

پژوهش در جراحی

اتاق عمل به عنوان یک آزمایشگاه

ترجمه و تلخیص: دکتر سیدعباس میرمالک* و گروه مترجمین**

جمع آوری و سندیت بخشیدن به اطلاعات بدست آمده از بیمارانی که تحت درمان همزمان جراحی قرار می‌گیرند، یکی از بهترین اما کم استفاده‌ترین روش‌های تحقیق بالینی جراحی محسوب می‌شود. مزیت‌های تحقیق بالینی در حین جراحی، چه به صورت مطالعه همگروهی توصیفی و چه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده، روشن است. استفاده بالینی از تکنیک‌های جدید جراحی و مستندسازی مزایای این تکنیک‌ها قبل از انجام عمل جراحی ارائه شده به سرعت افزایش یافته است. به عنوان مثال، استفاده از القای فلج قلبی از طریق خون در جراحی قلب در مؤسسه ما، از حدود ۱۰٪ در سال ۱۹۸۰ به تقریباً ۱۰۰٪ در سال ۱۹۹۵ افزایش یافت. این افزایش در استفاده از القای فلج قلبی از طریق خون در پی مستندسازی مزایای عملکردی و متابولیکی این روش در جریان عمل جریان جراحی و کاهش میزان مرگ و میر و ناتوانی ناشی از آن، صورت پذیرفت.

هرچند بیشتر تکنیک‌های جراحی در ابتدا در آزمایشگاه مورد ارزیابی قرار می‌گیرند، با وجود این تنها قابلیت دسترسی به اطلاعات بالینی، امکان استفاده از این تکنیک‌ها را در سطح گسترده‌ای، پدید می‌آورد. به عنوان مثال قطع و برداشتن گسترده نای، سال‌ها در آزمایشگاه بر روی سگ آزمایشگاهی انجام می‌شد، اما گرلیو و پیرسون (Pearson و Grillo) برای عمومیت بخشیدن به روش رایج جراحی قطع و برداشتن نای نیازمند اعتبار بخشیدن به مشاهدات مربوطه در بیماران بودند.

کم بودن نسبی تحقیقات بالینی مداخله‌ای جراحی به ویژه آزمایش‌هایی که در حین جراحی انجام می‌شوند، ناشی از نیاز به مهارت‌های سازمان یافته فوق‌العاده برای انجام این آزمایش‌ها است.

سازماندهی یک برنامه تحقیق بالینی مستلزم پیشرفتی منطقی و گام به گام است که با شناسایی مشکلات بالینی که قرار است مورد مطالعه قرار گیرند، تدوین سازوکارها و فرضیه‌هایی برای توضیح مشاهدات بالینی، پایه‌ریزی پروتکل آزمایشی در هر دو عرصه علمی و اخلاقی و سرانجام یک تجزیه و تحلیل مناسب آماری اطلاعات حاصل از آزمایش جهت رد یا قبول فرضیه اولیه، آغاز می‌شود.

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک

تلفن: ۸۷۷۷۵۶۱

Email: SAM@Mirmalek.net

* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، واحد تهران

** دکتر لیلا پروورش، دکتر شقایق تهرانی، دکتر پوریا حسینی، دکتر پاتنه آرضائیان، دکتر مریم سعیدیان،

دکتر مروا طهماسبی‌راد، دکتر علی غلامرضانژاد، دکتر مهدی کلانتری، دکتر الهام کنی، دکتر امیر تیمور مرعشی،

دکتر امید میرمطلبی، دکتر علی ناظمیان

تاریخ وصول: ۱۳۹۳/۰۷/۰۱

شناخت مسائل بالینی

کلیه آزمایش‌ها باید با شناسایی دقیق یک دستاورد یا مشکل بالینی آغاز گردند، که از لحاظ علمی یا بالینی به قدر کافی شاخص باشد، تا جایی که متضمن علاقه و توجه دیگر جراحان و دانشمندان بوده و درک ما را از روند بیماری و مشکل بیمار ارتقاء دهد. دستاورد مورد نظر بالینی، باید به نحوی با یک مداخله جراحی مرتبط باشد. وقوع اختلال در عملکرد بطنی یا سندرم برون‌ده پایین قلبی به دنبال جراحی پیوند عروق کرونر را می‌توان به عنوان نمونه‌ای از یک مسئله بالینی بیان نمود. شیوع این سندرم برون‌ده پایین قلبی می‌تواند با نحوه عملکرد میوکارد قبل از عمل جراحی مرتبط باشد. برای پژوهش در مورد تکنیک‌های جایگزین جراحی با هدف کاهش میزان ناتوانی همچون سندرم برون‌ده پایین قلبی، دستاورد بالینی باید دقت و به شکلی نظام‌مند تعریف شود. برای مثال، اگر همه بیماران با فشار خون سیستولی کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه، به عنوان بیماری مبتلا به سندرم برون‌ده پایین قلبی طبقه‌بندی شوند. احتمال آن وجود دارد که کسی سهواً بیماران با برون‌ده بالای قلبی را که دارای مقاومت پایین عروق سیستمیک می‌باشند در این گروه قرار دهد. تعریف دقیق‌تر سندرم برون‌ده پایین قلبی مانند آن چه که توسط محققان قلب وارم (Warm Heart Investigation) مورد استفاده قرار گرفته است به بیماران دارای عملکرد ضعیف بطنی مانند کسانی که برای حفظ ضرب قلبی بالاتر از $2/1 \text{ lin/min/m}^2$ نیازمند استفاده از داروهای اینوتروپیک با پمپ بالون داخل آئورتی می‌باشند، اختصاص یافته است. تکنیک‌های جایگزین حفظ میوکارد، ممکن است نتایج را در گروه دوم بهبود بخشند، اما انتظار نمی‌رود که بتوانند نتایج را در گروه اول تغییر دهند.

علاوه بر نقاط پایانی که به خوبی تخصیص یافته‌اند، محقق باید اطمینان حاصل کند که انتخابی دقیق و به شکلی قابل اطمینان از طریق منابع موجود سنجیده شده‌اند. سرانجام پیش از مبادرت به یک مطالعه بالینی باید محاسبات مربوط به تعیین حجم نمونه یا توان مطالعه برای تعیین این که آیا کسی قادر است تفاوت‌های شاخص را در صورت وجود شناسایی کند یا خیر؟ انجام گیرند.

ارزیابی ساز و کارها

تدوین فرضیه

زمانی که یک مسئله بالینی برای بررسی و تحقیق و انتخاب شد، فرضیه‌ای باید جهت توضیح چگونگی ارتباط بین رویدادهای حین عمل جراحی و دستاورد پس از جراحی، تدوین شود. برای مثال، توزیع ناکافی فلج قلبی در طی مرحله قطع و وصل ممکن است موجب نقص عملکرد بطنی پس از عمل جراحی شده و در نهایت موجب ایجاد سندرم برون‌ده پایین قلبی شود. فرضیه‌ها می‌توانند براساس نوشته‌های پیشین آزمایشگاهی و بالینی، اصول شناخته شده فیزیولوژیک و زیست‌شناختی، یا ارتباطات مشاهده شده تجربی بین ساز و کار فرضیه مدارانه و دستاوردهای بالینی استوار شود.

مطالعات توصیفی می‌توانند جهت مستندسازی روابط علت - معلولی پایه‌ریزی شوند. برای مثال، القای فلج قلبی به صورت کاهش یا بنده از طریق سینوس کرونری ممکن است در مقایسه با القای فلج قلبی به صورت افزون شونده از طریق ریشه آئورت، بیشتر موجب ایجاد سندرم برون‌ده پایین قلبی گردد. هنگامی که یک فرضیه پیش از این مورد آزمایش قرار گرفته یا در نوشته‌های علمی سندیت یافته باشد، مطالعات توصیفی می‌توانند برای تسریع ساز و کار آسیب با استفاده از شناسایی روندهای بالینی، بیوشیمیایی یا پاتولوژیک در طی عمل جراحی، بکار گرفته شوند. به عنوان مثال سندیت بخشیدن به نحوه توزیع فلج قلبی، جریان، حجم و دمای خون، ممکن است به فرد امکان تدوین ساز و کاری بالقوه برای نتایج ضعیف مرتبط با القای فلج قلبی کاهش یا بنده را بدهد.

متأسفانه، تلاش‌هایی که برای اثبات روابط علت - معلولی در مطالعات توصیفی می‌شود، مستعد اشتباهند. دستاوردهای بالینی غالباً بر پایه متغیرهایی با عوامل چندگانه‌ای استوارند که به ندرت در یک مطالعه توصیفی کنترل می‌شوند. به عنوان مثال بیمارانی که فلج قلبی کاهش یا بنده دریافت می‌کنند ممکن است بیش از دیگر بیماران تحت جراحی مجدد قرار گرفته، بیشتر دچار ضعف عملکرد بطن چپ پیش از جراحی می‌شوند و همچنین ممکن است جمعیت بیماران سالخورده‌تری از آنان که فلج قلبی فزون شونده دریافت کرده‌اند، باشند. این عوامل می‌توانند منجر به دستاوردهای ضعیف‌تری برای بیماران دریافت‌کننده

فلج قلبی کاهش یابنده شوند اما جهت گیری واقعی القای، فلج قلبی ممکن است تأثیر اندکی در دستاوردهای پس از عمل داشته باشد.

یک پروتکل با توان بیشتر برای تحقیق در مورد رابطه علت - معلولی باید یک کارآزمایی تصادفی آینده نگر را در برداشته باشد. انتخاب تصادفی بیماران با استفاده از پاکت های مهر و موم شده، جدول زمانی کامپیوتری تصادفی شده، یا دیگر روش ها، تأثیرات مغشوش کننده ویژگی های اساسی فرد را از بین برده و تورش تفکیک ناپذیر از یک کارآزمایی گذشته نگر را کاهش می دهد. مقایسه بین القای فلج قلبی افزون شونده و کاهش یابنده به صورت مطالعه ای آینده نگر، شواهد قوی تری از ارتباط علت - معلولی بین طریقه القای فلج قلبی و پیشرفت سندرم برون ده پایین قلبی فراهم می نماید.

پایه ریزی یک پروتکل

پروتکل، خلاصه نویسی ضرورتی است که باید پیش از شروع هر آزمایش بالینی تکمیل شده و برای برقراری ارتباط بین روند اندیشه مرتبط با طرح مورد نظر و نحوه هدایت یک آزمایش طراحی شود. یک پروتکل باید بدین منظور که تعریف روشنی از فرضیه مورد آزمون، اصول منطقی و زیربنایی فرضیه، روش انجام آزمایش و نقاط پایان اولیه و ثانویه مطالعه، شامل روش های ارزیابی این نقاط پایان، بدست دهد. افزون بر این با محاسبه ابعاد نمونه انجام شده و برای متقاعد نمودن خواننده مقاله نسبت به این موضوع که این پروتکل دارای ابعاد نمونه کافی برای شناسایی تفاوت های اختصاص یافته در فرضیه می باشد، ارائه شود.

مقدمه

باید تعریف دقیق یک مشکل بالینی، ویژگی و اهمیت آن برای بیمار، بیان شوند. فرضیه هایی که قرار است مورد آزمون قرار گیرند باید در شروع پروتکل در جهت تشخیص موقعیت توسط خواننده به روشنی تعریف شوند. برای مثال، پیشرفت سندرم برون ده پایین قلبی به دنبال جراحی پیوند عروق کرونر با میزان بالای مرگ و میر در ارتباط است. مداخلات با هدف کاهش بروز سندرم برون ده پایین قلبی یا توضیح سازوکارهای زیر بنای پیشرفت این بیماری به روشنی در کمک به کاهش مرگ و میر و ناتوانی مرتبط با جراحی پیوند عروق کرونر، به وضوح دارای اهمیتند. یک فرضیه بالقوه این است که القای فلج قلبی با ماده ولرم (29°C) می تواند بروز سندرم برون ده پایین قلبی را در مقایسه با القای فلج قلبی با ماده سرد (10°C) کاهش دهد. بر این اساس می توان یک کارآزمایی آینده نگر تصادفی برای مقایسه فلج قلبی ولرم و سرد در جهت جستجوی تفاوت های موجود در بروز سندرم برون ده پایین قلبی در پی دو مداخله فوق طراحی نمود. نقاط پایان ثانویه در این مطالعه ممکن است شامل وقوع انفارکتوس میوکارد در حین عمل جراحی، سکتته های مغزی پس از عمل جراحی و مرگ و میر ناشی از عمل جراحی باشد.

دلایل منطقی

در بخش منطقی یک پروتکل، باید مزیت علمی یک مداخله خاص مورد بحث قرار گیرد. بازنگری کامل و اولیه نوشته ها و مقالات جهت حمایت از محققین به وسیله فرضیه و مقایسه این فرضیه با سایر فرضیات ضروری است. به عنوان مثال مقالات متعددی در زمینه مقایسه روش های مختلف القای فلج قلبی، وجود دارند. مقایسه میزان وقوع سندرم برون ده پایین قلبی که در این گزارشات منتشر شده، با میزان مورد انتظار آن در مطالعه ارائه شده دارای اهمیت می باشد. همچنین باید ارزش تأثیرات مثبت راهبردهای مختلف در زمانی که اثرات یک مداخله جدید به شکل فرضیه درمی آیند یا در زمان محاسبه ابعاد نمونه، مورد توجه قرار گیرند.

مقالات نگاشته شده در زمینه علوم پایه باید برای کشف و شناسایی ساز و کارهای بالقوه ای که ممکن است در تأثیرات مثبت مداخله ای خاص نقش داشته باشند، مورد بازنگری قرار گیرند. به عنوان مثال، ممکن است کسی با توجه به تأخیر در بهبود وضعیت متابولیسمی و عملکردی میوکارد به دنبال القای فلج قلبی در درمان پایین، از فلج قلبی در دمای ملایم حمایت نماید. القای فلج قلبی در دمای ملایم ممکن است موجب بهبود متابولیسم میوکارد پس از عمل و عملکرد بطنی یا حفظ فسفات های

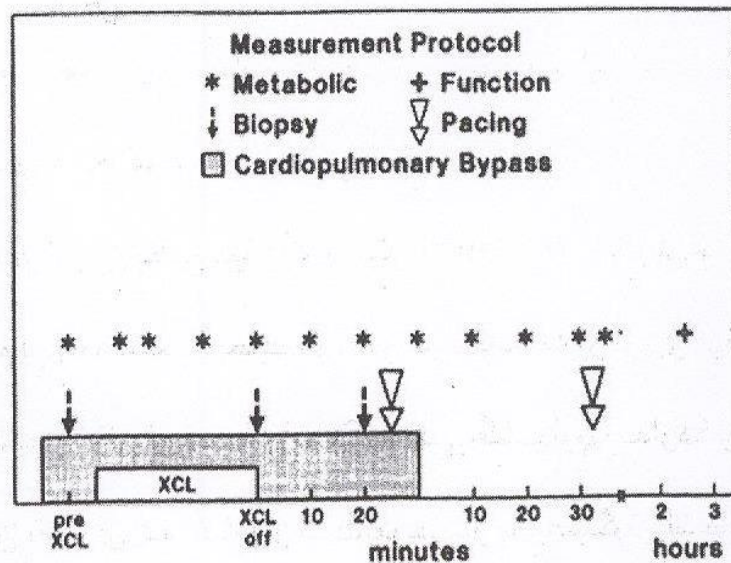
دارای سطح بالای انرژی، گردد. بازنگری مقالات ممکن است نقاط پایان جایگزین را علاوه بر نقاط پایانی که از ابتدا در نظر گرفته شده است، ارائه نماید. به عنوان مثال ممکن است فردی با استفاده از این فرضیه که میزان وقوع سندرم برون‌ده پایین قلبی پس از عمل جراحی، در صورت فلج قلبی با دمای ملایم کاهش می‌یابد، به تشریح تأثیر مثبت فسفات‌های پراثرژی از قبیل آدنوزین تری‌فسفات (ATP) بپردازد. یک نقطه پایان ثانویه می‌تواند شامل سنجش مستقیم ذخیره ATP میوکارد باشد.

روش‌ها

اطلاعات با ذکر جزئیات در مورد انتخاب بیماران، معیارهای حذف و شمول، همراه با روش انتخاب تصادفی (در صورت استفاده) و رضایت آگاهانه باید ارائه شوند. شرح دقیق جزئیات به نحوه هدایت جراحی با برجسته کردن هرگونه انحراف از روش درمانی متداول مانند کسب با سنجش داده‌های اضافی، تکنیک‌های جدید یا تعدیل یافته جراحی، استفاده از انواع کاترها، حذف نمونه‌های خونی و نمونه‌برداری از بافت‌های بیمار می‌باشد، باید ارائه شود. اعتبار تکنیک‌های جمع‌آوری اطلاعات نیز ممکن است مورد اشاره قرار گرفته و باید در این بخش از پروتکل ارائه شود. خطرها و مزایای مطالعه پیشنهادی باید به وضوح تعریف شوند.

ما در فاصله بین سال‌های ۱۹۷۹ و ۱۹۹۵، مطالعات در حین عمل جراحی بر روی بیش از ۱۰۰۰ بیمار را انجام دادیم. تمرکز اولیه در تحقیق بالینی ما، بهبود مراقبت از میوکارد طی عمل جراحی قلب می‌باشد. ما در مطالعات خود از نقاط پایان بالینی، عملکردی و متابولیک استفاده می‌کنیم. این سنجش‌ها معمولاً شامل گذاشتن کاتتر در سینوس کرونری، ریشه آئورت و بطن چپ می‌شود. تصویر ۱ نموداری تصویری است که پروتکل سنجش ما را در حین جراحی نشان می‌دهد.

برای نمونه‌گیری از خون ورید کرونری، لوله‌های تغذیه کودکان در سینوس کرونری قرار داده می‌شوند. یک مسیر عروقی نیز جهت نمونه‌گیری از خون با ریشه آئورت مرتبط می‌شود. با استفاده از این شیوه، ما قادر به سنجش میزان لاکتات، گلوکز اکسیژن و PH در هر دو نمونه خون بدست آمده از ورید و شریان کرونری هستیم. سنجش‌های جریان خون سینوس کرونری با استفاده از پروب مقاوم به حرارت، که در مسیر جریان خون قرار گرفته، امکان محاسبه میزان اکسیژن میوکارد، مصرف گلوکز و لاکتات و تولید اسید را فراهم می‌نماید ما دریافتیم که این سنجش‌های حساس متابولیسم میوکارد با دستاوردهای از قبیل پیشرفت سندرم برون‌ده پایین قلبی مرتبط می‌باشند.



تصویر ۱- نمودار نشان‌دهنده پروتکل اندازه‌گیری حین عمل

علاوه بر بررسی متابولیسم سلول، بیوپسی‌هایی نیز از ضخامت دیواره بطن چپ را برداشتیم تا میزان فسفات دارای انرژی بالای میوکارد (ATP)، کراتین تین فسفات، لاکتات میوکارد و سطح گلیکوژن را نیز بسنجیم. بیوپسی‌ها در آغاز جراحی بای‌پس قلبی - ریوی، بلافاصله پس از ارائه قطع و وصل و ۳۰ دقیقه پس از برقراری مجدد جریان خون میوکارد، برداشته شدند. بیوپسی‌هایی هم از میوکارد برای سنجش محل توزیع و قرارگیری گلبول‌های سفید نشاندار با ایندیوم و پلاکت‌های نشان‌دار با تکنسیوم نیز انجام شدند. تصویر ۱ پروتکل بالینی را که جهت بررسی عملکرد و متابولیسم میوکارد در حین جراحی بکار برده‌ایم، نشان می‌دهد. اخیراً از اکوکاردیوگرافی میوکارد همراه با کنتراست جهت بررسی توزیع فلج قلبی در بطن راست و چپ را در زمان القا فلج قلبی کاهش یابنده در مقابل روش استاندارد انجام این امر به صورت افزون شونده بسنجیم. همه نمونه‌های پیشنهاد شده خون در این پروتکل باید از نظر تعداد محاسبه شده و تخمین زده شوند. کلید بررسی‌هایی که قرار است بر روی این نمونه‌ها انجام می‌شود باید با دقت توضیح داده شود.

ما از کاتترهای درون بطنی میکرومانومتر Millar برای سنجش فشار بطن راست و چپ استفاده نمودیم. با سنجش حجم درون بطنی، قادر به برقراری ارتباط بین فشار و حجم بطن به منظور سنجش حساس عملکرد قلبی گشته‌ایم. اندازه‌گیری حجم درون بطنی در بیماران بستری شده دشوار است. برخی از پژوهشگران استفاده از Tanalium Marker اپی‌کارد و آندوکارد را جهت برآورد حجم بطنی در همه مراحل سیکل قلبی، گزارش نموده‌اند. استفاده از فلوروسکوپی در سطوح چندگانه، امکان محاسبه حجم انتهای سیستولی و انتهای دیاستولی برای بطن‌های راست و چپ را برای این محققان فراهم نموده است. در تحقیقی که در مؤسسه خود انجام داده‌ایم. از تصویرنگاری هسته‌ای دریچه‌ای (Gated Nuclear Ventriculography) بطن به منظور تخمین حجم درون بطنی استفاده نمودیم.

آمارها و ابعاد نمونه

محققان باید در مورد تجزیه و تحلیل‌های مناسب آماری که پس از گردآوری داده‌ها قرار است بر روی آنها اعمال شوند، به شکلی آینده‌نگر تصمیم بگیرند. محاسبه ابعاد نمونه باید به شکلی رایج برای کلیه نقاط پایانی که قرار است مورد محاسبه قرار گیرند، انجام شود. برآورد نتایجی که قرار است بدست آیند، باید براساس بازنگری متون یا تجارب پیشین انجام شود. ممکن است محققان مایل به انجام محاسبه توان مطالعه در صورت دستیابی به نتایج منفی باشند محاسبه توان مطالعه میزان بزرگی اشتباه نوع دوم β را هنگام پذیرش فرضیه صفر تعیین می‌کند (به عبارت دیگر، احتمال پذیرش کاذب صفر). تکمیل محاسبات مربوط به ابعاد نمونه و توان یک مطالعه پیش از پایه‌ریزی کارآزمایی از قابلیت اجرای آن حمایت خواهد کرد و ممکن است از شروع کارآزمایی با حجم نمونه‌ای غیرکافی جهت شناسایی تفاوت‌های مطرح شده در فرضیه‌ها جلوگیری نماید. به عنوان مثال، برای شناسایی کاهش ۲۰ درصدی در وقوع سندرم برون‌ده پایین قلبی از ۱۰٪ به ۸٪ ممکن است محقق به تعداد ۱۵۷۱ بیمار برای دستیابی به سطح α در حد ۵٪ نیاز داشته باشد. (احتمال رد کاذب فرضیه صفر). اگر محقق تمایل یا توان جمع‌آوری بیماران در نمونه‌ای با ابعاد کافی را نداشته باشد، در این صورت حتی شروع مطالعه نیز غیرعلمی و غیراخلاقی خواهد بود.

امور اجرایی

شرط اولیه انجام هر آزمایشی که با بیماران سر و کار دارد، تصویب پروتکل جراح توسط کمیته تحقیقات انسانی در بیمارستان یا دانشگاه مربوطه می‌باشد. به اغلب این کمیته‌ها طرح تحقیقاتی اولیه و ساختاری، مشابه با آنچه که در فصل‌های پیشین توصیف شده است، درخواست می‌کنند. مؤسسات خارجی اهداءکننده بورس نیز غالباً به تجزیه و تحلیل هزینه‌ها همراه با طرح تحقیقاتی اولیه نیاز دارند.

پایه‌ریزی یک تحقیق در حین عمل جراحی در یک بیمارستان وابسته به دانشگاه، برخی مشکلات اجرایی را ایجاد می‌کند که باید پیش از آغاز جدول زمانی تحقیق به آنها پرداخت. استفاده از بیماران در مطالعات بالینی ممکن است بر طبابت بیماران مراجعه‌کننده و اعتماد پزشکانی که به آن مراجعه می‌شود، تأثیر بگذارند.

تورش‌های شخصی ممکن است بر ثبت نام بیماران در یک کارآزمایی تصادفی تأثیر بگذارد (به عبارت دیگر اگر جراحی تمایل به تخصیص بیمار خود در شاخه خاص از جدول انتخاب بیماران در مطالعه نداشته باشد).

برای تشویق پرستاران اتاق عمل، متخصصین بیهوشی و دستیاران به همکاری و همیاری روش‌های تحقیق باید طوری طراحی شوند که به راحتی به کار گرفته شده و به تدریج در طول زمان روند اصلاح و تعدیل را ببینند. روشن است که معرفی سریع تکنیک‌های جراحی و روش‌های سنجشی که به نحوی چشمگیر زمان عمل جراحی را افزایش می‌دهند، روند همکاری را ارتقاء نمی‌دهند. با این حال، اگر تحقیق در حین عمل جراحی، به تدریج همراه با روش‌های ساده سنجش و سازمان‌دهی کارآمد نمونه‌گیری خون و بافت معرفی گردد، این تکنیک‌ها در نهایت به صورت اعمالی متداول مورد پذیرش کارکنان اتاق عمل قرار خواهد گرفت. پرستاران و کسانی که در امر خون‌رسانی در اتاق عمل نقش دارند باید نسبت به پروتکل تحقیقاتی آگاه شوند تا تجهیزات اضافی از قبیل کاترها، لوله‌ها، بخیه‌های ویژه برای استفاده رایج در اتاق عمل در دسترس قرار گیرند. تغییر یا تعدیل روش‌های القای فلج قلبی مادامی که متخصصان خون‌رسانی اتاق عمل با تعدیل و تغییرات تکنیکی و هدف از این تغییرات آگاه نکرده‌اند، بیهوده خواهد بود. انجام مطالعه تحقیقی بر روی القای فلج قلبی با استفاده از مسیر جریان خون در مؤسسه ما، در فاصله سال‌های ۱۹۸۲ تا ۱۹۸۵، نیازمند معرفی یک سیستم جدید القای فلج قلبی توسط متخصصین خون‌رسانی اتاق عمل بود. این روش جدید القای فلج قلبی همچنین نیازمند تدوین فرمول جدیدی از محلول کریستالوئید القای فلج قلبی برای ترکیب با خون توسط داروخانه بود. اگر این تغییرات به‌طور همزمان با شروع تحقیق در حین عمل جراحی ارائه می‌شوند، همکاری در اجرای آن چندان میسر نمی‌شد.

کلید انجام تحقیق در حین عمل جراحی، شروع مطالعه با روش‌های سنجش غیرپیچیده به دنبال پیاده کردن پروتکل از طریق روش‌های اندازه‌گیری و مداخلات جراحی به آرامی است. هنگامی که یک جریان متداول برقرار شده و مورد پذیرش کارکنان اتاق عمل قرار گرفت. اضافه نمودن قسمت‌هایی به پروتکل یا ایجاد تغییراتی در آن می‌تواند به سادگی انجام پذیرد. میانگین مدت زمانی بین ۳۰ تا ۶۰ دقیقه ممکن است به هر عمل جراحی به همراه یک تحقیق در حین جراحی افزوده شود، در نتیجه لازم است جدول زمانی جراحی تضمین کند که برنامه زمانی روز عمل در روز انجام تحقیق بین ساعات ۳ تا ۴ بعد از ظهر، به پایان می‌رسد. به بیان ساده اعمال جراحی که در مدت زمان کوتاه‌تری انجام می‌شوند، را می‌توان در روز انجام تحقیق زمان‌بندی کرد. توانایی تخصیص روزهای ویژه‌ای به انجام تحقیقات در حین جراحی، امکان زمان‌بندی کارآمدی نسبت به زمان اتاق عمل را پدید آورده و کارکنان اتاق عمل را برای انجام یک مطالعه موردی به شکلی منظم، مهیا می‌سازد.

هزینه‌های فرصت‌طلبانه در انجام تحقیقات در حین جراحی

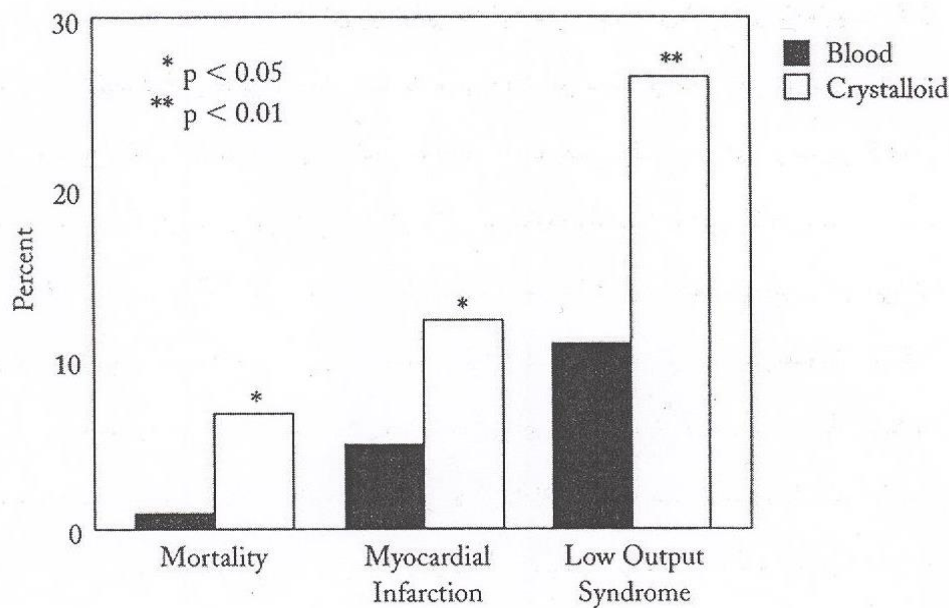
انجام آزمایش در حین عمل جراحی هزینه‌های جراحی اضافه از جمله هزینه استفاده از تجهیزات (مانند کاترها، محلول‌ها، لوله‌ها و سوزن‌ها)، افزایش ساعات کاری پرستاران، افزایش زمان استفاده از اتاق عمل و استفاده از منابع بیوشیمی و پاتولوژی را در بر دارد. متأسفانه، شرایط مالی موجود، بسیاری از مؤسسات را به بازنگری هزینه‌های جراحی واداشته و در این رهگذر خدمات غیرضروری به‌طور مداوم از برنامه حذف می‌شوند. در دانشگاه تورنتو، ما در داشتن رهنمودهای روشن در مورد تحقیقات بالینی و علوم پایه بسیار خوش اقبالیم. زیرا برنامه‌های تحقیقاتی تنها براساس صرفه‌جویی در هزینه‌ها حذف نمی‌شوند.

تحقیق در حین عمل جراحی، بدون همیاری و حمایت بیمارستان و کمک‌های اجرایی دانشگاه مقدور نیست. برای دستیابی به حمایت در برابر افزایش هزینه‌های مربوط به استفاده از اتاق عمل، خدمات و تجهیزات، مدیران دانشگاه یا بیمارستان باید متقاعد شوند که مشکل بالینی وجود دارد و اینکه انجام تحقیق در حین عمل جراحی ممکن است در بهبود نحوه مراقبت از بیمار، دستاوردهای عمل جراحی و صرفه‌جویی در هزینه‌های مشارکت داشته باشد. به‌طور مثال، میانگین مدت بستری شدن در بیمارستان در بیماران مبتلا به سندرم برونده پایین قلبی پیشرفته، ۲/۱۵ روز می‌باشد و این در حالی است که این مدت زمان برای بیمارانی که این سندروم در آنها پیشرفته نیست، ۹/۹ روز می‌باشد. درمان‌هایی که با هدف کاهش بروز این سندروم انجام می‌شوند، باید به روشنی به ارتقاء دستاوردهای جراحی حاصله بیانجامند و افزون بر این از طریق کاهش مدت زمان بستری بودن در بیمارستان به منفعت اقتصادی نیز منجر شوند.

کارآیی طبابت بالینی به نحوی آشکار تحت تأثیر مدت زمان اضافی عمل جراحی که برای انجام مطالعه در حین جراحی مورد نیاز است، قرار می‌گیرد. در مراکزی که اتاق‌های عمل ویژه‌ای برای انجام طراحی شده‌اند، این مسئله مشکل کمتری ایجاد

می‌کند. با این حال، بیشتر مراکز از تجمل طراحی چنین اتاق عمل‌هایی برخوردار نیستند و محققان زیربار منت مسئولین اتاق عمل قرار دارند. یکبار دیگر، تأکید می‌شود که توانایی پروتکل تحقیق همراه تأثیر مثبت بر بهبود دستاورد جراحی و مراقبت از بیماران، قادر خواهد بود که افزایش استفاده از منابع در جهت اجرای تحقیق را توجیه نماید. برخی از مجریان طرح ممکن است درخواست سرمایه‌گذاری خارجی برای پرداخت هزینه‌های اضافی مربوط به اینگونه مطالعات بکنند. روشن است که اینگونه تصمیمات تا اندازه‌ای به پیچیدگی مطالعه پیشنهادی و توانایی‌های بالقوه مالی وابستگی دارند.

استفاده از القای فلج قلبی از طریق خون در مؤسسه ما موجب کاهش میزان مرگ و میر و ناتوانی مرتبط با جراحی پیوند عروق کرونر شده است. این کاهش مرگ و میر و ناتوانی تأثیری قطعی در هزینه‌های انجام عمل جراحی قلب در مؤسسه ما داشته است. کاهش بیشتر در میزان مرگ و میر و ناتوانی موجب صرفه‌جویی اقتصادی بیشتر می‌شود این امر ما را بر آن داشته تا به مطالعات بالینی خود بر روی راهکارهای جایگزین حفاظت از ماهیچه قلب، ادامه دهیم.



تصویر ۲- فلج قلبی با خون یا کریستالوئید در جراحی عروق کرونر اورژانس. روش استفاده از خون با کاهش مرگ و میر پیش از عمل، انفارکتوس قلبی حین عمل و سندرم کاهش برون‌ده قلبی پس از عمل، همراه است

مسائل اخلاقی و انجام آزمایش در حین عمل جراحی

خطر در برابر منفعت

انجام آزمایش‌های در حین عمل جراحی باید بر اساس این فلسفه استوار باشد که هیچگونه عوارضی برای بیماران از جانب مجریان آزمایش قابل تحمل نخواهد بود. با طراحی راهبردی آزمایش، کنترل دقیق و پایبندی به پروتکل تحقیقاتی می‌توان از بروز عوارض جلوگیری نمود. خطرهای اضافی که در نتیجه یک مطالعه بالینی بیمار تحمیل می‌شود، باید در برابر مزایای بالقوه آن برای بیمار سنجیده شود، ما سعی نموده‌ایم تا با انتخاب درست بیماران انجام مطالعات بدون عوارض را تضمین کنیم. برای مطالعه تهاجمی بر روی عملکرد و متابولیسم میوکارد، تنها از بیمارانی که با خطر پایین مواجه بوده و به طور انتخابی برای انجام جراحی تعیین شده بودند، استفاده کرده‌ایم. در مطالعاتی که نیاز به استفاده از جمعیت بیمارانی دارای خطر بالا بود، از انجام بررسی‌های تهاجمی اجتناب ورزیده و به جای آن تنها به سنجش دستاوردهای بالینی اکتفا نموده‌ایم. با استفاده از بیماران با خطر پایین، در مطالعات تهاجمی اطمینان حاصل می‌شود که عوارض احتمالی مرتبط با پروتکل تحقیقاتی بهتر توسط بیمار تحمل می‌شود.

مداخلاتی که انجام داده‌ایم باید دست کم قابل مقایسه با مداخله درمانی استاندارد بوده و قبلاً در بررسی‌های آزمایشگاهی بکار رفته باشند. با تلفیق زمان راهبردی نمونه‌گیری با طراحی آزمایش، باید میزان از دست رفتن خون ناشی از نمونه‌گیری در راستای تحقیقاتی به حداقل رسانده شود. بیمارانی که در زمان القای بیهوشی دچار وضعیتی ناپایدار می‌گردند و یا در جریان جراحی دچار مشکلات تکنیکی می‌گردند، بلافاصله از مشارکت در ادامه طرح تحقیقاتی کنار گذاشته می‌شوند. در این بیماران احتمال تحمل مشکلات ناشی از عوارض مرتبط با طرح تحقیقی کمتر می‌باشد که البته میزان غیرمحتمل بودن این امر چندان مهم نیست.

همه بیمارانی که در اینگونه تحقیقات جراحی شرکت داده می‌شوند، توسط جراح مسئول و پزشکان مجری تحقیق، در حین و پس از عمل جراحی، از نزدیک بررسی عوارض احتمالی تحت نظر گرفته می‌شوند. حضور یک پزشک ممکن است شناسایی زودهنگام ناهنجاری‌ها را مقدور ساخته و درمان زودهنگام را نیز میسر می‌سازد. مراقبت از بیمار باید در هر زمانی جایگزین پروتکل‌های آزمایش گردد. آسایش و آرامش بیمار، برقراری تعادل مایعات بدن، کنترل خونریزی، و ایجاد پایداری عوامل همودینامیک همگی باید مقدم بر فعالیت‌های مرتبط با تحقیق، باشند. چنین رویه‌ای به ندرت موجب تخطی از پروتکل خواهد شد، اما از اجرای ضروری هر پروژه تحقیقاتی بالینی می‌باشد.

رضایت آگاهانه

همه بیمارانی که در تحقیق در حین عمل جراحی ثبت نام شده‌اند، باید به جهت مشارکت در تحقیق رضایتی آگاهانه ارائه کنند. چنین رضایتی، نیازمند آن است که بیمار در مورد چگونگی تفاوت‌های بین مشاهده پیشنهادی و روش درمانی استاندارد و نیاز به ترفندهای اضافی تشخیصی و درمانی آموزش داده شوند. کلیه خطرات و منابع بالقوه مرتبط با تحقیق باید به دقت برای بیمار مشارکت‌کننده در مطالعه آینده‌نگری توضیح داده شود.

در بیشتر مطالعات ما بر روی مسائل متابولیک و عملکردی در حین عمل جراحی نیاز به جادادن کاتترهایی در درون قلب داریم که غالباً تا چند ساعت پس از انتقال بیمار به بخش مراقبت‌های ویژه در آنجا باقی میمانند. پیش از انجام عمل جراحی بیمار از خطر خونریزی در زمان خروج کاتترها آگاه می‌گردد (کمتر از ۱:۱۰۰۰ در تجربه ما) کاتترهای داخل بطنی می‌توانند به طور بالقوه موجب انقباض سیستولی اضافی شوند. بیمار مطلع می‌شود که این انقباضات سیستولی ممکن به طور مؤثری با تجویز دارو درمان گردند و در صورت تداوم انقباض سیستولی علی‌رغم درمان دارویی، کاتترها به طور زودهنگام خارج خواهند شد. علی‌رغم استفاده از این کاتترها در بیش از ۱۰۰۰ بیمار تا کنون حتی در مورد یک بیمار به خروج زودهنگام کاتترها برنخورده‌ایم.

بیمارانی که بیوپسی بطنی در آنان انجام می‌شود، از خطر اندک خونریزی ناشی از این عمل آگاه می‌گردند. استفاده از سوزن بیوپسی با سوراخ کوچکتر، خطر خونریزی ناشی از بیوپسی از میوکارد را کاهش داده است. استفاده از بخیه‌هایی مناسب در محل‌های بیوپسی و محل ورود به خط سینوس کرونری نیز وسیله‌ای جلوگیری پس از جراحی است. تکنیک‌هایی که برای پیشگیری از مشکلات ناشی از بیوپسی‌ها و محل‌های ورود و وسایل مختلف در قلب به کار می‌رود، پیش از بکارگیری در مورد انسان در آزمایشگاه‌ها بر روی حیوانات تجربه شده‌اند.

در مطالعاتی که نیاز به تصویربرداری هسته‌ای قلب وجود دارد، ایجاب می‌کند که بیمار از تماس اضافی با اشعه که به عنوان نتیجه مطالعه ایجاد شده است علی‌رغم اینکه این تماس ناچیز است مطلع شود (تقریباً معادل ۱ سال تابش اشعه در اتاق کنترل اشعه).

در نهایت باید تلاش نمود تا بیمار نسبت به مزایای مطالعه مورد نظر و این که یافته‌های حاصل از آن چگونه در آینده وضعیت مراقبت از بیماران را بهبود می‌بخشد، آگاه گردد. علاوه بر آن، بیماران باید اطمینان حاصل نمایند که عدم مشارکت آنان در یک مطالعه، کیفیت مراقبت از آنان را تحت تأثیر پیش دآوری قرار نمی‌دهد و آنان آزادند تا هر لحظه‌ای که مایل باشند از مطالعه کناره‌گیری کنند. اعمال این رویکرد منطقی موجب شد تا در ۹۵٪ از موارد در مطالعات بالینی خود موفق به کسب رضایت از بیماران در انجام مشارکت شویم.

همکاری و مشاوره

تحقیق در زمینه جراحی، به علت ماهیتش نمی‌تواند تنها از طریق تلاش‌های متمرکز یک فرد قابل اجرا باشد. مشاوره و همکاری نزدیک با دیگر همکاران و متخصصان امور بهداشتی در این عرصه الزامی است.

ما در طول ۱۵ سال بیش از ۶۵/۰۰۰ بررسی بر روی سطوح لاکتاک شریانی و سینوس کرونری، اکسیژن و گلوکز در خون انجام داده‌ایم. هزاران بیوپسی میوکارد با استفاده از کروماتوگرافی مایع با کیفیت بالا برای فسفات‌های پرانرژی، کراتینین فسفات، گلیکوژن و سطح لاکتات مورد بررسی قرار گرفته‌اند. چنین سنجش‌هایی بدون همکاری نزدیک با همکاران متخصص در بیوشیمی بالینی مقدور نبود. استفاده ما از تصویربرداری هسته‌ای بطن برای اندازه‌گیری حجم بطن بدون کمک همکاران در بخش کاردیولوژی هسته‌ای مقدور نبود. همچنین، استفاده ما از اکوکاردیوگرافی در حین عمل جراحی، به شدت به تخصص همکاران ما در رشته مزبور وابسته است.

ارتباط مداوم با همکاران برای حصول اطمینان از قابلیت اجرای آزمایش‌ها، منطبق زمان‌بندی، مهیاسازی حمل و نقل و ذخیره نمونه‌های گرفته شده و تفسیر نتایج مطالعات با کنترل کیفیت مناسب ضروری است.

با گذشت زمان، و نوآوری در روش اجرای آزمایش‌ها یا شکل‌گیری آزمایش جدید آزمایش‌های حساس‌تری ظهور یافتند. علاوه بر سنجش‌های استاندارد که بر روی میزان اکسیژن و لاکتات مصرفی در میوکارد و سطوح فسفات پرانرژی میوکارد انجام دادیم، توانستیم رادیکال‌های آزاد اکسیژن را که در اثر ایجاد آسیب‌ها ایجاد می‌شوند با انجام آزمایشاتی بر روی خون و بافت از نظر محصولات پراکسیداسیون چربی و دین‌های (Diene) کوئولوگه تخمین بزنیم. سنجش‌های فسفات پرانرژی با شروع آزمایش بر روی سطوح کلی نوکلئوتیدهای آدنین و محصولات حاصل از دژنراسانس، کنار گذاشته شد. همکاری نزدیک با متخصصان بیوشیمی، کاربرد سریع پیشرفت‌های جدید در این زمینه را در برنامه‌های تحقیقی بالینی تضمین می‌نماید.

همکاری با متخصصان بیهوشی، متخصصان خون‌رسانی، دستیاران و کارکنان اتاق عمل و آی سی یو در هدایت موفقیت‌آمیز تحقیق، حیاتی می‌باشد. همه این افراد باید نسخه‌هایی از پروتکل‌های تحقیقاتی را دریافت نموده و در بحث در مورد مراقبت بیماران و راهکار تحقیق مشارکت داده شوند. متخصصان بیهوشی و پرستاران باید از دلیل و هدف نمونه‌گیری به موقع خون پیش از آنکه افراد شرکت‌کننده در تحقیق مطالب را با بیماران در میان بگذارند، آگاه گردند. همکاری بین همکاران اتاق عمل از آنجاکه بیماران مطالعات آزمایش به سبب استفاده از تجهیزات و روش‌های سنجش مختلف بدون استثناء نیاز به مدت زمان طولانی‌تری برای جراحی دارند، الزامی است.

آموزش جراحان برای انجام آزمایش در حین عمل جراحی

آموزش جراحان برای انجام آزمایش در حین عمل جراحی نیازمند یک مشاور مناسب و اطلاعات زمینه‌های در اپیدمیولوژی بالینی می‌باشد. رزیدنت‌های جراحی باید کارآزمایی‌های بالینی را تحت نظارت یک محقق مجرب جراحی انجام دهند. این آموزش بهترین الگوی عملی را به آنان ارائه داده و جراح جوان را در مواجهه با یک برنامه تحقیقاتی بالینی همسو که به خوبی پایه‌ریزی شده قرار می‌دهد.

گرایش‌های آینده در انجام تحقیق در حین جراحی

همچنانکه فن‌آوری‌های جدید در دسترس دانشمندان علوم پایه و دانشمندان بالینی قرار می‌گیرد، روش‌های تحقیق در حین جراحی به تکامل خود ادامه می‌دهند. بی‌شک دانش مولکولی در انجام طبابت جراحی نقش خواهند داشت. بسیاری از آزمایشگاه‌ها از جمله آزمایشگاه خود ما در حال آزمایش‌هایی در سطح علوم پایه هستند تا احتمال کاردیومیوپلاستی سلولی را بررسی و کشف نمایند. انتقال ژن یا ویروس در حین عمل جراحی می‌تواند مسیر دیگری در راهکارهای درمانی پیشرو نهد. پیوند اعضا از دیگر عرصه‌هایی است که ممکن است به‌طور چشمگیری تحت تأثیر آزمایش‌هایی در حین عمل جراحی قرار گیرد. متأسفانه، به علت وجود مشکلات منطقی در زمان‌بندی مطالعات در بیمارانی که تحت عمل جراحی پیوند قرار می‌گیرند، این مورد تنها مطالعه‌ای است که تکمیل آن ممکن است به سال‌ها زمان نیاز داشته باشد، مگر آنکه فرد هماهنگ‌کننده تحقیقی که بتواند ارتباط نزدیکی با کلیه شرکت‌کنندگان در مطالعه را حفظ نماید، بکار گمارده شود.

شرایط لازم برای انجام آزمایش

انجام آموزش پیشین در طراحی یک کارآزمایی، مسائل آماری و دیگر جنبه‌های اپیدمیولوژی بالینی، هنگامیکه قصد شروع یک برنامه تحقیق بالینی در پیش باشد، امری ارزشمند خواهد بود. طراحی یک کارآزمایی نیاز به توجه دقیق و درک محاسبات مربوط به حجم نمونه و توان مطالعه دارد. جراحی که در حال آموزش است، باید تحت حمایت کامل رئیس بخش، مسئول قسمت و جراحان همکار باشد. مهمتر آنکه، جراحی که تحت آموزش قرار می‌گیرد باید از حمایت کامل، همکاری و راهنمایی مشاور که دارای طیف وسیعی از تجربیات در کارآزمایی‌های بالینی می‌باشد، برخوردار گردد.

تحقیق در حین عمل جراحی سنگ بنای پلی است بر روی حفره موجود روی تحقیقات جراحی که در آزمایشگاه انجام می‌شود و اجرای آن در بالین بیمار و این عملکرد را با خود به همراه خواهد داشت. هزینه‌های اضافی چه به صورت واقعی و چه به شکل تصادفی یعنی در اجرای تحقیق در حین جراحی که به شکلی موفقیت‌آمیز توسط یک گروه مجرب انجام شده باشد، می‌تواند به سادگی از طریق ارتقاء کیفیت مراقبت از بیمار جبران می‌گردد.

توانایی در بررسی کافی تکنیک‌های جدید نیازمند آموزش بنیادی اصول تحقیق در حین جراحی می‌باشد. محققان موفق بالینی اطلاعات زمینه‌های در عرصه علوم پایه خواهند داشت که آنان را قادر می‌سازد تا اتاق عمل ویژه خود را با مهارت و زبردستی به آزمایشگاه‌های بالینی تبدیل کنند.

تفسیر

از دیدگاه نویسندگان این مقاله انجام تحقیق در اتاق‌های عمل، به سبب ضیق وقت، پیچیدگی ناشی از همزمان بودن مداخلات بیهوشی، فشارهای مرتبط با جراحی و پاسخ‌های ایجاد شده در بیمار به واسطه این فشارها در اتاق‌های عمل نیاز به مهارت‌های ویژه‌ای دارند.

در این عرصه نظارت بر ایمنی امری حیاتی است. یک کمیته مستقل نظارت جهت نظارت بر ایمنی و حفظ بی‌طرفی باید به کار گرفته شود. هنگام مقایسه دو روش جراحی یک سوء اتفاق یا دستاورد ضعیف در حین عمل جراحی به سادگی می‌توانند اعضای گروه تحقیقاتی را به نتیجه‌گیری زودهنگام در مورد نازل بودن رویکرد اعمال شده رهنمون کند. کمیته نظارت هنگامی که انبوه شواهد می‌توانند جامعه وسیع‌تر پزشکی را نسبت به این امر متقاعد کند که تفاوت‌های معتبر و ارزشمندی در جریان مطالعه نشان داده شده است، باید مہیبای پایان بخشیدن به مطالعه باشد. نویسندگان موضوعات فوق‌العاده مهم دیگری را مطرح می‌کنند. هنگامی که تحقیقات جاری در اتاق عمل موجب افزایش زمان جراحی می‌شوند، به موازات آن هزینه را نیز افزایش می‌دهند. اتاق عمل یکی از پرهزینه‌ترین فضاها در بیمارستان بوده و این عامل باید در طراحی پروژه تحقیقاتی مورد تأکید قرار گیرند. بیمارستان‌ها برای تقلیل هزینه‌ها تحت فشارهای بی‌شماری قرار دارند. برخی از بیمارستان‌ها با ایمان به این که مزیتی تفکیک‌ناپذیر در پایان مطالعه وجود خواهند داشت و یا اینکه تحقیق بخشی حیاتی از مأموریت آنها را در بر می‌گیرند، ممکن است تمایل داشته باشند هزینه تحقیق را تأمین کنند. در محیط‌های شدیداً رقابتی، انجام سرمایه‌گذاری مناسب جهت جبران زمان صرف شده برای آزمایش توسط بیمارستان، باید بخشی از پروتکل تحقیقاتی باشد.