

Juho Siltanen

**ADENOSIINILLA ALOITETTU KARDIOPLEGIA
SYDÄNLEIKKAUKSISSA: TUTKIMUKSEN
METODIEN FAILURE MODES AND EFFECTS
-ANALYYSI**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

Syventävät opinnot

Tammikuu 2019

TIIVISTELMÄ

Juho Siltanen: Adenosiinilla aloitettu kardioplegia sydänleikkauksissa: Tutkimuksen metodien Failure Modes and Effects -analyysi

Syventävät Opinnot
Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatti
Tammikuu 2019

Tutkielma tarkastelee sydänkirurgisten toimenpiteiden aikaisen sydämen suojaamiseen liittyvän tutkimuksen metodien virhealttiutta. Kyseisessä tutkimuksessa tutkitaan, onko adenosiinilla kardioprotektiivinen vaikutus annosteltuna boluksena nousevan aortan juureen ennen sydämen pysäytystä.

Huomota kiinnitetään erityisesti tutkimuksen käytännön toteuttamiseen, josta etsitään virhelähteitä, jotka muuten jäisivät huomiotta. Samalla analysoidaan tutkimusprotokollan laatua. Analyysi suoritetaan Failure Modes And Effects –analyysillä (FMEA).

Avainsanat: Adenosiini, FMEA, sydänkirurgia, sydämen suojaus

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

Sisällysluettelo

Johdanto.....	5
Sydänleikkaukset yleisesti.....	7
On-pump	7
Iskemia-reperfuusio-vaurio.....	7
Sydämen suojaus	9
Kardioplegia.....	9
Esivakauttaminen.....	10
Jälkivakauttaminen	11
Adenosiini.....	12
Adenosiinitutkimuksista.....	13
Siirtymäjohdanto	14
Failure Modes and Effects Analysis.....	14
Tutkimusprotokolla.....	17
Datan analysointi	19
Induktio	19
Verinäytteiden ottaminen.....	19
Pre-operatiivinen ruokatorviultraäänikuvantaminen (TEE).....	20
Anestesia.....	21
Leikkaus	23
Kirurgi.....	23
CABG+AVR vs CABG.....	23
Sydämen pysäytys.....	24
Antoaika.....	24
Sokkoutus	24
Nopea vs hidas antonopeus.....	25
Käsin kirjaus	25

Kardioplegia.....	26
Kardioplegian määrä	26
Sydäntehovalvontaosasto (SYTE).....	27
Puutteellinen kirjaaminen.....	27
Vuodeosasto.....	28
Faros-laitteet.....	28
EKG.....	29
Leikkauksen EKG-data	29
Pysähdys- ja käynnistymisajat.....	29
Käynnistymisrytmin määrittäminen	30
Tutkimuksen suunnittelu	31
Tutkimusprotokollan suunnittelu	31
Tutkimuslaitteisto	32
Paperisen datan käyttö	32
Leikkaussalit.....	32
Pohdinta	33
Lähdeluettelo	35

Johdanto

Tällä hetkellä RCT-tutkimuksissa (Randomized Controlled Trial) ei ole käytössä minkäänlaista yhtenäisyyttä tutkimuksen laadunvalvonnan käytännön toteuttamisessa. Vastuu tästä jätetään tutkijalle ja vain harvoin tutkimukseen liittyvää käytännön toteuttamista raportoidaan lopullisessa julkaisussa kovinkaan tarkasti. Poikkeuksena tästä ovat harvojen lehtien käyttämät raportointiformaatit, jotka kuitenkin ovat erittäin suppeita. Yleisesti tiedot käytännön toteutuksesta tiivistetään kertomalla pintapuolisesti tutkimuksen kulku. Käytänteitä ja toteutustapoja ei myöskään analysoida jatkotutkimuksia ajatellen. Niiden avulla vältettäisiin tulevaisuudessa käyttämästä huonoksi havaittuja tai ongelmallisia käytänteitä. Lähinnä tietoa hyvistä ja huonoista käytänteistä saadaan kokeneilta tutkijoilta.

RCT-tutkimuksien suunnittelu ja toteutus ovat raskaita sekä sisältävät useita käytännön ongelmia. Tästä syystä olisi käyttöä valmiille pohjalle, joka olisi todettu hyväksi eri tutkimuksia toteutettaessa ja validoitu. Toisaalta kahden eri kliinisen tutkimuksen toteuttamisessa voidaan vain harvoin käyttää identtistä protokollaa. Kuitenkin hyväksi havaittuja käytänteitä voidaan hyödyntää jatkossakin muissa samankaltaisissa tutkimuksissa. Tällöin vältetään ylimääräiseltä työltä ja datan laatu paranee.

Nykyään RCT-tutkimuksien perimmäinen ajatus on, että kyseinen koe voidaan toistaa toisen henkilön toimesta täsmälleen samanlaisena, jolloin on mahdollista validoida tutkimuksen tulos. Tutkimusasetelmat ja tutkimuksien laajuus ovat kuitenkin kehittyneet eteenpäin valtavasti ja nykyään hyvän datan tuottamiseksi vaaditaan suuria potilasmääriä pienten eroavaisuuksien havaitsemiseksi. Potilasmäärää on kyettävä hallitsemaan paremmin ja toteuttamaan tutkimus tehokkaasti, jotta kyettäisiin toistamaan tutkimus samanlaisena.

Kiinnitämme jatkuvasti huomiota pienempiin yksityiskohtiin hoidoissa ja tutkimustulosten eroavaisuudet pienenevät. Tällöin virhelähteiden vaikutukset korostuvat, koska pienikin sekoittava tekijä voi aiheuttaa merkittäviä muutoksia dataan. Nykyään tulisikin kiinnittää huomiota myös tutkimuksen käytännön toteuttamiseen eikä vain sen teoreettiseen pohjaan. Käytännöt myös vaihtelevat valtavasti, jolloin itse käytännön toteuttaminen RCT-tutkimuksessa samanlaisena eri toimipisteissä on hankalaa. Lisääntynyt määrä työtä myös altistaa virheille useammassa kohdassa tutkimusta.

Ongelman ratkaisemiseksi tämä tutkielma lähestyy asiaa teollisuuden näkökulmasta. Teollisuus on tunnettu tehokkuuden ja laadunvalvonnan edelläkävijänä. Entä jos ajattelemme RCT-tutkimusta tehtaan, joka ottaa sisään raaka-aineita (potilaat), jotka käyvät läpi koko tehdasprosessin (annettu hoito) ja lopputuloksena saamme valmiin tuotteen (hoitotulos)? Samalla myös vertaamme sitä toisen tehdasprosessin (placebo- hoito) toimintaan ja saamme tietoa, onko prosessimme hyvä

tapa toimia jatkossa. Voimme myös tarkastella tehdasprosessiamme tarkemmin jakamalla sen yksittäisiin tapahtumiin. Näin voimme myös jatkossa kehittää kokonaisuuttamme valitsemalla hyvin toimivat yksittäiset tapahtumat.

Tutkielmassa pohditaan asiaa analysoimalla meneillään olevan kaksoissokkoutetun satunnaistetun kliinisen tutkimuksen FMEA-analyysin (Failure Modes and Effects Analysis) avulla. Tarkoituksena on käydä läpi tutkimuksen toteuttaminen suunnittelusta aina potilaiden poistumiseen sairaalasta ja tarkastella, voisiko FMEA:a hyödyntää RCT-tutkimuksen virhelähteiden etsimiseen. Näin voimme valita jatkossa hyvät toimintatavat, joilla saamme tuotettua mahdollisimman vähän virhelähteitä sisältävää dataa.

RCT-tutkimukseksi valikoitui sydänleikkaustutkimus, koska ne sisältävät useita eri vaiheita ja ovat erittäin laajoja toimenpiteitä. Näin ollen ne sisältävät paljon virhelähteitä itse tutkimuksen toteuttamisessa. Potilas käy myös läpi pitkän hoidon ja hoitoon osallistuu useita eri alan työntekijöitä, joiden kaikkien on kuitenkin toimittava tutkimusprotokollan mukaisesti joka ikisen potilaan kohdalla.

Sydänleikkaukset yleisesti

Suomessa sydän- ja rintaelinkirurgisista leikkauksista yleisimmät ovat sepelvaltimoiden ohitusleikkaus sekä aorttaläppäleikkaus [1]. Toimenpiteet toteutetaan avoleikkausmenetelmällä, mutta viime vuosikymmenen aikana katetrilla suoritettava TAVI-toimenpide[2] on myös korvannut osan avoleikkauksista suuren leikkausriskin potilailla. Muita sydänleikkaustoimenpiteitä ovat mm. muut läppäleikkaukset, aortan eri osien kirurgia, perikardiumiin kohdistuvat toimenpiteet sekä rakennepoikkeavuuksien korjaamiset ja erilaisten sydänleikkausten aiheuttamien komplikaatioiden korjaukset.

AVR- sekä CABG-leikkaukset toteutetaan avoleikkauksella sydänkeuhkokoneen avulla (on-pump) sydämen ollessa kardioplegian avulla pysähdyksissä tai CABG:n tapauksessa myös ilman sydänkeuhkokonetta ja sydämen ollessa käynnissä (off-pump). On-pump ja kardioplegia -menetelmässä sydän pysäytetään ja kehon verenkierto turvataan ulkoisella mekaanisella pumpulla. Off-pump –menetelmässä sydän on käynnissä koko leikkauksen ajan jolloin vältetään ulkoisen pumpun käytöltä sekä sydämen uudelleenkäynnistämistä. Sydänsairaalassa CABG-leikkauksia toteutetaan kummallakin menetelmällä, mutta on-pump on selvästi yleisempi tapa [3]. Tässä tutkielmassa keskitytään on-pump –leikkausmenetelmään.

On-pump

On-pump –menetelmässä hyödynnetään sydänkeuhkokonetta. Yleisanestesian, sternotomian ja graftien harvestoinnin jälkeen kirurgi asettaa sydämen oikeaan eteiseen sekä nousevaan aorttaan kanyylit, jotka liitetään perfuusiolaitteistoon. Erillisten kanyylien kautta sydämeen ajetaan kardioplegianestettä perfuusiolaitteistolla, joka aikaan saa sydämen pysähdyksen. Samanaikaisesti laitteistolla ajetaan verta sisään ja ulos systeemiverenkierrosta. Tällä turvataan kehon happeutumisen ja verenkierto leikkauksen ajan ja voidaan pitää sydän eristettynä sekä pysähdyksissä. Samalla voidaan monitoroida veren koostumusta ja korjata mahdolliset elektrolyyttitasapainohäiriöt. Laitteiston kautta voidaan myös annostella leikkauksessa käytettävät lääkkeet.

Iskemia-reperfuusio-vaurio

Iskemia-reperfuusio –vaurio aiheutuu, kun iskeemiseen kudokseen palautetaan verenkierto nopeasti, josta aiheutuu soluvauriota ja jopa solukuolemaa [4]. Täten on otettava huomioon esim. sepelvaltimon tukoksen aiheuttama iskeeminen vaurio, mutta myös tukoksen poistosta seuraava reperfuusion aiheuttama vaurio.

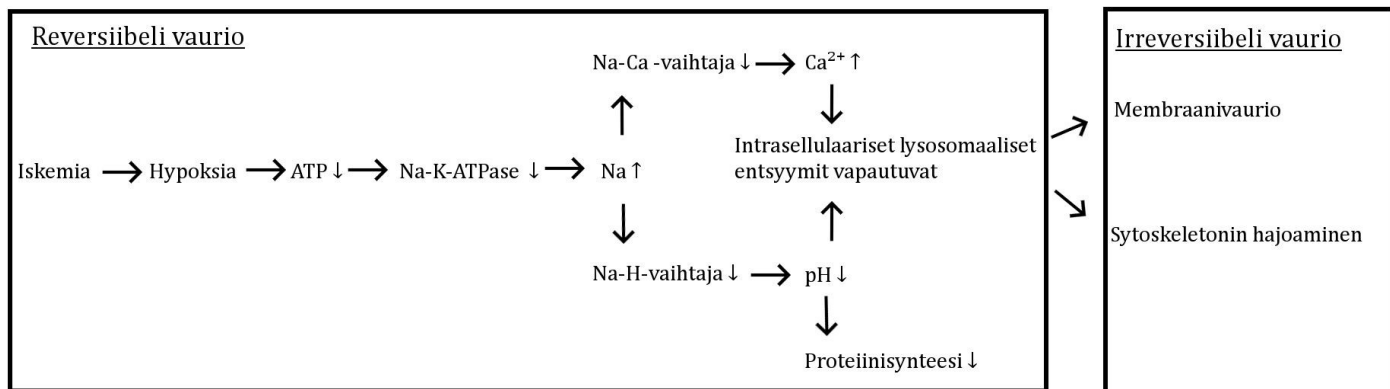
Reperfuusiovaurion oletettuja mekanismeja on monia ja ajatellaan, että niiden yhteisvaikutuksesta aiheutuu iskeeminen kudovaurio [5]. Tutkimusten mukaan eniten solukuolemaan vaikuttavia

mekanismeja ovat solujen kalsiumin ylimäärää, pH-tason nopea muutos sekä mitokondrioiden toimintahäiriöstä syntyviä vapaita radikaaleja (ROS) [4][5][6][7]. Lisäksi MPTP (Mitochondrial permeability transition pore) mitokondrion kalvolla aukeaa solun sisäisen kalsiumin ylimäärän vuoksi. Yhdessä kalsiumin aiheuttaman hyperkontraktiliteetin kanssa tämä johtaa solukuolemaan.

Iskemiavaurio voidaan myös jakaa reversiibeliin ja irreversiibeliin [5]. Reversiibelissä vauriossa solujen sytoplasma määrä kasvaa, pH laskee ja proteiinisynteesi hidastuu. Jos verenkierto kudokseen palautetaan, solu kykenee kompensoimaan muutoksia ja palauttamaan tasapainon. Liian alhainen pH aiheuttaa lysosomaalisten entsyymien hallitsemattoman vapautumisen, jonka johdosta solun autodigestionaaliset signaalireitit aktivoituvat. Tämä ja sytoplasman määrän kasvu aiheuttavat solumembraanin vaurioita. Membraanivaurioiden vuoksi solu turpoaa kunnes se menettää rakenteensa. Tästä seuraa hallitsematon solun tuhoutuminen ja verenkiertoon vapautuu mm. troponiinia, joka on sydänsolujen sytoskeletonin yksi tärkeä rakennusaine.

Tämä johtaa kontraktiliteetin laskuun ja diastolinen vaihe lyhenee. Jotta nämä reaktioketjut voitaisiin estää, on siis tärkeää:

1. Lisätä ja/tai suojella ATP-varastoja
2. Minimoida ROS-yhdisteiden määrä ja vaikutus
3. Estää kalsiumin kertyminen soluun



Kuva 1: Reversiibelin ja irreversiibelin vaurion erot

Sydämen suojaus

Sydämen suojauksella tarkoitetaan sydämeen kohdistuvien iskeemisten vaurioiden estämistä sekä keinoja, joilla parannetaan sen kykyä kestää iskemiaa.

Hibernaation eli kudoksen jäähdyttämisen on osoitettu suojaavan erityisesti hermokudoksen vaurioita aivoihin kohdistuvissa iskeemisissä vaurioissa. Jäähdytyksen on huomattu tämän jälkeen olevan suotuisaa myös myokardiaaliselle kudokselle [8]. Lämpötilan laskiessa solujen metabolia hidastuu, joka johtaa apoptoosia kiihdyttävien mekanismien hidastumiseen sekä kudoksen hapenkulutuksen huomattavaan vähenemiseen. Esimerkiksi 37 °C lämpötilassa 100 g sydänekudosta kuluttaa happea keskimäärin 80 ml/min, kun taas 22 °C lämpötilassa vain 0,3 ml/min [9].

Jäähdyttämisen lisäksi sydämen hapenkulutusta voidaan vähentää minimoimalla sydämen kontraktiiliteettia, supistumistiheyttä sekä seinämän jännitystä. Laplacen lain [10] mukaisesti pallonmuotoisen kappaleen sisäisen paineen pysyessä vakiona, seinämän jännittyneisyys vähenee, sitä enemmän mitä pienempi kappaleen säde on. Näin ollen leikkauksen aikana voidaan vähentää hapenkulutusta minimoimalla sydämen seinämän jännitys pitämällä kammiot sekä eteiset mahdollisimman relaxoituna. Tämän lisäksi voidaan laskea impulsseja pysäyttämällä sydän, joka myös vähentää kontraktiiliteettia.

Kardioplegia

Kardioplegia tarkoittaa kreikasta johdettuna sydämen paralyysia. Sydämen suojauksen tavoitteena on vähentää sydämen hapenkulutus minimoimalla sen metaboliaa sekä toimintaa. Yleisin tapa saavuttaa nämä tavoitteet on-pump –leikkauksen aikana on käyttää kardioplegiaa eli lamata sydän. Kardioplegialiuoksia on monenlaisia, mutta eniten käytetty on St. Thomasin –liuos. Liuos koostuu pääasiassa keittosuolaliuoksesta, johon on lisätty kalium-, magnesium- ja kalsiumkloridia sekä natriumkarbonaattia [11]. Pääasiallisena vaikuttavana aineena on kaliumkloridi, jonka tarkoitus on pysäyttää sydän saturoimalla sydänsolut kaliumilla, joka johtaa elektrokemiallisen gradientin tasoittumiseen. Jokaisessa sairaalassa käytetään omanlaista liuosta, jotka usein kuitenkin ovat vain muunnelmia St. Thomasin –liuoksesta. Uusia liuoksia luodaan jatkuvasti pyrkien löytämään optimaalinen koostumus.

Kardioplegiat voidaan myös jakaa puhtaisiin kristalloidi- ja veriplegioihin. Käytännössä kuitenkin näitä käytetään yhdessä niin, että kristalloidiseen liuokseen lisätään verta tyypillisesti suhteessa 8:1 – 4:1. Veren tarkoitus on tasapainottaa metabolista epätasapainoa toimimalla emäs-happo – tasapainon puskurina. Tämän lisäksi veri on kristalloideja parempi säilyttämään sydän- ja endoteelisolujen funktiota, punasolujen sisältämä happi vähentää kudoksen hypoksiaa ja veri kykenee kuljettamaan pois iskemian johdosta syntyneitä ROS-yhdisteitä.

Koostumuksensa lisäksi kardioplegialla tulee olla alkaaloottinen, jotta se kykenee tasapainottamaan hypoksian aiheuttamaa asidoosia. Samoin hyperosmolaarinen liuos vähentää ödeeman muodostumista. Reperfuusioaurion kehittymisessä tärkeässä roolissa oleva solun ulkoinen kalsium pyritään minimoimaan liuoksen koostumuksessa. Elektrolyyttien lisäksi liuokseen voidaan lisätä huomattava määrä erilaisia lisäaineita. Esim. insuliinin ja glukoosin on todettu parantavan sydämen metabolista palautumista [9]. Aspartaatti ja glutamaatti parantavat tämän lisäksi ventrikelin supistumiskykyä [9].

Jäähdyttämällä kardioplegia ja kierrättämällä sitä sydämen läpi voidaan sydän myös viilentää kardioplegian avulla. Usein kardioplegian antolämpötila jaetaan kolmeen kategoriaan: kylmä (5-10 °C), haalea (27-30°C) ja lämmin (37 - 38°C). Näistä pysäytykseen yleisimmin käytetty on haalea kardioplegia. Käytännössä nykylaitteistolla anestesioilogit pystyvät kontrolloimaan kardioplegian lämpötilaa reaaliaikaisesti, joka mahdollistaa tarkemman kontrollin sydämen lämpötilan säätämisessä. On myös tutkittu, että potilaan toipumisen kannalta on suotuisaa antaa kardioplegian aloituksessa lämmintä kardioplegiaa [12].

Kardioplegiaa voidaan annostella antegradisesti tai retrogradisesti. Antegradisessa annostelussa kardioplegia virtaa aortan tyvestä koronaarvaltimoihin ja leviää näitä pitkin sydänlihaskudokseen. Retrogradiessa annostelussa kardioplegia annetaan oikeaan eteiseen tai sinus coronariukseen. Tällöin kardioplegia ei kuitenkaan jakaudu yhtä laajasti kuin antegradisesti annosteltuna [13]. Retrogradisen annostelun on todettu tutkimuksissa olevan antegradista huonompi sydämen suojauksessa [13][14].

Esivakauttaminen

Preconditioning eli esivakauttaminen tarkoittaa sydämen altistamista farmakologiselle ja/tai fysikaaliselle ärsykkeelle ennen vauriota aiheuttavan vaikutuksen loppumista, joka ehkäisee iskemian syntymistä. Esivakauttaminen jaetaan kahteen luokkaan: anesteettinen esivakauttaminen ja iskeeminen esivakauttaminen. [12]

Anesteettisessa esivakauttamisessa käytetään halogenoituja anesteettikaasuja. Alunperin niiden huomattiin parantavan sydämen toipumista leikkauksista koirilla [15][16]. Näiden on osoitettu useissa tutkimuksissa vähentävän sydämeen kohdistuvia vaurioita sydänleikkauksien aikana myös ihmisillä [17][18][19]. Näiden vaikutusmekanismit eivät ole täysin selvillä, mutta on osoitettu, että niillä on negatiivinen kronotrooppinen sekä inotrooppinen vaikutus [12]. On myös ehdotettu, että halogenoitujen anesteettikaasut vähentäisivät kalsiumin virtausta solun sisään [12].

Iskeemisessä esivakauttamisessa sydän altistetaan lyhyille iskemiajaksoille. Tämän on osoitettu parantavan sydämen kykyä kestää pidempi kestoista iskemiaa sekä reperfuusioauriota. Ilmiön taustalla on esitetty olevan mitokondriaaliset kaliumkanavat, jotka ovat riippuvaisia ATP:sta (K_{ATP}).

Lyhyt iskemiajakso lisää adenosiinin määrää soluissa, joka aktivoi fosfolipaasi C:n, joka johtaa proteiinikinaasi C:n (PKC) ekspression kasvuun. PKC vuorostaan aktivoi K_{ATP} -kanavat, joiden vaikutuksesta mitokondriot kykenevät kompensoimaan kasvavaa kalsiumin määrää solussa. Suojaava vaikutus näkyy soluissa nopeasti, jopa 15 minuutin jälkeen, mutta iskeemisellä esivakauttamisella on myös pidempiaikainen suojaava vaikutus. Iskemiajaksojen jälkeen solustressiin reagoivat geenit aktivoituvat. Näiden vaikutuksesta solu alkaa tuottamaan kardioprotektiivisia proteiineja kuten lämpöshokkiproteiineja, superoksididismutaasia, syklo-oksygenaasi-2:sta ja typpioksidia. Kaikki nämä proteiinit muuntavat solun rakennetta kestävämmäksi stabiloimalla sytoskeletonia ja suojelevat täten apoptoosilta. [12]

Eläinkokeista on saatu näyttöä opioidireseptoriagonistien suojaavasta vaikutuksesta iskemia- ja reperfuusioaurioita vastaan. Erityisesti sigmareseptorit näyttävät suojaavan kardiomyosyyttejä. Aihe on edelleen tutkinnan alla ja Mukhomedzyanov et al. julkaisivat tuloksensa endomorfiinien ja beta-endorfiinin vaikutuksesta reperfuusioaurioihin, joiden mukaan endomorfiinit eivät suojaa sydäntä. [20]

Jälkivakauttaminen

Postconditioning eli jälkivakauttaminen on kuten esivakauttaminen, mutta ärsyke annetaan vasta vauriota aiheuttavan vaikutuksen lakattua ja ennen lopullisen vaurion syntymistä.

Jälkivakauttamista käytettiin ensimmäisenä kliinisesti ihmisillä Staat et al. suorittamassa tutkimuksessa [21]. Akuutin MI:n jälkeen tukkeutunut suoni avattiin PCI-stenttauksella.

Tukoskohdasta ylävirtaan luotiin ballongilla tukos 1 minuutin ajaksi ja jälleen avattiin 1 minuutin ajaksi neljä kertaa reperfuusion jälkeen. Tällöin heidän havaintojensa mukaan infarktinkoko pieneni 36 %. CABG:ssa tämä voidaan toteuttaa sydämen käynnistymisen jälkeen aortan pihdityksellä ja avaamisella 30 sekunnin mittaisissa sykleissä. Usealla CABG-potilaalla on kuitenkin kalkkinen aortta, jolloin aortan toistuva pihditys lisää riskiä tromboembolisille tapahtumille. Tämä rajoittaa tekniikan käyttöä useilla potilailla.

Adenosiini

Adenosiini on puriinukleotideihin kuuluva endogeeninen yhdiste. Sillä on tärkeä rooli neurotransmitterina sekä ATP:n rakennusaineena. Viestimolekyylinä se vaikuttaa erityisesti sileässä lihaskudoksessa sekä sydänlihassolussa [22]. Kovassa rasituksessa kudoksien energiavarastot vähenevät sekä hapenpuute lisääntyy, jolloin adenosiinin määrä kasvaa merkittävästi ATP:n muuntuessa ADP:ksi ja edelleen AMP:ksi sekä adenosiiniksi. [23]

Adenosiinin vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon välittyvät adenosiinireseptorien kautta. Näistä A_1 , A_2 ja A_3 ovat pääasialliset sydämeen ja verisuonistoon vaikuttavat reseptorit. Niillä on myös useita alatyyppejä, jotka ovat kuitenkin tämän tutkielman laajuuden ulkopuolella. Kaikki tunnetut adenosiinireseptorit ovat G-proteiinivälitteisiä. Sydämessä ja koronaarisuonistossa adenosiinireseptorien vaikuttavat pääasiassa kronotropiaan, inotropiaan ja verisuonitonukseen. Niillä on myös rooli inflammatorisessa vasteessa. [24]

A_1 -reseptori pääasiassa inhiboi adenylaattisyklaasia. Se myös säätelee Ca^{2+} - ja K^+ -ionikanavien aukeamista. Reseptori ekspressoituu voimakkaasti sydämen eteisissä, joissa se inhiboi sähköimpulssien tuotantoa sekä hidastaa johtumisnopeutta sinoatriaali (SA)- ja atrioventrikulaari (AV)-noduksissa. Kronotropiaan sen aktivaatio vaikuttaa negatiivisesti. Inotropiaan se vaikuttaa lähinnä epäsuorasti adenylaattisyklaasin inhibion kautta, jolloin β -adrenergisen signalointisysteemin vaikutus vaimenee. Näin ollen kokonaisvaikutus on negatiivinen inotropian suhteen. [24]

A_2 -reseptori lisää adenylaattisyklaasin aktiivisuutta myosyyteissa. Sitä ekspressoituu paljon sydämen fibroblasteissa, joissa se vaikuttaa fibroosin kehittymiseen. Sen vaikutuksina nähdään koronaarisuonten laajeneminen. Tutkimuksissa on myös huomattu A_2 -reseptorigeenin deleetion aiheuttavan sykkeen hidastumista, joten sen ajatellaan olevan positiivisesti kronotropiaan vaikuttava. Inotropiaan se vaikuttaa suoraan Ca^{2+} -ionikanavavirtauksien kautta. [24]

A_3 -reseptori vaikuttaa kuten A_1 -reseptori adenylaattisyklaasiin inhiboiden sen toimintaa. Nykyisen tutkimustiedon valossa sen ajatellaan vaikuttavan kronotropiaan negatiivisesti mahdollisesti vahvistaen A_1 -reseptorin vaikutusta. Sen vaikutukset sydämessä kuitenkin peittyvät suurimmaksi osaksi A_1 - ja A_2 -reseptorien vaikutuksien alle. [24]

Adenosiinia on käytetty lääketieteessä mm. supraventrikulaarisen takykardian hoidossa sekä neurokirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ohimenevän asystolian aikaansaamiseksi [25][26].

Adenosiinitutkimuksista

Adenosiinia on tutkittu aiemmin sydänleikkauksissa kardioprotektiivisena aineena. Tutkimukset ovat kuitenkin olleet todella erilaisia asetelmiltaan sekä käytännöiltään. Osa tutkimuksista on toteutettu antamalla adenosiinia kardioplegialiuokseen sekoitettuna. Joissain tapauksissa adenosiini-kardioplegialiuosta annettiin ennen tavallista kardioplegiaa ja viimeisimpänä sitä on myös kokeiltu antamalla aortan juureen boluksena ennen tavallisen kardioplegian aloittamista. Tutkimustulokset ovat olleet vaihtelevia. Ne kuitenkin viittaavat siihen, että adenosiinilla saattaisi olla kardioprotektiivisia vaikutuksia.

Mentzer et al. [27] antoivat tutkimuksessaan CABG-leikkauspotilaille 500 $\mu\text{mol/L}$ tai 2 mmol/L vahvuista adenoosini-kardioplegiaa verraten sitä pelkkään kardioplegiaan. Tuloksien perusteella he totesivat, että adenosiini erityisesti vahvempana liuoksena vähensi mortaliteettia sekä morbiditeettia ja vähensi postoperatiivisen hemodynaamikatuen tarvetta. Liu et al. [28] vertasivat adenosiini-kardioplegialiuoksella ja tavallisella kardioplegialiuoksella aloitettuja sydänleikkauksia. Potilaat olivat reumaattisen sydänlappäsairauden vuoksi lappäleikkaukseen päätyneitä potilaita. Tuloksista he totesivat, että adenosiini-kardioplegialiuos saattaa vähentää sydäninfarktin kokoa. Ahlsson et al. [29] käyttivät omassa tutkimuksessaan laimeampaa adenosiini-kardioplegialiuosta (1 mmol/L vs 400 $\mu\text{mol/L}$) tutkiessaan aorttalappäleikkauspotilaita. He totesivat yhteenvedossaan ettei adenosiinilla ollut kardioprotektiivisia vaikutuksia.

Chen et al. [30] antoivat CABG-leikkauksiin tuleville potilaille ennen kardioplegian aloittamista aortan juureen 250 $\mu\text{g/kg}$ adenosiiniboluksen verraten sitä fysiologiseen keittosuolabolukseen. He totesivat adenosiinia saaneiden tarpeen post-operatiiviseen inotrooppiseen tukeen olleen matalampi ja potilaiden troponiinipäästöt olivat pienempiä. Shalaby et al. [31] käyttivät samaa adenosiini- ja fysiologista keittosuolabolusta CABG-leikkauspotilailla verraten ryhmien kardiomyosyyttien apoptoosia. Tulosten mukaan apoptoosi oli hitaampaa adenosiiniryhmässä, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä.

Siirtymäjohdanto

Nykyaikaisessa sydämen kirurgiassa korostuu sydämensuojaus ja sen tehostaminen. Tiedon lisääntyminen on tuonut runsaasti uusia hoitokäytäntöjä. Kuitenkin sydämensuojauksen mekanismit ovat edelleen epäselviä, jonka vuoksi uusien hoitokäytäntöjen luominen on haastavaa. Useita tutkimuksia on tehty aiheesta, mutta niiden tulokset ovat ristiriidassa toistensa kanssa. Erityisesti adenosiniin käytöstä on useita tutkimuksia, mutta niiden tuloksista ei vielä voida tehdä yksiselitteisiä johtopäätöksiä [31][29][28][30]. Sen lisäksi niiden menetelmät eroavat toisistaan huomattavasti. Näin ollen olisi tärkeää saada aikaiseksi tutkimusprotokolla, joka yhdistäisi tutkimuksien menetelmät ja ottaisi huomioon virhealttiit vaiheet. Tällöin varmistamme jatkossa datan laadun ja vertailukelpoisuuden. Tähän käyttöön olen valinnut FMEA:n eli Failure Modes and Effects Analyysin.

Failure Modes and Effects Analysis

Tutkimuksen metodeja tarkastellaan seuraavassa kappaleessa enemmän teollisuudessa käytetyn "Failure Modes and Effects Analysis" (FMEA) läpi. FMEA kehitettiin alunperin USA:ssa sotilaskäyttöön Department of Justice toimesta 1980-luvulla [32]. Tämän jälkeen se levisi NASA:n käyttöön ja sen jälkeen teollisuuteen [33]. Nykyään kyseistä analyysitapaa käytetään erityisesti tuotantolinjojen prosessien virhealttiuden vähentämiseen ja toimintavarmuuden parantamiseen. FMEA:sta on myös olemassa muunnelma FMECA (Failure Modes and Effects Criticality Analysis), joka korostaa prosessin kriittisyyden mittaamista.

FMEA koostuu viidestä eri vaiheesta:

1. Etsi mahdolliset virhelähteet
2. Arvioi jokaisen virhetapahtuman vakavuus (S)
3. Arvioi virhetapahtuman todennäköisyys (O)
4. Arvioi, kuinka todennäköistä on, että virhetapahtuma havainnoidaan (D)
5. Tee kokonaisarvio kyseisen virheen vaikuttavuudesta

FMEA:ta käytettäessä usein lasketaan nk. "Risk Priority Number" (RPN), jonka tarkoitus on havainnollistaa eri virheitä numeerisena arvoina sekä mahdollistaa niiden haittaavuuden vertailu. Analyysin eri vaiheet pisteytetään numeerisella 1-10 asteikolla. Virhetapahtuman vakavuus eli "Severity" (S), virhetapahtuman todennäköisyys eli "Odds" (O) sekä virhetapahtuman havainnointi "Detection" (D) kerrotaan keskenään ja lopputuloksena saadaan RPN. Matemaattisesti ilmaisten $RPN = S * O * D$. Mitä korkeampi luku on, sitä vakavammasta virhelähteestä on kyse ja näin ollen se tulisi huomioida ensimmäisenä.

Teollisuudessa FMEA:n tarkoituksena on parantaa vanhaa prosessia, evaluoida uutta prosessia sekä seurata käytössä olevaa prosessia. Hyödyntämällä analyysistä saatua informaatiota voidaan

virhetapahtumia ennakoida ja näin ollen varautua niihin. Täten voidaan myös eliminoida virhetapahtumat, jotka on mahdollista poistaa koko tuotantolinjasta tai luoda suoja mekanisme niiden varalta. Prosessin kehittämistä kyetään viemään eteenpäin sekä varmistamaan sen lopputuloksen laatu. Samalla sen toistettavuus paranee.

Tutkimuksessamme potilaan kulkua koko tutkimusprotokollan läpi voidaan tarkastella ”tuotantolinjana”, joka koostuu useasta palasesta, ”prosesseista”, joissa potilaalle tapahtuu jotain, kuten anestesian induktio ennen leikkausta. Prosessit voidaan jakaa pienempiin osiin, ”rutiineihin”, joita edelleen voidaan tarkastella tarkkuuden parantamiseksi. Rutiini voisi tässä tapauksessa olla keuhkovaltimokatetrin (Swan-Ganz –katetri) asettaminen potilaalle.

FMEA on työkalu, jonka tarkoitus on arvioida prosessien virhetapahtumia. Jokaisen prosessin ja näin ollen myös rutiinin tulisi toistua jokaisen tuotantolinjan läpikäyvän asian (potilaan) kohdalla mahdollisimman samanlaisena vertailukelpoisuuden säilyttämiseksi. Tämä varmistaisi saadun informaation hyödyllisyyden sekä luotettavuuden.

Lääketieteessä tämä kuitenkin on mahdotonta saavuttaa totaalisesti. Jokainen prosessi ja rutiini ovat riippuvaisia niiden tekijöistä ja olosuhteista, joissa ne suoritetaan. Kirurgi ei ole kuin hitsausrobotti, joka tekee sauman tarkalleen samalla tavalla jokainen kerta. Jokainen kirurgi on itsessään erilainen ja hän on altis ulkoisille vaikutteille. Tämä aiheuttaa todella paljon muuttujia prosessiin, joiden aiheuttamia kaikkia virhetapahtumia on mahdotonta ennustaa. Voimme kuitenkin havainnoida virhetapahtumia jälkeenpäin ja ottaa ne huomioon tulevaisuudessa.

Tämän lisäksi jokainen potilas on erilainen kuin tarkkaan mitaan leikattu metallilevy. Jokaisen potilaan anatomia, sairaus ja toimintakyky ovat erilaisia. Voisimme siis luoda täydellisen sairaalan, jossa kaikki tehtäisiin samalla tavalla riippumatta potilaasta, mutta tuloksemme vaihtelisivat tästä huolimatta. Joudummekin siis adaptoitumaan jokaisen potilaan kohdalla tilanteen mukaan oikealla tavalla ja näin ollen muokkaamaan prosessiamme potilaan tarpeiden mukaiseksi aina esilääkityksistä kotiutumisen ajankohtaan. Voimme siis pyrkiä samaan lopputulokseen jokaisen potilaan kohdalla, heidän mahdollisimman hyvään toipumiseensa. Tällöin prosessin mukautumiskyky on yksi osa prosessin toivottuja ominaisuuksia ja näin ollen voimme arvioida prosessia FMEA:n avulla adaptoituvina prosesseina.

Tutkimuksen datan keräämisessä käytettävät prosessit voivat sen sijaan toistua samanlaisina jokaisen potilaan kohdalla, vaikka usein niissä on jonkin asteinen muuntuminen. EKG:ta otettaessa kiinnitettävien elektrodien kiinnityspaikat voivat olla hieman erilaiset eri potilailla. Ultraäänikuvat voivat antaa eritasoista informaatiota riippuen saadusta näkyvyydestä. Näiden virheiden vaikutusta minimoidaan hankkimalla dataa mahdollisimman laajasti, jolloin voimme tarkastella usean informaatiota antavan prosessin lopputulosta ja havainnoida merkittävät ristiriidat niissä. Tällöin voimme tarvittaessa hylätä ristiriitaisen datan tai ainakin huomioida sen tuloksien käsittelyssä.

Käyttämällä helposti ja luotettavasti toistettavia prosesseja datan keräämisessä, voimme hyödyntää FMEA:a niihin tehokkaasti. Tämä vähentää tutkimusdataa vääristävien tekijöiden määrää. Luotettavat prosessit voidaan tunnistaa ja ottaa käyttöön jatkossa.

FMEA:n pisteyttäminen ei tässä tapauksessa ole luontevaa, johtuen tutkielman tavoitteesta. Joidenkin prosessien korvaaminen toisella tai niiden muuntaminen käytännön syistä on mahdotonta. Jos jokin prosessi saisi pisteytyksessä maksimin, ei tämä muuttaisi välttämättä sen toteuttamismahdollisuutta. Eniten hyötyä saadaan, kun jatkossa osataan huomioida prosessin virhealttius kategorisena muuttujana. On luontevampaa arvioida esim. prosessin olevan ”luotettava”, ”mahdollisesti epäluotettava” tai ”epäluotettava” datan analysointi vaiheessa. Tästä syystä tutkimusprotokollan analysointi käydään läpi kategorisien muuttujien mukaan numeraalisten sijaan.

FMEA on erityisesti luotu virheiden havainnoimiseen ja niiden vaikuttavuuden arviointiin. Tässä tutkielmassani haluan erityisesti tarkastella tekemämme tutkimuksen eri vaiheiden virhealttiutta, virhetapahtumien vaikutusta tutkimustuloksiin sekä pohtia, voiko kyseisiä virhetapahtumia poistaa tai suojautua niiltä tulevaisuudessa toteutettavissa tutkimuksissa. On myös mahdollista, että jo nykyisen datan kohdalla voidaan vähentää virhetapahtumien aiheuttamaa vääristymää. Sen lisäksi analyysissa voi tulla ilmi aiemmin huomaamatta jääneitä virhetapahtumia, joiden selvittämisellä tutkimustuloksia kyetään käsittelemään paremmin.

Tekemäni analyysin vuoksi on mahdollista, että tulevaisuudessa hyväksi havaittujen metodien uudelleenkäyttäminen yleistyy sekä niiden valinta helpottuu vertailukelpoisuuden vuoksi. Tutkimusdatan analysoinnin lisäksi metodien tarkempi analysointi parantaa tulevaisuuden tutkimuksien datan laatua, koska datan saamiseksi käytetyt menetelmät ovat luotettavampia.

Tutkimusprotokolla

Tutkimukseen rekrytoitiin elektiiviseen sepelvaltimoiden ohitusleikkaukseen tai aorttaläppäleikkaukseen kutsuttuja potilaita. Valintakriteereinä olivat elektiivinen leikkaus, ohitusleikkaus tuli toteuttaa sydän pysäyttäen ja potilaan tuli suostuessaan ymmärtää tutkimuksen luonne sekä antaa siihen suostumuksensa. Poissulkukriteereinä olivat jokin muu sydänleikkaus, aiempi sydänleikkaus, merkittävä aorttaläppävuoto, kriittinen tila, este käyttää antegradista kardioplegiaa tai pihdittää aorttaa. Kahvin ja teen juontia kehoitettiin rajoittamaan tutkimusta edeltävinä päivinä ksantiinien vaikutuksien vähentämiseksi.

Potilaat satunnaistettiin saamaan leikkauksen aikana adenosinia tai fysiologista keittosuolaliuosta. Satunnaistaminen tapahtui kirjekuorien avulla, jotka valmisteltiin yhden tutkimushenkilön toimesta, ja hän oli ainoa, jolla oli tieto potilaiden saamasta lääkaineestä. Leikkaukseen tullessa potilaat olivat osastolla yön yli ja seuraavana aamuna toteutettiin toimenpide.

Potilaiden anestesiassa vältettiin anestesiakaasujen käyttöä, jotta niiden kardioprotektiiviset vaikutukset eivät sekoittaisi tutkimustuloksia. Induktion jälkeen potilaasta otettiin ensimmäinen verinäyte, tehtiin Swan-Ganz –keskuslaskimokatetrin välityksellä hemodynaamiset mittaukset sekä suoritettiin ruokatorven kautta sydämen ultraäänitutkimus. Lisäksi potilas kytkettiin sydänkeuhkokoneeseen, josta tutkimustietokoneemme sai EKG-signaalin.

Eteiskorvakenäytteet otettiin sydämen katetrisaation yhteydessä oikeasta eteiskorvakkeesta. Näistä tehdään jatkossa metabolomiikka ja RNA-analyysyjä, joita ei vielä tässä tutkimuksessa ole käytössä. Sydämenpysäytyksessä kardioplegialetkusto alustettiin, jonka jälkeen kardioplegiaa alettiin ajaa aortan tyveen sen pihdityksen jälkeen. 5 sekuntia pihdityksen jälkeen leikkaava kirurgi antoi boluksen tutkimusainetta nousevan aortan juureen. Tämä aikaleima merkattiin tutkimustietokoneelle käsin kirjaamalla. Tämän jälkeen kirjattiin aikaleima, jolloin sydän pysähtyi. Tämä määriteltiin sähköisen toiminnan lakkaamiseksi eli EKG-käyrän näyttäessä tasaista viivaa tai reagoidessa säännöllisesti perfuusiolaitteiston tuottamaan liikkeeseen.

Leikkauksen jälkeen kirurgi otti toisen eteiskorvakenäytteen eteisessä olevan katetrin poiston yhteydessä. Sydämen käynnistyksen yhteydessä kirjattiin käsin tutkimustietokoneelle aorttapihdin aukaisu sekä sydämen käynnistymisaika. Käynnistyminen määriteltiin sydämen sähköisen aktiviteetin alkamisena. Toinen verinäyte otettiin 15 min perfuusiosta poistumisen jälkeen. Lisäksi toinen hemodynaamikamittaus suoritettiin perfuusiosta poistumisen jälkeen. Leikkauksen lopuksi rintaontelon sulkemisen jälkeen tehtiin toinen TEE sekä kolmas hemodynaamikka mittaus. Tämän jälkeen leikkauksen aikainen EKG-rekisteröinti lopetettiin.

Potilaan siirryttyä sydäntehovalvontaosastolle (SYTE) kytkettiin potilaan rintakehän iholle anturit ja niihin Faros-laite, joka rekisteröi pitkäaikaista EKG:ta. Laite pidettiin potilaassa kiinni 2-3 päivää,

riippuen potilaan hoidosta. Lisäksi valvontaosastolla tehtiin joka tunti hemodynamiikkamittaukset Swan-Ganz –katetrin kautta seuraavaan aamuun saakka. Tuolloin potilas siirtyi vuodeosastolle, mikäli hänen vointinsa sen salli.

Datan analysointi

Induktio

Tutkimusprotokollan mukaan jokaiselle potilaalle pyrittiin asettamaan Swan-Ganz –keskuslaskimokatetri hemodynamiikkamittauksia varten. Katetri mahdollistaa hemodynaamisten muutosten seurannan leikkauksen aikana sekä post-operatiivisesti. Johtuen useista eri tekijöistä, kuten potilaan anatomiasta, saattoi katetrin asettaminen olla mahdotonta. Tällöin katetri jätettiin asettamatta ja data jäi vajaaksi. Anestesia- ja leikkauksen lääkäri yritti asettaa jokaiselle potilaalle katetrin, mutta hänen oman päätöksensä mukaisesti tästä luovuttiin mikäli toimenpiteen suorittaminen hankaloitui.

On mahdotonta ennakoida, kenelle Swan-Ganz -katetri saadaan asetettua ja kenelle ei. Tähän ei voi siis varautua. Vaihtoehtoisia tapoja hemodynamiikan leikkaussali- tai osasto-olosuhteissa ei ole tarjolla. Mittaustavan pitäisi olla mahdollisimman tarkka ja yhtä helppokäyttöinen kuin Swan-Ganz –katetri, jotta henkilöstöstä kaikki kykenevät sitä käyttämään.

Ilman katetria hemodynamiikkamittaukset eivät onnistuneet. Tämän vaikutus tutkimustulokseen ei kuitenkaan ole suuri, koska on hyvin harvinaista ettei potilaalle saada asetettua katetria. Tällöin pienen lukumäärän vuoksi vaikutus dataan ei ole suuri.

Keskuslaskimokatetri on siis ainut tapa seurata potilaan hemodynamiikkaa luontevasti leikkauksen aikana sekä sen jälkeen. Suurimmalle osalle katetri saadaan asetettua ongelmitta. Toimenpide on helposti toistettavissa samanlailla. Se myös tuottaa vertailukelpoista dataa luotettavasti. Jatkossa sen käyttöä tulisi siis suosia luotettavana rutiinina.

Verinäytteiden ottaminen

Potilaista otettiin verinäytteet ennen leikkausviillon tekemistä, perfuusion jälkeen, leikkauspäivän iltana sekä leikkauksen jälkeisenä aamuna. Yhteensä siis kerättiin neljä verinäytettä jokaisesta potilaasta.

Leikkaussalin ulkopuoliset näytteet olivat hyvin standardoidut, koska ne otettiin samaan kellon aikaan laboratoriohoitajan rutiinikiertoilla. Näistä näytteistä kaikki olivat laskimoverinäytteitä.

Leikkausta edeltävä verinäyte otettiin leikkaussalissa vallitsevan tilanteen mukaan. Ottohetki oli vahvasti riippuvainen hoitohenkilöstöstä, koska työjärjestys ja –nopeus olivat erilaisia jokaisen potilaan kohdalla. Joka potilaan kohdalla saattoi olla eri anestesia-/leikkausvaihe käynnissä, kun näyte otettiin, jolloin myös näytteenottoaika oli eri.

Leikkauksen aikainen näyte oli tarkoitettu otettavaksi 20 min perfuusiosta poistumisen jälkeen. Useimmiten tämä oli mahdollista, mutta tietyissä tilanteissa verinäytteitä ei voitu ottaa tarkalleen oikeaan aikaan. Jos perfuusion jälkeen jouduttiin siirtymään takaisin perfuusioon tai potilaan tilanne ei ollut vakaa, verinäyte jätettiin ottamatta ja otettiin heti sopivalla hetkellä. Näyte otettiin usein perfuusiolaitteesta jolloin kyseessä oli arterianäyte. Joissain tapauksissa hoitaja otti näytteen itsenäisesti, jolloin jäi epäselväksi, oliko näyte otettu ranteessa olevasta arteriakanyylista vai laskimonäytteenä muualta.

Verinäyteputket olivat erikseen valmisteltu ennen leikkausta. Putkissa oli tulostettuna potilaan tiedot sekä verinäytteiden arvioidut ottoajat. Kaikki näyteputket oli asetettu omiin pusseihinsa. Leikkaussalissa ei siis tarvinnut kuin ottaa verinäyteputki, täyttää se ja lähettää eteenpäin putkipostilla. Tämä takasi nopean näytteiden kuljetuksen, joka takasi hyvän näytteiden laadun. Valmiit näytepussit takasivat, etteivät näytteet sekoittuneet missään välissä.

Eri ajankohtina otetut näytteet voivat erota toisistaan. Tuloksia ei ole tarkoitus verrata suoranaisesti kahden potilaan välillä vaan yksittäisen potilaan arvojen muutoksia verrataan toisten potilaiden muutoksiin. Esimerkiksi TnT:n vapautumisella voidaan arvioida sydänlihaskudosvaurion laajuutta, mutta yksittäinen tulos on verrattava potilaan aiempaan TnT:hen. Kahdella eri potilaalla voi olla teoriassa yhtä laaja vaurio, mutta toisen TnT on 50 ja toisen 100, riippuen lähtötasosta. Parempi informaatio siis saadaan, kun verrataan muutoksia, esim. prosentuaalista muutosta.

Verinäytteiden otto on standardi, johon ei ole olemassa parempaa tapaa tarjolla. Jatkossa huomiota tulisi kiinnittää verinäytteiden lähteen määrittämiseen. Mahdollisesti myös voitaisiin määritellä, otetaanko verinäytteet samasta linjasta jokaisen potilaan kohdalla, jolloin sekaannuksilta vältyttäisiin.

Pre-operatiivinen ruokatorviultraäänikuvantaminen (TEE)

Jokaiselle potilaalle tehtiin ennen leikkauksen alkua TEE. Tämä tehtiin potilaille riippumatta siitä, osallistuivatko he tutkimukseen. Tarkoituksena on löytää leikkausta mahdollisesti komplisoivat läppävuodot, kartoittaa anestesialääkärille potilaan sydämen funktio sekä poissulkea mahdolliset hyytymät.

Tutkimuksessa TEE:tä hyödynnettiin kartoittamaan leikkausta edeltävä ja sen jälkeinen sydämen funktio. Anestesialääkäri suoritti ultraäänitutkimuksen ja mikäli hän havaitsi jotain poikkeavaa tai oli löydöksestään epävarma, hän konsultoi kardiologia, joka tuli tarkastamaan asian leikkaussaliin. Ultraäänidata tallennettiin digitaalisen muotoon, jonka kokenut kardiologi myöhemmin analysoi. Tämä henkilö oli sama läpi tutkimuksen ja analysoi kaikki ultraäänidatat.

Jokaisen anestesialääkärin taidot TEE:n tekemiseen vaihtelivat, mutta kaikilla yhtä lukuun ottamatta oli perustaidot tutkimuksen tekemiseen. Yksi anestesialääkäri ei suorittanut

ultraäänitutkimuksia, vaan kutsui paikalle kollegan tekemään sen. Muut anestesialääkärit tekivät tutkimukset itse paitsi poikkeustilanteissa. Yksi anestesialääkäri oli perehtynyt TEE:n suorittamiseen enemmän ja tarvittaessa avusti muita.

Näin ollen datan laatu vaihteli tekijän mukaan. Vaihtelun suuruutta on mahdotonta arvioida jälkeempään. Korkeintaan datan analysoinut henkilö voi todeta, oliko kuvissa puutteita näkyvyyden osalta. Hän ei kuitenkaan pysty arvioimaan, olisiko näkyvyyttä voinut leikkaussalitalanteessa parantaa eli onko data optimaalista. Täysin kelvoton data voidaan havaita tällä tavoin ja jättää huomioita.

Voidaan siis todeta, että anestesialääkäreiden eroavaisuuden vaikutus TEE-dataan on huomattava ja voi vääristää tuloksia ainakin kohtalaisen paljon. Asia kyetään havainnoimaan leikkaussalitalanteessa, mutta jälkeempään vain osassa tilanteista. TEE:n tekijän tulisi siis olla kokenut ja hänen tulisi olla sama henkilö joka leikkauksessa, jotta data saataisiin täysin vertailukelpoiseksi. Tällöin voitaisiin ajatella rutiinin olevan luotettava. TEE- tutkimusten tulokset taltioitiin magneettilevylle PACS –järjestelmään myöhempää ja yhden kokeneen kardiologin tekemää tarkempaa analyysiä varten.

Potilaiden anatomia voi myös aiheuttaa haasteita TEE:n tekemiseen sekä sen laatuun. Optimaalisen kuvakulman saaminen saattaa olla mahdotonta, mikäli potilaan sydän sijaitsee sellaisessa kulmassa, joka peittää osan esim. kammion ulosvirtauskanavasta. Tämä kuitenkin aiheuttaa ongelmia vain, mikäli verrataan kahden eri potilaan mittaustuloksia. Tässä tutkimuksessa verrataan potilaiden kahden eri aikapisteen mittaustuloksien muutoksia toisiinsa, jolloin on teoriassa mahdollista saada identtinen kuvakulma kummallakin mittauskerralla. Näin data pysyy vertailukelpoisena.

On mahdotonta ennustaa potilaan anatomista vaikutusta TEE:n suorittamiseen ennakoivasti. Tämä voidaan havainnoida TEE:n aikana, joten kyseinen virhe huomioidaan varmana. Sen vaikutus pysyy kuitenkin minimaalisena tässä tutkimuksessa, koska dataa saadaan monesta eri lähteestä. Jatkossa siis TEE on erittäin hyvä prosessi sydämen suojauksen tarkasteluun, koska se on hemodynaamikamittausten ohella ainut tapa saada selville toiminnallisia muutoksia sydämessä.

Anestesia

Anestesialääkärit valikoituivat työvuorolistojen mukaisesti leikkauksiin. Anestesialääkäri toimi leikkauksen aikana ensisijaisesti potilaan parhaan mukaan ja toissijaisesti tutkimusprotokollan mukaisesti. Tästä johtuen lääkeaineiden annostelut, sydämen perfuusion aikaiset virtaukset sekä hengityskoneen asetusten muutokset saattoivat vaikuttaa sydämen funktioon ja näin ollen tutkimustuloksiin. 1 anestesialääkäri kieltäytyi noudattamasta tutkimusprotokollaa kokonaan ja käytti vapaasti anestesiakaasuja sekä ajoi kardioplegiaa aikaperusteisesti volyympohjaisen sijasta.

Anestesian suorittamiseen vaikuttaminen on haasteellista johtuen potilasturvallisuudesta. Vaikuttavuus dataan on kohtalainen, riippuen mitä tapahtumia leikkaussalissa on käynyt ja kuinka anestesiaalääkäri on niihin reagoanut. Erityisesti käytetyillä anestesiaaläkkeillä sekä sydämen hemodynamiikkaa tukevat lääkkeet ovat vaikuttaneet huomattavasti, josta syystä ne tallennettiin tutkimuksen tietoihin mahdollisina tuloksiin vaikuttavina tekijöinä.

Jatkossa olisi parasta, jos anestesiaalääkäri olisi yksi ja sama jokaisessa leikkauksessa. Toisaalta myös kahden anestesiaalääkäriä olisi mahdollista toimia pääasiallisina anestesiologeina, jotka saisivat perehdytyksen tutkimusprotokollaan. Näin taattaisiin tutkimusprotokollan noudattaminen ja sen oikeaoppinen suorittaminen. Liian monen anestesiologin pitäminen mukana tutkimuksessa aiheuttaa väistämättä datan vääristymistä.

Leikkaus

Kirurgi

Leikkaava kirurgi valikoitui työvuorolistojen perusteella jokaiseen leikkaukseen. Kirurgin taidot ja kokemus vaikuttavat huomattavasti leikkauksien kulkuun sekä lopputuloksiin. Vaikka kirurgit olivat korkealuokkaisia, heidän eronsa korostuivat erityisesti leikkausajoissa. Kokeneemmat kirurgit kykenivät suorittamaan leikkauksen huomattavasti nopeammin kuin vähemmän kokeneet kollegat. Pidempi leikkausaika tunnetusti haittaa sydämen toipumista. Tämä voitaisiin ratkaista käyttämällä samaa kirurgia joka leikkauksessa. Tutkimusaineistossa kirjattiin leikkauksen suorittanut kirurgi.

CABG+AVR vs CABG

Tutkimusaineistossa kirjattiin leikkauksen aikana tehdyt päätoimenpiteet kuten aortaläpän lisäksi tehdyt ohitukset. Potilaita, joilla oli laaja-alaisesti sepelvaltimotauti päätoimenpidekohteena ja jolle myös aortaläppäleikkaus oli aiheellinen, ei otettu tutkimukseen mukaan. Potilaat kuuluivat siihen ryhmään, jonka toimenpide oli potilaan päätoimenpide. Osalle AVR –ryhmän potilaista tehtiin lääketieteellisin syin täydentävä ohitusleikkaus (korkeintaan kahteen suoniperiferiaan). Kummankin toimenpiteen tekeminen pidensi leikkausta huomattavasti. Riski lisääntyneelle kudosauriolle sekä komplikaatioille kasvoi näissä tapauksissa. Myös perfuusioajat pitenivät sekä anestesia lääkkeiden käyttö lisääntyi. Vaikutus dataan on siis vähintään kohtalainen.

Jatkossa tutkimuksissa olisi hyvä eriyttää tämä ryhmä kokonaan ja suorittaa pelkästään CABG- sekä AVR-leikkauksia. Tällöin varmistettaisiin datan eheys ja vertailukelpoisuus. Tällainen on kuitenkin hankalaa käytännössä, koska datan keräämiseen kuluva aika pidentyisi huomattavasti. Se samalla myös vähentäisi tutkimustulosten sovellettavuutta potilaisiin, joilla hoidetaan molemmat sairaudet samassa leikkauksessa, mikä on varsin tavallista nykyisessä sydänkirurgiassa.

Sydämen pysäytys

Antoaika

Leikkaavan kirurgin tuli antaa tutkimuslääke 5 sekuntia kardioplegian aloittamisen jälkeen. Joissain tapauksissa aika saattoi olla pidempi, jopa 15 sekuntia. Tämä johtui mm. sekaannuksista, ruiskun huonosta toiminnasta tai kardioplegian ajamisen ongelmista. Selvästi eniten ongelmia aiheutui sekaannuksista ja/tai kommunikaatio-ongelmista leikkaussalissa. Käytännössä lääkkeenanto hetkellä keskenään keskustelivat anestesialääkäri, leikkaava ja avustava kirurgi sekä tutkimusavustaja. Anestesialääkärin ja kirurgien välinen keskustelu oli etusijalla, jolloin se ajoi tutkimusaiheen yli ja lääkkeenannon ajoitus sekaantui. Lisäksi välillä oli epäselviä tilanteita, joissa leikkaava kirurgi ei ilmoittanut, että aikoo seuraavaksi sulkea pihdillä aortan, jolloin tutkimuslääke ei ollut vielä ojennettu hänelle. Tällöin tutkimuslääkkeen anto myöhästyi. Joissain tapauksissa myös leikkaava kirurgi ei kertonut, oliko lääkeaine vielä mennyt, jolloin kirjattu aika ei vastannut oikeaa antoaikaa.

Mitä pidempään odotettiin tutkimuslääkeaineen antamista, sitä pidempään kardioplegia ehti vaikuttaa. Tämä saattaa sekoittaa tuloksia, koska tutkimuslääkkeen on tarkoitus päästä vaikuttamaan ennen kardioplegian vaikutusta. Yleisesti kommunikointi kuitenkin onnistui hyvin ja suurimmaksi osaksi lääkeaineen antoajat olivat tutkimusprotokollan mukaisia.

Tulevaisuuden tutkimuksissa asiaa pystyttäisiin korjaamaan paremmalla perehdytyksellä sekä huomioimalla tutkimushenkilökunta. Joka kerta samanlailla toistuva protokolla hioisi yhteen leikkaussalitoiminnan ja kommunikointi olisi toimivaa myös poikkeustilanteissa.

Sokkoutus

Tavallisessa sydämenpysäytyksessä kardioplegian vaikutus tulee hiljalleen minuuttien kuluessa. Sydämen toiminta hiipuu sen sähköisen toiminnan vaimentuessa, joka näkyy sydänkäyrässä amplitudin laskuna, sykkeen hidastumisena sekä T-aaltojen korostumisena. Adenosiini vaikuttaa sekunneissa aortanjuureen infusoituna aiheuttaen asystolen. Tästä syystä tutkimuksen kaksoissokkoutus purkautuu lääkeainetta annosteltaessa leikkaussalissa, koska jokainen leikkaussalin jäsen näkee lääkeaineen vaikutuksen. Tieto ei mene potilaalle eikä leikkaussalitalanteen ulkopuolelle tutkimuksen dataa analysoiville tahoille.

Kaksoissokkoutusta on adenosiinin vaikutuksia tutkittaessa käytännöllisesti mahdotonta säilyttää leikkaussalissa. Vaikutusta voidaan kuitenkin minimoida antamalla kaikki datan analysoiminen leikkaussalin ulkopuolisille tahoille ja tehtäväksi myöhemmin, jolloin muistivaikutus voi poistua. Leikkaussalin EKG-datan analysoiminen saattaa paljastaa myös, kumpaan ryhmään potilas kuului, joten se tulisi myös erottaa muista toimista ja tehdä erikseen. Tämän asian vaikutus pyrittiin

poissulkemaan yhdistämällä satunnaistamisen tiedot potilastietoihin vasta analyysin myöhäisessä vaiheessa.

Nopea vs hidas antonopeus

Kirurgit antoivat adenosiniin hitaasti tai nopeasti riippuen omasta mieltymyksestään. Osalla infuusion anto kesti sekunnin, osalla jopa 5 sekuntia. Tämä vaikutti sydämenpysähtymisen nopeuteen huomattavasti. Hitaasti annettuna adenosiniin vaikutus ei ole yhtä absoluuttinen kuin nopeasti annosteltaessa ja voi aiheuttaa hitaampaa hiipumista kuin nopeasti annettu bolus. Tästä syystä jatkossa tulisi tutkimusprotokollaan kirjata, kuinka nopeasti lääkeaine annostellaan.

Datan analysoinnissa tämän vaikutus on kumminkin minimaalinen, johtuen useista muista tekijöistä, jotka vaikuttavat sydämen pysähtymiseen. Hidas antotapa voi myös aiheuttaa samanlaisen vaikutuksen kuin bolus, jos koronaarisuonissa on hyvä virtaus.

Käsin kirjaus

Kaikki aikaleimat kirjattiin käsin leikkaussalissa. Näin ollen aikaleimat eivät ole absoluuttisia. Niiden virhemarginaali on kuitenkin n. 1 sekunnin luokkaa, joka syntyi keskusteltaessa kirurgin tai anestesia lääkäriin kanssa. Harvoissa tapauksissa aikaleima saattoi puuttua kokonaan tai olla useamman kymmenen sekunnin poikkeava, johtuen tietoteknisestä virheestä tai väärinymmärryksestä.

Virhe havainnoitiin jo leikkaussalissa ja pystyttiin ottamaan jatkossa huomioon. Sitä pystyttiin myös kompensoimaan heti havainnoinnin jälkeen esim. arvioimalla ylimääräistä aikaa, joka väärinymmärryksestä syntyi. Tällöin aikaleimat olivat erittäin lähellä todellisia.

Käsin kirjaaminen on erittäin työlästä sekä virhealtista. Jatkossa aikaleimojen mittaamiseen tulisi kehittää parempi tapa, joka olisi riippumaton ihmisen virheestä. Koska sydämen pysähtymistä on vaikea määrittellä leikkauksen aikana ja koska leikkauksessa toimitaan tiiminä, on vaikea saada toteutettua aikaleimojen määrittäminen ilman ihmisen väliintulemistä ja samalla tarkasti. Ihmisen käsin kirjaamana rutiini voidaan luokitella korkeintaan mahdollisesti epäluotettavaksi.

Kardioplegia

Leikkauksissa kardioplegian antaminen aloitettiin systemaattisesti antegradisesti, mikäli tälle ei ollut estettä. Erilaisista toiminnallisista syistä johtuvista aorttaläpän vuodoista jouduttiin kardioplegian antaminen aloittamaan retrogradisesta. Lisäksi jos jostain muusta syystä (anatominen tai laitteistosta johtuva) antegradinen antoreitti ei toiminut, käytettiin retrogradista kardioplegiaa. Tämä vaikuttaa plegian jakautumissuhteeseen sekä -nopeuteen sydämessä [13]. Antegradisesti annettuna plegia virtaa nopeammin ja täydellisemmin sydänlihaskudokseen. Tällöin myös aortanjuureen infusoitu lääkeaine jakautuu paremmin sydänlihaskudokseen, antaen täydellisemmän vasteen.

Ennen leikkausta on vaikea ennakoida, kumpaa plegiareittiä tullaan käyttämään ellei kyseessä ole aorttaläppävuoto, mutta vaikeat vuodot oli plegian antamiseen liittyvien ongelmien takia tutkimuksesta poissuljettu. Tähän ei myöskään voida vaikuttaa, koska leikkauksen aikana ei voida tehdä toimenpiteitä antegradisen reitin toiminnan parantamiseksi. Toisaalta, leikkauksissa oli myös tilanteita, joissa kirurgi tai anestesia lääkäri päätti retrogradisen reitin käyttämisestä, vaikka antegradinen reitti olisi toiminut. Tällöin syynä oli leikkaustekninen syy, johon ei tutkimuksen osalta voitu vaikuttaa.

Kardioplegian määrä

Aloituskardioplegian määrä vaihtui kesken tutkimusprotokollan. Muutoin protokollassa käytettiin volyymipohjaista kardioplegia-annosta, joka oli vakioitu. Kuitenkin potilaat saattoivat saada eri määrän kardioplegia-annoksia leikkausajasta riippuen, joka johti eroihin potilaiden kokonaisannoksissa. Lisäksi yksi anestesia lääkäri ei käyttänyt volyymipohjaista kardioplegia-annostelua tutkimusprotokollasta huolimatta. Tällöin annostelu toteutettiin aikaperusteisesti anestesia lääkärin arvion perusteella.

Kardioplegian määrän vaihtelu eri potilaiden välillä oli huomattavaa. Jotkut potilaat saattoivat saada yli 2 litraa enemmän kardioplegiaa. Suurempi määrä kardioplegiaa altistaa post-operatiivisille ongelmille [34]. Tämä vaikuttaa tutkimuksen tuloksiin, jolloin kardioplegiamäärät tulisi pyrkiä pitämään samoina potilaiden välillä. Tällöin volyymiperusteinen antotapa olisi järkevin ja tätä tulisi suosia myös jatkossa.

Kardioplegiamäärät kirjataan leikkauksen aikana ja voidaan havainnoida heti. Tällöin se voidaan ottaa huomioon dataa analysoitaessa. Virhelähteenä sen poistaminen lienee mahdotonta, kunnes kehitetään kardioplegialiuos, jonka käyttövolyyymi on sama joka potilaalla.

Sydäntehovalvontaosasto (SYTE)

Puutteellinen kirjaaminen

SYTE:llä potilaista otettiin hemodynaamiset mittaukset Swan-Gwanz –katetrin kautta tunnin välein. Mittaukset suoritti hoitaja, joka kyseisenä kellonaikana oli töissä.

Monen potilaan kohdalla mittaukset olivat puutteellisia. Arvoja saattoi puuttua yksittäisiltä tunneilta tai pidemmiltä jaksoilta. Joskus myös mittauskellonaika oli tasatunti, vaikka itse mittaus olisi suoritettu 30 min aikaisemmin tai myöhemmin. Yleisimmät syyt puutteellisille kirjauksille olivat huolimattomuus ja osaamattomuus.

Kesken tutkimuksen kävi ilmi, että kaikki hoitajat eivät osanneet tehdä mittauksia. Joissain tapauksissa kyse oli vain uuden laitteiston käyttöongelmasta, mutta joissain tapauksissa hoitajat eivät tieneet, mitä hemodynamiikkakaavakkeen pyydetyt arvot tarkoittivat ja kuinka ne mitataan. Erityisesti kiilapaineen mittaaminen oli haastavaa usealle hoitajalle ja aiheutti hämmennystä.

Välillä arkityö vei hoitajien resursseja niin paljon, että tutkimusprotokollan mukaisia mittauksia ei ehditty tai muistettu tehdä. Joissain tapauksissa nämä korvattiin tekemällä mittaukset myöhemmin, kun aikaa jälleen oli. Tällainen oli kuitenkin harvinaista.

Puutteellinen kirjaaminen on helppo tunnistaa, koska jokainen mittaus tehdään paperille ja nämä käydään erikseen läpi tutkimushenkilön toimesta. Kuitenkin jos hoitaja oli merkinnyt mittausajaksi tasatunnin, mutta suorittanut mittauksen ennen tai jälkeen tätä niin on mahdotonta havainnoida virhettä. Sen vaikutus tutkimustuloksiin ei ole merkittävä, koska yksittäinen mittaus ei ole olennaista vaan mittauksien trendi seuranta-aikana. Täten yksittäiset virheet eliminoiduvat.

Mittausvirhe puutteellisen osaamisen vuoksi on vaikea havainnoida johtuen normaalista mittaustuloksien variaatiosta. Tästä syystä se voi muuttaa tutkimustuloksia yksittäisen potilaan kohdalla. Tähän voidaan jatkossa varautua kouluttamalla erikseen hoitohenkilökunta mittauksen tekemiseen. Toinen vaihtoehto on käyttää automaattista mittauslaitteistoa, jolloin mittaukset ovat yhtenäisiä.

Vuodeosasto

Faros-laitteet

Sydänkirurgian vuodeosastolle siirtyessä potilaisiin oli kiinnitettynä Faros-laite, joka rekisteröi pitkäaikaista EKG:ta. Laitteissa oli mallista riippuen 3-5 elektrodia, jotka kiinnitettiin potilaisiin laitteiden valmistajan ohjeiden mukaisesti ennalta määrättyihin paikkoihin.

Elektrodit saattoivat irrota hoitotoimenpiteiden aikana, jonka jälkeen hoitajat asettivat ne takaisin parhaan harkintansa mukaan. Elektrodit ja laite oli myös irrotettava pesujen ajaksi ja hoitajien oli kiinnitettävä ne uudelleen.

Elektrodit saattoivat olla asetettuna väärin toimenpiteiden jälkeen. Tämä huomattiin, kun tutkimushenkilö nouti laitteen ennen potilaan kotiutumista ja irrotti elektrodit. Toisaalta useassa tapauksessa laite oli irrotettu jo tutkimushenkilön noutaessa laitetta, jolloin elektrodien lopullista paikkaa ei pystytty arvioimaan. Oli myös mahdollista, että laite oli irrotettu liian aikaisin. Yhdessä tapauksessa laite oli hukattu jätteiden sekaan.

Elektrodien sijoittaminen väärin aiheuttaa EKG-signaalin vääristymää ja hankaloittaa sen tulkintaa. Faros-laitetta käytettiin pääasiassa rytmihäiriöiden diagnostiikkaan, joten on mahdollista, että ne peittyvät vähintään osittain väärin asetettujen elektrodien vuoksi. Virheen huomaaminen jälkeensä tilanteessa, jossa elektrodit oli jo valmiiksi irrotettu, saattaa olla erittäin hankalaa ellei jopa mahdotonta tietyissä tapauksissa.

Vaikutus dataan on kohtalainen, koska osan potilaiden rytmihäiriöt saattoivat peittyä tai muuttua muotoaan lievemmiksi väärin asetettujen elektrodien johdosta. Johtuen laitteen liian aikaisesta irrottamisesta oli myös mahdollista, että potilaan rytmihäiriötä ei pystytty huomaamaan ollenkaan.

Ongelmaan ratkaisuna on vuodeosastolla työskentelevien hoitajien parempi informointi tutkimuksen alussa. Tutkimushenkilöt muistuttivat SYTE:n hoitajia informoimaan potilasta noutavaa tahoa, että potilaalla on Faros-laite kytkettynä. Tämä ei kuitenkaan ollut riittävää, jos potilaan noutava taho ei ollut vuodeosaston hoitaja. Vuodeosastolle tulisi siis järjestää erillinen informointi tutkimuksen alussa.

Lisäksi osastolle tulisi järjestää Faros-laitetta koskeva kaavakuvio, jossa näkyisi elektrodien oikea sijainti. Hoitajia voitaisiin tällöin ohjeistaa asettamaan elektrodit toimenpiteiden ja pesujen jälkeen.

EKG

Leikkauksen EKG-data

Leikkauksessa tietokoneohjelman S5 Collect –avulla kerätty EKG-data ei ole tarkkaa. Laitteisto, jolla data kerättiin, ei kyennyt erottamaan esimerkiksi kaikkia tahdistimen lyöntejä. Myöskään sen tarkkuus ei riitä amplitudien tai ST-tason muutoksien mittaamiseen. Lähinnä datan tarkkuus riittää karkeaan rytmihäiriödiagnostiikkaan, johon laite oli tarkoitettu. Lisäksi data oli sellaisessa muodossa, jota pystyttiin analysoimaan vain tietyillä ohjelmistoilla. Kyseinen ohjelmisto on jo vanha ja sen saatavuus on erittäin huono. Tutkimusryhmällä oli käytössä yksi tietokone, jossa kyseinen ohjelma oli käytössä.

On mahdollista, että EKG-dataa ei pystytä analysoimaan, jos ohjelmisto menetetään. Tämä vähintään hidastaa tutkimustuloksien analysointia huomattavasti. Dataa ei myöskään varmuuskopioitu tutkimuksen aikana eikä tästä oltu tehty tarkentavaa menettelyä. Kaikki data säilytettiin yhdellä kiintolevyllä. Mikäli kiintolevyyn olisi tullut vaurio, kaikki data olisi menetetty. Tämä on erittäin kriittinen virhelähde, koska rytmianalytiikkaa ei olisi pystytty tekemään ollenkaan, jos data olisi kadonnut.

Pysähdys- ja käynnistymisajat

Sydämenpysähtyminen on vaikeasti määriteltävä käsite leikkaussaliolosuhteissa. Ideaalisinta olisi, että sydämen pumppaustoiminta sekä sydänlihaksen supistuvuus lakkaavat ja tämä havainnoitaisiin pysähtymisajaksi. Teknisistä syistä, tämä ei kuitenkaan ollut tutkimuksen kohdalla mahdollista. Näin ollen lopulta kaikki pysähtymis- sekä käynnistymisajat määritettiin leikkauksen aikaisen sydänsähkökäyrän avulla.

Jos sydämen pysähtyminen määritellään pumppaustoiminnan lakkaamiseksi eli perfuusion puuttumiseksi, on EKG-erittäin huono tämän tarkkailuun. Sydämessä voi tapahtua supistelua huolimatta siitä, että verenkierto on pysähtynyt. Tämä on lisäksi hyvin yleistä sydämenpysäytyksessä, jossa nähdään eri tasoisia ja pituisia sydämen värinöitä, jotka eivät kierrätä verta. Nämä kuitenkin kuluttavat sydämen energiavarastoja ja aiheuttavat kuona-aineiden muodostusta, joskus jopa normaalia pumppaustoimintaa enemmän. Tämä näkyy EKG:ssä erilaisina rytmeinä ja solmuiluina.

Toisena ongelmana tässä tapauksessa on aikaleimojen saaminen. Leikkaussalissa sydämen pumppaustoiminnan lakkaaminen on vaikea havainnoida. Se voi myös vaihdella on-off –tyyppisesti sekuntista toiseen minuutinkin ajan. Ainoa varma tapa olisi seurata sydänlihassolukon aineenvaihduntaa, joka nykytekniikalla on mahdotonta reaaliaikaisesti leikkaussalissa. Toisena tapana olisi pelkän verenvirtausnopeuden mittaaminen aortanjuuresta. Tällä tavoin saataisiin tietoon tarkka aika, jolloin veri ei enää virtaa, joka tarkoittaisi pumppaustoiminnan lakkaamista.

Tämä olisi myös mahdollista automatisoida, koska kyseessä olisi anturi, joka voidaan liittää tietokoneeseen. Hankalaksi tästä tekisi anturin paikalleen saaminen ja sen luotettava toiminta koko leikkauksen ajan. Tälläkään tavalla ei voitaisi varmentaa hapenkulutusta lisäävää, mutta verenkiertoa ylläpitämätöntä kammiovärinä tai sen poissaoloa.

Jos sydämen pysähtyminen määriteltäisiin sähköisen toiminnan puuttumisena, se ei antaisi realistista kuvaa sydämen tilanteesta. Sydämen sähköinen toiminta voi jatkua pitkään sen jälkeen, kun lihassolukon toiminta on jo hiipunut. Tällöin puhdas sähköisen toiminnan mittaaminen aiheuttaisi yliarviointia sydämen pysähdysaikaan.

Jatkossa tulisikin määrittää ennalta tarkkaan, miten sydämen pysähtyminen ja käynnistyminen määritellään. Huomiota tulisi myös kiinnittää objektiivisuuteen, jotta yksittäistä tulkintaa saataisiin vähennettyä. Tämä tulisi myös saattaa anestesialääkäreiden tietoon, jotta leikkaussalissa tapahtuva kommunikointi sujuvoituisi.

Käynnistymisrytmin määrittäminen

Vasta perfuusiosta palanneen sydämen sähköinen aktiivisuus poikkeaa huomattavasti normaalitilassa olevasta sydäimestä. Tästä syystä käynnistymisrytmin määrittäminen on hankalaa. EKG:stä pystytään päättelemään karkeasti rytmi, kuten eteisvärinä tai kammiovärinä. Pääasiallisesti datasta voidaan siis katsoa hemodynamiikkaa komplisoivat rytmit.

Kuitenkin sydänkudokselle haitalliset rytmit, lähinnä johtumishäiriöt, voivat jäädä peittoon tai olla hankalia tulkita. Tämä vaikuttaa tutkimuksen tuloksiin, jos verrataan eri käynnistymisrytmin potilaita erillään. Virheellistä tulkintaa tulee myös, jos verrataan ryhmien välisiä eroja käynnistymisrytmeissä.

ST-tason muutoksien tulkinta ei ole käytännössä mahdollista omalla leikkauksen aikaina rekisteröivällä laitteistollamme. Tästä syystä infarktit voidaan huomata vain laboratorionkokeiden sekä mahdollisesti ultraäänellä ja leikkauksen jälkeisellä EKG:llä.

Jos käynnistymisrytmiä halutaan tutkia tarkemmin, tulisi käyttää tarkempaa EKG-rekisteröintiä, jotta käynnistymisrytmi voidaan luotettavasti tulkita. Tällöin on mahdollista tehdä puhdas analyysi ryhmien välisistä käynnistymisrytmeistä. Nykyisestä datasta on mahdollista tehdä karkea tulkinta.

Tutkimuksen suunnittelu

Tutkimusprotokollan suunnittelu

Tutkimusprotokollan käytäntöön soveltaminen muuttui tutkimuksen aikana usealta osa-alueelta. Leikkaussalissa tehtävät mittaukset ja niiden ajankohdat oli merkattu erillisille papereille, joista salihenkilökunta pystyi tarkastamaan eri vaiheet. Ongelmaksi muodostui, että näistä vaiheista oli olemassa monta eri versiota, joista jokaisessa oli erilainen järjestys tai ajoitus. Vaiheluetteloita ei oltu eroteltu tarpeeksi ja myös vanhat versiot olivat esillä joissain leikkauksissa. Tämä sekoitti henkilökuntaa ja aiheutti virheitä datan keruussa.

Vaikutus dataan on ollut huomattava, koska joiltain potilailta on saattanut puuttua hemodynaaminen mittaus tai ultraäänidata on saatettu kerätä väärässä vaiheessa, joka on voinut vääristää tulosta. Virhettä on jälkeempään mahdotonta huomata väärin ajankohtien osalta, koska mittaushetkellä ei ole tehty merkintöjä, onko ultraäänitutkimus tehty ennen vai jälkeen tietyn vaiheen. Puutokset datassa ovat näkyvissä analysointivaiheessa, joten nämä huomataan helposti. Jatkossa olisi erityisen tärkeää kiinnittää huomiota siihen, että henkilökunnalla on vain yksi päivätty sekä versionumeroita salitoimintaohje käytössä ja ohje on kaikkialla täysin sama. Muutoksia tähän tehtäessä tulisi asiasta ilmoittaa jokaiselle taholle ja välittömästi tuhota vanhat ohjeet.

Verikokeiden ottotapaa tai -paikkaa ei oltu tarkemmin määritelty leikkaussaliolosuhteissa tutkimusprotokollassa. Joissain tapauksissa oli epäselvyyttä, voidaanko näyte ottaa esim. perfuusiokoneen hanoista vai tuleeko näyte ottaa erikseen leikkausalueella olevasta kädestä. Valtimokanyyliä asetettaessa oli myös mahdollista saada verinäyte ilman ylimääräisiä punktioita, mutta tällöin jouduttiin ottamaan arterianäyte. Myöskään protokollassa ei määritelty, tulisiko näytteen olla arteria- vai venänäyte. Joissain tapauksissa leikkaussalihenkilökunta oli ottanut näytteet jo jostain sopivasta kohdasta ilman, että tutkimushenkilö oli ottanut kantaa ottopaikkaan tai -tapaan.

Näytteiden ottopaikkaa on mahdoton arvioida jälkeempään, koska näistä ei ole tehty erikseen kirjauksia. Myöskään näytteiden laatua (arteria- vai venänäyte) ei voida arvioida luotettavasti, koska laboratoriolle lähetetyt näytteet olivat merkattu venänäytteiksi.

Tutkimuslaitteisto

Paperisen datan käyttö

Tutkimussuunnitelman mukaan iso osa datasta kerättäisiin käsin kirjaamalla. Tähän kuuluivat anestesia-, leikkaus-, hemodynamiikka- ja perfuusiokaavakkeet sekä leikkauksen aikaleimat tietokoneelle. Datan kirjaajina toimivat sekä sairaanhoitajat, että tutkimushenkilöt. Osa datasta korvattiin kuitenkin anestesiaohjelmalla, josta dataa saataisiin ilman käsin kirjausta. Muutos tapahtui kesken tutkimuksen ja johtui ennakoimattomasti siirtyneestä järjestelmän käyttöönotosta suhteessa tutkimuksen alkuun.

Käsin kirjaaminen on erittäin virhealtista varsinkin leikkauksen aikana, kun työntekijöillä on kiire. Lisäksi leikkauksen aikaisessa datassa ei usein ole tarkkoja aikaleimoja vaan minuutin tai jopa 10 minuutin marginaaleja. Paperinen data on paljon vaikeampi pitää yhtenäisenä sekä käydä läpi myöhemmin. Varmuuskopioiminen on myös hankalaa ja vaivalloista.

Leikkaussalit

Tutkimuksessa käytettiin kahta TAYS Sydänsairaalan leikkaussalia. Toinen leikkaussali oli pienempi kooltaan, joka aiheutti ongelmia tilan suhteen. Saliin täytyi saada tutkimuksessa käytettävä laitteisto sekä henkilökunta ja leikkauslaitteisto. Lisäksi anestesiakoneessa oli vain yksi dataportti johon liittää tutkimuskone ja se saattoi olla muun laitteiston käytössä. Täten toinen sali oli huono tutkimuksen toteuttamiseen ja oli vaikea ennakoida, pystyykö tutkimusdatan keräämään kyseisessä salissa. Leikkaussuunnitelma ja –sali saattoivat muuttua päivystyksellisten leikkausten tai henkilökuntamuutosten vaikutuksesta.

Ultraäänimittauksiin vaadittiin uudempi ultraäänikone, joita oli vain yksi kolmen salin käytössä. Jos kone oli käytössä toisessa salissa, sitä ei voitu käyttää tutkimuksessa ja ultraäänidata jäi vajaaksi tai potilas hylättiin tutkimuksesta.

Jatkossa olisi tärkeää varmistaa, että tutkimus toteutettaisiin salissa, jossa on aina valmis laitteisto tutkimuksen tekemiseen. Samoin laitteiston vaihtaminen rasittaa henkilöstöä varsinkin jos asia tulee ilmi vasta leikkausaamuna. Ennakointi asian suhteen nopeuttaisi ja sujuvoittaisi tutkimuksen tekemistä sekä varmistaisi tasaisen datan laadun.

Pohdinta

Tutkielmassani havaitaan, että tekemässämme tutkimuksessa FMEA-analyysi on osittain toimiva ratkaisu tämänkaltaisten RCT-tutkimuksien analysoimiseen. Erityisesti analyysi toimii leikkaussaliolosuhteissa, joissa toiminta on tietyiltä osin mekaanista. Suomessa on viime aikoina pyritty suoraviivaistamaan hoitoa ja sen arviointia tuottamalla protokollia ja toimintaohjeita, jotka tähtäävät hoidon arvion ja toteutuksen yksinkertaistamiseen sekä yhdenmukaistamiseen. Tällainen suoraviivaistaminen usein luo toimintaohjeita, jotka on jaettu määriteltyihin vaiheisiin. Tästä hyvänä esimerkkinä ovat elvytysprotokollat [35], massiivivuotoprotokollat ja traumatiimitoiminta, joissa tarkoin määritellään toiminta eri tilanteissa tai jokaisen jäsenen rooli alkutilanteessa. Toisena esimerkkinä ovat Fast-track –kirurgiset toimintamallit [36], joissa pyritään nopeaan toipumiseen leikkauksesta. Tämän tyyppisiin toimintamalleihin FMEA-analyysi oletettavasti toimii hyvin tutkielman perusteella, jolloin tulevaisuudessa sen käyttö voisi olla laaja-alaisempaa.

Tutkielmassani käydään läpi ajoittain erittäin tarkasti tutkimuksen eri virhelähteitä. Osa näistä näyttää ensisilmäykseltä mitättömiltä ja turhilta, miksi siis sisällyttää niitä? Tämä on osoituksena FMEA:n kyvystä löytää pienetkin virhelähteet, jolloin datan eheyttä sekä tutkimuksen laatua voidaan parantaa. FMEA:n käyttöön sisältyy jokaisen virhelähteen vaikutuksen arviointi, jolloin analyysivaiheessa voidaan mitättömän pienen vaikutuksen virhelähteet jättää huomiotta. Näin keskitytään olennaisiin virhelähteisiin ja niiden eliminointiin jatkotutkimuksissa.

FMEA:n käytön heikkoutena on sen jäykkyys. Sen suora käyttäminen terveydenhuoltoon ei sovellu täysin, johtuen sen suoraviivaisuudesta. Sillä ei pystytä huomioimaan yksilöllisyyttä sekä vaihtelua, jota väistämättä tavataan kaikissa terveydenhuollon tapauksissa. Toisaalta FMEA on täysin objektiivinen, jos sen käyttö rajoittuu havainnoitujen tapahtumien analysointiin. Itse havainnointi on subjektiivista. Tällöin kokonaisuuksien, kuten tämän tutkimuksen, analysoiminen tuottaa dataa, joka on pääasiallisesti objektiivista. Lisäksi analysoimme jo tapahtuneita asioita, jolloin hypoteettista arvailua ei tapahdu.

Tämä voidaan nähdä myös ongelmana, koska emme pysty ennakoimaan uuden protokollan tai toimintatavan ongelmakohtia tai riskejä luotettavasti. Ainoa keino ennakoida uuden toimintamallin tuomat ongelmat FMEA-analyysiä käyttäen on analysoida toista samankaltaista toimintamallia ja soveltaa tuloksia uuteen toimintamalliin. Esim. sama prosessi, kuten Swan-Ganzin asettaminen, tulee olemaan hyvin samankaltainen kahdessa eri tutkimuksessa, mutta ei identtinen. Tällöin siihen liittyy myös samankaltaiset virhelähteet.

Tulosten perusteella voidaan sanoa tutkimuksen protokollan olleen hyvä. Ongelmakohtia paljastui vähän ja niiden vaikutus dataan oli pieni. Tutkimustuloksia uhkaavat ja niihin eniten vaikuttavat

tekijät olivat leikkaussalihenkilöstön vaihtuminen, anestesiakäytäntöjen vaihtelu sekä käsin kirjaaminen.

Tutkielman tulosten perusteella tulevaisuudessa FMEA-analyysi mahdollisesti olisi käytössä laajemmin. Erityisesti kirurgisten alojen osalta analyysi voisi toimia suunniteltaessa uusia RCT-tutkimuksia. Asiasta kuitenkin tarvittaisiin useampia tutkimuksia, jotta nähtäisiin FMEA:n sovellettavuus eri alojen tutkimuksissa sekä erilaisissa ympäristöissä. Tässä tapauksessa FMEA:n käyttö rajoittui vain kahden tyyppisiin leikkauksiin, jotka sisälsivät useita vaiheita, jotka saattoivat olla erilaisia potilaasta riippuen.

Lähdeluettelo

- [1] THL, "THL / Tilastoraportti / 10 / 2017 Liitetaulukko 8. Toimenpiteiden lukumäärä 2015 (vuodeosasto- ja avohoidossa tehdyt toimenpiteet yhteensä)," 2017.
- [2] C. R. Smith *et al.*, "Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 23, pp. 2187–98, Jun. 2011.
- [3] Sydänsairaala, "2016-2017 CABG TAYSissa /KARDIO."
- [4] P. Pagliaro and B. Sciences, "Mechanisms of Ischemia - Reperfusion Injury (IRI)."
- [5] G. Ambrosio and I. Tritto, "Myocardial reperfusion injury," *Eur. Hear. Journal, Suppl.*, vol. 4, no. B, pp. 1121–1135, Sep. 2002.
- [6] D. J. Hausenloy and D. M. Yellon, "Ischaemic conditioning and reperfusion injury," *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 13, no. 4, pp. 193–209, Feb. 2016.
- [7] H. K. Eltzschig and T. Eckle, "Ischemia and reperfusion - from mechanism to translation," *Nat Med*, vol. 17, no. 11, pp. 1–26, 2011.
- [8] G. D. Buckberg, "Myocardial temperature management during aortic clamping for cardiac surgery. Protection, preoccupation, and perspective.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 102, no. 6, pp. 895–903, Dec. 1991.
- [9] T. Scott and J. Swanevelder, "Perioperative myocardial protection," *Contin. Educ. Anaesthesia, Crit. Care Pain*, vol. 9, no. 3, pp. 97–101, 2009.
- [10] J. R. Basford, "The Law of Laplace and its relevance to contemporary medicine and rehabilitation," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 83, no. 8, pp. 1165–1170, Aug. 2002.
- [11] P. Jynge *et al.*, "The St. Thomas' hospital cardioplegic solution: a characterization in two species.," *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. Suppl.*, vol. 30, pp. 1–28, 1981.
- [12] T. Scott and J. Swanevelder, "Perioperative myocardial protection," *Contin. Educ. Anaesthesia, Crit. Care Pain*, vol. 9, no. 3, pp. 97–101, Jun. 2009.
- [13] I. A. Kouerinis *et al.*, "Retrograde cardioplegia in CABG: is it really useful? The microcirculation and a capillary unit model.," *Med. Sci. Monit.*, vol. 12, no. 11, pp. RA265-8, Nov. 2006.
- [14] T. Vähäsilta *et al.*, "Cardiomyocyte Apoptosis After Antegrade and Retrograde Cardioplegia During Aortic Valve Surgery," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 92, no. 4, pp. 1351–1357, Oct. 2011.
- [15] D. C. Warltier, M. H. al-Wathiqui, J. P. Kampine, and W. T. Schmelting, "Recovery of

contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane.," *Anesthesiology*, vol. 69, no. 4, pp. 552–65, Oct. 1988.

- [16] R. F. Davis, L. W. DeBoer, R. E. Rude, E. Lowenstein, and P. R. Maroko, "The effect of halothane anesthesia on myocardial necrosis, hemodynamic performance, and regional myocardial blood flow in dogs following coronary artery occlusion.," *Anesthesiology*, vol. 59, no. 5, pp. 402–11, Nov. 1983.
- [17] B. Preckel, V. Thämer, and W. Schlack, "Beneficial effects of sevoflurane and desflurane against myocardial reperfusion injury after cardioplegic arrest," *Can. J. Anesth. Can. d'anesthésie*, vol. 46, no. 11, pp. 1076–1081, Nov. 1999.
- [18] S. Haroun-Bizri, S. S. Khoury, I. R. Chehab, C. M. Kassas, and A. Baraka, "Does isoflurane optimize myocardial protection during cardiopulmonary bypass?," *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 15, no. 4, pp. 418–421, Aug. 2001.
- [19] D. Belhomme, J. Peynet, M. Louzy, J. M. Launay, M. Kitakaze, and P. Menasché, "Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery.," *Circulation*, vol. 100, no. 19 Suppl, pp. II340-4, Nov. 1999.
- [20] A. V Mukhomedzyanov, L. N. Maslov, S. Y. Tsibulnikov, and J. M. Pei, "Endomorphins and β -Endorphin Do Not Affect Heart Tolerance to the Pathogenic Effect of Reperfusion," vol. 162, no. 1, pp. 23–26, 2016.
- [21] P. Staat *et al.*, "Postconditioning the human heart.," *Circulation*, vol. 112, no. 14, pp. 2143–8, Oct. 2005.
- [22] J. B. Sousa and C. Diniz, "The adenosinergic system as a therapeutic target in the vasculature: New ligands and challenges," *Molecules*, vol. 22, no. 5. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 752, 06-May-2017.
- [23] H. Zimmermann, M. Zebisch, and N. Sträter, "Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases," *Purinergic Signal.*, vol. 8, no. 3, pp. 437–502, Sep. 2012.
- [24] J. P. Headrick, K. J. Ashton, R. B. Rose'Meyer, and J. N. Peart, "Cardiovascular adenosine receptors: Expression, actions and interactions," *Pharmacol. Ther.*, vol. 140, no. 1, pp. 92–111, 2013.
- [25] S. S. Al-Zaiti and K. S. Magdic, "Paroxysmal Supraventricular Tachycardia: Pathophysiology, Diagnosis, and Management," *Critical Care Nursing Clinics of North America*, vol. 28, no. 3. pp. 309–316, Sep-2016.
- [26] S. H. Lee *et al.*, "Adenosine-induced transient asystole during intracranial aneurysm

surgery: indications, dosing, efficacy, and risks.," *Acta Neurochir. (Wien)*., vol. 157, no. 11, pp. 1879–1886, 2015.

- [27] R. M. Mentzer *et al.*, "Adenosine myocardial protection: Preliminary results of a phase II clinical trial," *Ann. Surg.*, vol. 229, no. 5, pp. 643–650, 1999.
- [28] R. Liu *et al.*, "The myocardial protective effect of adenosine as an adjunct to intermittent blood cardioplegia during open heart surgery.," *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 36, no. 6, pp. 1018–1023, 2009.
- [29] A. Ahlsson, C. Sobrosa, L. Kaijser, E. Jansson, and V. Bomfim, "Adenosine in cold blood cardioplegia—a placebo-controlled study.," *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 14, no. 1, pp. 48–55, 2012.
- [30] C.-H. Chen *et al.*, "Bolus injection of adenosine before cardioplegic induction improves postischemic global function in coronary artery bypass grafting.," *Acta Anaesthesiol. Taiwan*, vol. 43, no. 4, pp. 197–204, Dec. 2005.
- [31] A. Shalaby *et al.*, "Initial results of a clinical study: adenosine enhanced cardioprotection and its effect on cardiomyocytes apoptosis during coronary artery bypass grafting," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 33, no. 4, pp. 639–644, 2008.
- [32] "Procedures For Performing A Failure Mode Effects and Criticality Analysis," USA, Department of Justice, 1980.
- [33] M. K. Dyer, D. G. Little, E. G. Hoard, A. C. Taylor, R. Campbell, and G. C. Marshall, "APPLICABILITY OF NASA CONTRACT QUALITY MANAGEMENT AND FAILURE MODE EFFECT ANALYSIS PROCEDURES TO THE USGS OUTER CONTINENTAL SHELF OIL AND GAS LEASE MANAGEMENT PROGRAM," 1972.
- [34] K. Drewnowska, M. Baumgarten, and H. Clemo, "Prevention of myocardial intracellular edema induced by St. Thomas' Hospital cardioplegic solution," *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 1221, pp. 1215–1221, 1991.
- [35] G. D. Perkins *et al.*, "European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation.," *Resuscitation*, vol. 95, pp. 81–99, 2015.
- [36] H. Kehlet and D. W. Wilmore, "Multimodal strategies to improve surgical outcome.," *Am. J. Surg.*, vol. 183, no. 6, pp. 630–41, Jun. 2002.