3 years. To analyze what difficulties arise during the treatment of patients, their possible solutions.

12. A traumás sérültek ATLS besorolás szerinti ellátás prospektív vizsgálata a szegedi Traumatológiai Klinikán

Témavezető: Dr. Hartmann Petra Ph.D.

Időtartama: egy év

Leírás: A könyökízület, mint összetett ízület bonyolult anatómiai felépítésű

Háttér és célkitűzés

A sérülés okozta korai mortalitás vezető halálok a fiatal felnőttek korosztályában, ami jelentős mértékben csökkenthető lenne a vérzéses shock megfelelő ellátásával. Trauma regiszter adatokra támaszkodva számos közleményt publikáltak arra vonatkozóan, hogy a vérvesztés súlyosságát, ezáltal a transzfúziós igény meghatározását a klasszikus vitális paramétereken (szívfrekvencia, vérnyomás, GCS) alapuló ATLS besorolási rendszer nem tükrözi pontosan. Emiatt a legújabb (10. kiadású) ATLS ajánlás kiegészítő információként a bázis deficit (BD) értékének változásait is figyelembe veszi.

Kutatócsoportunkkal célul tűztük ki, hogy prospektív adatgyűjtést végzünk a Szegedi Tudományegyetem Sürgősségi Betegellátó Osztályára (SBO) érkező súlyos sérültek ambuláns és azt követő műtéti/osztályos ellátására vonatkozóan. A sérülteket ellátása a klinikán a legújabb, 10. kiadású ATLS guideline szerint történik, aminek hatékonyságára vonatkozóan még nem közöltek klinikai

vizsgálati eredményt. Az adatgyűjtés a kutatócsoport által az SBO-n személyesen, illetve a betegek medsol dokumentációjából történne. A dokumentált paraméterek tartalmazzák a demográfiai adatokat, a BNO-kódszám szerinti diagnózisokat, a sérülési mechanizmust, a sürgősségi osztályon észlelt vitális paramétereket, a vérgáz-és labor analízis értékeit, a prehospitalis és az SBO-n végzett folyadék-reszusztáció mértékét, CT vizsgálat elvégzését, illetve a korai fázisban végrehajtott egyéb diagnosztikus és terápiás beavatkozásokat (FAST-ultrahang, intubálás, mellkascsővezés, stb.). Elsődleges kimeneti eredményünknek a 24 órás, 1 hetes és 30 napos mortalitási adatokat tekintjük. További kimeneti eredményként az intenzív osztályos napok számát, a lélegeztetett napok számát, a masszív transzfúziós igényt és a kórházi tartózkodás hosszát fogjuk meghatározni.

Fogadható hallgatók: max. 2 fő

Kurzusfelvétel feltétele: Sikeresen teljesített I. év után, elsősorban II.-III.-IV. évfolyamos orvostanhallgatók

13. **A Covid-19 járvány traumatológiai ellátásra való hatásának átfogó elemzése**

Témavezető: Dr. Hartmann Petra Ph.D.

Időtartama: egy év

Háttér és célkitűzés:

A Covid-19 járvány világszerte jelentős hatást gyakorol a járó-és fekvőbetegellátás számos orvosszakmai és logisztikai aspektusára [1]. A klinikai területek kivétel nélküli érintettsége mellett bizonyos szakmák sürgősségi ellátásának zavartalan működése elengedhetetlen. A zavartalan működés nem jelenti azonban a változás hiányát, így a sürgősségi baleseti ellátás egyes technikai részletei – betegutak, műtéti idők, védőfelszerelés – módosultak [2]. A modern egészségügy minőségbiztosításának alapja a rendszer monitorozása, az ellátási és szervezési hibák feltárása és megoldása. Ennek következtében, a Covid-19 járvány első hulláma óta eltelt 1 év adatait felhasználva, a traumatológiai ellátásban bekövetkezett változások hatásainak átfogó vizsgálata jelenleg indokolt és időszerű.

Az SZTE Traumatológiai Klinika orvosainak tapasztalatai alapján a baleseti ellátásban bekövetkezett változások egy része pozitívan befolyásolja a betegmenedzsment egyes lépéseit, így ezek átmentése a járvány által nem sújtott időszakokra előnyökkel jár. Kutatásunk célja ezen empirikus információk statisztikával alátámasztott tényekké alakítása, vagy megcáfolása.

A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése

[1] Hampton M., Clark M., Baxter I. The effects of a UK lockdown on orthopaedic trauma admissions and surgical cases. *Bone & Joint Open*. 2020; 1:137–143.

[2] Jávor P., Varga E., Fekete K., Tóth F., Hartmann P. Novel coronavirus and trauma surgery: successful infection control from a level I trauma centre. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020; 46:737–741.

A kutatás módszerei

Tervezett kutatásunk retrospektív analízis, beavatkozással nem járó klinikai kutatás. A 2020. április és 2021. április közti időszakot a 2019 április -2020 április évvel összehasonlítva, MedSolution rendszerben rögzített adatokat kinyerve és elemezve képet kaphatunk a SARS-CoV2 vírus megjelenésének hatásaira az alábbi szempontokra:

- sérüléstípusok gyakoriságának változása a dél-alföldi régióban
- betegutak, transzportidők változása
- műtetre kerülési idők változása
- műtéti idők változása
- műtéttípusok gyakoriságának változása
- szövődmények, mortalitási ráták adott sérüléstípusokban.

Ennek megfelelően a dokumentált paraméterek tartalmazzák a demográfiai adatokat, a BNO-kódrendszer szerinti diagnózisokat, a sérülési mechanizmust, a transzportidőt, az elvégzett beavatkozásokat, a műtetre kerülési időt, műtéti időt, szövődményeket, kórházban töltött napok és intenzív osztályon töltött órák számát, illetve 24 órás és 30 napos mortalitást.

A demográfiai adatokból és kódolt diagnózisokból deskriptív statisztika készül. A transzportidők, műtetre kerülési idők, műtéti idők, ill. a szövődmény- és mortalitási ráták összehasonlításra kerülnek a járványtól sújtott és járványmentes időszakokban.

Fogadható hallgatók: max. 2 fő

Kurzusfelvétel feltétele: Sikeresen teljesített I. év után, elsősorban II.-III.-IV. évfolyamos orvostanhallgatók.

14. Kilélegzett metánszint mérés, mint nem-invazív diagnosztikai lehetőség a lélegeztetésre szoruló súlyos traumás sérültek hemodinamikai állapotának felmérésére

Témavezető: Dr. Hartmann Petra Ph.D.

Időtartama: egy év

A kutatás célja, indoklottsága és várható eredményének összefoglalása

A perfúziós elégtelenséget okozó hemorrágia korai felismerése a baleseti betegellátás kulcsfontosságú feladata, hiszen a vérzésből 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 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 redisztribúciójának 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 redisztribúció, 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.

A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése

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, Previgliano 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 Intensive 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. *Intensive 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

A kutatás módszerei

A kilélegzett metán koncentráció merése 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. 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.

Fogadható hallgatók: max. 2 fő

Kurzusfelvétel feltétele: Sikeresen teljesített I. év után, elsősorban II.-III.-IV. évfolyamos orvostanhallgatók.

15. A mitokondriális funkciók szerepének vizsgálata politraumatizált betegek koagulopátiájában

Témavezető: Dr. Hartmann Petra Ph.D.

Időtartama: egy év

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 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.

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

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.

Fogadható hallgatók: max. 2 fő

Kurzusfelvétel feltétele: Sikeresen teljesített I. év után, elsősorban II.-III.-IV. évfolyamos orvostanhallgatók

16. A bélflóra összetételének és a poszttraumás súlyos szisztémás immunválasz összefüggéseinek klinikai vizsgálata

Témavezető: Dr. Hartmann Petra Ph.D.

Időtartama: egy év

A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A bélflóra szerepe az utóbbi évtizedekben számos gasztrointesztinális és nem gasztrointesztinális betegségben is igazolódott, alátámasztva a bél mikrobiom összetett szerepét a szervezet számos funkciójára nézve (1) (2). A bélflóra és az immunrendszer ismert összefüggései felvetik a bélbaktériumok hatásának lehetőségét a poszttraumás súlyos szisztémás gyulladásos válaszra (SIRS), szepszisre, illetve a következményes sokszervi diszfunkcióra (MODS) és elégtelenségre (MOF) nézve.

A traumatológiai és intenzív terápiás ellátás fejlődésének következtében a 24-órás poszttraumás halálozás világszerte jelentősen csökkent, a kritikus sérüléseket szenvedett betegek azonban magas mortalitási rizikót mutatnak az ellátás későbbi fázisaiban SIRS, illetve szepszis kihatásai miatt (3). A sérülés súlyosságán, a betegek életkorán és komorbiditásain kívül az immunrendszer állapota is központi szerepet játszik a SIRS lefolyásában (4). Polytrauma elszenvedése után a keringés redisztribúciója, és a következményes hosszabb-rövidebb ideig tartó intesztinális iszkémia gyakori válaszreakció, amely során feltételezett a bél mikroorganizmusainak megnövekedett permeabilitási viszonyok melletti migrációs képessége a nyirok- és perifériás vérkeringési rendszerekbe (4). Következésképpen a bél mikrobiom összetétele hipotézisünk szerint szerepet játszhat a sérülés utáni SIRS és szepszis súlyosságában. Célunk ennek igazolása polytraumatizált betegek bélflóra vizsgálatán keresztül, prospektív klinikai study keretei között. Kutatásunk indokoltságát alátámasztja a szakirodalom adatszegénysége vizsgálatunk témájában, valamint az, hogy hipotézisünk igazolása a betegellátás javulásához vezethet egy kiemelt társadalmi jelentőségű egészségügyi területen, a polytrauma menedzsmentben. Vizsgálatunkon keresztül várhatóan igazolni tudjuk a bélflóra összetételének hatását a poszttraumás SIRS és szepszis súlyosságára.

A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése

1. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015 Jan;31(1):69-75. doi: 10.1097/MOG.000000000000139. PMID: 25394236; PMCID: PMC4290017.

2. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018 Apr 10;24(4):392-400. doi: 10.1038/nm.4517. PMID: 29634682; PMCID: PMC7043356.

3. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, Koenderman L, Kubes P, Lilford RJ. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet.* 2014 Oct 18;384(9952):1455-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5. Epub 2014 Oct 17. PMID: 25390327; PMCID: PMC4729362.

4. Binkowska AM, Michalak G, Słotwiński R. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(2):206-16. doi: 10.5114/ceji.2015.52835. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26557036; PMCID: PMC4637396.

Shimizu K, Ogura H, Hamasaki T, Goto M, Tasaki O, Asahara T, Nomoto K, Morotomi

M, Matsushima A, Kuwagata Y, Sugimoto H. Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Dig Dis Sci.* 2011 Apr;56(4):1171-7. doi: 10.1007/s10620-010-1418-8. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20931284; PMCID: PMC3059822.

Adelman MW, Woodworth MH, Langelier C, Busch LM, Kempker JA, Kraft CS, Martin GS. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis. *Crit Care.* 2020 Jun 1;24(1):278. doi: 10.1186/s13054-020-02989-1. PMID: 32487252; PMCID: PMC7266132.

A kutatás módszerei

Súlyos sérültek az SZTE Traumatológiai Klinikáján Advanced Trauma Life Support (ATLS) protokoll szerint kerülnek elsődleges ellátásra. A beteg stabilizálási fázisa (primary survey) után egy részletesebb vizsgálati fázis (secondary survey) következik, amelynek része a rektális digitális vizsgálat. Ennek során steril csőbe végbélkenet levehető anélkül, hogy a beteget addicionális megterhelésnek tennék ki.

A secondary survey-t követő ellátási fázisokban székletmintákat a betegek székletürítéskor steril gyűjtési módszerrel veszünk a 3., 7., 10. és 13. hospitális napokon (± 2 nap a kritikus sérülés bélműködésre és széklethabitusra kifejtett hatásai miatt), a beteg elhelyezésétől függően az intenzív, vagy traumatológiai osztályokon. A székletminták gyűjtése a betegek számára megterhelést nem jelent, egészségi állapotra, kezelés kimenetelére nézve rizikót nem hordoz.

A levett minták mikrobiológiai vizsgálatra, aerob-és anaerob tenyésztésekre és metagenom szekvenálásra (Ion Torrent PGM™) kerülnek. Az bélflóra összetételben megfigyelelt trendek statisztikai módszerekkel összevetésre kerülnek előre meghatározott klinikai kimenetekkel, a SIRS, szepszis, MODS és MOF súlyosságával.

Fogadható hallgatók: max. 2 fő

Kurzusfelvétel feltétele: Sikeresen teljesített I. év után, elsősorban II.-III.-IV. évfolyamos orvostanhallgatók

17. Sebészeti profilaxis során használt antibiotikumok hatása a bélnyálkahártya epithélszövetének mitokondrium funkciójára és mikrobiom összetételére

Témavezető: Dr. Hartmann Petra Ph.D.

Időtartama: egy év

A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A kolorektális beavatkozások során a műtéti területet érintő fertőzések (surgical site infection, SSI) megelőzése érdekében antibiotikum profilaxist alkalmaznak. Az alkalmazott antibiotikumoknak azonban számos mellékhatása lehet, melyek közül az enteropátia a leggyakoribb, a kezelték 5-39%-át érinti (McFarland et al., 1998). A klinikai megjelenés az enyhe, néhány napig tartó esetektől a súlyos, fulmináns tünetekkel járó vastagbélgyulladásig terjed, amely a betegek 3-5%-ánál alakul ki (Mullish et al., 2018). A baktériumokra gyakorolt közvetlen hatás (bakteriális diszbiózis, többségében *Clostridium difficile* túlszaporodással), amelyről hagyományosan azt gondolják, hogy ezt az állapotot okozza, azonban csak az antibiotikumokkal összefüggő hasmenéses esetek 10-20%-áért felelős. Ez arra utal, hogy a már azonosított okokon kívül más tényezők is szerepet játszhatnak a gyógyszerek káros hatásaiban.

Egyre több bizonyíték van az antibiotikumok közvetlen bélhámsejt károsító hatására, aminek hátterében a baktériumok szerkezetéhez hasonló sejtszervecske, a mitokondrium állhat. A baktériumokból származó fehérjék és mitokondriumok nagyfokú homológiával

rendelkeznek (Zimorsky et al., 2014), így az antibiotikumok befolyásolhatják az eukarióta szerkezetet a mitokondriális biogenezis gátlásával. Például a mitokondriumok 50S riboszóma alegysége megegyezik a bakteriális megfelelőjével, így az erre ható makrolid- és tetraciklin antibiotikumok gátolhatják a működését (Lamb et al., 2015). Az egyéni vagy kombinált gyógyszeres terápiák mitokondriális hatását klinikai körülmények között még nem vizsgálták, mert szinte lehetetlen elkülöníteni a betegség-specifikus mitokondriális rendellenességet a iatrogén elváltozásoktól. Ezért lehetséges, hogy biztonságosnak tartott gyógyszerek eddig nem ismert, de jelentős sejtszintű károsodáshoz vezethetnek a mitokondriális diszfunkción keresztül.

Az eddigi módszerek nem tették lehetővé a bélnyálkahártya sejtek mitokondriumainak vizsgálatát, de módszerünkkel, nagy felbontású respirométer (HRR) segítségével a műtét során vett mintákból ez gyorsan kivitelezhető (Gnaiger et al., 2008, Strifler et al., 2016). A respirometriás eredményeket összevetjük a betegek bélflóra összetételével, azt kizárandó, hogy az epithelsejtek mitokondriális funkcióját a toxin termelő baktériumok túlszaporodása okozza. Tanulmányunk hipotézisét korábbi kísérletes vizsgálati eredményeinkre alapozzuk. Állatkísérleteinkben kimutattuk, a standard sebészi antibiotikum profilaxis (i.v. Ceftriaxon, p.o. Rifaximin) hatására szignifikánsan rosszabb mitokondriális funkciót mérünk a vastagbél mucosa epithelsejtjeiből az egészséges kontrollokhoz képest.

Jelen kutatásunk révén a kolorektális sebészeti beavatkozások során a gyulladással szövődmények megelőzése céljából alkalmazott antibiotikumok eddig fel nem ismert mellékhatására derülhet fény. E gyógyszerek és kombinációik alkalmazása során a mellékhatások hátterében (hasmenés, fekélyképződés) a korábban azonosított (pl. bakteriális) tényezők mellett a mitokondriumok károsodásának szerepét feltételezzük. Amennyiben hipotézisünk igazolódik, a mitokondriális funkciók védelme új célpontot jelent a bélnyálkahártya megóvása szempontjából és új feladatot a gyógyszer-fejlesztések számára.

A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi

hivatkozások megjelölése (elegendő a kutatás irányát jelző néhány irodalmi hivatkozás)

1 McFarland, L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis.* 1998, Sep-Oct; 16(5):292-307.

Mullish, B.H.; Williams, H.R. Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med (Lond).* 2018, Jun;18(3):237-241

Zimorski, V.; Martin, F.W. Subcellular targeting of proteins and pathways during evolution. *New Phytol.* 2014, Jan;201(1):1-2. doi: 10.1111/nph.12566. DOI: 10.1111/nph.12566. 5.

Lamb, R.; Ozsvári, B.; Lisanti, L.C.; Tanowitz, H.B.; Howell, A.; Martinez-Outschoorn, U.E.; Sotgia, F.; Lisanti, M-P. Antibiotics that target mitochondria effectively eradicate cancer stem cells, across multiple tumor types: treating cancer like an infectious disease. *Oncotarget.* 2015, Mar 10;6(7):4569-84. doi: 10.18632/oncotarget.3174. DOI: 10.18632/oncotarget.3174.

Gnaiger, E. (2008) Polarographic oxygen sensors, the oxygraph and high-resolution respirometry to assess mitochondrial function. In: *Mitochondrial Dysfunction in Drug-Induced Toxicity* (Dykens JA, Will Y, eds) John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ:327-52. 2.

Strifler, G.; Mészáros, A.; Pécz, D.; Ficzer, Á.; Baráth, B. et al. Examination of liver mitochondria with respirometry. *Magy Seb.* 2016, Dec;69(4):194-198.

A kutatás módszerei

A sebészeti betegektől egy alkalommal történik mintavétel: kolorektális sebészeti beavatkozás során a műtéti indikációt képező betegség miatti szövettani mintavétellel

egyidőben, ami plusz terhet nem jelent a beteg számára. A biopszia során nyert mintákat foszfát pufferes sóoldatba (PBS) helyezük, majd hűtve tároljuk a respirometriás mérés elvégzéséig. A minták feldolgozása nagy felbontású respirometriás készülék (Oroboros oxigráf) segítségével történik a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Műtéttani Intézetében. Ezt követően összevetjük a respirometriás eredményeket a mintavétel időszakából származó klinikai paraméterekkel, különös tekintettel az antibiotikum kezelésre. A respirometriás vizsgálatot kiegészítjük a széklet bakteriális összetételének vizsgálatával. Minden székletmintát a mintavételtől számított 20 percen belül -80°C -on tároltunk a későbbi DNS-izolálás és metagenom szekvenálás céljából. A betegek számára a széklet mintavétel plusz megterhelést nem jelent.

Fogadható hallgatók: max. 2 fő

Kurzusfelvétel feltétele: Sikeresen teljesített I. év után, elsősorban II.-III.-IV. évfolyamos orvostanhallgatók