

lek. Wojciech Francuzik

Czynniki ryzyka powikłań pooperacyjnych w chirurgii przewodu pokarmowego oraz skuteczność zastosowania technologii mobilnych w ich monitorowaniu

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: Prof. dr hab. Tomasz Banasiewicz

Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej



Wydział Lekarski I

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Podziękowania

Składam serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi Prof. Tomaszowi Banasiewiczowi, którego nieoceniona pomoc i doświadczenie pozwoliły mi odkrywać nowe dziedziny medycyny, a dzięki jego otwartości na innowacyjne pomysły — niniejsza praca pozwoliła pogłębić moją pasję do Nauki.

Dziękuję moim Rodzicom, Hannie i Januszowi, którzy umożliwili mi studiowanie medycyny i wierzyli we mnie pomimo mojego kontrowersyjnego priorytetyzowania zadań podczas studiów.

Dziękuję mojej Żonie Annie, za wsparcie w organizacji zadań dnia codziennego, której poświęcenie umożliwiło mi oddanie się tej pracy, pomimo natłoku codziennych zadań zawodowych i rodzinnych.

Dziękuję dr n. ekon. Krzysztofowi Łuczakowi, Piotrowi Piątkowi i Karolowi Makowskiemu oraz mojej siostrze Joannie Francuzik, którzy udowodnili, jako członkowie zespołu Fundacji Medigent, że oddolne inicjatywy mają realną szansę kształtowania nowoczesnej medycyny, jeżeli złożone są z kompetentnych pasjonatów połączonych wspólną wizją.

Dziękuję też zespołowi Modern Factory, który wspomógł projekt technicznie przy wykonaniu aplikacji mobilnej na urządzenia Android oraz iOS. Ich cierpliwość w implementowaniu poprawek wprowadzanych przeze mnie i zespół Fundacji Medigent była nieoceniona.

Dziękuję Fundacji Medigent oraz partnerom strategicznym, którzy wsparli projekt finansowo, wierząc w jego wartość merytoryczną — w tym firmie Takeda Polska Sp. z o.o. oraz Polfarma.

Praca została oparta o dane zebrane w porozumieniu z lekarzami klinicystami, którzy zgodzili się poświęcić swój czas, aby wesprzeć nasz wspólny projekt naukowy swoim doświadczeniem i klinicznymi danymi. Bez nich, bank danych otrzymanych w trakcie prowadzenia tej pracy nie byłby tak kompletny i zróżnicowany. Dziękuję serdecznie wszystkim lekarzom wymienionym poniżej: Jacek Zieliński, Daniel Grudecki, Adam Brzęczek, Barbara Lalik, Monika Wach, Iwona Ciesielska, Dominika Skrzypek, Artur Trzaskoma, Krzysztof Małuszek, Adam Kabza, Miłosz Lewandowski,

Leszek Stefański, Agnieszka Ossowicka, Rafał Całka, Miłosz Sokołowski, Dorota Zielińska, Ewa Piechura, Michał Jankowski, Aleksandra Grams, Robert Wajda, Tomasz Cegielnny, Krystian Waraczewski, Dominik Walczak, Berenika Feliniak, Paweł Gajdek, Wojciech Wilczyński, Jacek Wesołowski, Ryszard Wierzbicki, Damian Kołodziej, Tomasz Kruszyna, Paulina Frymus, Dawid Lisiecki, Robert Kosiński, Jacek Godlewski, Mateusz Jęckowski, Władysław Błudzin, Jakub Suchocki, Paweł Derbich, Bartosz Cybułka, Przemysław Rymkiewicz, Cezary Gwiazdowski, Piotr Sienkiewicz, Marta Leśkiewicz, Adam Majewski, Kamil Czepiel, Bartłomiej Jędrzejczak, Daniel Jajtner, Stanisław Hać, Aleksander Tarasik, Magdalena Górna, Marcin Nowak, Piotr Zaremba, Paweł Bury, Jacek Dziedzic, Dariusz Dybowski, Łukasz Migdalski, Marcin Paczosa, Karolina Świerczyna, Mateusz Biczysko, Hanna Palacz, Jakub Kropieniewicz, Krzysztof Buczkowski, Bartosz Dewicki, Agnieszka Popiel, Sylwia Lisiecka-Żołnierczyk, Maciej Domagała, Zbigniew Krawczuk, Agata Kruszyńska, Maciej Sroczynski, Mirosław Szura, Piotr Richter, Aleksander Chlubek, Łukasz Jarosz, Mariusz Króliczek, Czesław Osuch, Rafał Kowalczyk, Maciej Mierzejewski, Arkadiusz Spychała, Dagmara Żołędowska-Będziechowska, Radosław Pach, Katarzyna Kuśnierz, Jakub Majewski, Aneta Weiner, Andrzej Gryglewski, Marek Szczepkowski, Paweł Czajka, Jacek Kaminski, Piotr Trzeciak, Adam Alzubedi, Wiktor Krawczyk, Dariusz Adamczewski, Piotr Kałużyński, Robert Kozłowski, Krzysztof Szmyt, Łukasz Krokowicz, Jakub Salwa, Marek Zawadzki, Grzegorz Bartoszewicz, Michał Mik, Szymon Głowacki, Przemysław Ciesielski, Adam Derlukiewicz, Tomasz Mickiewicz, Zbigniew Pietrzak, Jakub Janowski, Jarosław Cwaliński, Paweł Baranowski, Krzysztof Czarnecki, Jakub Orleański, Janusz Zając, Zbigniew Ciosek, Marian Marian, Michał Janik, Jacek Paszkowski, Jacek Dudzik, Bartosz Małek, Agata Tarnowska, Justyna Staniak-Pacheco, Barbara Wojnowska, Ahmad Sinjab, Wojciech Wybrański, Dorian Wiśniewski, Kamil Gajecki, Wiesław Folwarczny, Agnieszka Rogulska, Marcin Protas, Konrad Listwan, Michał Janerka, Andrzej Danielewicz, Grzegorz Bednarczyk, Paweł Lesiak, Monika Dębowska, Alicja Przywózka, Dariusz Dymecki, Marcin Kubiak, Katarzyna Goździk, Andrzej Hellmann, Patryk Milczarek, Jolanta Hoffman, Paweł Gołaszewski, Edward Morozowski, Maciej Woźniak, Maciej Borys, Mateusz Jęckowski, Piotr Bryk, Dariusz Orczykowski, Mateusz Szyntor, Maciej Mazur, Kamil Dmowski, Bartłomiej Szafranski, Tomasz Trojanowicz.

Spis treści

Rozdział 1: Wprowadzenie	1
1.1 Powikłania pooperacyjne	1
1.2 Definicja zdarzenia niepożądanego (AE)	1
1.2.1 Zakażenie miejsca operowanego	2
1.2.2 Rozejście się zespolenia	2
1.2.3 Infekcje ogólnoustrojowe	3
1.3 Metody profilaktyki powikłań pooperacyjnych w chirurgii gastroenterologicznej	3
1.4 Badania nad czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych	4
1.5 Monitorowanie powikłań pooperacyjnych	5
1.5.1 Rejestry medyczne	5
1.5.2 Aplikacje mobilne w medycynie	6
1.6 Systemy wspomagania decyzji klinicznych	7
1.7 Wykorzystanie aplikacji medycznych w terapii	9
1.8 Prehabilitacja jako metoda minimalizowania ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych	9
Rozdział 2: Cele pracy	11
Rozdział 3: Metody	13
3.1 Źródła danych	13
3.2 Opis grupy badanej	13
3.3 Opis i wykonanie aplikacji	14
3.3.1 Kalkulacja ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych	15
3.3.2 Dopełnienie należytej staranności	15
3.4 Opis okresu obserwacji	17
3.5 Opis parametrów mierzonych - punkty końcowe	17
3.6 Opis kwestionariusza zastosowanego w aplikacji	17

3.6.1	Czynniki ryzyka	18
3.6.2	Lista procedur chirurgicznych	18
3.6.3	Kategorie zabiegów	19
3.6.4	ASA	19
3.7	Opis metod statystycznych	21
3.8	Przykład wykorzystania modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej	22
3.9	Zasady Otwartej Nauki	23
3.10	Reprodukowalna analiza danych	23
3.11	Dostępność bazy danych	24
3.12	Komisja Bioetyczna	24
3.13	Finansowanie badania i konflikt interesów	24
Rozdział 4:	Wyniki	25
4.1	Demografia grupy badanej	26
4.1.1	Choroby współwystępujące	27
4.2	Rodzaje przeprowadzonych operacji	28
4.3	Powikłania śródoperacyjne	32
4.4	Rodzaje występujących powikłań pooperacyjnych	34
4.5	Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych	35
4.5.1	Czynniki ryzyka zgonu w okresie pooperacyjnym	41
4.5.2	Czynniki ryzyka wystąpienia zakażeń miejsca operowanego	43
4.5.3	Czynniki ryzyka wystąpienia nieszczelności zespolenia	44
4.6	Ryzyko rozwoju powikłań pooperacyjnych obliczone w aplikacji a rzeczywiste ich występowanie	46
4.7	Czynniki zmniejszające ryzyko rozwoju zakażenia	48
Rozdział 5:	Dyskusja	53
5.1	Czynniki ryzyka	54
5.1.1	Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych zależne od stanu klinicznego pacjenta	54
5.1.2	Czynniki ryzyka rozwoju powikłań związane z przeprowadzaną operacją	56
5.1.3	Czynniki ryzyka zgonu w okresie pooperacyjnym	60
5.2	Ocena przydatności aplikacji do monitorowania czynników ryzyka	60
5.3	Czynniki zmniejszające ryzyko powikłań pooperacyjnych	62
5.3.1	Antybiotykoprofilaktyka	62
5.3.2	Leczenie żywieniowe	63

5.3.3	Zastosowanie gąbek kolagenowych	63
5.4	Ograniczenia badania	64
5.4.1	Ograniczenia w kalkulacji analizy ryzyka	64
5.4.2	Doświadczenie operatora	65
5.4.3	Poziom referencji ośrodków raportujących	66
5.4.4	Konstrukcja bazy danych	66
Rozdział 6:	Wnioski	67
	Streszczenie	69
	Abstract	71
	Bibliografia	73

Spis tabel

3.1	Rodzaje przeprowadzonych zabiegów w zależności od operowanego odcinka przewodu pokarmowego.	20
4.1	Zestawienie parametrów demograficznych w grupach badanych z podziałem na płeć.	26
4.2	Zależność między wystąpieniem powikłań pooperacyjnych a BMI pacjentów poddanych operacji z podziałem na płeć.	27
4.3	Lista i częstość wykonania zabiegów chirurgicznych w obrębie przewodu pokarmowego zgłoszonych w ramach aplikacji Medigent Leak na podstawie kodów z listy Current Procedural Terminology (CPT). . .	30
4.4	Podsumowanie liczby zabiegów chirurgicznych zgłoszonych w ramach aplikacji Medigent Leak, z uwzględnieniem lokalizacji anatomicznej i wystąpienia powikłań	31
4.5	Powikłania śródoperacyjne występujące u pacjentów poddanych operacjom przewodu pokarmowego.	33
4.6	Wpływ trzech najczęściej raportowanych powikłań śródoperacyjnych na wystąpienie powikłań pooperacyjnych.	33
4.7	Zestawienie obserwowanych predefiniowanych powikłań pooperacyjnych w aplikacji Medigent Leak.	35
4.8	Rodzaje przeprowadzonych operacji przebiegające z wyłonieniem stomii protekcyjnej oraz częstość jej wykonywania, w zależności od grupy zabiegów.	37
4.9	Zależność wystąpienia powikłań pooperacyjnych od typu rany powstałej w przebiegu przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego	39
4.10	Wynik regresji logistycznej w zależności od wystąpienia jakichkolwiek powikłań w okresie pooperacyjnym.	41
4.11	Wynik regresji logistycznej w zależności od wystąpienia zgonu w okresie pooperacyjnym.	42

4.12	Wystąpienie nieszczelności przewodu pokarmowego w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji.	45
4.13	Środki zapobiegawcze zastosowane podczas operacji jamy brzusznej, z podziałem na występowanie powikłań pooperacyjnych.	49

Spis rycin

3.1	Maszynowo generowany raport oceny ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych na podstawie danych klinicznych wprowadzonych do ankiety przedoperacyjnej w aplikacji Medigent Leak. Na przykładzie użyto fikcyjnych danych.	16
4.1	Diagram ilustrujący konstrukcję finalnej bazy danych. Wpisy z brakującymi danymi zostały wyłączone z badania. Liczba i rodzaj powikłań okołoperacyjnych podane są w najniższym polu. W niektórych przypadkach wystąpiło więcej niż jedno powikłanie.	25
4.2	Graficzna prezentacja grupy badanej z podziałem na płeć. A) Procentowy udział płci w grupach w których wystąpiły powikłania pooperacyjne (AE) i w grupie bez powikłań (non-AE). B) Wiek pacjentów w zależności od wystąpienia powikłań pooperacyjnych z podziałem na płeć. C) Waga pacjentów w zależności od wystąpienia powikłań pooperacyjnych z podziałem na płeć. D) Wzrost pacjentów w zależności od wystąpienia powikłań pooperacyjnych z podziałem na płeć.	26
4.3	Odsetek powikłań pooperacyjnych w przeprowadzonych zabiegach względem lokalizacji anatomicznej. A) Grupowanie wystąpienia powikłań względem płci pacjentów. B) Wystąpienie trzech najczęstszych powikłań pooperacyjnych w zależności od okolicy operowanej. ZMO - zakażenie miejsca operowanego.	28
4.4	Występowanie powikłań pooperacyjnych u pacjentów operowanych w trybie pilnym lub planowym. A) Wystąpienie powikłań w całej kohorcie. B) Wystąpienie powikłań u pacjentów operowanych w trybie pilnym i planowym z podziałem na płeć. C) Klasyfikacja pacjentów wg. skali ASA: 1) bez chorób towarzyszących oraz 2) z chorobami towarzyszącymi. D) Poziom albumin w osoczu krwi pacjentów operowanych w różnych trybach.	29

4.5	Typ zabiegu (otwarty lub laparoskopowy) i jego wpływ na częstość występowania powikłań pooperacyjnych. A) W całej populacji badanej; B) Z podziałem na płeć.	32
4.6	Powikłania w trakcie operacji w zależności od okolicy operowanej. A) Śródoperacyjny spadek ciśnienia tętniczego krwi. B) Krwawienie śródoperacyjne, wymagające przetoczenia co najmniej 2 jednostek masy erythrocytarnej. RR - ciśnienie tętnicze krwi.	34
4.7	Wpływ rzeczywistego czasu operacji na wystąpienie powikłań pooperacyjnych, oraz jego stosunek do przewidywanego czasu potrzebnego na przeprowadzenie zabiegu. A) Histogram prezentujący rozkład różnicy czasu przewidywanego i czasu rzeczywistego zabiegu operacyjnego. B) Wykres punktowy ilustrujący korelację między czasem przewidywanym oraz rzeczywistym przeprowadzonego zabiegu. C) Zależność wystąpienia powikłań pooperacyjnych od rzeczywistego czasu trwania przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego. D) Zależność wystąpienia powikłań pooperacyjnych od przewidywanego czasu trwania zabiegu chirurgicznego.	36
4.8	Utrata krwi podczas zabiegu operacyjnego. A) Histogram wartości utraty krwi w mililitrach. B) Utrata krwi w zależności od wystąpienia powikłań pooperacyjnych. C) Utrata śródoperacyjna krwi w zależności od operowanego odcinka przewodu pokarmowego.	38
4.9	Liczba nocy spędzona na oddziale przed zabiegiem operacyjnym. A) Histogram rozkładu liczby nocy spędzonych na oddziale chirurgicznym. B) Podział względem grupy pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (AE) lub ich nie obserwowano (non-AE).	39
4.10	Niezależny wpływ czynników predysponujących na ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Wykres leśny (forest plot) przedstawiający iloraz szans (OR) wystąpienia powikłań pooperacyjnych w każdym z wyselekcjonowanych z modelu regresji logistycznej czynników ryzyka.	40
4.11	Zgon jako powikłanie pooperacyjne i związane z nim czynniki ryzyka.	41
4.12	Czynniki predysponujące do wystąpienia zakażenia miejsca operowanego. A) Hipoalbuminemia. B) Typ powstałej rany operacyjnej. C) Niedokrwistość przed operacją. D) Choroby nowotworowe w wywiadzie. E) Zabieg przebiegający z wyłonieniem stomii. ZMO - zakażenia miejsca operowanego	43

4.13	Czynniki ryzyka wystąpienia nieszczelności zespolenia układu pokarmowego. A) Wpływ przedoperacyjnej leukopenii na występowanie nieszczelności zespolenia. B) Zależność między przewidywanym czasem operacji a nieszczelnością zespolenia. C) Liczba spędzonych nocy na oddziale przed zabiegiem operacyjnym a wystąpienie nieszczelności zespolenia w ramach układu pokarmowego.	44
4.14	Ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych obliczone według modelu Walravena i Musselmana, w porównaniu do ryzyka rzeczywistego obserwowanego w tym badaniu. A) Punkty ssiRisk Score a rzeczywiste wystąpienie powikłań pooperacyjnych obserwowane w kohorcie badanej. B) Wystąpienie powikłań w badanej kohorcie w zależności do obliczonego na podstawie punktów ssiRisk Score estymowanego ryzyka rozwoju powikłań pooperacyjnych. C) Histogram estymowanego na podstawie modelu statystycznego ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych, wyrażony w procentach.	46
4.15	Protekcyny wpływ terapii żywieniowej w okresie przedoperacyjnym. A) Wystąpienie powikłań pooperacyjnych w zależności od zastosowania terapii żywieniowej z podziałem na pacjentów, którzy utracili 10% masy ciała w okresie przedoperacyjnym i bez utraty masy ciała. B) Powikłania pooperacyjne w zależności od leczenia żywieniowego z podziałem na pacjentów z hipoalbuminemią i normoalbuminemią. Tx - terapia; MC - masa ciała.	48
4.16	Użycie środków zapobiegawczych w operacjach przewodu pokarmowego a występowanie powikłań w okresie pooperacyjnym (AE). A) Frakcja pacjentów z powikłaniami pooperacyjnymi w zależności od zastosowanych środków zapobiegawczych. B) Wartości procentowe ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych obliczone na podstawie ssiRisk Score.	50

Dedykacja

Dedykuję tę pracę moim córkom Hannie i Zuzannie, aby mimo przeciwnościom losu, modom i sugestiom innych - nie dały w sobie uśpić muzyka, poety czy astronoma, którzy je może zamieszkują teraz.

1 Wprowadzenie

Średnia długość życia podwoiła się od XIX wieku, głównie ze względu na osiągnięcia w rolnictwie, lepszą higienę, dostępność szczepień i postępy w medycynie.¹ Prognozy Światowej Organizacji Zdrowia, Organizacji Narodów Zjednoczonych i Komisji Europejskiej wskazują na starzenie się społeczeństwa jako jedno z największych wyzwań ludzkości.² Wraz ze starzejącym się społeczeństwem wzrasta ilość zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych w trakcie życia. Powstaje więc potrzeba, by opracować zasady, które zapewniają starzejącej się populacji zrównoważoną opieką zdrowotną. Chirurgia jest ważnym elementem takiego planu. Wyzwaniem dla społeczności chirurgicznej jest zidentyfikowanie optymalnych rozwiązań w opiece medycznej, które są opłacalne i które zwracają szczególną uwagę na jakość życia starzejących się pacjentów.²

1.1 Powikłania pooperacyjne

Zabiegi chirurgiczne związane są z relatywnie wysokim odsetkiem zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi procedurami medycznymi i mogą dotyczyć nawet do 35% operowanych pacjentów.³

1.2 Definicja zdarzenia niepożądanego (AE)

Zdarzenie niepożądane (AE) jest zdefiniowane jako niezamierzone powikłanie powodujące przedłużoną długość pobytu w szpitalu, niepełnosprawność w momencie wypisu lub śmierć, powstałe w rezultacie prowadzonej opieki zdrowotnej, a nie bezpośrednio przez chorobę podstawową.⁴

1.2.1 Zakażenie miejsca operowanego

Przez pojęcie “zakażenie miejsca operowanego” rozumie się infekcje rozwijające się w ranie, narządzie, lub jamie ciała, które występują po operacji.⁵ W 1992 amerykański instytut *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) zmienił definicję “zakażenia rany operacyjnej” wprowadzoną przez Narodowy System Nadzoru Infekcji Nosokomialnych (*National Nosocomial Infections Surveillance* - NNIS) by lepiej odpowiadała klinicznej charakterystyce tych powikłań, nazywając ją — zakażeniem miejsca operowanego (*Surgical Site Infection* - SSI).⁶ Infekcje okolicy operowanej są rozpoznawane nawet w 20% przypadków wszystkich infekcji związanych z zabiegami medycznymi w Stanach Zjednoczonych.⁷ Badania nadzorujące infekcje okolicy operowanej oceniły odsetek powikłań na poziomie 26-27% przypadków pacjentów poddanych operacjom na jelicie grubym.⁸ Zakażenie miejsca operowanego stanowi najczęściej występujące powikłanie pooperacyjne, wpływające na obniżenie jakości życia pacjenta i zwiększające istotnie wydatki na opiekę medyczną.⁶

1.2.2 Rozejście się zespolenia

Jednym z najistotniejszych powikłań w zabiegach chirurgii kolorektalnej jest rozejście się zespolenia jelitowego po częściowej (lub całkowitej) resekcji, z którym wiąże się wysoka śmiertelność.⁹ Jako przyczynę rozejścia się zespolenia jelitowego uważa się złożenie dwóch niezależnych czynników: złej dostępności anatomicznej podczas operacji oraz suboptymalne zaopatrzenie w krew tkanek operowanych.¹⁰ Szczególnie zespolenia niskie (około 6 – 7 cm od linii zębatej) narażone są na wysoki odsetek rozejścia.¹¹

Aby zmniejszyć ryzyko rozejścia się zespolenia w operacjach nowotworów jelita grubego, chirurg może podjąć decyzję o wytworzeniu kolostomii. Uważa się, że wytworzenie stomii nie zapobiega przed nieszczelnością zespolenia, lecz eliminuje jego konsekwencje.¹⁰ Takie rozwiązanie wiąże się jednak ze znacznym pogorszeniem jakości życia pacjentów i zwiększonymi kosztami opieki. Niemniej jednak, śródoperacyjna ocena jakości zespolenia nie jest prosta i trudno na jej podstawie przewidzieć efekt terapeutyczny w kilku pierwszych dobach pooperacyjnych.¹² W przyszłości, technologie wspomagające decyzje kliniczne (np. na podstawie obrazowania struktury ukrwienia zespolenia przy pomocy światła bliskiego podczerwieni) pozwolą lepiej oszacować jakość zespolenia śródoperacyjnie co wpłynie na dokładniejsze określenie ryzyka powikłań pooperacyjnych w tej grupie zabiegów.¹³

1.2.3 Infekcje ogólnoustrojowe

Infekcje związane z zabiegami chirurgicznymi stanowią duży problem kliniczny który wpływa na jakość i koszty opieki medycznej. Dane amerykańskiego rejestru przypadków chirurgicznych wykazały wystąpienie posocznicy (w tym również szoku septycznego) u 4,2% operowanych pacjentów.¹⁴ Duże badanie przeprowadzone na rejestrze pacjentów nowotworowych stanu Nowy Jork, określiło iż wśród 24.230 pacjentów, u których wykonano resekcję jelita grubego z powodów nowotworowych, 4% rozwinęło posocznicę.¹⁵ Roczne koszty leczenia tego powikłania w Stanach Zjednoczonych szacuje się na 17 miliardów dolarów.¹⁶ To jedno z najcięższych powikłań pooperacyjnych stanowi istotne zagrożenie życia pacjentów, z czego szczególnie narażeni są pacjenci poddani operacjom gastroenterologicznym.¹⁷

1.3 Metody profilaktyki powikłań pooperacyjnych w chirurgii gastroenterologicznej

Obok czynników zwiększających ryzyko rozwoju powikłań pooperacyjnych duży nacisk kładzie się również na metody profilaktyki, redukujące prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka. Poza ogólnymi zasadami optymalnej rekonwalescencji po zabiegach chirurgicznych podsumowanymi w protokole ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*),¹⁸ niżej opisane metody stanowią uznaną profilaktykę wystąpienia rozejścia się zespolenia jelitowego.

Wytworzenie stomii protekcyjnej jest często stosowanym zabiegiem aby odbarczyć świeżo wykonane zespolenie jelitowe.¹⁹ Metaanaliza danych oparta o ponad 500 przypadków z 11 badań klinicznych pozwoliła potwierdzić protekcyjny wpływ stomii w zabiegach niższej resekcji przedniej, pozwalający obniżyć częstość występowania nieszczelności zespolenia jak również liczbę reoperacji.²⁰

Alternatywnie w prewencji przecieku zespolenia stosuje się gąbki kolagenowe pokryte fibrynogenem i trombiną. Takie leki umożliwiają szybkie osiągnięcie hemostazy oraz uszczelnienie ran narządów.²¹ Efektywność stosowania hemostatycznych gąbek kolagenowych została potwierdzona klinicznie²² i w badaniach podstawowych modeli perforacji jelit²³ jako środek uszczelniający.

Zmniejszenie ciśnienia w obrębie przewodu pokarmowego poprzez zastosowanie sondy żołądkowej lub doodbytniczego drenu odbarczającego, wywiera profilaktyczne działanie na świeże zespolenie poprzez zmniejszenia napięcia tkankowego, wspomagają-

jąc gojenie zespoleń. Duża metaanaliza randomizowanych badań klinicznych udowodniła, iż stosowanie drenu doodbytniczego znacząco zmniejszało częstość wystąpienia nieszczelności zespoleń jak i reoperacji.²⁴ Dalszymi procedurami mogącymi zmniejszać ryzyko wystąpienia nieszczelności zespoleń są: 1) prawidłowe odżywienie chorego przed operacją; 2) zastosowanie klejów tkankowych; 3) wprowadzenie stentów szynujących zespoleń.²⁵

1.4 Badania nad czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych

Określenie modyfikowalnych czynników, które mogą wpływać na ryzyko rozwoju powikłań okołoperacyjnych u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym stanowi ważny problem w leczeniu zamkniętym, gdyż ich wystąpienie wiąże się zwykle z wyższym ryzykiem zgonu w okresie pooperacyjnym,²⁶ przedłużonym pobytem na oddziale chirurgicznym²⁶ oraz, co za tym idzie, wyższymi kosztami terapii.²⁷ Dzięki badaniom nad czynnikami zwiększającymi ryzyko powikłań, mogą one zostać zidentyfikowane, zmodyfikowane, lub wyeliminowane.

Historycznie, jednym z pierwszych badań nad czynnikami predysponującymi do wystąpienia powikłań pooperacyjnych były obserwacje Semmelweissa.²⁸ Zaobserwował on, iż śmiertelność gorączki położnych była zdecydowanie większa w klinice, w której porody odbierali lekarze i studenci medycyny niż w tej gdzie pracowały położne. Ta obserwacja w końcu doprowadziła go do poprawnej identyfikacji mycia rąk jako czynnika protekcyjnego, zmniejszającego śmiertelność, chociaż mechanizm stojący za tym faktem nie był wówczas poznany.²⁹

Aktualnie badania nad czynnikami ryzyka prowadzi się na obszernych rejestrach klinicznych z wykorzystaniem zaawansowanych metod statystycznych i nauczania maszynowego. Badania czynników ryzyka w zabiegach chirurgicznych prowadzone na dużej grupie chorych, u których przeprowadzono elektywną resekcję kolorektalną, wykazały istotny wpływ przebytej transfuzji krwi, wytworzenia stomii, typu operacji, wykorzystania drenażu rany, płci pacjenta i doświadczenia operatora (definiowane jako wykonanie przynajmniej 30 operacji danego typu)³⁰ na ryzyko ich wystąpienia.³¹ Wyniki wieloczynnikowej regresji przeprowadzonej przez badaczy z Tokio sugerowały, że typ przeprowadzonej operacji (laparoskopowy lub otwarty), czas trwania operacji, BMI powyżej 25 oraz wiek powyżej 70 lat były przydatne w szacowaniu ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych.³² Elektywne resekcje jelita grubego i prost-

nicy różniły się częstością wystąpienia zakażenia miejsca operowanego jak i również czynnikami predysponującymi.³³

Starania nad zmniejszeniem rozwoju zdarzeń niepożądanych w chirurgii, spowodowały powstanie amerykańskiego Projektu Poprawy Opieki Chirurgicznej (*Surgical Care Improvement Project, SCIP*).³⁴ Choć istnieją doniesienia o skuteczności redukcji ryzyka rozwoju zakażenia miejsca operowanego przez standaryzowane procedury okołozabiegowe,³⁵ niemniej jednak, kliniczne dane wykazały że wzrost zgodności przeprowadzanych procedur leczniczych z zaleceniami projektu SCIP nie przekładał się na znaczną redukcję zakażeń miejsca operowanego u pacjentów poddawanych resekcji jelita grubego.³⁶ Te obserwacje wskazują, że niezbędne są dalsze badania nad czynnikami zwiększającymi ryzyko rozwoju zakażeń miejsca operowanego w chirurgii brzucha, celem określenia czynników modyfikowalnych.

1.5 Monitorowanie powikłań pooperacyjnych

Wykazano, że nadzór nad zakażeniami miejsca operowanego oparty o dane kliniczne dostarczane ankietowo przez lekarzy chirurgów jest ważnym elementem strategii ograniczenia niepożądanych zdarzeń pooperacyjnych.³⁷ Udany program nadzoru infekcji miejsca operowanego powinien obejmować znormalizowane definicje infekcji, skuteczne metody monitorowania i stratyfikację wskaźników infekcji okołoperacyjnych zgodnie ze znanymi czynnikami ryzyka rozwoju zakażeń miejsca operowanego.³⁸

1.5.1 Rejestry medyczne

Ponad 234 miliony operacji chirurgicznych jest wykonywanych corocznie na całym świecie.³⁹ Aby umożliwić postęp, oraz poprawić jakość opieki chirurgicznej, podnosi się wagę rejestrów klinicznych.⁴⁰ Uważa się, że informacje zwrotne pozwalające ocenić jakość zabiegu na podstawie punktów końcowych (*outcomes*) stanowią nieocenioną wartość edukacyjną dla operatorów. Nie tylko umożliwiają one porównanie własnych wyników operacji do tych otrzymanych przez innych kolegów, ale mogą służyć do przeprowadzenia badań nad czynnikami potencjalnie zwiększającymi ryzyko wystąpienia powikłań.⁴¹

Standardem w badaniach wpływu czynników ryzyka w medycynie jest stosowanie testów regresji (liniowej lub logistycznej w zależności od rodzaju zmiennej zależnej). Głównym ograniczeniem tej metody jest zbyt mała ilość obserwacji względem

ilości monitorowanych zmiennych. Dzięki danym z dużych rejestrów narodowych oraz standaryzacji kwestionariuszy, te bariery mogą zostać pokonane. W Stanach Zjednoczonych,⁴² Wielkiej Brytanii⁴³ oraz Australii⁴⁴ funkcjonuje dotąd z powodzeniem wiele rejestrów medycznych a dane w nich wspólnie zebrane umożliwiają przeprowadzenie dużych meta-analiz,⁴⁵ przez co przyczyniają się do istotnej poprawy opieki medycznej. Jednym z największych dotychczas rejestrów, zbierających dane dotyczące przebiegu operacji oraz chorób okołoperacyjnych w okresie 30 dni po operacji jest rejestr powstały przy amerykańskim programie *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP).⁴⁶

1.5.2 Aplikacje mobilne w medycynie

Coraz częściej podnosi się wagę spersonalizowanej terapii, jako metody poprawiającej efekt terapeutyczny poprzez indywidualne podejście do chorego, uwzględniając obecne u niego czynniki ryzyka. Chociaż takie postępowanie terapeutyczne ma szansę w przyszłości być standardem opieki medycznej, jest ono związane z dużym obciążeniem czasowym dla lekarza a co za tym idzie - z dużymi kosztami terapii dla placówki. Aby zminimalizować koszty, a jednocześnie utrzymać najwyższy standard opieki medycznej, zaczęto do codziennej praktyki lekarskiej wprowadzać udogodnienia w formie elektronicznych systemów wspomagania decyzji, przewidzianych bezpośrednio dla lekarzy, do wykorzystania w klinicznym miejscu pracy. Wprowadzenie standaryzowanych kwestionariuszy, zaopatrzonych w logikę warunkową, może skrócić czas rozbudowanych wywiadów lekarskich, umożliwiając zebranie wszystkich danych niezbędnych do zaplanowania indywidualnej terapii, na podstawie medycyny algorytmów. Zastosowanie systemów wspomagania decyzji w chirurgii kolorektalnej nie było do tej pory popularne. Główną przyczyną braku powodzenia na tym polu jest brak narzędzi, które optymalnie zapewniłyby duży zysk kliniczny dla pacjenta z jednoczesną prostotą zastosowania ich w codziennej praktyce lekarskiej.

Aktualna publikacja na temat Niemieckiego Rejestru Reumatologicznego (HADAR), wykazała użyteczność aplikacji mobilnych w zbieraniu danych klinicznych.⁴⁷ Odnotowuje się rosnącą liczbę aplikacji mobilnych służących do monitorowania stanu klinicznego pacjentów.⁴⁸ W szczególności podkreśla się przydatność aplikacji mobilnych do raportowania subiektywnych danych klinicznych (np. ból, jakość życia) przez osoby przewlekle chore. Aplikacje do monitorowania ran pooperacyjnych także zostały ocenione jako przydatne przez pacjentów.⁴⁹

Nie mniej istotne stają się aplikacje mobilne we wspomaganiu decyzji klinicznych

lekarzy. Raport dla biuletynu amerykańskiego kolegium chirurgów (*American College of Surgeons*) donosi, że stosowanie dobrze zaprojektowanych aplikacji (w tym kalkulatorów ryzyka) może podnieść adherencję do wytycznych leczniczych.⁵⁰ Niemniej jednak takie aplikacje często nie są certyfikowanymi produktami medycznymi a przepisy regulujące ich użycie w opiece medycznej wymagają zapewnienia ich wysokiej jakości (technicznej oraz merytorycznej). To często stanowi ograniczenie dla producentów aplikacji medycznych. Skomplikowany proces certyfikacji aplikacji jako produktów medycznych klasy IIa wiąże się z kosztami rzędu 30.000 – 50.000 euro i dla podmiotów niecierpiących z nich bezpośrednich zysków często jest nieopłacalny.

1.6 Systemy wspomaganie decyzji klinicznych

Przy podejmowaniu decyzji klinicznych, jak w każdej innej dziedzinie gdzie wymagana jest ludzka ekspertyza, może dojść do popełnienia błędu. Jednak decyzje, mające bezpośredni wpływ na życie człowieka stanowią szczególnie istotną domenę, w której należy za wszelką cenę dążyć do minimalizacji tegoż ryzyka. Szczególnie, kiedy decyzje te muszą zostać podejmowane w ułamku sekundy, bo życie pacjenta jest bezpośrednio zagrożone. Dlatego aktualnie poszukuje się metod wsparcia podejmowania decyzji klinicznych w chirurgii stanów nagłych.⁵¹

Sztuczna inteligencja (AI) jest terminem, który oznacza stosowanie algorytmów matematycznych, umożliwiających naśladowanie rozumowania i wykonywania funkcji poznawczych, przez komputery (np. rozwiązywanie problemów, rozpoznawanie obiektów lub słów i podejmowanie decyzji).⁵² Lata badań zaowocowały wykorzystaniem AI w zadaniach życia codziennego z popularnymi praktycznymi zastosowaniami, takimi jak autonomiczne samochody i oprogramowanie do rozpoznawania mowy.

Systemy wspomaganie decyzji klinicznych z obliczeniami poznawczymi są aktualnie aktywnie rozwijane i obejmują systemy samokształceniowe za pomocą nauczania maszynowego, rozpoznawanie wzorów i przetwarzanie języka naturalnego (*Natural Language Processing – NLP*) do naśladowania ludzkich procesów myślowych.⁵³

Systemy wsparcia decyzyjnego mogą w przyszłości umożliwić chirurgowi weryfikację własnych założeń diagnostycznych w nagłych przypadkach oraz, poprzez wykorzystanie sztucznej inteligencji, w złożonych, pilnych przypadkach klinicznych, proponować “następny najlepszy krok” w terapii.^{54,55} Jednak adopcja AI w medycynie, w porównaniu z innymi branżami, takimi jak technologia finansowa, technologia informacyjna i przemysł lotniczy, jest powolna.

Badanie jakości opieki nad pacjentami pourazowymi pokazało przydatność sys-

temów wspomagania decyzji lekarzy w traumatologii. Wdrożenie obowiązkowego skomputeryzowanego systemu wspomagającego decyzje kliniczne znacznie poprawiło zgodność prowadzonej terapii prowadzonej przez lekarzy traumatologów z wytycznymi zapobiegania zakrzepicy żyłnej.⁵⁶

Opublikowano również badania, które wykazały bardzo dobrą skuteczność systemów wspomagania decyzji klinicznych w diagnostyce ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego,⁵⁷⁻⁵⁹ które wykazały lepszą skuteczność niż dotychczasowo stosowane wytyczne diagnostyczne. Badanie wykorzystania algorytmów do wstępnej oceny dzieci z bólem brzucha w ramach oddziału ratunkowego skutkowało stworzeniem algorytmu opartego o drzewa decyzyjne,⁶⁰ który w dalszym etapie został zweryfikowany prospektywnie.⁶¹ Wykazano również, iż poprawne funkcjonowanie systemów wspomagania decyzji klinicznych zależy, w pewnej mierze, od doświadczenia lekarza, który je wykorzystuje.⁶²

Przydatność systemów wspomagania decyzji pokazano również w prognostyce zapalenia trzustki, gdzie sztuczna sieć neuronowa z dużym prawdopodobieństwem mogła przewidzieć efekt terapeutyczny u danego pacjenta.^{63,64} Również w zabiegach na pęcherzyku żółciowym sieć neuronowa potrafiła przewidzieć w których przypadkach klinicznych występowało duże prawdopodobieństwo, że laparoskopowa cholecystektomia będzie musiała być konwertowana do zabiegu otwartego.⁶⁵ Zaimplementowany w stanach, skomputeryzowany system wsparcia decyzji klinicznych u pacjentów z posocznicą, skutkował znacznie większą adherencją metod terapeutycznych do wytycznych oraz spadkiem śmiertelności o około 10%.⁶⁶

Badanie Hopkinsa et al. wykorzystało sztuczną inteligencję do oceny ryzyka rozwoju infekcji w okresie pooperacyjnym u pacjentów przechodzących operacje kręgosłupa.⁶⁷ Autorom udało się stworzyć model, który na podstawie podstawowych danych klinicznych był w stanie z dużym prawdopodobieństwem (92,56% precyzja) określić czy dany pacjent rozwinie zakażenie miejsca operowanego w okresie pooperacyjnym.

Przytoczone powyżej przykłady sugerują, że w przyszłości praca lekarzy będzie zależna od wielu systemów wspomagania decyzji, co w dużej mierze przyczyni się do redukcji błędów ludzkich i poprawy jakości opieki. Niemniej jednak, wprowadzenie *medycyny algorytmów* do codziennej praktyki lekarskiej wymaga, abyśmy już dziś zaczęli badania nad potencjalnymi systemami wspomagania decyzji klinicznych przy wykorzystaniu metod nauczania maszynowego. A najważniejszym zadaniem klinicystów w tym procesie jest dostarczenie danych.

1.7 Wykorzystanie aplikacji medycznych w terapii

Aplikacje medyczne cieszą się coraz większą popularnością. Niestety ich jakość często nie spełnia podstawowych wymogów naukowych, a nawet jest sprzeczna z wytycznymi leczniczymi w danych jednostkach chorobowych.⁶⁸ Dlatego tak bardzo podkreśla się potrzebę wprowadzenia regulacji, które zapewnią właściwy poziom aplikacji medycznych.

Niemiecki Urząd *Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* wprowadził niedawno nową regulację, w której to aplikacje medyczne mogą być przepisywane przez lekarzy na receptę.⁶⁹ Wybrane aplikacje dopuszczone są do refundacji, pod warunkiem spełnienia rygorystycznych wymogów kontroli jakości oraz efektywności w terapii, potwierdzonej badaniami klinicznymi.

1.8 Prehabilitacja jako metoda minimalizowania ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych

Relatywnie nowym pojęciem, które zaczyna nabierać coraz większego znaczenia w chirurgii zdaje się być prehabilitacja. Z definicji, prehabilitacja jest praktyką wspomagania kondycji fizycznej pacjenta, jako przygotowanie do zaplanowanego zabiegu chirurgicznego, aby poprawić wyniki pooperacyjne.⁷⁰ Rosnąca liczba doniesień wskazuje na zmniejszenie bólu, skrócenie pobytu szpitalnego oraz redukcję komplikacji pooperacyjnych u pacjentów którzy stosują metody prehabilitacyjne.⁷¹

Wyznacza się cztery obszary, w których prehabilitacja ma zastosowanie: 1) optymalizację medyczną, która kładzie nacisk na redukcję czynników szkodliwych jak palenie czy alkohol, analizę wyników laboratoryjnych i suplementację mikroelementów (np. leczenie anemii); 2) zwiększenie aktywności fizycznej poprzez dopasowane do możliwości pacjenta ćwiczenia; 3) wsparcie żywieniowe polegające na zmniejszeniu niedożywienia przed operacją, lub redukcję wagi u pacjentów otyłych; 4) wsparcie psychologiczne przed ciężkim zabiegiem.⁷² Chociaż nadal jest to nowa i nie do końca rozpoznawana przez klinicystów dziedzina, to programy prehabilitacyjne zyskują popularność wśród pacjentów i mają szansę w przyszłości stać się standardem w przygotowaniu do dużych zabiegów. Szczególnie w obliczu starzejącego się społeczeństwa.

2 Cele pracy

1. Identyfikacja czynników zwiększających ryzyko rozwoju powikłań pooperacyjnych w chirurgii przewodu pokarmowego.
2. Ocena przydatności aplikacji wieloplatformowej do zbierania danych klinicznych.
3. Określenie wpływu zastosowania metod profilaktycznych, ze szczególnym uwzględnieniem gąbki kolagenowej fibrynogenowo-trombinowej, na częstość wystąpienia nieszczelności zespolenia przewodu pokarmowego.

3 Metody

3.1 Źródła danych

Lekarze specjaliści chirurgii ogólnej zostali zaproszeni do wzięcia udziału w badaniu, poprzez informowanie o takiej możliwości na zjazdach naukowych lub zaproszenie drogą poczty elektronicznej. Lekarze, którzy wyrazili zainteresowanie, po założeniu konta na internetowym portalu aplikacji, mieli możliwość prospektywnego wprowadzania anonimowych danych dotyczących przypadków klinicznych leczonych w swoich placówkach. Anonimowe dane dotyczące przypadków klinicznych wprowadzano w czasie rzeczywistym. W momencie pierwszej wizyty (*screening*) zastosowany w aplikacji model oceny ryzyka⁷³ podawał szacowane ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych u danego pacjenta. Lekarze mieli możliwość wydrukowania raportu z analizy ryzyka u wprowadzonych przez siebie pacjentów, oraz planowali datę zabiegu operacyjnego. Z planowaną datą zabiegu związane było przypomnienie o konieczności uzupełnienia danych po operacji, które otrzymywał lekarz w dniu zaplanowanego zabiegu.

3.2 Opis grupy badanej

Grupę badaną stanowili pacjenci poddani zabiegom chirurgicznym w placówkach leczniczych w Polsce. Anonimowe dane zostały przekazane przez lekarzy przy pomocy internetowej aplikacji Medigent Leak i zawierały informacje dotyczące podstawowych danych klinicznych jak wiek, płeć, typu planowanej operacji, chorób towarzyszących, palenia papierosów lub spożywania alkoholu.

Kryteria włączenia stanowiły: 1) wiek powyżej 18 lat i 2) planowanie do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego jamy brzusznej w ciągu następnych 4 tygodni. Przypadki, które nie zostały w pełni udokumentowane w ramach aplikacji Medigent Leak (3 punkty czasowe obserwacji), zostały wyłączone z analizy. Rycina

4.1 przedstawia graficznie przypadki analizowane w badaniu.

3.3 Opis i wykonanie aplikacji

Aby udostępnić klinicystom natychmiastową i łatwą w użyciu platformę do gromadzenia danych w badaniu, zastosowano autorską międzyplatformową (cross-platform) aplikację opartą o otwarte środowisko uruchomieniowe `Node.js`.⁷⁴ Dzięki temu prowadzenie badania mogło odbywać się wieloosrodkowo, a koszty tego badania były relatywnie niskie. Komponentami aplikacji były: 1) standaryzowany elektroniczny formularz do zbierania danych klinicznych, 2) kalkulator ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych u pacjentów planowanych do zabiegów chirurgicznych oraz 3) system generowania powiadomień o konieczności wprowadzenia danych do bazy. W ten sposób powstała aplikacja Medigent Leak, a jej nazwa pochodzi od przecieku zespolenia (*anastomotic leak*).

Aplikacja została zaprojektowana przez członków zespołu Fundacji Medigent (Prof. Tomasz Banasiewicz oraz Wojciech Francuzik). Jej wykonanie informatyczne zostało powierzone zespołowi Modern Factory Sp. z o.o. Po przeprowadzeniu testów aplikacji, została ona umieszczona w sklepie Google Play i App Store, oraz była dostępna przez przeglądarkę internetową na komputerach stacjonarnych. Użytkownikami aplikacji mogli być wyłącznie lekarze posiadający ważny numer prawa wykonywania zawodu, który podawano podczas rejestracji na platformie. Lekarze mieli dostęp tylko do tych anonimowych danych, które sami wprowadzili.

Aby umożliwić poprawne przypisanie danych z obserwacji pooperacyjnej oraz obserwacji późnej (*follow-up*), aplikacja generowała losowy, niepowtarzalny identyfikator dla każdego nowo wprowadzonego przypadku. Dzięki temu identyfikatorowi, było możliwe pseudonimizowanie pacjenta przez lekarza. Istotnym jest, że dane, które były dostępne w bazie aplikacji Medigent Leak nie były danymi pseudonimizowanymi, lecz zupełnie anonimowymi gdyż zespół zarządzający aplikacją nie miał dostępu do danych wrażliwych takich jak PESEL, imię, lub nazwisko pacjenta.

Wprowadzane do aplikacji dane przechodziły wstępną kontrolę jakości, gdyż odpowiednie pola pozwalały tylko na wprowadzenie określonych wartości zmiennych. Dla przykładu: w pole liczbowe nie można było wprowadzić znaków tekstowych; wartości wprowadzane do pola z wagą pacjenta były od razu weryfikowane i jeżeli znalazły się poza przewidywaną skalą (np. > 150 kg), następowało wygenerowanie ostrzeżenia z prośbą do użytkownika o weryfikację czy wprowadzona wartość oraz jednostka są poprawne.

3.3.1 Kalkulacja ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych

Po wprowadzeniu danych do aplikacji w formularzu przedoperacyjnym, następowała kalkulacja ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych, która została oparta o publikację Walravena i Musselmana z 2013 roku.⁷³ Autorzy wykorzystali w niej rejestr NSQIP zawierający dane z 363 tysięcy przeprowadzonych operacji.⁷⁵

Używając wielowymiarowej regresji logistycznej, określili niezależne powiązania między czynnikami klinicznymi a ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych (w tym zakażenie miejsca operowanego powierzchowne, głębokie, i organowe) w okresie 30 dni od przeprowadzonej operacji. Jednym z istotnych czynników wpływających na ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych okazał się być rodzaj przeprowadzonego zabiegu.⁷³ Aby móc wykorzystać te dane w kalkulacji ryzyka, postanowiono użyć kodyfikacji grup zabiegów przy pomocy kodów *Current Procedural Terminology* (CPT).⁷⁶

Walraven i Musselman opracowali numeryczną skalę punktową (zwaną w dalszej części tej pracy jako *ssiRisk Score*), określającą procentowe ryzyko rozwinięcia powikłań dla grup procedur chirurgicznych w odpowiednich kodach CPT. Dzięki temu możliwe było ich wykorzystanie w modelu statystycznym, który w procesie walidacji wykazał 80% skuteczność w określaniu 30 dniowego ryzyka rozwinięcia zakażenia miejsca operowanego.

3.3.2 Dopełnienie należytej staranności

Dodatkowym atutem aplikacji, który stanowił wartość dodaną dla lekarza prowadzącego były automatycznie generowane raporty z wizyty przedoperacyjnej.

Poprzez generowanie raportu, który mógł zostać wydrukowany i załączony do kartoteki pacjenta — aplikacja zapewniała wypełnienie jednego z wymogów dopełnienia należytej staranności przed zabiegiem — ewaluację ryzyka. Przykładowy raport generowany poprzez aplikację został przedstawiony na rycinie 3.1. Takie rozwiązanie zostało zaimplementowane, aby zwiększyć odsetek w pełni przeprowadzonych wpisów przez lekarzy zgłaszających dane do bazy. Raport prezentował w formie graficznej najważniejsze czynniki podane w ankiecie przez lekarza podczas wizyty screeningowej. Dodatkowo, do danego przypadku klinicznego, lekarz otrzymywał spersonalizowane zalecenia.

Ocena ryzyka powikłań

Raport wygenerowany maszynowo medigent.org.



INICJAŁY PACJENTA: **TT**

ID PACJENTA: **7B0D2093A57**

PŁEĆ: **M** WIEK: **48** DOB: **1/1970**

PROWADZĄCY: **Wojciech Francuzik**

DATA BADANIA: **30.09.2018**

1 Zasady oceny

Przeprowadzona ocena szacuje ryzyko wystąpienia powikłań w okolicy operowanej po wykonaniu planowanego zabiegu: **Pelvic Exclusion of Small Intestine or Intraoperative Colonic Lavage, Other. Unlisted Intestinal Procedure.**

Obliczone ryzyko uwzględnia dane kliniczne pacjenta : pacjent jest palaczem, ma chorobę naczyń obwodowych, przyjmował sterydy w ciągu ostatnim miesiącu przez co najmniej 30 dni, przyjmował sterydy doustnie dłużej niż 10 dni, ma objawy infekcji ogólnoustrojowej 2 dni przed operacją (temp. ciała > 38 st. C.).

Wykonano zabieg w trybie planowym, z pobytem na oddziale (przynajmniej 1 noc).

Przewidywany typ rany: czysta.

Skala ASA pacjenta bez schorzeń dodatkowych.

Planowane znieczulenie ogólne.

Kalkulacja oparta o publikację: **C. Walraven, R. Musselman, PLoS One. 2013; 8(6): e67167 .**

2 Wyniki

Ryzyko wystąpienia powikłań u tego pacjenta wynosi 6% i jest **większe** niż ryzyko przeciętne.



Mniej niż 1 na 10 podobnych pacjentów rozwinie powikłanie miejsca operowanego.

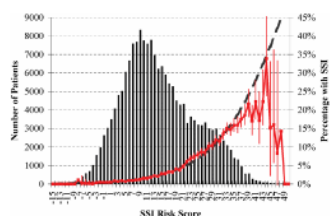
2 Dane z badania

- BMI: 25
- Pacjent pali
- Oznaki infekcji
- Przyjmował sterydy

3 Informacje dodatkowe

Pacjent ma **24 punkty** w skali SSI Risk Score a jego wynik jest wyższy od **80% pacjentów** poddanych ocenie.

6% pacjentów z takim wynikiem rozwinęło powikłanie okolicy operowanej.



4 Zalecenia

- **Choroba naczyń** - Rozważ wprowadzenie terapii podciśnieniowej na ranę po zabiegu.
- **Steroidy** - U tego pacjenta może być obniżona sprawność układu odpornościowego. Upewnij się czy pacjent dostaje odpowiednią dawkę antybiotyku w okresie okołoperacyjnym.
- **Infekcja** - Zachowaj szczególną ostrożność u tego pacjenta (<https://pl.wikipedia.org/wiki/Sepsa>).
- **Palacz** - U tego pacjenta może być obniżona zdolność gojenia ran z racji upośledzonego unaczynienia i utlenowania tkanek.
- Wytonienie stomii protekcyjnej.
- Prawidłowe odżywienie chorego w okresie okołoperacyjnym, ze szczególnym uwzględnieniem chorych niedożywionych i narażonych na niedożywienie.

Rycina 3.1: Maszynowo generowany raport oceny ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych na podstawie danych klinicznych wprowadzonych do ankiety przedoperacyjnej w aplikacji Medigent Leak. Na przykładzie użyto fikcyjnych danych.

Raport zawierał także identyfikator pacjenta, dzięki któremu pacjent pozostawał anonimowy w naszej bazie danych, ale lekarz prowadzący mógł w bezbłędny sposób zidentyfikować go w późniejszym etapie badania (wizyta pooperacyjna i obserwacja *follow-up*).

3.4 Opis okresu obserwacji

Pacjenci biorący udział w badaniu podlegali trzem obserwacjom, niezależnie od rzeczywistego czasu jaki upłynął od włączenia ich do badania do zakończenia obserwacji pacjenta: 1) podczas planowania zabiegu operacyjnego, 2) pooperacyjnie, 3) po 7 dniach od przeprowadzonej operacji. Dodatkowo, lekarze mogli wprowadzić kolejną wizytę *follow-up* jako dodatkowy punkt obserwacji późnej.

3.5 Opis parametrów mierzonych - punkty końcowe.

Szczególnie dużą wagę w badaniu poświęcono powikłaniom okołoperacyjnym występującym bezpośrednio w trakcie operacji oraz 7 dni po wykonanym zabiegu. Głównym parametrem końcowym (tzw. *outcome*) był odsetek wystąpienia jakichkolwiek powikłań pooperacyjnych. Dodatkowymi parametrami końcowymi było wystąpienie szczegółowych powikłań, wyrażone w procentach przypadków na nie narażonych: zakażenia miejsca operowanego i jego stopień, zgon pacjenta, oraz rozejście się zespolenia.

Ponadto, konstrukcja aplikacji pozwalała na monitorowanie wczesnych i późnych efektów leczenia, gromadzenie informacji i tworzenie baz danych na temat czynników ryzyka nieszczelności zespołów i zakażenia miejsca operowanego.

3.6 Opis kwestionariusza zastosowanego w aplikacji

W aplikacji zastosowano pytania, których celem była identyfikacja czynników ryzyka powikłań pooperacyjnych. Część pytań zastosowano ze względu na publikację Walravena i Musselmana,⁷³ aby zapewnić możliwość kalkulacji ryzyka przy wykorzystaniu modelu opublikowanego przez autorów. Inne pytania zastosowano celem rozszerzenia liczby potencjalnych czynników ryzyka, na podstawie doświadczenia własnego oraz

analizy literatury. Szczególną grupą pytań były pytania o zastosowane środki zapobiegawcze podczas zabiegu chirurgicznego. Lekarze mogli podać w odpowiedzi metody (głównie gąbki kolagenowe i ich pochodne) jakie zastosowali, by zredukować ryzyko wystąpienia powikłań u swoich pacjentów.

3.6.1 Czynniki ryzyka

Kwestionariusz składał się z trzech ankiet, odpowiadających okresom obserwacji: 1) przedoperacyjna ankieta screeningowa, 2) ankieta pooperacyjna, którą lekarz wypełniał bezpośrednio po operacji, 3) ankieta oceny późnej (*follow-up*), wykonywana 7 dni po operacji. Każda z ankiet zawierała zmienne, które zostały użyte jako potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych.

Podczas obserwacji przedoperacyjnej (*screening*) zbierano dane demograficzne pacjenta, o chorobach współistniejących, żywieniu przedoperacyjnym i stanie odżywienia pacjenta, czasie prowadzonej antybiotykoterapii, przyjmowanych lekach (w tym immunosupresji i chemioterapii), przewidywanym typie rany, radioterapii, ilości nocy spędzonych na oddziale przed operacją oraz szczegółach planowanego zabiegu.

W ankiecie pooperacyjnej pytano o rzeczywisty czas trwania zabiegu, powikłania które wystąpiły śródoperacyjnie, parametry laboratoryjne, szacowaną objętość utraconej krwi podczas zabiegu oraz potrzebę przetaczania krwi, tryb wykonania zabiegu, zastosowane środki zapobiegawcze, oraz wyłonienie stomii.

Wiek pacjentów wyrażano w latach jako zmienną ciągłą, oraz analizowano w grupach wiekowych o następujących przedziałach 18 – 49, 50 – 59, 60 – 69, 70 – 96.

3.6.2 Lista procedur chirurgicznych

Planowaną u danego pacjenta procedurę zaznaczano w aplikacji według przygotowanej listy. Była ona oparta (według wymogów opisanych w publikacji Walravena i Musselmana)⁷³ o listę procedur CPT.⁷⁶ CPT to zestaw kodów procedur chirurgicznych zarządzany i utrzymywany przez Amerykańskie Stowarzyszenie Chirurgów (*American Medical Association*)⁷⁷ i spełnia podobną funkcję do europejskiego odpowiednika, ICD-10-PCS.

Celem określenia wpływu przeprowadzenia operacji w danej lokalizacji anatomicznej na ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych, pogrupowano procedury, które dotyczyły podobnej okolicy operowanej. W efekcie uzyskano 6 grup: jelito grube i cienkie, prostata, żołądek, wątroba i trzustka, oraz przełyk. Operacje otwarte, niezwiązane bezpośrednio z elementem przewodu pokarmowego

— zgrupowane zostały wspólnie jako laparotomie. Tabela 3.1 zawiera spis zabiegów według CPT wyjaśniając ich grupowanie w zależności od lokalizacji anatomicznej.

3.6.3 Kategorie zabiegów

Zabiegi pilne określono jako procedury wykonywane bezpośrednio celem ratowania życia.⁷⁸ Zabiegi planowe stanowiły procedury chirurgiczne wykonywane u pacjentów, u których zabieg był niebezpośrednio wymagany by ratować życie pacjenta.

3.6.4 ASA

Przy kalkulacji ryzyka wystąpienia powikłań brano pod uwagę ocenę stanu pacjenta przy pomocy skali ASA. W 1991 roku, CDC zaproponował index oceny ryzyka operacji przy pomocy skali oceny Amerykańskiego Stowarzyszenia Anestezjologów (ASA).⁷⁹ Skala składa się z 5 stopni (klasycznych) i jest używana do szybkiego oszacowania czy dany pacjent jest narażony na zgon w wyniku przeprowadzonej operacji. Kategoria 6 została dodana aby wydzielić pacjentów u których operacja przeprowadzana jest z innego powodu niż bezpośrednie ratowanie zdrowia lub życia chorego.⁸⁰

1. Pacjent bez obciążeń schorzeniami dodatkowymi, spożywający alkohol w niewielkich ilościach, niepalący.
2. Pacjent z niezbyt nasiloną chorobą układową, taką jak: stabilne i dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze, wyrównana cukrzyca, przewlekłe zapalenie oskrzeli w stadium wydolności układu oddechowego, niewielkiego stopnia choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, niedokrwistość, znacznego stopnia otyłość (powyżej 20% należnej masy ciała, BMI 30 – 39,9 kg/m²), dodatkowo do tej grupy zaliczają się palacze, kobiety w ciąży, osoby pijące alkohol w umiarkowanych ilościach.
3. Pacjent z ciężką chorobą układową, która ogranicza jego wydolność lub aktywność np. przebyty zawał serca do 3 miesięcy przed datą wykonania zabiegu operacyjnego, niestabilna dusznica bolesna, ciężkie schorzenie układu oddechowego, nieuregulowana cukrzyca. Dodatkowo alkoholicy, pacjenci z BMI > 40 kg/m².
4. Pacjent z bardzo ciężką chorobą układową, która stanowi o zagrożeniu jego życia np. niewydolność nerek, zastoinowa niewydolność krążenia, organiczna wada serca z cechami ostrej niewydolności krążenia, świeży zawał mięśnia sercowego, EF < 30%, niewydolność wątroby, gruczołów dokrewnych.

Tabela 3.1: Rodzaje przeprowadzonych zabiegów w zależności od operowanego odcinka przewodu pokarmowego.

Grupa operacji	Opis według kodów CPT
intestinum	Wycięcie odcinkowe jelita cienkiego/grubego - zabiegi otwarte
intestinum	Wycięcie odcinkowe jelita cienkiego/grubego - zabiegi laparoskopowe
intestinum	Strikturoplastyka, zamknięcie ileostomii lub przetoki w obrębie jelita cienkiego
intestinum	Inne zabiegi na jelicie cienkim
intestinum	Otwarte wyłonienie ileo/kolostomii
intestinum	Appendektomia
intestinum	Nacięcie jelita, enterotomia/kolotomia
rectum	Nacięcie odbytnicy/miejscowe wycięcie zmiany odbytnicy
rectum	Laparoskopowe usunięcie odbytnicy
rectum	Drenaż ropnia odbytnicy
rectum	Otwarta plastyka odbytnicy, rektopeksja, operacja rectocoele
gaster	Gastrektomia całkowita lub częściowa lub ominięcie żołądkowe (laparoskopowo)
gaster	Laparoskopowa wymiana / usunięcie opaski żołądka lub gastrektomia rękawowa
gaster	Inne zabiegi w obrębie żołądka
gaster	Nacięcie żołądka lub wpustu
gaster	Otwarta gastrektomia rękawowa
hepar/pancreas	Otwarta pancreatektomia całkowita lub częściowa
hepar/pancreas	Szycie dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, inne zabiegi na przewodach żółciowych
hepar/pancreas	Częściowa/całkowita hepatektomia
hepar/pancreas	Laparoskopowe zabiegi na przewodzie żółciowym
hepar/pancreas	Inne zabiegi na trzustce
hepar/pancreas	Inne otwarte zabiegi wątroby
hepar/pancreas	Nacięcie przewodu wątrobowego wspólnego/pęcherzyka żółciowego/zwieracza Odiego
hepar/pancreas	Otwarta cholecystektomia z/bez rewizji dróg żółciowych
hepar/pancreas	Rekonstrukcja zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych
esophagus	Wycięcie uchyłka / zmiany przełyku lub esofagektomia
esophagus	Esofagotomia lub myotomia okołoprzełykowa
esophagus	Plastyka przełyku lub operacja przepukliny okołoprzełykowej
laparotomia	Otwarta operacja przepukliny brzusznej z/bez siatki
laparotomia	Laparotomia zwiadowcza lub drenaż ropnia brzucha
laparotomia	Laparoskopowe zabiegi w obrębie krezki jelita i sieci

5. Pacjent konający, który z dużym prawdopodobieństwem umrze, jeśli nie zostanie poddany zabiegowi operacyjnemu, np. pacjent z pękniętym tętniakiem aorty i głębokim wstrząsem, pacjent z masywnym zatorem tętnicy płucnej.
6. Osoba, u której stwierdzono śmierć mózgu, która poddana ma być procedurze pobrania organów do przeszczepienia.

Skala ASA została wykorzystana w szacowaniu ryzyka zabiegów operacyjnych jako zmienna binomialna (poniżej 3 – bez ciężkich schorzeń dodatkowych, 3 i więcej – z istotnymi schorzeniami dodatkowymi).

3.7 Opis metod statystycznych

Analiza statystyczna została przeprowadzona w pakiecie statystycznym R.⁸¹ Statystyka opisowa wykonana została przez podanie liczby (n) i/lub frakcji wyrażonej w procentach w danej grupie. Wartości dla zmiennych ciągłych odpowiadających rozkładowi normalnemu odnotowane są w tabelach przez średnią oraz odchylenie standardowe (SD – *standard deviation*). Zmienne nie spełniające warunku rozkładu normalnego wg krzywej Gaussa, opisano przez medianę oraz zakres między kwartylami (IQR – *interquartile range*).

Porównania między grupami, dotyczące zmiennych ciągłych, analizowano przy pomocy testu T-Studenta, pod warunkiem, że wykazywały rozkład normalny. W przypadku braku spełnienia tego warunku i w przypadku zmiennych ordynalnych, przeprowadzono test U Manna-Whitneya. Warunek normalnego rozkładu zweryfikowano przy pomocy testu Shapiro-Wilka. Dwie zmienne nominalne porównywano przy pomocy testu χ^2 , lub, jeżeli którekolwiek z pól tabeli kontyngencji zawierało mniej niż 10 obserwacji — przy pomocy testu dokładnego Fischera. Wartości $p < 0.05$ były uważane jako statystycznie istotne.

Korelacje między zmiennymi skalarnymi analizowano przy wykorzystaniu współczynnika korelacji liniowej Pearsona.

W przypadku analizy czynników ryzyka, wykorzystano model regresji logistycznej, z wieloma zmiennymi objaśniającymi. Regresja logistyczna została przeprowadzona przy pomocy funkcji `glm()`. Wstępny model regresji logistycznej został poddany optymalizacji przez usunięcie zmiennych objaśniających, niewnoszących dodatkowych informacji do modelu. Ten proces został przeprowadzony jako wsteczna, krokowa eliminacja zmiennych objaśniających przy wykorzystaniu funkcji `stepAIC()` z pakietu MASS.⁸² W skrócie, dopasowanie modelu statystycznego określano przy pomocy obliczenia wartości Kryterium Informacyjnego Akaikego (*Akaike Information Crite-*

rion - AIC).⁸³ Porównywano wiele modeli statystycznych między sobą, eliminując po jednej zmiennej objaśniającej i wybierając model z najmniejszą wartością AIC.

Niezależne oddziaływanie poszczególnych zmiennych objaśniających na analizowane ryzyko przedstawiono na wykresie leśnym (*forest plot*) jako iloraz szans (*odds ratio*, OR). Modele podsumowano w formie tabel.

Aby określić poziom zależności pomiędzy dwiema zmiennymi nominalnymi użyto współczynnika V Craméra, który zawiera wartości pomiędzy 0 a +1 (włącznie). Wynik ~ 0 określa słaby, a ~ 1 , silny związek między badanymi cechami.⁸⁴

Przy analizie wpływu dwóch zmiennych niezależnych na skalarną zmienną zależną użyto wieloczynnikowej analizy wariancji (*two-way ANOVA*). Jako test post-hoc wykorzystano test Tukeya. Wielokrotne testy na tym samym podzbiorze danych przeprowadzano z korektą wartości p przy pomocy poprawki Holmsa.

Wszystkie etapy analizy statystycznej (od planowania, poprzez zebranie, czyszczenie danych, dobór testów, modelowanie statystyczne oraz interpretację wyników) przeprowadził Wojciech Francuzik i na żadnym z etapów nie korzystano z pomocy statystyka. Skrypt analizy przeprowadzonej w badaniu dostępny jest na repozytorium pod adresem: <https://github.com/wolass/leakthesis/>.

3.8 Przykład wykorzystania modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej

Dzięki obliczeniu niezależnych współczynników regresji logistycznej, możliwe jest określenie ilorazu szans wystąpienia powikłań pooperacyjnych w danym przypadku klinicznym. Dla przykładu podano dwa teoretyczne przypadki o skrajnie różnych parametrach klinicznych by zaprezentować potencjał powyższej analizy.

Przypadek 1: Pacjent z nowotworem jelita grubego, palący od 10 lat (OR = 1,55) u którego planowano resekcję jelita grubego (rana skażona, OR = 16,5) przez 3 godziny (OR = 1,76). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hipalbuminię (OR = 2,21). Pacjent podaje niezamierzoną utratę wagi w okresie ostatnich 3 miesięcy wynoszącą około 10% wyjściowej masy ciała (OR = 1,82). W trakcie operacji doszło do krwotoku śródoperacyjnego (OR = 8,7), z utratą 500 ml krwi (OR = 1,78).

Sumaryczny iloraz szans wystąpienia powikłań pooperacyjnych wynosi w tym wypadku 2803,7. Trzeba podkreślić, że podany iloraz szans nie jest jednoznaczny z relatywnym ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych i nie może być tak interpretowany.

Przypadek 2: Pacjent niepalący, u którego planowano operację przepukliny pachwinowej z implantacją siatki (rana czysta) przez 1 godzinę ($OR = 1,21$). W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono hipoalbuminemii. W trakcie operacji doszło do utraty 50 ml krwi ($OR = 312,65$). Sumaryczny iloraz szans wystąpienia powikłań pooperacyjnych wynosi w tym wypadku 1,28. Model regresji logistycznej podsumowany jest w tabeli 4.10

3.9 Zasady Otwartej Nauki

Praca nad tą dysertacją była prowadzona według pryncypiów Otwartej Nauki (*Open Science*). Otwarta Nauka jest praktyką umożliwiającą kolaborację, weryfikację metod i danych oraz zwiększającą transparentność analizy danych. Aby naukowcy mogli swobodnie współpracować, najważniejszym wymaganiem Otwartej Nauki jest by dane badawcze, notatki laboratoryjne i inne procesy badawcze były swobodnie udostępnione, na warunkach, które umożliwiają ponowne ich wykorzystanie, redystrybucję i reprodukcję badań. W skrócie, Otwarta Nauka to transparentna i ogólnie dostępna wiedza, która jest wspólna i rozwijana poprzez sieci kolaboratorów.⁸⁵

Otwarta nauka wymaga zwiększonego rygoru, odpowiedzialności i odtwarzalności prowadzonych badań naukowych. Opiera się na zasadach włączenia, uczciwości, kapitału własnego i dzielenia, a ostatecznie ma na celu zmianę sposobu, w jaki aktualnie przeprowadza się badania naukowe. W szczególności stara się zwiększyć wartość nauki poprzez uczynienie badań naukowych bardziej otwartymi na kolaborację, rewizję, doskonalenie (nawet po procesie publikacji) i ponowne wykorzystanie danych.⁸⁶

3.10 Reprodukowalna analiza danych

Ocena wyników badania została przeprowadzona przy wykorzystaniu zasad reprodukowalnej analizy danych.⁸⁷ W skrócie, dane zebrane w badaniu nie były modyfikowane ręcznie. Wszelkie operacja na danych surowych, ich transformacje, analiza oraz opis wyników zostały udokumentowane przy pomocy skryptów a opisane wyniki, ryciny i tabele były dynamicznie generowane, wraz z każdą iteracją cyklu pracy nad tą dysertacją. Cały proces podlegał kontroli wersji przy pomocy programu `git`.⁸⁸ Pakiet `thesisdown` został wykorzystany w procesie formatowania tej dysertacji.⁸⁹

Praca nad tym badaniem została przeprowadzona wykorzystując możliwie otwarte oprogramowanie, spełniające kryteria i definicje Fundacji Otwartego Oprogramowania (*Free Software Foundation*). Zarówno pakiet R, jak i środowisko w jakim został on

użyty (Ubuntu Linux) spełniają te definicje.

3.11 Dostępność bazy danych

Zgodnie z zasadami otwartej nauki, dopełniając należytego obowiązku udostępnienia analizowanych danych, bank danych analizowany w niniejszej pracy można pobrać bezpłatnie z repozytorium pod następującym adresem: <https://github.com/wolass/leakthesis/>. Dane udostępnione są na licencji Creative Commons 4.0 CC-BY. Oznacza to, że możliwe jest ich dowolne kopiowanie, modyfikowanie, analizowanie oraz wykorzystanie komercyjne, pod warunkiem uznania autorstwa twórcy.

3.12 Komisja Bioetyczna

Badanie uzyskało opinię komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu KB Nr 471/17 o braku cech eksperymentu medycznego.

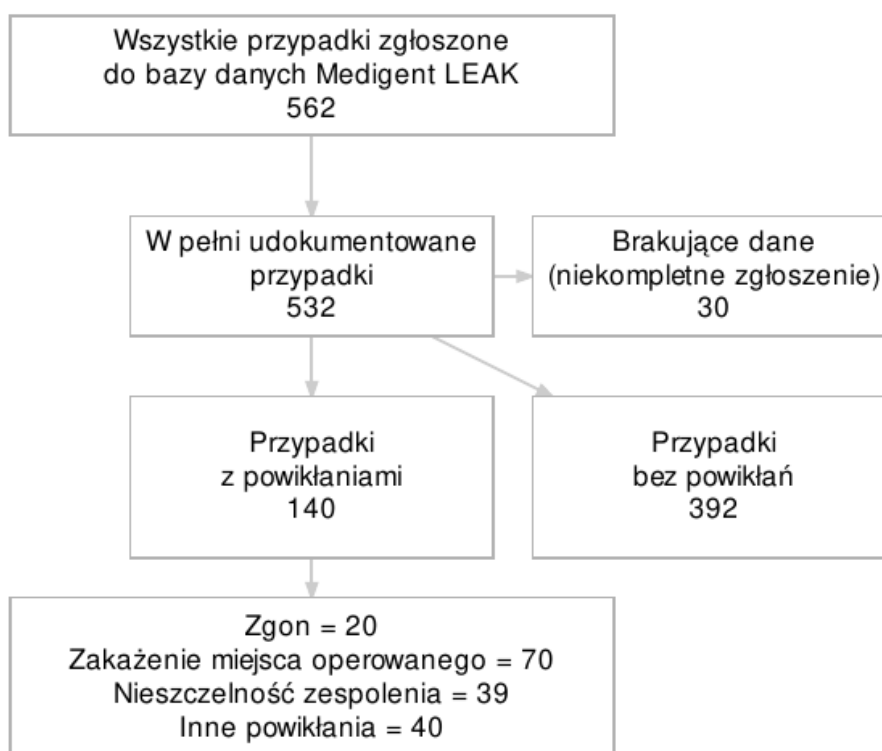
3.13 Finansowanie badania i konflikt interesów

Badanie zostało sfinansowane ze środków statutowych Fundacji Medigent. Wojciech Francuzik jest współzałożycielem Fundacji Medigent wraz z dr n. ekon. Krzysztofem Łuczakiem oraz Prof. dr n. med. Tomaszem Banasiewiczem. Fundacja Medigent została wsparta środkami firmy Takeda Polska sp. z o.o. w trakcie trwania realizacji projektu. Firma Takeda Polska sp. z o.o. nie miała wpływu zarówno na przygotowanie zestawu pytań użytych w badaniu, jak i analizę oraz publikację wyników.

4 Wyniki

W badaniu wzięło udział 25 lekarzy, którzy do dnia 30 czerwca 2020 roku poprawnie wypełnili ankiety i zgłosili przynajmniej jeden przypadek pacjenta udokumentowany od okresu okołoperacyjnego, aż po wizytę kontrolną pacjenta (zwykle do 7 dni po operacji). W sumie w zgłosili oni 532 w pełni udokumentowane przypadki i wszystkie zostały włączone do ostatecznej bazy danych.

Rycina 4.1 przedstawia szczegółowy proces tworzenia i strukturę ostatecznej bazy danych.



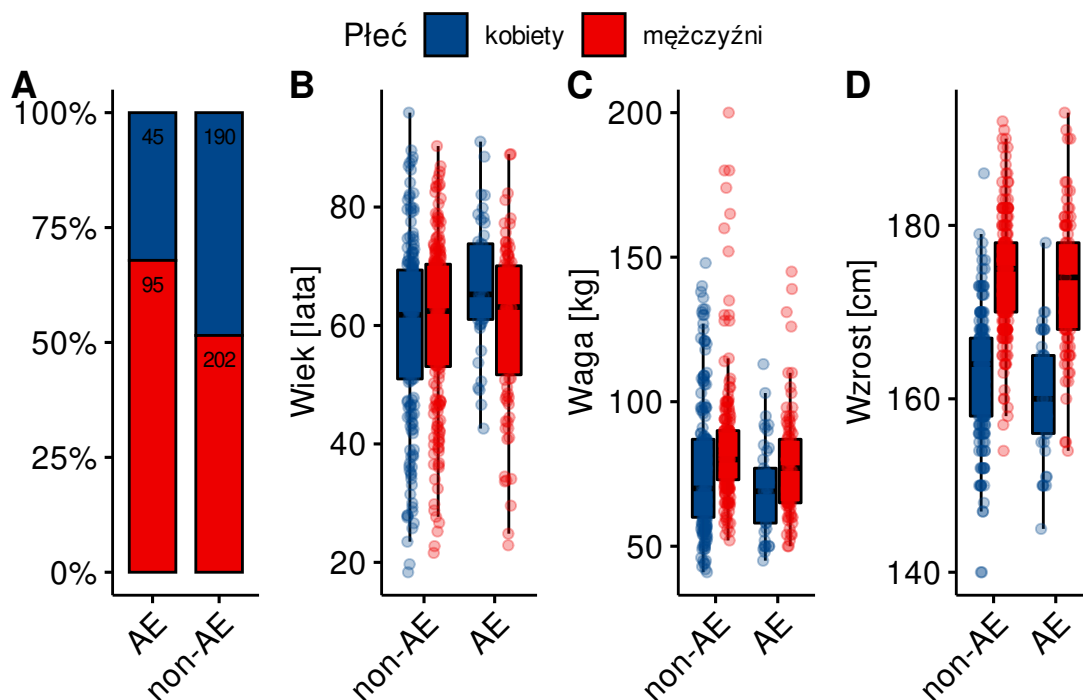
Rycina 4.1: Diagram ilustrujący konstrukcję finalnej bazy danych. Wpisy z brakującymi danymi zostały wyłączone z badania. Liczba i rodzaj powikłań okołoperacyjnych podane są w najniższym polu. W niektórych przypadkach wystąpiło więcej niż jedno powikłanie.

Tabela 4.1: Zestawienie parametrów demograficznych w grupach badanych z podziałem na płeć.

Grupa	Płeć	n	Wiek [średnia]	SD	Waga [średnia]	SD	Palący [%]
AE	kobiety	45	66,61	10,74	69,40	15,97	8,89
AE	mężczyźni	95	60,67	13,49	78,31	18,11	38,95
non-AE	kobiety	190	59,08	15,07	76,52	22,84	13,68
non-AE	mężczyźni	203	60,44	13,79	84,37	22,00	22,66

^a Grupowanie ze względu na wystąpienie powikłań pooperacyjnych. AE - pacjenci u których wystąpiły powikłania pooperacyjne, non-AE - pacjenci bez powikłań pooperacyjnych, SD - odchylenie standardowe

4.1 Demografia grupy badanej



Rycina 4.2: Graficzna prezentacja grupy badanej z podziałem na płeć. A) Procentowy udział płci w grupach w których wystąpiły powikłania pooperacyjne (AE) i w grupie bez powikłań (non-AE). B) Wiek pacjentów w zależności od wystąpienia powikłań pooperacyjnych z podziałem na płeć. C) Waga pacjentów w zależności od wystąpienia powikłań pooperacyjnych z podziałem na płeć. D) Wzrost pacjentów w zależności od wystąpienia powikłań pooperacyjnych z podziałem na płeć.

Tabela 4.2: Zależność między wystąpieniem powikłań pooperacyjnych a BMI pacjentów poddanych operacji z podziałem na płeć.

Powikłania	Płeć	BMI [średnia]	$\pm$
AE	kobiety	26,99	5,76
AE	mężczyźni	26,04	5,44
non-AE	kobiety	28,96	8,57
non-AE	mężczyźni	27,74	6,44

W bazie danych znalazło się 235 (44.09%) kobiet i 298 (55.91%) mężczyzn. Średni wiek pacjentów wyniósł $60,52 \pm 14,09$ lat a ich średnia waga $79,23 \pm 21,66$ kilogramów. 21,2% wszystkich pacjentów było aktywnymi palaczami. U 26,27% pacjentów stwierdzono przynajmniej jedno powikłanie w okresie pooperacyjnym.

Ostateczna baza danych, z podziałem na płeć pacjentów, podsumowana jest w tabeli 4.1 oraz zilustrowana na rycinie 4.2.

Większy odsetek mężczyzn (31,99%) prezentował powikłania pooperacyjne niż było to obserwowane w przypadku kobiet (19,15%, $\chi^2 = 10,5$; $p = 0,0012$). Generalnie, grupa pacjentów, u których rozpoznano powikłania pooperacyjne była starsza o średnio 2,8 lat (62,58 lat vs. 59,78 lat; $t = 2,13$; $p = 0,0341$). Przeprowadzona dwuczynnikowa analiza wariancji, by zanalizować zależność wystąpienia powikłań oraz płci na BMI wykazała istotny statystycznie efekt wystąpienia powikłań pooperacyjnych ($F(1, 529) = 8,09$, $p = 0,005$), przy braku związku płci z BMI ($F(1, 529) = 3,41$, $p = 0,065$). Tabela 4.2 podsumowuje wyniki tego porównania.

4.1.1 Choroby współwystępujące

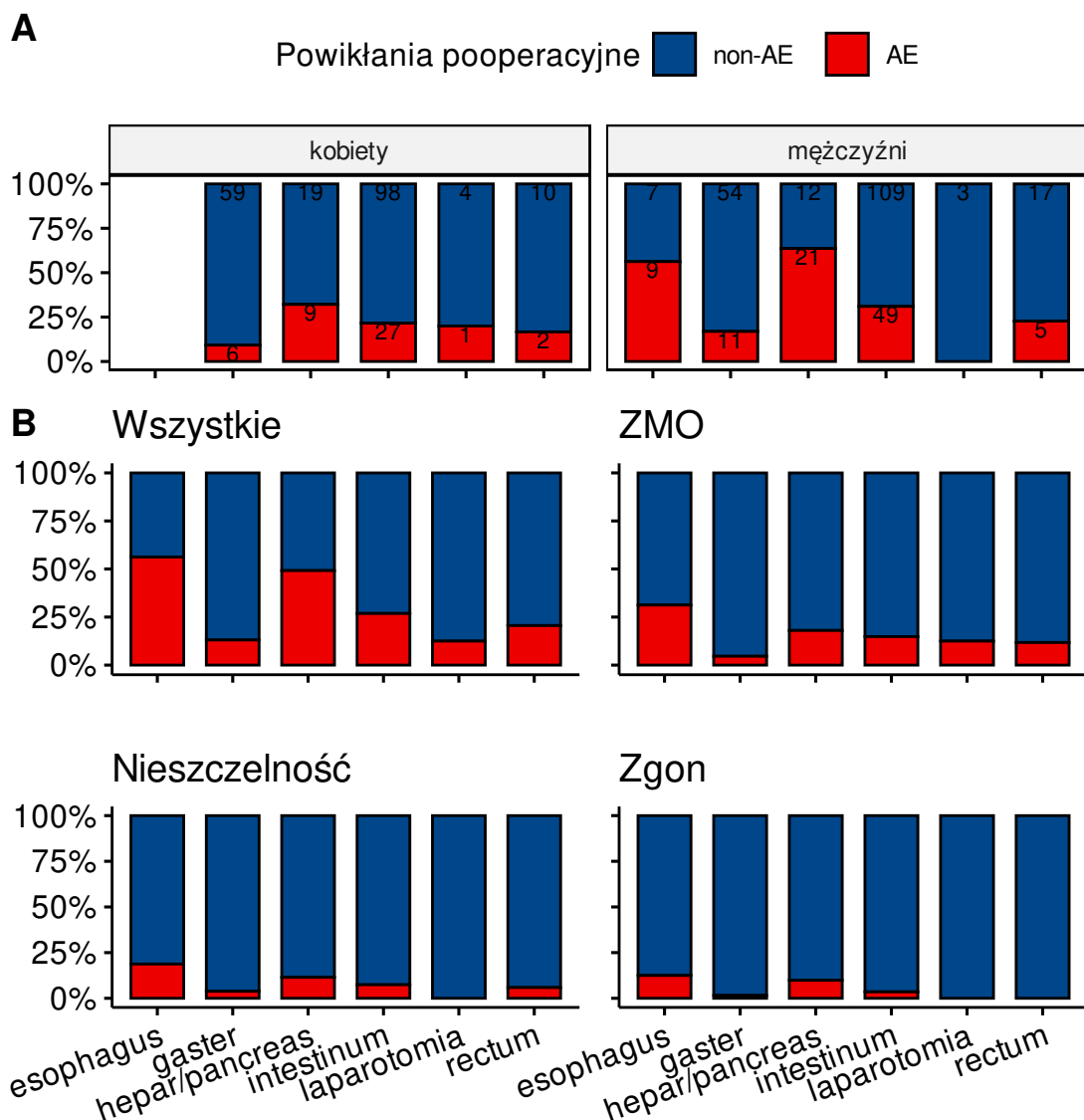
Pacjenci poddani operacjom prezentowali następujące choroby współistniejące: astma w 21 przypadkach, cukrzyca w 91 przypadkach, niewydolność nerek w 4 przypadkach, niewydolność wątroby w 4 przypadkach i przewlekła obturacyjna choroba płuc w 15 przypadkach. W sumie choroby współtowarzyszące były zgłoszone u 124 pacjentów (23,8%).

U 66,0% (351) pacjentów występowały choroby nowotworowe w wywiadzie.

Nie wykazano zależności wystąpienia powikłań pooperacyjnych w pacjentów z chorobami towarzyszącymi lub bez nich ($\chi^2 = 2,56$; $p = 0,1097$).

4.2 Rodzaje przeprowadzonych operacji

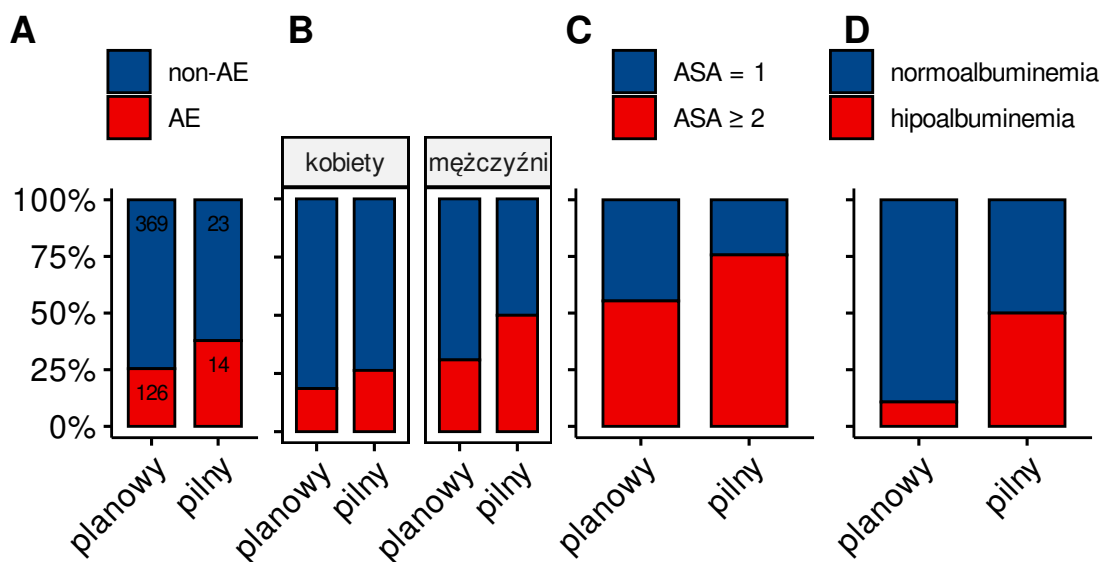
Aplikacja Medigent Leak pozwalała na dokumentowanie szerokiego wachlarza operacji chirurgicznych przewodu pokarmowego. Tabela 4.3 prezentuje rodzaj i liczbę wykonanych i zgłoszonych zabiegów. Opisy zabiegów przetłumaczono z listy zabiegów według amerykańskiej *Current Procedural Terminology*.⁷⁶



Rycina 4.3: Odsetek powikłań pooperacyjnych w przeprowadzonych zabiegach względem lokalizacji anatomicznej. A) Grupowanie wystąpienia powikłań względem płci pacjentów. B) Wystąpienie trzech najczęstszych powikłań pooperacyjnych w zależności od okolicy operowanej. ZMO - zakażenie miejsca operowanego.

Najwięcej zabiegów dotyczyło odcinkowej resekcji jelita zarówno sposobem dojścia otwartego jak i laparoskopowego. W drugiej kolejności plasowały się zabiegi na żołądku, a za nimi resekcje trzustki. 8 procedur z listy wykonano tylko jeden raz. Wszystkie zabiegi zostały przeprowadzone w znieczuleniu ogólnym i żadne nie zostały przeprowadzone w trybie ambulatoryjnym. Aby umożliwić łatwiejszą analizę danych, pogrupowano zabiegi z tabeli 4.3 w 5 grup nadrzędnych w zależności od odcinka przewodu pokarmowego, którego operacja dotyczyła.

Najwięcej operacji wykonano na jelicie cienkim i grubym, a odsetek wystąpienia powikłań pooperacyjnych w tej grupie zabiegów wyniósł 26,76%. Niemniej jednak, zabiegi na przełyku oraz operacje wątroby i trzustki wiązały się z największym odsetkiem powikłań pooperacyjnych (odpowiednio 56,25% i 49,18%).



Rycina 4.4: Występowanie powikłań pooperacyjnych u pacjentów operowanych w trybie pilnym lub planowym. A) Wystąpienie powikłań w całej kohorcie. B) Wystąpienie powikłań u pacjentów operowanych w trybie pilnym i planowym z podziałem na płeć. C) Klasyfikacja pacjentów wg. skali ASA: 1) bez chorób towarzyszących oraz 2) z chorobami towarzyszącymi. D) Poziom albumin w osoczu krwi pacjentów operowanych w różnych trybach.

Relatywnie z niskim odsetkiem powikłań związane były zabiegi na żołądku – 13,08% i stanowiły one drugą grupę pod względem ilości wykonanych zabiegów. Zabiegi, które nie dotyczyły przewodu pokarmowego a jedynie otwarcia jam ciała wiązały się z najniższym odsetkiem powikłań (12,5%). Należy zaznaczyć, że w bazie danych znalazło się jedynie 8 takich zabiegów. Tabela 4.4 przedstawia zależność

Tabela 4.3: Lista i częstość wykonania zabiegów chirurgicznych w obrębie przewodu pokarmowego zgłoszonych w ramach aplikacji Medigent Leak na podstawie kodów z listy Current Procedural Terminology (CPT).

CPT3	Opis	Liczba
441	Wycięcie odcinkowe jelita cienkiego/grubego - zabiegi otwarte	157
442	Wycięcie odcinkowe jelita cienkiego/grubego - zabiegi laparoskopowe	91
436	Gastrektomia całkowita lub częściowa lub ominięcie żołądkowe (laparoskopowo)	64
481	Otwarta pancreatektomia całkowita lub częściowa	45
437	Laparoskopowa wymiana / usunięcie opaski żołądka lub gastrektomia rękawowa	32
439	Inne zabiegi w obrębie żołądka	31
451	Nacięcie odbytnicy/miejscowe wycięcie zmiany odbytnicy	19
446	Strikturoplastyka, zamknięcie ileostomii lub przetoki w obrębie jelita cienkiego	13
453	Laparoskopowe usunięcie odbytnicy	13
431	Wycięcie uchyłka / zmiany przełyku lub esofagektomia	10
447	Inne zabiegi na jelicie cienkim	9
443	Otwarte wyłonienie ileo/kolostomii	8
479	Szycie dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, inne zabiegi na przewodach żółciowych	5
495	Otwarta operacja przepukliny brzusznej z/bez siatki	5
430	Esofagotomia lub myotomia okołoprzełykowa	4
449	Appendektomia	4
471	Częściowa/całkowita hepatektomia	3
433	Plastyka przełyku lub operacja przepukliny okołoprzełykowej	2
435	Nacięcie żołądka lub wpustu	2
440	Nacięcie jelita, enterotomia/kolotomia	2
475	Laparoskopowe zabiegi na przewodzie żółciowym	2
489	Inne zabiegi na trzustce	2
490	Laparotomia zwiadowcza lub drenaż ropnia brzucha	2
438	Otwarta gastrektomia rękawowa	1
450	Drenaż ropnia odbytnicy	1
455	Otwarta plastyka odbytnicy, rektopleksja, operacja rectocoele	1
473	Inne otwarte zabiegi wątroby	1
474	Nacięcie przewodu wątrobowego wspólnego/pęcherzyka żółciowego/zwieracza Odiego	1
476	Otwarta cholecystektomia z/bez rewizji dróg żółciowych	1
478	Rekonstrukcja zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych	1
493	Laparoskopowe zabiegi w obrębie krezki jelita i sieci	1

^a CPT3 - Kod procedury według amerykańskiego systemu kodyfikowania procedur medycznych prowadzony przez American Medical Association - AMA. Tutaj podane pierwsze trzy cyfry kodu.

Tabela 4.4: Podsumowanie liczby zabiegów chirurgicznych zgłoszonych w ramach aplikacji Medigent Leak, z uwzględnieniem lokalizacji anatomicznej i wystąpienia powikłań

Lokalizacja	Powikłania [%]	Liczba zabiegów
esophagus	56,25%	16
hepar/pancreas	49,18%	61
intestinum	26,76%	284
rectum	20,59%	34
gaster	13,08%	130
laparotomia	12,5%	8

między wystąpieniem powikłań a lokalizacją anatomiczną przeprowadzonego zabiegu.

Co ciekawe, zabiegi na przełyku przeprowadzono wyłącznie u mężczyzn. Zarówno u kobiet (32,14%) jak i u mężczyzn (63,64%) zabiegi na wątrobie były związane z najwyższym odsetkiem powikłań wśród wszystkich typów operacji, lecz u kobiet odsetek ten był znacznie niższy ($p = 0,0209$, $OR = 3,61$; 95% CI [1,13, 12,32]). Rycina 4.3 podsumowuje zabiegi względem lokalizacji anatomicznej wykonane u kobiet i mężczyzn.

Relatywnie z najniższym odsetkiem powikłań pooperacyjnych związane były operacje żołądka i laparotomie. Natomiast operacje wątroby lub trzustki i przełyku wykazywały powikłania pooperacyjne w co drugim przypadku. Kiedy zweryfikowano rodzaje operacji pod względem wystąpienia powikłania miejsca operowanego i nieszczelności zespoleń — konsekwentnie operacje na żołądku obarczone były najniższym odsetkiem rozwoju tych powikłań.

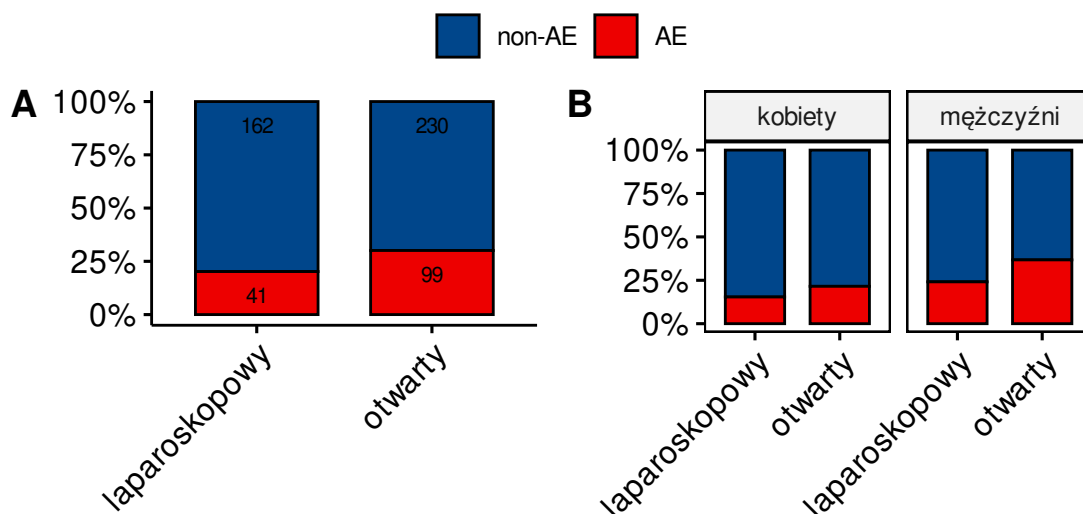
Pacjenci przechodzili zabiegi zarówno w formie operacji klasycznych (tj. laparotomia) jak i stosując metody minimalnie inwazyjne — laparoskopowe. Tutaj liczba powikłań pooperacyjnych znamienne się różniła pomiędzy grupami ($\chi^2 = 5,84$, $p = 0,0157$) i była wyższa w grupie zabiegów przeprowadzonych metodą otwartą (30,09% vs 20,2%). Rycina 4.5 ilustruje zależności między typem operacji a wystąpieniem powikłań pooperacyjnych. Większe różnice w typie przeprowadzonych operacji były widoczne u mężczyzn (Rycina 4.5B).

Jeżeli zabieg przeprowadzony był w trybie pilnym, odsetek wystąpienia powikłań pooperacyjnych był wyższy (37,8% vs. 25,5%) lecz różnice te nie były statystycznie istotne ($OR = 1,78$ $p = 0,1204$). Zabiegi nagłe częściej były przeprowadzane u pacjentów z hipoalbuminemią ($p < 0,0001$) i z współwystępującymi chorobami towarzyszącymi ($p = 0,0163$), co ilustruje rycina 4.4.

Współistniejąca infekcja ogólnoustrojowa, rozpoznana przed operacją, również

była związana z większym odsetkiem (50% vs. 6,46%) przeprowadzenia operacji w trybie pilnym, jednak nie był to częsty czynnik ryzyka, gdyż został podany tylko w 6 przypadkach ($p = 0,0054$).

Większy odsetek operacji w trybie pilnym kończył się zejściem śmiertelnym: 10,81% vs. 3,23%, $p = 0,0429$.



Rycina 4.5: Typ zabiegu (otwarty lub laparoskopowy) i jego wpływ na częstość występowania powikłań pooperacyjnych. A) W całej populacji badanej; B) Z podziałem na płeć.

4.3 Powikłania śródoperacyjne

Dzięki aplikacji użytej w badaniu, możliwe było zgłaszanie powikłań, które wystąpiły w trakcie przeprowadzonych operacji. Tabela 4.5 podsumowuje możliwe powikłania oraz częstość ich występowania.

Najczęściej występującym powikłaniem w trakcie prowadzenia operacji był śródoperacyjny spadek ciśnienia tętniczego krwi który wystąpił w 3,2% przypadków. U 2,26% pacjentów odnotowano utratę krwi wymagającą przetoczenia 2 jednostek masy erytrocytarnej, a w 1,88% przeprowadzonych operacji wystąpiło uszkodzenie narządów. Należy zauważyć, że spadki ciśnienia tętniczego krwi w 5 na 17 przypadków współwystępowały ze śródoperacyjnym krwotokiem ($V \text{ Craméra} = 0,33$ $p < 0,0001$).

Śródoperacyjne spadki ciśnienia ($OR = 4,22$, 95% CI [1,42, 13,34], $p = 0,004$) oraz krwotok ($p < 0,0001$) były związane ze znacznie częstszym wystąpieniem powikłań

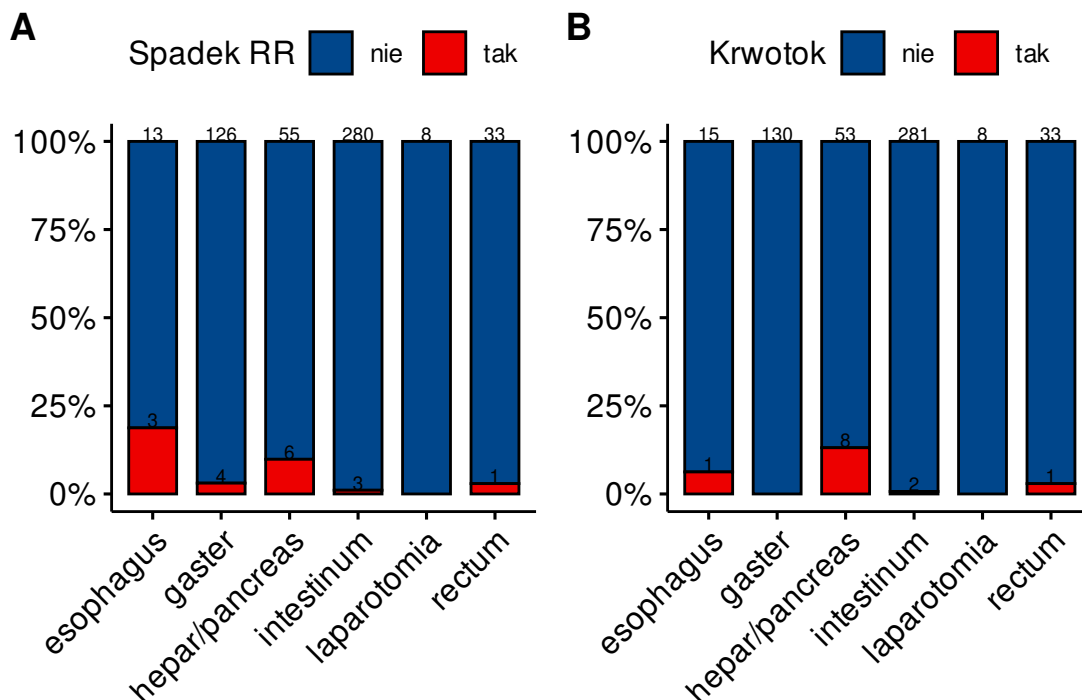
Tabela 4.5: Powikłania śródoperacyjne występujące u pacjentów poddanych operacjom przewodu pokarmowego.

Powikłanie	Liczba	Procent
spadki ciśnienia RR śródoperacyjnie	17	3,2%
krwotok wymagający 2 j. ME	12	2,26%
uszkodzenie innych narządów	10	1,88%
niezamierzone otwarcie jam ciała itd.	3	0,56%
makroskopowe cechy zastoju żylnego / niedokrwienia jelita (ciemna krew/ zmiana barwy jelita) śródoperacyjnie	2	0,38%
hipotermia śródoperacyjna	1	0,19%
spadek wysycenia tlenowego śródoperacyjnie (oksymetria, FiO ₂)	1	0,19%
kwasicca śródoperacyjna,	0	0%

Tabela 4.6: Wpływ trzech najczęściej raportowanych powikłań śródoperacyjnych na wystąpienie powikłań pooperacyjnych.

Powikłanie śródoperacyjne	Wystąpienie powikłań pooperacyjnych	OR	p
Brak krwotoku	24,8% (129)	33,12	p < 0,0001
Wystąpienie krwotoku	91,7% (11)		
Brak spadku ciśnienia	25,2% (130)	4,22	p = 0,004
Spadek ciśnienia	58,8% (10)		
Bez uszkodzenia narządów	26,1% (136)	1,89	p = 0,2999
Uszkodzenie narządów	40,0% (4)		

pooperacyjnych, co zostało podsumowane w tabeli 4.6. Istotnie, tylko w jednym przypadku z 12 wystąpienie krwotoku w trakcie operacji wymagające przetoczenia 2 jednostek masy erytrocytarnej nie było związane z powikłanym okresem pooperacyjnym. Rycina 4.6 przedstawia dwa wyżej opisane powikłania względem okolicy operowanej. Spadek ciśnienia tętniczego krwi w trakcie operacji związany był najczęściej z zabiegami na przełyku (18,75%) oraz wątrobie i trzustce (9,84%). Podobnie, utrata krwi wymagająca przetoczenia 2 jednostek masy erytrocytarnej występowała najczęściej w zabiegach na wątrobie i trzustce (13,11%).



Rycina 4.6: Powikłania w trakcie operacji w zależności od okolicy operowanej. A) Śródoperacyjny spadek ciśnienia tętniczego krwi. B) Krwawienie śródoperacyjne, wymagające przetoczenia co najmniej 2 jednostek masy erytrocytarnej. RR - ciśnienie tętnicze krwi.

4.4 Rodzaje występujących powikłań pooperacyjnych

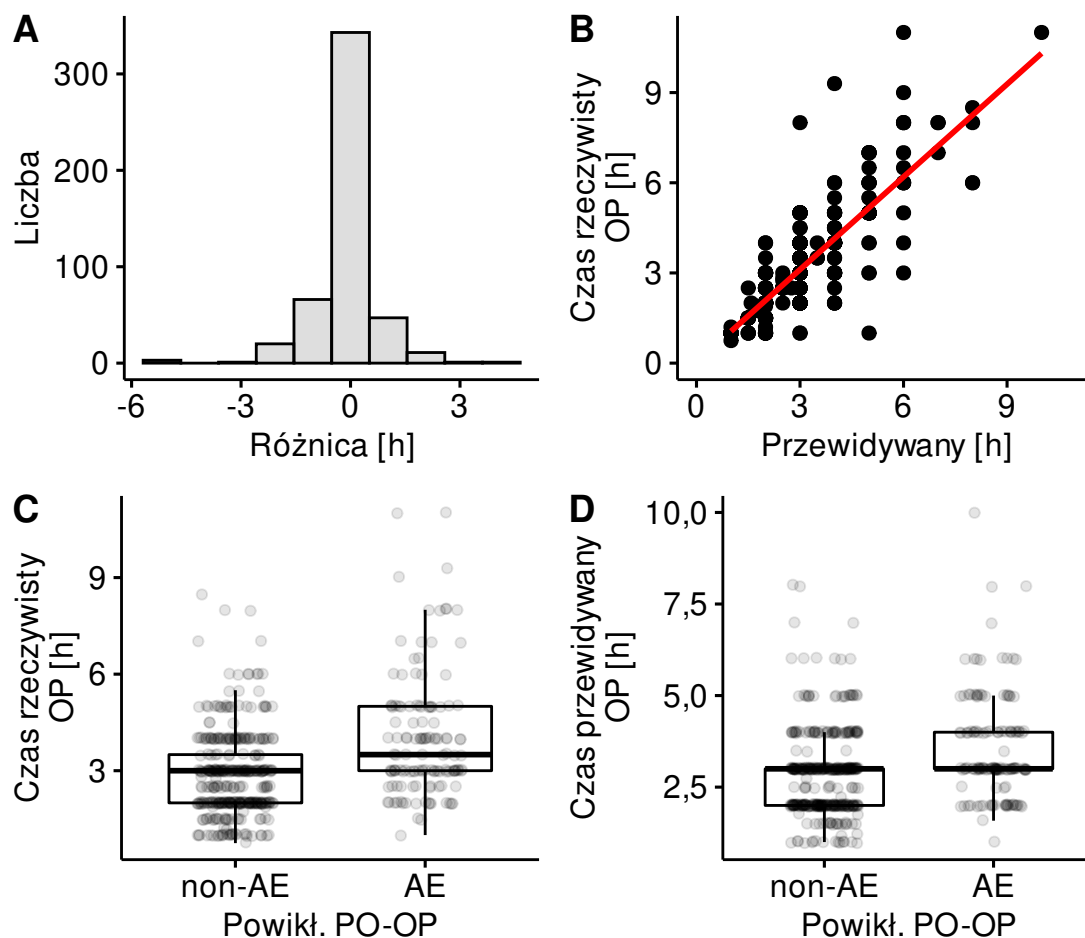
Głównym punktem końcowym określonym w badaniu była częstość wystąpienia powikłań pooperacyjnych w okresie 7 dni po przeprowadzonym zabiegu. W kwestionariuszu wydzieliliśmy grupę najbardziej prawdopodobnych powikłań, które zostały zestawione w tabeli 4.7 wraz z częstością ich występowania w bazie danych. Zdecydowanie najczęściej występującym powikłaniem były zakażenia miejsca operowanego (które zawierały w sobie, wg. definicji, zakażenia powierzchowne, zakażenia narządów lub jam ciała, oraz zakażenia głębokie). Wystąpiły one w 15,41% wszystkich przypadków. Drugim co do częstości powikłaniem okazało się być wystąpienie nieszczelności zespolenia (7,33%).

Tabela 4.7: Zestawienie obserwowanych predefiniowanych powikłań pooperacyjnych w aplikacji Medigent Leak.

Powikłanie	Liczba	Procent
Zakażenie miejsca operowanego	82	15,41%
Zakażenia powierzchowne (skóra i tkanka podskórna)	55	10,34%
Nieszczelność zespolenia	39	7,33%
Zakażenia narządu lub jamy ciała w bezpośrednim kontakcie z miejscem operowanym)	21	3,95%
Zgon	20	3,76%
Silne krwawienie	13	2,44%
Powstanie przetoki	13	2,44%
Wytrzewienie	8	1,5%
Infekcja ogólnoustrojowa	7	1,32%
Zakażenia głębokie (powięź i mięśnie)	6	1,13%
Niedrożność przewodu pokarmowego	4	0,75%
Inne	3	0,56%

4.5 Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych

Spośród potencjalnych czynników mogących zwiększać ryzyko rozwoju pooperacyjnych powikłań zidentyfikowano pięć, które wykazały istoty związek ze zdarzeniami niepożądanymi. Częściej powikłania pooperacyjne rozpoznawano u pacjentów: 1) płci męskiej (32,0% (95) vs. 19,1% (45) $p = 0,0012$), 2) z niezamierzoną utratą więcej niż 10% masy ciała w okresie ostatnich 3 miesięcy przed operacją (39,7% (31) vs. 24,0% (109) $p = 0,0055$), 3) u których stwierdzono oznaki infekcji przed wykonanym zabiegiem (66,7% (4) vs. 25,9% (136) $p = 0,044$), 4) z chorobą nowotworową w wywiadzie (30,2% (106) vs. 18,8% (34) $p = 0,0064$), 5) palących papierosy (36,3% (41) vs. 23,6% (99) $p = 0,0096$). U pacjentów z chorobą nowotworową w wywiadzie jednocześnie poddanych uprzednio radioterapii częściej obserwowano powikłania pooperacyjne niż u pacjentów z nowotworami, u których nie prowadzono radioterapii, a wynik testu χ^2 był na granicy istotności statystycznej (44,2% (19) vs. 28,2% (87) $p = 0,0506$).



Rycina 4.7: Wpływ rzeczywistego czasu operacji na wystąpienie powikłań pooperacyjnych, oraz jego stosunek do przewidywanego czasu potrzebnego na przeprowadzenie zabiegu. A) Histogram prezentujący rozkład różnicy czasu przewidywanego i czasu rzeczywistego zabiegu operacyjnego. B) Wykres punktowy ilustrujący korelację między czasem przewidywanym oraz rzeczywistym przeprowadzonego zabiegu. C) Zależność wystąpienia powikłań pooperacyjnych od rzeczywistego czasu trwania przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego. D) Zależność wystąpienia powikłań pooperacyjnych od przewidywanego czasu trwania zabiegu chirurgicznego.

Chociaż pacjenci w wieku powyżej 60 lat, mieli w około 10% przypadków więcej powikłań pooperacyjnych niż grupa pacjentów w wieku 18 – 59 lat, to nie było istotnej statystycznie zależności między grupą wiekową pacjentów, a występowaniem powikłań pooperacyjnych ($\chi^2 = 5,62$; $p = 0,1315$) w całej grupie badanej. Kiedy jednak ograniczono porównanie wyłącznie do zabiegów przeprowadzonych na jelicie grubym i cienkim (najliczniejszej grupie zabiegów), pacjenci w wieku poniżej 60 lat

Tabela 4.8: Rodzaje przeprowadzonych operacji przebiegające z wyłonieniem stomii protekcyjnej oraz częstość jej wykonywania, w zależności od grupy zabiegów.

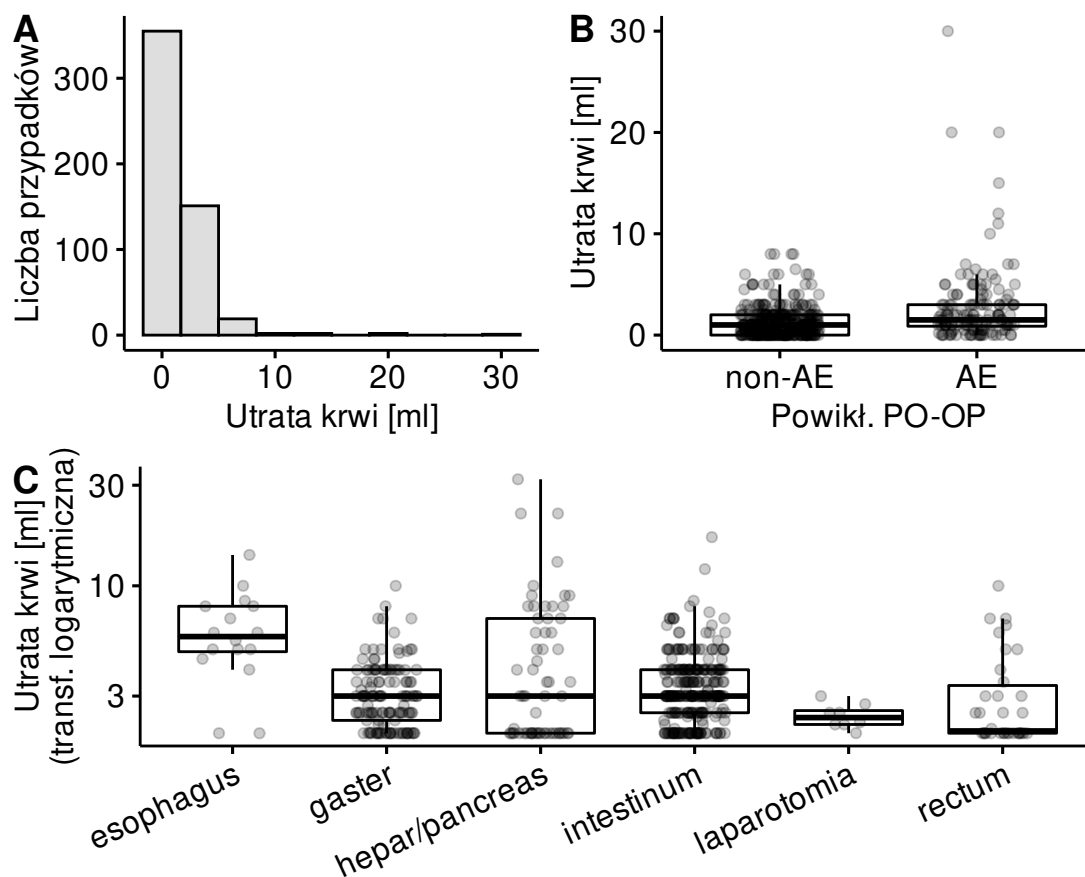
Rodzaj zabiegu wg. CPT	Procent przypadków (n)
Wycięcie odcinkowe jelita cienkiego/grubego - zabiegi otwarte	17,9% (28)
Wycięcie odcinkowe jelita cienkiego/grubego - zabiegi laparoskopowe	8,8% (8)
Inne zabiegi w obrębie żołądka	6,5% (2)
Laparoskopowe usunięcie odbytnicy	15,4% (2)
Wycięcie uchyłka / zmiany przełyku lub esofagektomia	20,0% (2)
Esofagotomia lub myotomia okołoprzełykowa	25,0% (1)
Inne zabiegi na jelicie cienkim	11,1% (1)
Nacięcie jelita, enterotomia/kolotomia	50,0% (1)

częściej wykazywali powikłania pooperacyjne (32,1% (60) vs. 16,7% (16); $\chi^2 = 6,91$; $p = 0,0086$).

Lekarze byli proszeni o podanie przewidywanego czasu jaki będzie potrzebny na przeprowadzenie planowanej operacji w danym przypadku. Po przeprowadzonym zabiegu, podawali oni rzeczywisty czas trwania zabiegu. Rycina 4.7 ilustruje zależność między przewidywanym a rzeczywistym czasem operacji.

Czas przewidywany zabiegu korelował dość silnie (pozytywnie) z czasem rzeczywistym przeprowadzonego zabiegu (test korelacji rang Spearmana, $\rho = 0,82$; $p < 0,0001$ i był niedomierzony w średnio 7 ± 45 minutach). Operacje, w których stwierdzono powikłania w okresie 7 dni po zabiegu były dłuższe (mediana = 3,5 h, IQR = 2 h vs. mediana = 3 h, IQR = 1,5 h, $p < 0,0001$). Warto zaznaczyć, że zarówno czas przewidywany jak i rzeczywisty nie spełniały warunku rozkładu normalnego (test Shapiro-Wilka, $p < 0,0001$). W kwestionariuszu pytano lekarzy, czy podjęli, w trakcie przeprowadzonego zabiegu, decyzję o wyłonieniu stomii przewencyjnej u operowanych pacjentów. Stomie przewencyjne zgłaszano w operacjach podsumowanych w tabeli 4.8. Najliczniej były one przeprowadzane w zabiegach resekcji odcinka jelita (zarówno w operacjach otwartych jak i laparoskopowych), rzadziej w operacjach odbytnicy.

Pacjenci, u których w trakcie zabiegu wyłoniono stomię przewencyjną częściej mieli powikłania pooperacyjne (46,7% (21)) niż pacjenci, u których nie przeprowadzono zabiegu wyłonienia stomii (25,9% (70); $\chi^2 = 7,1$; $p = 0,0077$).



Rycina 4.8: Utrata krwi podczas zabiegu operacyjnego. A) Histogram wartości utraty krwi w mililitrach. B) Utrata krwi w zależności od wystąpienia powikłań pooperacyjnych. C) Utrata śródoperacyjna krwi w zależności od operowanego odcinka przewodu pokarmowego.

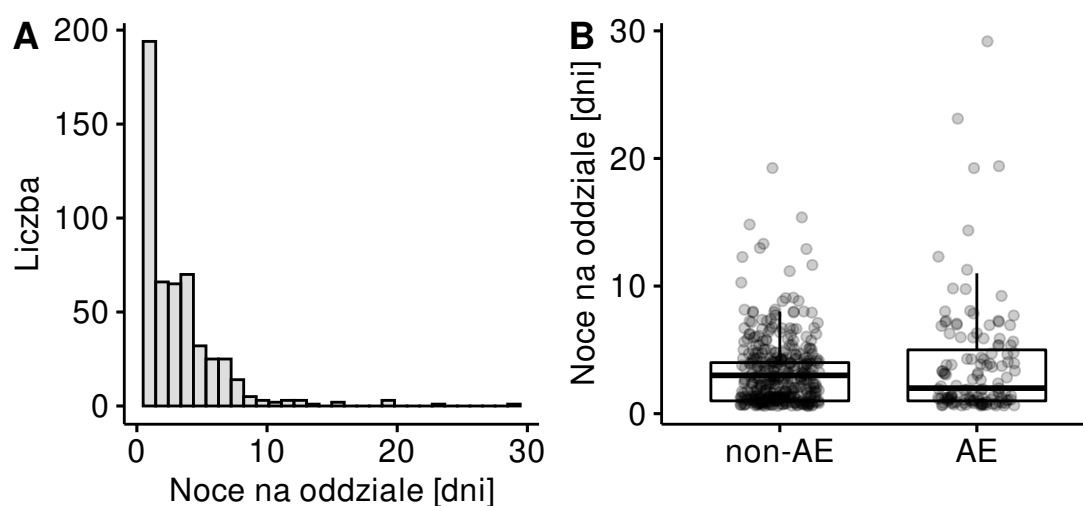
Po przeprowadzonej operacji określano orientacyjnie ilość utraconej podczas zabiegu krwi. Objętość podawano w mililitrach (ml) a wartości zawierały się w przedziale od 0 ml do 30 ml. Mediana utraty krwi podczas operacji wynosiła 1 ml, IQR = 1,8. Pacjenci, u których doszło do powikłań w okresie 7 dni od operacji wykazywali statystycznie istotną większą objętość utraconej krwi podczas zabiegu (test Manna-Whitneya $U = 18846$; $p < 0,0001$). Operacje na przełyku przebiegały z utratą największej objętości krwi, podobnie jak operacje na wątrobie lub trzustce. Natomiast laparotomie oraz operacje żołądka przebiegały z najmniejszą jej utratą, co podsumowane jest na rycinie 4.8.

Dodatkowo, lekarze podawali czy w trakcie operacji przetoczono pacjentowi krew, co wystąpiło w przypadku 57 operacji (12,15%). W przypadku 52,6% pacjentów, u których transfundowano krew, doszło do rozwoju powikłań pooperacyjnych, istotnie

Tabela 4.9: Zależność wystąpienia powikłań pooperacyjnych od typu rany powstałej w przebiegu przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego

Typ rany	non-AE	AE
czysta	95,7% (67)	4,3% (3)
czysta, skażona	71,5% (306)	28,5% (122)
skażona	47,6% (10)	52,4% (11)

częściej ($\chi^2 = 21,51$; $p < 0,0001$) niż w grupie pacjentów którym nie przetaczano krwi podczas zabiegu (23,0%).



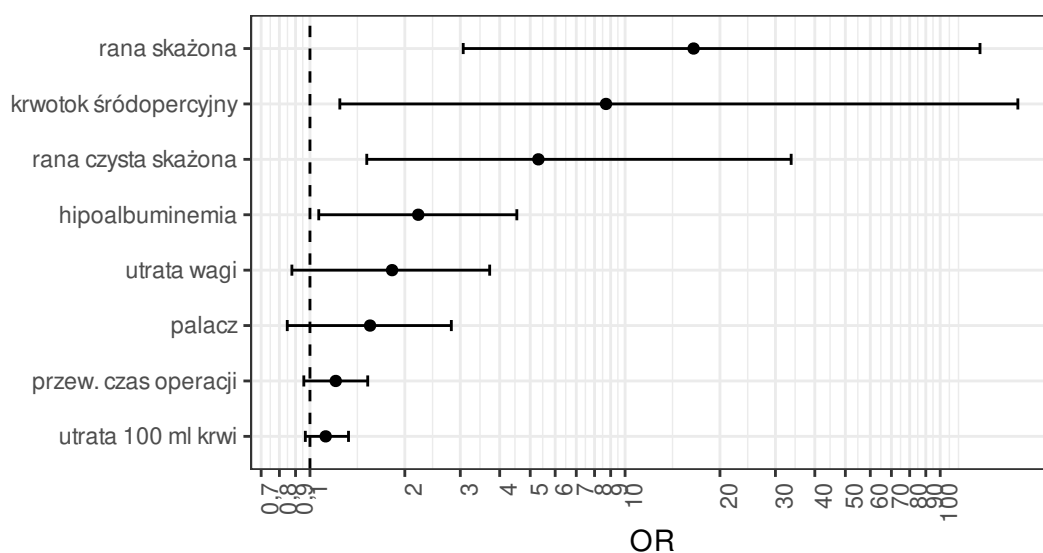
Rycina 4.9: Liczba nocy spędzona na oddziale przed zabiegiem operacyjnym. A) Histogram rozkładu liczby nocy spędzonych na oddziale chirurgicznym. B) Podział względem grupy pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (AE) lub ich nie obserwowano (non-AE).

Typ rany operacyjnej również miał statystycznie istotny wpływ na wystąpienie powikłań pooperacyjnych ($\chi^2 = 26$; $p < 0,0001$). Rany czyste były związane z najniższym odsetkiem wystąpienia powikłań – 4,3% (3). W przypadku ran czystych, skażonych powikłania występowały częściej, bo w 28,5% (122) operacji. Najczęściej powikłania pooperacyjne występowały w ranach skażonych (52,4% (11)). Warto zaznaczyć, że rany skażone występowały relatywnie rzadko w przeprowadzonych operacjach (4,24%) i, w zdecydowanej większości (81,0% (17)) były obecne w zabiegach na jelicie grubym lub cienkim.

Nie wykazano statystycznej różnicy między liczbą nocy spędzoną na oddziale szpitalnym w grupie pacjentów u których wystąpiły powikłania pooperacyjne lub nie (test

Manna-Whitneya $U = 26273,5$; $p = 0,5437$). Rycina 4.9 ilustruje tę obserwację.

Wszystkie wyżej wymienione czynniki ryzyka zostały wykorzystane we wstępnym modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej. Po przeprowadzeniu wstecznej, krokowej eliminacji zmiennych objaśniających, określono 8 czynników, których obecność w modelu wiązała się z najniższą wartością wskaźnika *Akaike Information Criterion* (AIC). Z największym ryzykiem rozwoju powikłań związane były zabiegi, w których wystąpiły rany skażone, oraz te, gdzie w trakcie operacji doszło do krwotoku śródoperacyjnego. Zarówno podany współczynnik regresji rany skażonej jak i czystej skażonej przedstawiony jest względem wartości referencyjnej którą było ryzyko obliczone przy ranie operacyjnej czystej.



Rycina 4.10: Niezależny wpływ czynników predysponujących na ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Wykres leśny (forest plot) przedstawiający iloraz szans (OR) wystąpienia powikłań pooperacyjnych w każdym z wyselekcjonowanych z modelu regresji logistycznej czynników ryzyka.

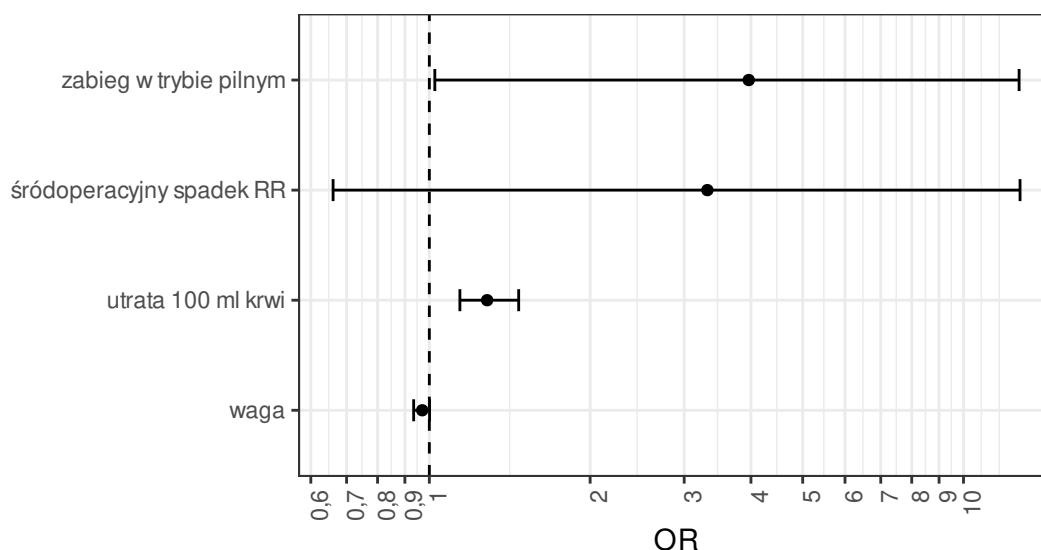
Należy zauważyć, że utrata krwi była podawana w mililitrach i relatywnie mały iloraz szans przedstawiony na wykresie 4.10 wynika z tego, że każde 100 mililitrów utraconej krwi należy przemnożyć przez współczynnik regresji. Przy wartościach rzędu 300 – 600 ml iloraz szans związany ze śródoperacyjną utratą krwi przyjmuje wartości odpowiednio 1,41 – 1,99. Podobnie, w przypadku przewidywanego czasu operacji, który podawano w godzinach, zabiegi planowane na jedną godzinę miały niezależny iloraz szans wystąpienia powikłań pooperacyjnych wynoszący 1,21, a te które miały trwać 5 godzin 2,56.

Tabela 4.10: Wynik regresji logistycznej w zależności od wystąpienia jakichkolwiek powikłań w okresie pooperacyjnym.

Czynnik	Beta	SE	t	p
Punkt przecięcia	-3,69	0,77	-4,77	< 0,001
Utrata wagi	0,6	0,37	1,64	0,1
Hipoalbuminemia	0,79	0,37	2,15	0,031
Krwotok śródoper.	2,16	1,15	1,88	0,059
Nikotynizm	0,44	0,3	1,44	0,15
Rana czysta skażona	1,67	0,75	2,22	0,026
Rana skażona	2,8	0,93	3,02	0,003
Przew. czas zabiegu	0,19	0,12	1,59	0,11
Utrata 100 ml krwi	0,11	0,08	1,42	0,15

Warto zaznaczyć, że pacjenci, którzy prezentowali obiektywne oznaki niedożywienia (hipoalbuminemia, niezamierzona utrata ponad 10% wagi ciała w ostatnich 3 miesiącach przed operacją) częściej doznawali powikłań w okresie pooperacyjnym, co odwzorowane było przez podany na wykresie 4.10 iloraz szans. Podobnie było w przypadku palaczy.

4.5.1 Czynniki ryzyka zgonu w okresie pooperacyjnym



Rycina 4.11: Zgon jako powikłanie pooperacyjne i związane z nim czynniki ryzyka.

Tabela 4.11: Wynik regresji logistycznej w zależności od wystąpienia zgonu w okresie pooperacyjnym.

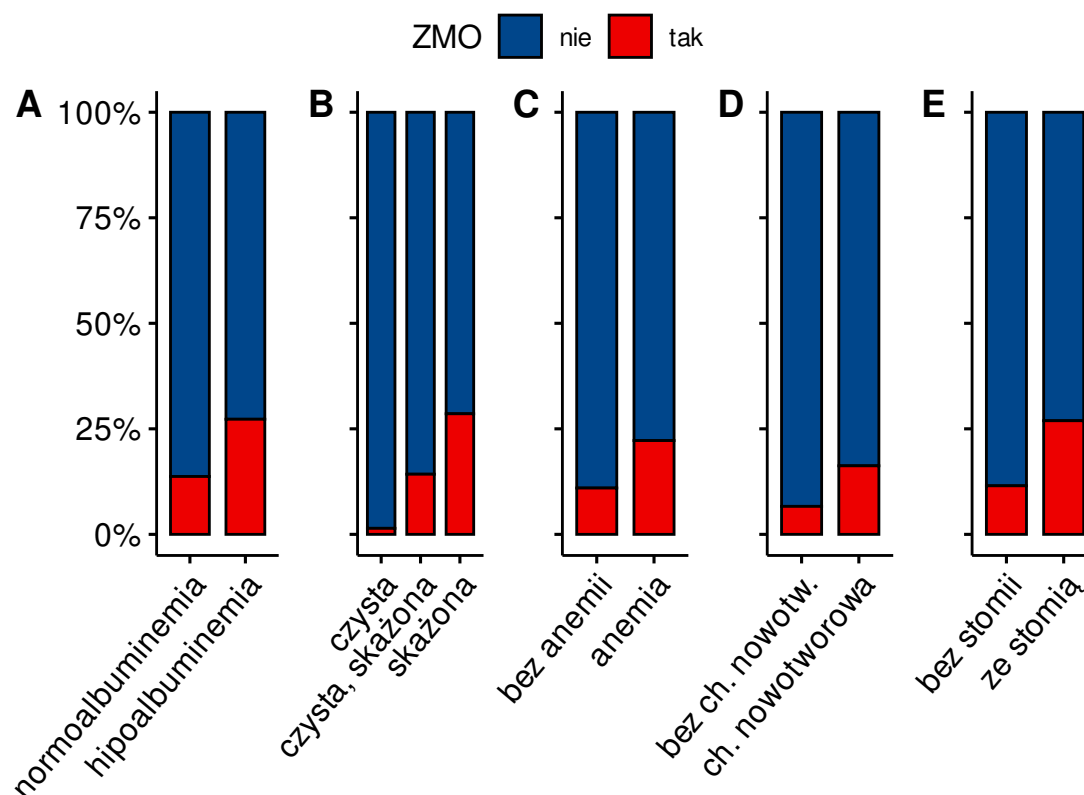
Czynnik	Beta	SE	t	p
Punkt przecięcia	-1,95	1,29	-1,52	0,13
Zabieg w trybie pilnym	1,38	0,63	2,19	0,028
Śródop. spadek RR	1,2	0,74	1,63	0,1
Waga	-0,03	0,02	-1,75	0,081
Utrata 100 ml krwi	0,25	0,06	3,95	< 0.001

Uznaliśmy zgon pacjenta jako szczególnie ważne powikłanie pooperacyjne. W bazie danych zgłoszono 20 przypadków kończących się zejściem śmiertelnym pacjenta. Odsetek zgonów był istotnie wyższy po operacjach przeprowadzonych w trybie pilnym (10,81%) niż w trybie planowym (3,23%, $p = 0,0429$), co zostało również odzwierciedlone w wynikach modelu regresji logistycznej w tabeli 4.11.

Co ciekawe, zejściem śmiertelnym skończył się okres pooperacyjny u 7,08% palaczy co było istotnie większym odsetkiem niż w przypadku osób niepalących (2,86%, $p = 0,0491$), jednak analiza regresji logistycznej nie wykazała istotnego statystycznie wpływu tej zmiennej objaśniającej, w wieloczynnikowej analizie.

Szczególnie ważne okazała się śródoperacyjna utrata krwi oraz niezamierzona utrata wagi w okresie 3 miesięcy przed operacją jako czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia zgonu w okresie pooperacyjnym. Wystąpienie krwotoku śródoperacyjnego było również związane z większym ryzykiem zgonu, ale z powodu korelacji z objętością utraconej podczas operacji krwi, nie zostało włączone w ostateczny model regresji. Rycina 4.11.

4.5.2 Czynniki ryzyka wystąpienia zakażeń miejsca operowanego



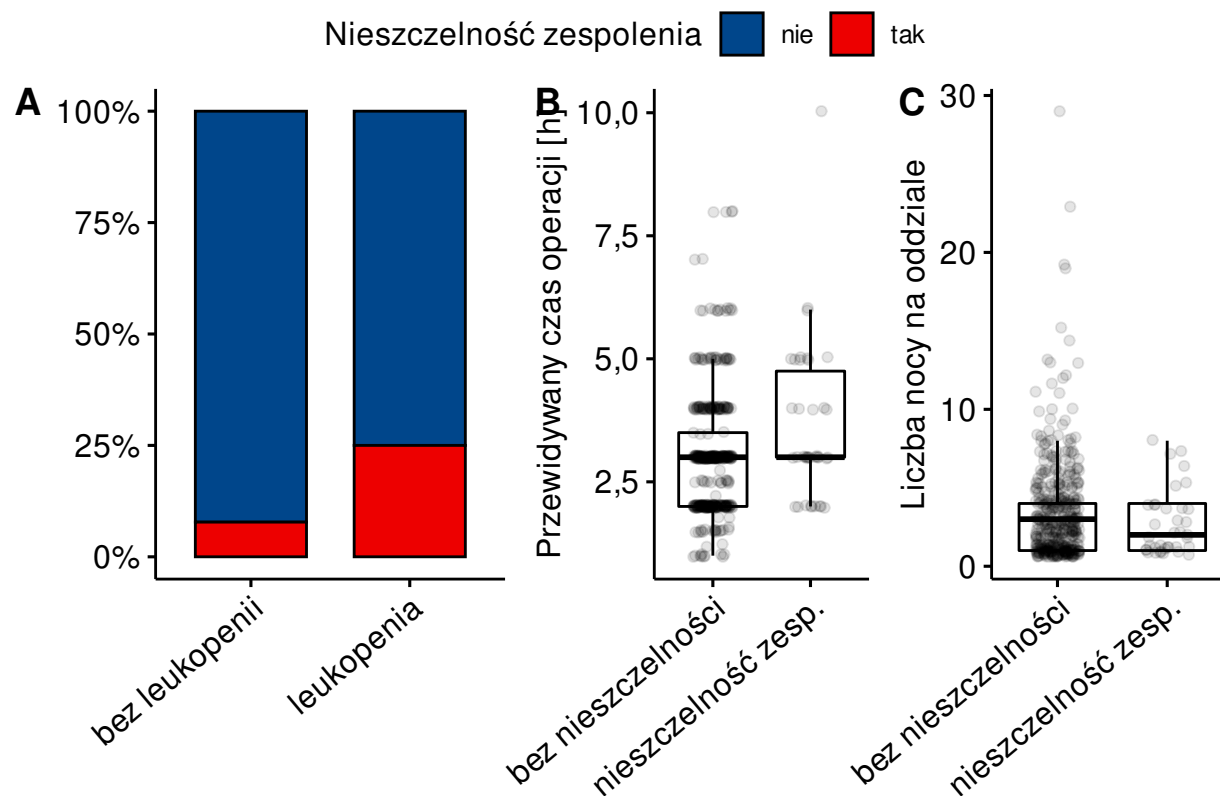
Rycina 4.12: Czynniki predysponujące do wystąpienia zakażenia miejsca operowanego. A) Hipoalbuminemia. B) Typ powstałej rany operacyjnej. C) Niedokrwistość przed operacją. D) Choroby nowotworowe w wywiadzie. E) Zabieg przebiegający z wyłonieniem stomii. ZMO - zakażenia miejsca operowanego

Istotnymi czynnikami które predysponowały do wystąpienia zakażenia w okresie pooperacyjnym były: 1) typ rany operacyjnej, 2) niedokrwistość, 3) hipoalbuminemia, 4) choroba nowotworowa w wywiadzie, 5) wyłonienie stomii protekcyjnej, 6) dłuższy czas zabiegu oraz 7) śródoperacyjna utrata krwi.

Szczególnie, 16,24% pacjentów z chorobą nowotworową w wywiadzie rozwijało zakażenie miejsca operowanego w okresie pooperacyjnym (w porównaniu do 6,63%, jeżeli nie zgłaszano chorób nowotworowych w wywiadzie $p = 0,0028$). Rycina 4.12 prezentuje graficznie powyższe zależności.

Powierzchowne zakażenia miejsca operowanego wystąpiły u 18,55% osób które

miały inne choroby towarzyszące (cukrzyca, choroby nerek, wątroby, astma, POChP) przed operacją, co okazało się większym, lecz nieistotnym statystycznie, odsetkiem niż kiedy nie występowały choroby towarzyszące (11,27%, $p = 0,0502$).



Rycina 4.13: Czynniki ryzyka wystąpienia nieszczelności zespolenia układu pokarmowego. A) Wpływ przedoperacyjnej leukopenii na występowanie nieszczelności zespolenia. B) Zależność między przewidywanym czasem operacji a nieszczelnością zespolenia. C) Liczba spędzonych nocy na oddziale przed zabiegiem operacyjnym a wystąpienie nieszczelności zespolenia w ramach układu pokarmowego.

4.5.3 Czynniki ryzyka wystąpienia nieszczelności zespolenia

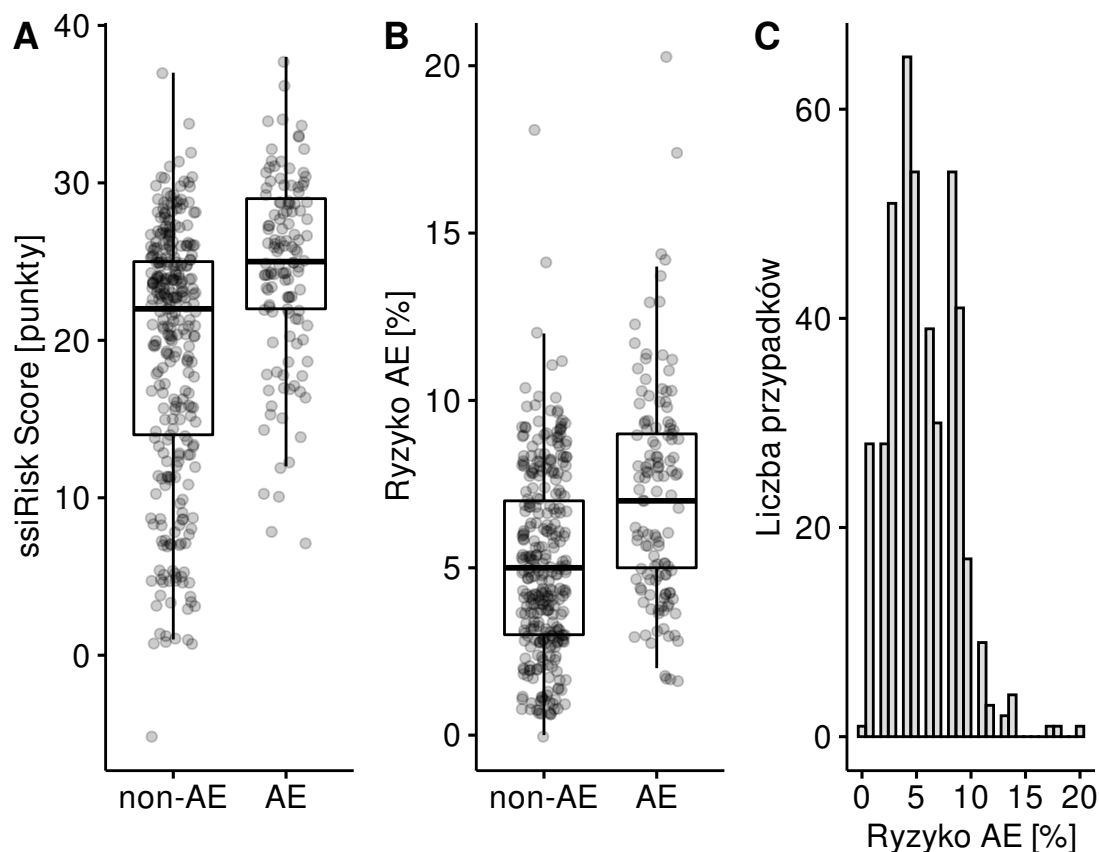
Podczas analizowania ryzyka wystąpienia nieszczelności zespolenia wykonanego w obrębie układu pokarmowego (zarówno zespolenia jelitowe, odbytnicze jak i przełykowe) braliśmy wyłącznie pod uwagę operacje, w których takie zespolenie zostało przeprowadzone. Rycina 4.13 podsumowuje istotne czynniki ryzyka wykazujące powiązanie z występowaniem pooperacyjnej nieszczelności zespolenia. Warto zauważyć, że z powodu małej ilości przypadków, w których wystąpiło to powikłanie,

Tabela 4.12: Wystąpienie nieszczelności przewodu pokarmowego w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji.

Rodzaj zabiegu	Brak nieszczelności	Nieszczelność
Esofagotomia lub myotomia okołoprzełykowa	50,0% (2)	50,0% (2)
Otwarta pancreatektomia całkowita lub częściowa	84,4% (38)	15,6% (7)
Laparoskopowe usunięcie odbytnicy	84,6% (11)	15,4% (2)
Inne zabiegi na jelicie cienkim	88,9% (8)	11,1% (1)
Wycięcie uchyłka / zmiany przełyku lub esofagektomia	90,0% (9)	10,0% (1)
Wycięcie odcinkowe jelita cienkiego/grubego - zabiegi laparoskopowe	91,2% (83)	8,8% (8)
Strikturoplastyka, zamknięcie ileostomii lub przetoki w obrębie jelita cienkiego	92,3% (12)	7,7% (1)
Wycięcie odcinkowe jelita cienkiego/grubego - zabiegi otwarte	92,9% (145)	7,1% (11)
Gastrektomia całkowita lub częściowa lub ominięcie żołądkowe (laparoskopowo)	93,8% (60)	6,2% (4)
Laparoskopowa wymiana / usunięcie opaski żołądka lub gastrektomia rękawowa	96,9% (31)	3,1% (1)

poniższe wyniki mogą mieć ograniczoną moc. Niemniej jednak stwierdziliśmy, iż pacjenci, u których wystąpiła nieszczelność zespolenia byli planowani do dłuższych operacji niż pacjenci z podobnymi rozpoznaniem, u których nie wystąpiła nieszczelność zespolenia. Grupa pacjentów z nieszczelnością zespolenia po operacji częściej wykazywała w przedoperacyjnych badaniach laboratoryjnych leukopenię ($p = 0,037$). Tabela 4.12 podsumowuje procentowe wartości wystąpienia nieszczelności zespolenia w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji. Należy jednak zauważyć, że kiedy wzięto pod uwagę jedynie zabiegi przebiegające z nacięciem odcinka przewodu pokarmowego (w sumie 465 zabiegów), nieszczelność wystąpiła w 8,17% przypadków.

Rycina 4.13 ilustruje główne czynniki, które miały wpływ na wystąpienie nieszczelności zespolenia. Co ciekawe, nie było istotnych różnic w zależności od skali ASA, przedoperacyjnej hipoalbuminemii, płci i wieku pacjentów, jak również typu rany operacyjnej i trybu wykonania zabiegu.



Rycina 4.14: Ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych obliczone według modelu Walravena i Musselmana, w porównaniu do ryzyka rzeczywistego obserwowanego w tym badaniu. A) Punkty ssiRisk Score a rzeczywiste wystąpienie powikłań pooperacyjnych obserwowane w kohorcie badanej. B) Wystąpienie powikłań w badanej kohorcie w zależności do obliczonego na podstawie punktów ssiRisk Score estymowanego ryzyka rozwoju powikłań pooperacyjnych. C) Histogram estymowanego na podstawie modelu statystycznego ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych, wyrażony w procentach.

4.6 Ryzyko rozwoju powikłań pooperacyjnych obliczone w aplikacji a rzeczywiste ich występowanie

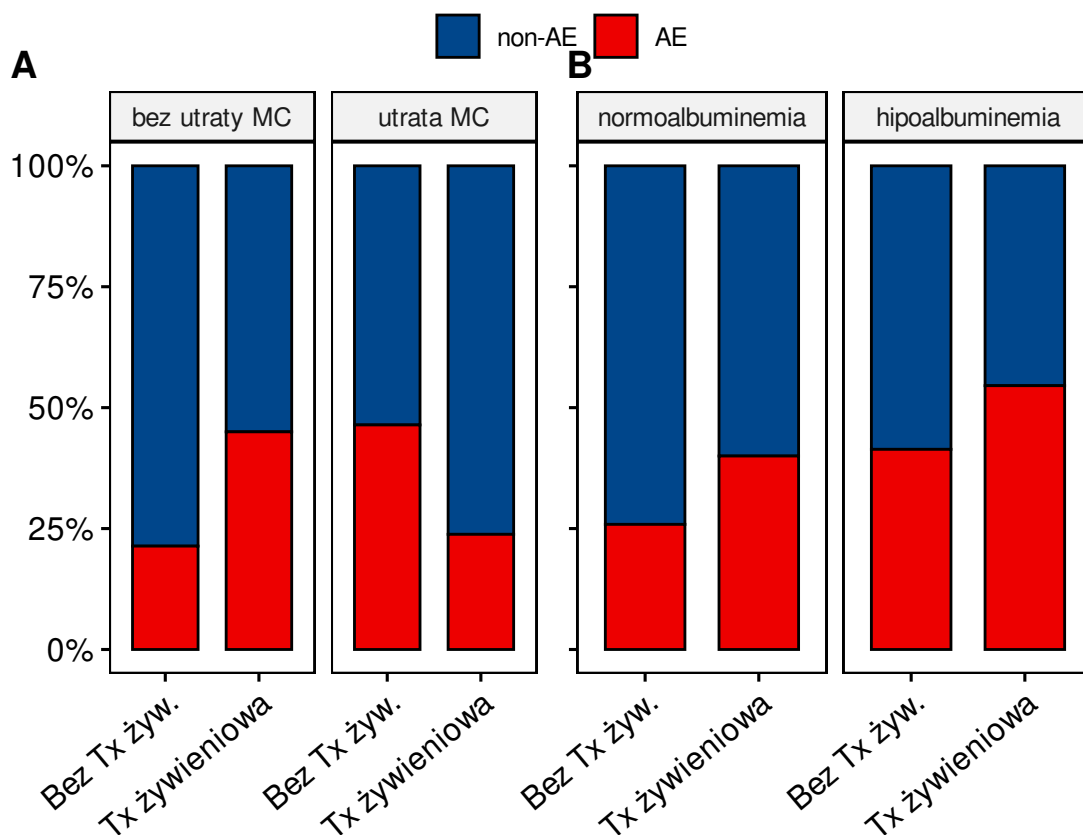
Obliczone według publikacji Walravena i Musselmana⁷³ ryzyko rozwoju powikłań pooperacyjnych było określone na skali punktowej a w późniejszym etapie zamieniane na procentowe wartości ryzyka, na podstawie frakcji pacjentów, która rozwinęła powikłania pooperacyjne z daną ilością punktów ssiRisk Score. Wykres zależności

wzrastającego ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych względem ilości punktów ssiRisk Score uzyskanych z kalkulacji, jest widoczny na rycinie 3.1. Czerwona krzywa reprezentująca ryzyko wystąpienia powikłań została nałożona na histogram liczby przypadków z daną ilością punktów ssiRisk Score. Widać z niej, że ryzyko wystąpienia powikłań wzrasta wykładniczo wraz ze wzrostem punktacji ssiRisk Score. Na histogramie rozkładu ryzyka estymowanego na podstawie modelu Walravena i Musselmana (Rycina 4.14C) zilustrowano, iż najczęściej występujące ryzyko u pacjentów poddanych operacjom brzucha mieściło się w przedziale 4% – 8% (mediana = 5, IQR = 5).

Aby zweryfikować czy również w naszej kohorcie pacjenci z większą ilością punktów mieli większe ryzyko wystąpienia powikłań, przeprowadzono test w dwóch grupach (z powikłaniami i bez). Wynik tego porównania wskazuje, że pacjenci, u których wystąpiły powikłania pooperacyjnie prezentowali istotnie wyższe punkty ssiRisk (test Manna-Whitneya $U = 11944,5$; $p < 0,0001$).

Co ciekawe w publikacji Walravena i Musselmana⁷³ dominanta SSIRS wynosiła 9 punktów. Przypadki w tym badaniu wykazywały dominantę 24 punktów. Wartość 24 – 25 SSIRS w badaniu WM wiązała się z ryzykiem 7%. W naszym badaniu zdarzenia niepożądane u pacjentów, których punktacja SSIRS wynosiła 24 punkty wystąpiły u 26,1%. Skala SSIRS została zaprojektowana z myślą o zakażeniach miejsca operowanego. To szczególne powikłanie wystąpiło u 18,8% pacjentów, którzy osiągnęli wynik SSIRS 24 lub 25 w naszej kohorcie, czyli ponad dwa razy częściej niż byłoby to spodziewane.

4.7 Czynniki zmniejszające ryzyko rozwoju zakażenia



Rycina 4.15: Protekcyjny wpływ terapii żywieniowej w okresie przedoperacyjnym. A) Wystąpienie powikłań pooperacyjnych w zależności od zastosowania terapii żywieniowej z podziałem na pacjentów, którzy utracili 10% masy ciała w okresie przedoperacyjnym i bez utraty masy ciała. B) Powikłania pooperacyjne w zależności od leczenia żywieniowego z podziałem na pacjentów z hipoalbuminemią i normoalbuminemią. Tx - terapia; MC - masa ciała.

Oprócz czynników, które zwiększały ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych, zweryfikowano również zmienne, które wpływały na redukcję tegoż ryzyka. Poniżej przedstawiono zmienne, które uznano za protekcyjne.

Antybiotykoprofilaktykę zastosowano prawie we wszystkich przypadkach ($n = 512$, 96,24%) i nie było różnic w występowaniu powikłań pooperacyjnych pomiędzy przypadkami, w których zastosowano antybiotykoprofilaktykę lub też nie (test dokładny Fischera $p = 0,7958$).

Tabela 4.13: Środki zapobiegawcze zastosowane podczas operacji jamy brzusznej, z podziałem na występowanie powikłań pooperacyjnych.

Środki zapobiegawcze	bez powikłań poop.	z powikłaniami poop.
Gąbka gentamycynowo-kolagenowa	0,0% (0)	100,0% (2)
Inne środki zapobiegawcze	0,0% (0)	100,0% (5)
Gąbka kolagenowa	75,0% (3)	25,0% (1)
Bez środków zapobiegawczych	73,0% (330)	27,0% (122)
Gąbka fibrynogenowo-trombinowa	85,5% (59)	14,5% (10)

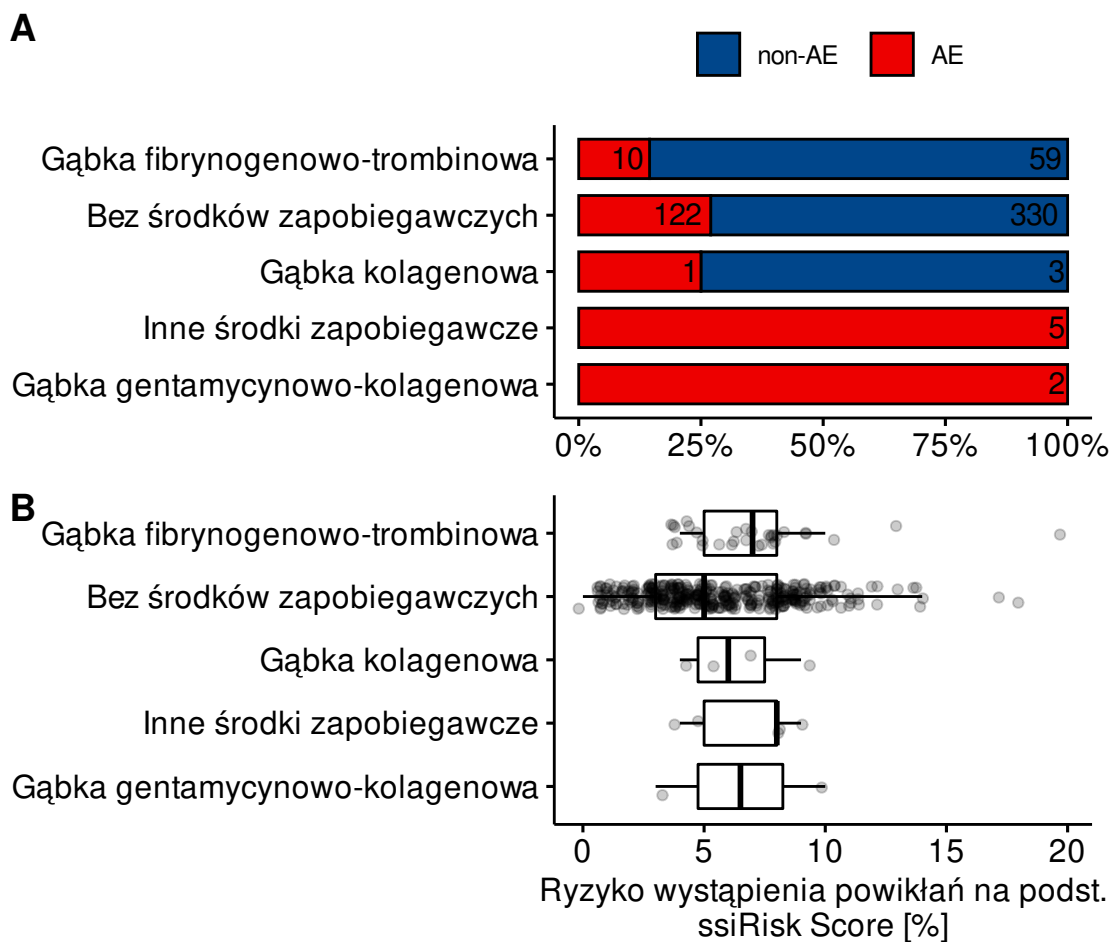
Na uwagę zasługuje fakt, iż żywienie przedoperacyjne jako profilaktyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych, było (mimo wszystko) częściej (37,7% versus 24,5%) związane z wystąpieniem powikłań po operacjach ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,0405$). Istotnym jest, że chociaż występuje w tym wypadku związek, nie można mylić go z przyczyną. Pacjenci poddani leczeniu żywieniowemu przed operacją chirurgiczną byli w gorszym stanie odżywienia niż ci, u których terapia żywieniowa nie została zaordynowana. 34,4% pacjentów, u których włączono żywienie przedoperacyjne prezentowało utratę 10% masy ciała w okresie 3 miesięcy przed operacją, co było istotnie większym odsetkiem niż w grupie, w której nie wprowadzono terapii żywieniowej (12,5%; $\chi^2 = 18,52$; $p < 0,0001$).

Podobnie było w przypadku hipoalbuminemii, która została potwierdzona w testach laboratoryjnych przed operacją. Pacjenci u których włączono żywienie przedoperacyjne mieli częściej hipoalbuminemię (30,6%) niż pacjenci, u których nie postawiono indykacji do terapii żywieniowej (10,1%; $\chi^2 = 10,59$; $p = 0,0011$; rycina 4.15).

Protekcynny efekt żywienia przed operacją był widoczny u pacjentów, którzy w okresie 3 miesięcy przed planowanym zabiegiem utracili 10% swojej masy ciała. Ci pacjenci prezentowali powikłania o połowę rzadziej (23,8% $n = 5$) niż kiedy żywienie nie było zaordynowane (46,4% $n = 26$). Różnica ta nie była istotna statystycznie w teście dokładnym Fishera ($p = 0,1164$), co może być wynikiem mało licznej podgrupy pacjentów branej pod uwagę w tym porównaniu.

W kwestionariuszu pooperacyjnym pytano również, czy operator zastosował dodatkowe środki zapobiegawcze podczas przeprowadzonego zabiegu. Należało do nich użycie specjalistycznych gąbek: kolagenowych, gentamycynowo-kolagenowych (Garamycin, EUSA Pharma), fibrynogenowo-trombinowych (TachoSil, Takeda). Tabela 4.13 podsumowuje liczbę zastosowanych środków zapobiegawczych w całej kohorcie badanej. Środki zapobiegawcze zastosowano w 15,04% przypadków. Najczęściej stosowanym preparatem były gąbki fibrynogenowo-trombinowe. Z ryciny 4.16

wynika, że w przypadkach, w których zastosowano gąbki fibrynogenowo-trombinowe jako środek zapobiegawczy, wspomagający hemostazę, występowało mniej powikłań (14,49%) niż w przypadku gdy stosowano inne środki zapobiegawcze (72,73%), lub nie stosowano żadnych innych środków (26,99%; $\chi^2 = 4,3$; $p = 0,038$). Jedynie w 3 przypadkach (4,3%) z 69, w których stosowano gąbki fibrynogenowo-trombinowe, doszło do nieuszczelności zespolenia.



Rycina 4.16: Użycie środków zapobiegawczych w operacjach przewodu pokarmowego a występowanie powikłań w okresie pooperacyjnym (AE). A) Frakcja pacjentów z powikłaniami pooperacyjnymi w zależności od zastosowanych środków zapobiegawczych. B) Wartości procentowe ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych obliczone na podstawie ssiRisk Score.

Należy jednak zauważyć, że grupa pacjentów, u której podjęto decyzję o włączeniu dodatkowych środków zapobiegawczych była bardziej narażona na wystąpienie powikłań pooperacyjnych, co wizualizuje rycina 4.16B. Pacjenci, u których zas-

tosowano gąbki fibrynogenowo-trombinowe mieli statystycznie istotnie wyższe ryzyko rozwoju powikłań pooperacyjnych (mediana = 7%; IQR = 3%), niż pacjenci, u których nie zastosowano żadnych środków prewencyjnych (mediana = 5; IQR = 5; test Manna-Whitneya $U = 4495,5$; $p = 0,0101$).

5 Dyskusja

Reasumując wyniki przedstawione w poprzednim rozdziale, przy wykorzystaniu wieloczynnikowej regresji logistycznej zidentyfikowano następujące czynniki zależne od danych klinicznych pacjenta, zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych: 1) hipoalbuminemia, 2) niezamierzona utrata masy ciała przed operacją chirurgiczną, 3) palenie papierosów. Ponadto, następujące czynniki również wykazały różnice w jednoczynnikowych porównaniach: 1) płeć męska, 2) tocząca się infekcja ogólnoustrojowa przed zabiegiem operacyjnym, 3) choroba nowotworowa w wywiadzie.

Następujące czynniki niezależne bezpośrednio od stanu pacjenta, ale od przeprowadzonego zabiegu, predysponowały do wystąpienia powikłań pooperacyjnych: 1) zabieg przebiegający z raną skażoną, 2) krwotok śródoperacyjny, 3) długi przewidywany czas operacji, 4) duża utrata krwi podczas zabiegu.

Istnieje wiele opublikowanych prac podsumowujących czynniki predysponujące do rozwoju pooperacyjnych infekcyjnych zdarzeń niepożądanych. Duże badanie francuskie, przeprowadzone na 4781 pacjentach, również wykazało czynniki pokrywające się z naszymi wynikami.⁹⁰ W tym wieloośrodkowym badaniu u pacjentów przechodzących zabiegi na jamie brzusznej, powikłania infekcyjne częściej występowały u chorych z niedowagą, u których czas operacji wyniósł powyżej 120 minut, oraz u pacjentów operowanych z powodu nowotworów.

Należy zauważyć, że rozpoznanie czynników ryzyka i ich unikanie nie tylko przynosi lepsze rezultaty w okresie bezpośrednio po operacji i redukuje koszty opieki medycznej, ale również zostało powiązane z większym odsetkiem przeżywalności 5-letniej oraz mniejszym odsetkiem wznów miejscowych u pacjentów przechodzących zabiegi kolorektalne z powodów nowotworowych.⁹¹ Te dane sprawiają, że poszukiwanie czynników, które mogą zostać wyeliminowane jest ważnym procesem w poprawie jakości opieki medycznej.

5.1 Czynniki ryzyka

5.1.1 Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych zależne od stanu klinicznego pacjenta

Stan odżywienia przed operacją

Niedożywienie w okresie okołoperacyjnym jest powszechnym problemem pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego, i niekorzystnie wpływa na wyniki operacji.⁹² Istnieje wiele narzędzi do oceny stanu odżywienia pacjentów, od zastosowania prostych i szybkich metod oceny BMI, do metod laboratoryjnych. Poziom albumin w surowicy jest powszechnym i tanim wskaźnikiem stanu odżywienia, który rutynowo stosuje się w praktyce klinicznej.⁹³ W naszym badaniu okazał się być również zmienną objaśniającą ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Przeprowadzona w 2008 wieloczynnikowa analiza ryzyka u pacjentów przechodzących zabiegi w przebiegu raka odbytnicy wykazało, że przedoperacyjna hipoalbuminemia predysponowała do rozwoju powikłań pooperacyjnych i dłuższego pobytu na oddziale po zabiegu chirurgicznym.⁹⁴ Na dodatek, była to jedyna niezależna i statystycznie istotna zmienna objaśniająca w tym badaniu. Podobne wyniki obserwowane były w zabiegach hemikolektomii prawej w przebiegu nowotworów jelita grubego,⁹⁵ lub dużych zabiegów jamy brzusznej.⁹⁶

Uważa się, że hipoalbuminemia może być przyczyną upośledzonego leczenia tkanek, z powodu zmniejszonej produkcji kolagenu w ranie chirurgicznej lub anastomozie jelitowej.⁹⁷ Niski poziom albumin może również być przyczyną upośledzenia funkcji układu odpornościowego (np. aktywacji makrofagów)⁹⁸. Te mechanizmy mogą po części wyjaśniać dlaczego u pacjentów z hipoalbuminemią częściej obserwowano powikłania pooperacyjne i równocześnie podkreślać znaczenie prehabilitacji u pacjentów planowanych do zabiegów chirurgicznych.

Ponadto, w ankiecie pytano o niezamierzoną utratę wagi w okresie przedoperacyjnym, jako pośredni wskaźnik złego stanu odżywienia przed zabiegiem. Utrata około 5% – 10% masy ciała jest znaczącym wskaźnikiem, sugerującym progresję choroby nowotworowej i źle rokującym na wyniki operacji.⁹⁹ Również w naszym badaniu pacjenci z niezamierzoną utratą wagi mieli większe ryzyko rozwoju powikłań pooperacyjnych.

Trzeba zauważyć, że zabiegi na przewodzie pokarmowym, mogą doprowadzić do pogłębienia już obecnego przed operacją niedożywienia, potęgując jego negatywny

wpływ na efekt terapeutyczny. Badanie Hynes et al. wykazało, że pacjenci przechodzący operacje raka przełyku często wykazywali spadek masy ciała po operacji rzędu 20%. Ta grupa pacjentów była szczególnie narażona na śmiertelność w okresie pooperacyjnym zarówno z powodu choroby podstawowej, jak i z innych przyczyn.¹⁰⁰

Zabiegi u pacjentów z chorobami nowotworowymi

Pacjenci w naszym badaniu w większości (66%) wykazywali chorobę nowotworową w wywiadzie. Ci chorzy mieli też prawie dwa razy większe ryzyko rozwoju powikłań pooperacyjnych, które obserwowano w 30% przypadków. Nieco większą proporcję wykazało badanie Valesco et al., w którym powikłania pooperacyjne obserwowano u 45,7% pacjentów przechodzących zabiegi jamy brzusznej z powodów nowotworowych.

Wyniki otrzymane w naszym badaniu były zgodne z danymi literaturowymi. Badanie czynników ryzyka przeprowadzone na kohorcie pacjentów przechodzących operacje jamy brzusznej z powodów chorób nowotworowych wykazały, iż współwystępująca infekcja przed operacją, czas trwania zabiegu powyżej pięciu godzin, oraz pobyt na oddziale powyżej 22 dni przed zabiegiem zwiększały ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych.¹⁰¹ Autorzy podali również palenie papierosów, czas trwania anestezji powyżej 180 min, oraz współwystępujące choroby płuc jako czynniki predysponujące.

Ograniczeniem obecnym w naszym badaniu był fakt, że nie pytano bezpośrednio w ankiecie, czy zabieg został przeprowadzony z powodu choroby nowotworowej (np. nowotwory jelita grubego), a jedynie o to czy dany pacjent podał chorobę nowotworową w wywiadzie, co mogło oznaczać zarówno przeszły jak i aktualnie toczący się proces nowotworowy.

Wiek pacjentów

Chociaż w naszym badaniu, wiek pacjentów nie wykazywał istotnego związku z występowaniem powikłań pooperacyjnych w wieloczynnikowej analizie, inni autorzy podają, że grupa pacjentów w wieku 60 – 74 lata jest szczególnie narażona na ich wystąpienie.⁹⁰ Jest to zgodne z naszymi danymi, kiedy zabiegi operacyjne ograniczono do homogennej grupy operacji na jelicie grubym i cienkim. Pomimo wszystko, wiek nie był istotną zmienną objaśniającą w wieloczynnikowej analizie ryzyka. Obserwowane rozbieżności z opublikowanymi danymi mogły być spowodowane niewystarczającą liczebnością grupy badanej.

Palenie papierosów

Palenie było niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań pooperacyjnych. Bardzo rzetelna analiza danych pacjentów aktualnie palących i byłych palaczy wykazała, że aktywni palacze znacznie częściej rozwijali pooperacyjne zapalenie płuc oraz zakażenia okolicy operowanej. Częstość powikłań pooperacyjnych wzrastała diametralnie jeżeli ekspozycja na dym tytoniowy była obliczona na powyżej 20 paczko-lat.¹⁰² Należy przy tym zauważyć, że palenie papierosów jest jednym z łatwiej modyfikowalnych czynników ryzyka. W niektórych badaniach wieloczynnikowych, palenie było jedynym znaczącym czynnikiem ryzyka, co podkreśla jego negatywny wpływ na efekty terapeutyczne.¹⁰³

Palenie tytoniu ogranicza gojenie ran, przez zmniejszenie obwodowej perfuzji krwi¹⁰⁴ oraz ma negatywny wpływ na układ odpornościowy. Badanie Kotani et al. wykazało, że makrofagi pobrane z pęcherzyków płucnych pacjentów, którzy byli aktywnymi palaczami papierosów wykazywały obniżoną odpowiedź antybakteryjną i o połowę mniejszą produkcję cytokin prozapalnych niż makrofagi pobrane od osób niepalących.¹⁰⁵ Te dane mogą wyjaśniać obserwowane przez nas różnice w powikłaniach pooperacyjnych w tych dwóch grupach pacjentów.

5.1.2 Czynniki ryzyka rozwoju powikłań związane z przeprowadzaną operacją

Drugą grupą czynników, która predysponowała do wystąpienia powikłań, były czynniki występujące w trakcie przeprowadzonego zabiegu operacyjnego. Należały do nich: 1) czas operacji, 2) konieczność wyłonienia stomii protekcyjnej, 3) utrata krwi podczas zabiegu, 4) konieczność transfuzji masy erytrocytarnej, 5) typ rany operacyjnej.

Rodzaje rany wytworzone podczas zabiegu operacyjnego

Rany skażone były jednym z najistotniejszych czynników związanych z ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Ta obserwacja pojawia się w wielu publikacjach badających czynniki ryzyka w chirurgii.^{33,106} W badaniu Watanabe et al. rodzaj rany korelował z ilością powikłań pooperacyjnych, które to występowały ponad 3 razy częściej w ranach skażonych.¹⁰⁷

Z punktu widzenia mechanizmu odpowiedzialnego za tę obserwację, można hipotetyzować, iż kontaminacja bakteryjna w ranach brudnych (np. pochodząca ze światła

jelita), w połączeniu ze zmniejszeniem ukrwienia tkanek operowanych, predysponuje do rozwoju zakażenia miejsca operowanego. Konishi et al. sugerowali, że przy operacjach z otwarciem światła jelita istotne jest nie tylko prowadzenie antybiotykoterapii ale również mechanicznego przygotowania jelita do operacji.³³ Autorzy twierdzili bowiem, że większe obciążenie bakteryjne w zabiegach odbytnicy można tłumaczyć gorszą penetracją antybiotyków, co przekładało się na wyższy odsetek powikłań w zabiegach odbytnicy. W rzeczywistości, nie ma wystarczającej ilości danych aby z pewnością móc odpowiedzieć na pytanie czy większa częstość powikłań pooperacyjnych w zabiegach odbytnicy (w porównaniu z jelitem cienkim i grubym) zależy od kolonizacji bakteryjnej, czy od specyfiki anatomicznej i gorszej dostępności anatomicznej tej okolicy operowanej.

Czas przeprowadzonego zabiegu

Przedłużający się czas przeprowadzonego zabiegu istotnie korelował z ryzykiem wystąpienia powikłań. Hardy et al. donoszą, że zabiegi chirurgii plastycznej trwające ponad 3 godziny były związane ze znacznie wyższym odsetkiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych, a każda godzina operacji wiązała się z 21% wzrostem ilorazu szans wystąpienia powikłań.¹⁰⁸ Autorzy skonkludowali, że czas prowadzenia zabiegu jest niezależnym i modyfikowalnym czynnikiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych.

Niemniej jednak, mechanizm w jakim czas może wpływać na większe ryzyko powikłań można wytłumaczyć poprzez stopień skomplikowania zabiegu chirurgicznego, lub wystąpienie komplikacji w trakcie prowadzenia zabiegu (np. krwotok śródoperacyjny lub spadek ciśnienia tętniczego). Dlatego obserwowana korelacja czasu z ryzykiem, może nie być bezpośrednio powiązana mechanicznie, ale stanowić obiektywny wskaźnik jakości przeprowadzonego zabiegu.

Alternatywnie, przedłużający się czas zabiegu oznacza również przedłużający się czas anestezji. Young et al. porównali wpływ znieczulenia (lokalne, blokada centralna, ogólne) w zabiegach przepukliny pachwinowej. Autorzy skonkludowali, iż zabiegi w znieczuleniu miejscowym związane były ze zdecydowanie najmniejszą liczbą powikłań, a zabiegi w znieczuleniu ogólnym wykazały ich najwięcej.¹⁰⁹ Niemniej jednak, pomimo eliminacji wielu czynników konfundujących, czas operacji w zabiegach w znieczuleniu miejscowym był najkrótszy, co nie pozwala wyciągnąć wniosków o niezależnym wpływie rodzaju znieczulenia na ryzyko wystąpienia powikłań.

Badanie Liu et al. dotyczące wpływu formy anestezji w operacjach kolana, nie wykazało różnic w częstości występowania infekcji okolicy operowanej, przy znieczuleniu ogólnym czy blokadzie centralnej. Jednak pacjenci poddani znieczuleniu ogólnemu

częściej doznawali zapaleń płuc w okresie pooperacyjnym.¹¹⁰ Autorzy sugerowali, że było to spowodowane urazem tkanek podczas intubacji i wentylacji mechanicznej.

Objętość utraconej krwi podczas zabiegu

W badaniu obserwowaliśmy liniowy wzrost ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych wraz ze wzrostem objętości utraconej podczas zabiegu krwi. Podobne obserwacje raportowali Watanabe et al., którzy przypisywali wzrost ilorazu szans wystąpienia powikłań o 1,3 z każdymi 100 ml utraconej krwi.¹⁰⁷ Co ciekawe, utrata krwi była również czynnikiem predysponującym do wystąpienia zakażenia miejsca operowanego u ciężarnych przechodzących cięcie cesarskie.¹¹¹

O ile mechanizm w jakim rodzaj rany operacyjnej w miarę intuicyjnie odwzorowuje nasze oczekiwania względem występowania powikłań po operacji, to utrata większej objętości krwi jako niezależny czynnik ryzyka sprawia o wiele więcej problemów w wyjaśnieniu przyczyn takiej obserwacji. Śródoperacyjna utrata dużej ilości krwi może wiązać się z niedokrwieniem tkanek, aktywacją układu sympatycznego a co za tym idzie centralizacją krążenia i pogłębieniem hipoksji operowanego odcinka przewodu pokarmowego, co w rezultacie wytwarza warunki sprzyjające powstawaniu martwicy, ograniczając odpowiedź antybakteryjną układu odpornościowego.¹¹²

Należy podkreślić, że chociaż ilość utraconej krwi podczas operacji była istotnym czynnikiem w ocenie ryzyka rozwoju powikłań pooperacyjnych, to nie wprowadzono formalnie obiektywnej metody pomiaru utraconej krwi, a jej objętość była szacowana według oceny operatora. Taka ocena mogła być obarczona dużym błędem i istotnie zależeć od doświadczenia chirurga,¹¹³ jednak nadal obserwacje z naszego badania są spójne z dotychczas opublikowanymi danymi.

Rodzaj zabiegu ze względu na lokalizację anatomiczną

Zdecydowanie, istotny wpływ na ryzyko powikłań pooperacyjnych ma rodzaj przeprowadzonego zabiegu. Jednak różnorodność procedur chirurgicznych nie pozwalała wykorzystać tej zmiennej bezpośrednio w analizie, gdyż grupa badana była zbyt mała dla tak obszernego porównania. Dlatego zdecydowano się pogrupować operacje względem okolicy operowanej.

Porównania występowania powikłań chirurgicznych w różnych specjalizacjach operacyjnych są trudno dostępne. Jednak odsetek powikłań w chirurgii kolorektalnej wynosi około 30% przypadków,¹¹⁴ czyli nieporównywalnie więcej niż na przykład w chirurgii plastycznej (~1% przypadków).¹¹⁵ Dlatego, niezmiernie interesującą ob-

serwacją w badaniu była możliwość porównania odsetka powikłań pooperacyjnych w różnych grupach zabiegów chirurgicznych. Różnice w występowaniu powikłań pooperacyjnych były widoczne w grupach operacji na różnych odcinkach przewodu pokarmowego. W naszej kohorcie, największy odsetek powikłań pooperacyjnych wystąpił w operacjach przełyku i wątroby lub trzustki. Co ciekawe, dokładnie taką samą obserwację opublikowali Scholes et al. skupiając się głównie na powikłaniach płucnych. Płucne powikłania pooperacyjne w przytoczonym badaniu wystąpiły u 46% pacjentów w tej grupie operacji.¹¹⁶

Ponad połowa (56%) zabiegów przełyku wiązała się z wystąpieniem jakiegoś powikłania pooperacyjnego w naszej kohorcie, co koreluje z danymi na znacznie większej grupie pacjentów przechodzących ten typ operacji. W badaniu Fransen et al. na 915 pacjentach komplikacje pooperacyjne wystąpiły u 59.2% z czego 50.2% stanowiły komplikacje ciężkie. Nieszczelność zespolenia w tej grupie wykazało 135 z 915 pacjentów (14.8%)¹¹⁷

Należy zauważyć, że zabiegi na górnym odcinku pokarmowym związane były z większą utratą krwi podczas operacji, a podczas zabiegów wątroby lub trzustki najczęściej dochodziło to krwotoków śródoperacyjnych. Ponadto ilość powikłań w tej grupie zabiegów może także zależeć od utrudnionej dostępności anatomicznej w tej grupie zabiegów, przez mnogość newralgicznych struktur anatomicznych (ukrwienie i przewody żółciowe). Pomimo jednak, iż anatomiczna lokalizacja zabiegu nie jest czynnikiem modyfikowalnym, to hipotetycznie można zalecić operatorom częstsze stosowanie środków zapobiegawczych w tej grupie zabiegów aby zredukować potencjalne ryzyko.

Zabiegi minimalnie inwazyjne

Obserwowaliśmy mniejszą ilość powikłań w zabiegach przeprowadzonych metodą laparoskopową w porównaniu do metody otwartej. Metaanaliza wyników zabiegów kolorektalnych wykazała większą częstość powikłań śródoperacyjnych w zabiegach laparoskopowych, lecz komentarz do tego artykułu sugeruje, że autorzy nie wzięli pod uwagę wystarczającej liczby czynników konfundujących przez co wyniki ich metaanalizy są kwestionowane.¹¹⁸ Inne badanie oceniające powikłania w zabiegach uchyłkowości, sugerują zmniejszenie częstości powikłań zarówno płucnych, jak i infekcyjnych czy kardiologicznych w zabiegach przeprowadzonych metodą laparoskopową.¹¹⁹

Wyjaśniając tę obserwację, można założyć, że zabiegi laparoskopowe przebiegać będą z mniejszą utratą krwi niż zabiegi metodą otwartą, a uszkodzenie tkanek będzie w nich mniejsze. Ponadto, porównania obu form operacji wskazują na istotnie wyższą

jakość życia pacjentów poddanych laparoskopiom.¹²⁰

5.1.3 Czynniki ryzyka zgonu w okresie pooperacyjnym

Zabiegi chirurgiczne stanowią główną przyczynę zejścia śmiertelnego w toku procedur leczniczych, bo aż 58% przypadków zgonów jako powikłanie terapeutyczne przypisywane jest zabiegom chirurgicznym, z czego główną grupę zabiegów stanowią zabiegi chirurgii jamy brzusznej.¹²¹ Uznaliśmy zgon pacjenta jako niezmiernie istotne powikłanie pooperacyjne, jednak należy podkreślić, że w kwestionariuszu nie pytano o to czy śmierć wystąpiła z powodu choroby podstawowej czy w przebiegu przeprowadzonych działań terapeutycznych. Według definicji, zgon z powodu choroby podstawowej nie powinien być zaliczany jako komplikacja pooperacyjna. Niemniej jednak, jasna klasyfikacja zgonu jako powikłania może być w wielu przypadkach utrudniona.

W naszym badaniu, zabiegi przeprowadzone w trybie pilnym, były związane z częstszym występowaniem powikłań i większą śmiertelnością. Podobne obserwacje raportuje badanie ponad 8000 przypadków operacji brzusznych u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby,¹²² jak i analiza operacji gastroenterologicznych.¹²³ Duże badanie europejskie wykazało 30 dniową śmiertelność pooperacyjną rzędu 1% u pacjentów przechodzących zabiegi na jamie brzusznej w trybie pilnym.¹²⁴ Wysoki odsetek operacji kończących się zejściem śmiertelnym w trybie pilnym nie jest zaskakujący, gdyż pacjenci przechodzący zabiegi ratujące życie często są w niestabilnym stanie klinicznym, a nieprzeprowadzenie zabiegu oznaczać będzie z dużym prawdopodobieństwem zgon pacjenta w przebiegu choroby podstawowej lub jej powikłań. Należy jednak zaznaczyć, iż niemożliwym jest przewidzenie, którzy pacjenci przejdą zabieg w trybie nieplanowanym. Dlatego czynnik ten należy traktować jako niemodyfikowalny.

5.2 Ocena przydatności aplikacji do monitorowania czynników ryzyka

Szerokie wykorzystanie narzędzi elektronicznych do zbierania danych klinicznych z uwagi na ich zalety (bezpieczeństwo, dokładność, zgodność z wymogami prawnymi) wskazuje, że papierowe formularze w badaniach klinicznych stanowią już przeżytek.¹²⁵ Bardzo dużym sukcesem na miarę światową okazał się projekt uniwersytetu Vanderbilt o nazwie REDCap, od angielskiego *Research Electronic Data Capture*.¹²⁵ Przytoczony program zyskał rzeszę zwolenników, jako że nie tylko jest to formularz do

zbierania danych tekstowych, ale cały system wraz z procesami i zarządzaniem badaniami klinicznymi, który wyposażony jest w mechanizmy zabezpieczające spełniające wymogi amerykańskiej agencji FDA - *Food and Drug Administration* i HIPAA *Health Insurance Portability and Accountability Act*. Na dodatek, oprogramowanie udostępniane jest za darmo organizacjom pożytku publicznego i *non-profit*.

Dostępne na rynku oprogramowanie do zbierania danych klinicznych nie spełniało jednak naszych wymagań, gdyż kolaboracja z wieloma ośrodkami, jest w nim utrudniona, interfejs graficzny nie jest intuicyjny i nie jest to narzędzie wieloplatformowe. Ponadto, głównym założeniem aplikacji Medigent Leak była możliwość generowania raportów z kalkulacją ryzyka dla lekarzy i ich prezentacja w akceptowalnej formie graficznej, którą lekarz mógł załączyć do kartoteki pacjenta. Ta funkcjonalność nie była dostępna w żadnym z programów spełniających definicję wolnego oprogramowania. Aby zapewnić tę funkcjonalność i jednocześnie zabezpieczyć bazę danych umożliwiającą bezproblemową kolaborację wielu ośrodków klinicznych, zdecydowaliśmy się zaprojektować autorską aplikację.

Bardzo ważną i nieocenioną zaletą wykorzystania międzyplatformowej aplikacji do zbierania danych w tym badaniu była łatwość wprowadzania poprawek w trakcie jego trwania. Zdecydowanie optymalnym byłoby od początku badania klinicznego zaplanowanie niezmiennego zestawu pytań, jednak realia prowadzenia badań klinicznych często wskazują, że jest to sytuacja utopijna i zwykle dochodzi do wprowadzenia zmian w kwestionariusz badania po jego przejściu w *tryb produkcyjny*.

Wykorzystanie autorskich aplikacji w badaniach naukowych daje też możliwość dalszego ich rozwijania nawet po zakończeniu badania klinicznego, wyposażając je w dodatkową funkcjonalność. Istotnym problemem praktycznym ich rozwijania i utrzymywania jest konieczność zapewnienia odpowiednio wysokiego poziomu zabezpieczeń bazy danych, jako że (potencjalnie) zawarte w nich informacje o pacjentach nie tylko podlegają obostrzeniom prawnym, ale z etycznego punktu widzenia nie powinny znaleźć się w niepowołanych rękach.

Wprowadzenie aplikacji do zbierania danych mogło być technicznym ograniczeniem dla lekarzy (w porównaniu z ankietami papierowymi), ale wykorzystanie rozwiązania międzyplatformowego zminimalizowało bariery sądząc po liczbie zarejestrowanych użytkowników oraz liczbie zgłoszonych przypadków. Mimo wszystko, lekarze nie odpowiedzieli, (lub tylko w pojedynczych przypadkach podali informacje) na pytania w bazie danych: o ilość nocy spędzonych na oddziale przed operacją, oraz czy poprzednia operacja została wykonana przez ten sam zespół.

Wykorzystanie danych zbieranych w rejestrach medycznych i syntetyczna analiza

wieloośrodkowych doświadczeń, ma szansę w przyszłości zapewnić nie tylko rzetelną ocenę ryzyka operacyjnego, ale również zasugerować spersonalizowane metody zmniejszenia tegoż ryzyka w danym przypadku klinicznym, przy wykorzystaniu algorytmów medycyny precyzyjnej.

Teoretycznie, zaprezentowana aplikacja mogłaby (po odpowiednich usprawnieniach, uogólnieniach i rozbudowaniu zestawu pytań) stanowić rejestr wszelkich operacji chirurgicznych przeprowadzanych w Polsce. Niemniej tak szerokie jej wykorzystanie wiązałoby się z koniecznością zapewnienia długoterminowego finansowania. Nasz projekt spełnił jednak warunki prototypu takiego rozwiązania.

5.3 Czynniki zmniejszające ryzyko powikłań pooperacyjnych

W naszym badaniu skupiono się na identyfikacji czynników predysponujących do rozwoju powikłań pooperacyjnych. Niemniej jednak istnieje również duża grupa czynników protekcyjnych, których zastosowanie wiąże się ze zmniejszeniem ilości powikłań. Ten problem zaznaczyliśmy jedynie pośrednio, pytając ogólnie o użycie środków zapobiegawczych. W ramach ankiety pooperacyjnej, pytano o czynniki zapobiegawcze jakie zastosowali operatorzy. Lekarze odpowiadający na ankietę pooperacyjną najczęściej zgłaszali użycie gąbek kolagenowych jako środek minimalizujący powikłania operacyjne, stosowanie antybiotykoprofilaktyki oraz terapii żywieniowej. W literaturze dostępne są rozległe protokoły działań, które mają na celu zmniejszenie powikłań pooperacyjnych, jak np. *Enhanced recovery after surgery* (ERAS).¹²⁶ Również zasady prehabilitacji spełniają tę funkcję.¹²⁷

Teoretycznie, biorąc pod uwagę znaczenie typu rany na ryzyko wystąpienia powikłań, można by założyć, że mechaniczne przygotowanie jelita do operacji mogło być związane z mniejszym odsetkiem zakażeń przez redukcję ryzyka mikrobiologicznego. Niemniej jednak nie ma jasnych rekomendacji co do zasadności mechanicznego przygotowania jelita i niektóre badania wykazują podobne odsetki powikłań pooperacyjnych u pacjentów którzy nie przechodzą tej procedury.¹²⁸

5.3.1 Antybiotykoprofilaktyka

W naszym badaniu stosowanie antybiotykoprofilaktyki nie wykazało statystycznie istotnych różnic w wystąpieniu powikłań pooperacyjnych. Niemniej jednak, moc tego porównania mogła być niewystarczająca do uwidocznienia tego faktu, jako że zde-

cydowana większość pacjentów (bo aż 96%) taką profilaktykę otrzymała. Badanie Pessaux et al. wykazało protekcyjny wpływ ceftriaksonu u operowanych pacjentów.⁹⁰ Antybiotykoprofilaktykę stosuje się standardowo w zabiegach chirurgicznych, co odzworowane jest w wytycznych¹²⁹ i potwierdzone skutecznością w redukcji ryzyka zakażeń pooperacyjnych.¹³⁰ Jednak nadal adherencja do wytycznych jest niska, szczególnie w zabiegach pilnych.¹³¹

5.3.2 Leczenie żywieniowe

Wpływ leczenia żywieniowego na redukcję ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych wykazywał pozytywną tendencję w przypadkach pacjentów niedożywionych, jednak efekt ten nie był istotny statystycznie. Istnieje duże prawdopodobieństwo, iż mała liczba przypadków pacjentów leczonych żywieniowo nie zapewniła w tym porównaniu odpowiedniej mocy dla testu statystycznego, dlatego nie można wyciągnąć wniosków z tej analizy.

Niedożywienie przedoperacyjne jest uznanym czynnikiem zwiększającym okołoperacyjną śmiertelność.¹³² Na dodatek czynnik ten jest potencjalnie modyfikowalny.¹³³ A poprawa stanu odżywienia, przy zastosowaniu terapii żywieniowej u pacjentów planowanych do zabiegów chirurgicznych była związana z poprawą efektów terapeutycznych i jakości życia pacjentów, oraz redukcja zakażeń miejsca operowanego.¹³³

Te doniesienia są podstawą na której buduje się programy prehabilitacyjne, przygotowujące pacjentów do dużych zabiegów. Badanie wpływu leczenia żywieniowego pacjentów planowanych do zabiegów operacyjnych z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna dostarczyło dowodów na skuteczność działań prehabilitacyjnych. Pacjenci w tym badaniu mieli mniej powikłań pooperacyjnych, jeżeli zostało u nich zaordynowane leczenie żywieniowe przed operacją.¹³⁴

Zastosowanie ankiety przesiewowej *Nutrition Risk Screening 2002* w badaniu Schiessera et al. wykazało, iż na jej podstawie można było przewidzieć wystąpienie powikłań pooperacyjnych, oraz ich ciężkość.¹³⁵

5.3.3 Zastosowanie gąbek kolagenowych

Zastosowanie profilaktyczne gąbek kolagenowych fibrynogenowo-trombinowych było związane z dużo mniejszym ryzykiem rozwoju powikłań pooperacyjnych w naszym badaniu, z klinicznie istotną nieszczelnością zespolenia jelitowego włącznie. Pierwsze zastosowanie leku TachoSil celem redukcji powikłań w zabiegach anastomoz przewodu pokarmowego przeprowadzono w 2012 roku na modelu szczurzym, z dobrym profilem

bezpieczeństwa.¹³⁶ Stosowanie tej prewencji nie tylko okazało się redukować częstość występowania nieszczelności zespoleń jelitowych,¹³⁷ ale również jest z powodzeniem stosowane w operacjach na przewodach żółciowych,¹³⁸ zabiegach na drogach oddechowych¹³⁹ a nawet do prewencji wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego.¹⁴⁰

Badanie powikłań u 32 pacjentów po operacjach jamy brzusznej, u których zastosowano TachoSil, wykazało, że u żadnego z tych pacjentów nie rozwinęła się nieszczelność zespoleń jelitowych.¹⁴¹ Wpływ stosowania gąbek fibrynogenowo-trombinowych na redukcję występowania zakażenia miejsca operowanego nie wydaje się być dostatecznie zbadany.

5.4 Ograniczenia badania

5.4.1 Ograniczenia w kalkulacji analizy ryzyka

Obserwowane w naszym badaniu ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych może różnić się od szacowania wynikającego z opublikowanych modeli. Trzeba podkreślić, że wykonując kalkulację ryzyka w aplikacji i podając lekarzowi spersonalizowane zalecenia podczas wizyty screeningowej, wprowadzaliśmy dodatkową zmienną do modelu szacującego ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Mianowicie, świadomość lekarza o podwyższonym lub niskim ryzyku wystąpienia powikłań, mogła kształtować dalsze decyzje kliniczne o podjęciu środków zapobiegawczych i zaostrzeniu nadzoru lekarskiego, lub przeciwnie, w przypadku pacjentów obarczonych niskim ryzykiem estymowanym — zbagatelizowaniu przypadku. Co za tym idzie, dany przypadek kliniczny nie mógł, po przeprowadzeniu kalkulacji ryzyka, dalej odpowiadać założeniom wynikającym z badania Walravena i Musselmana.⁷³

W publikacji Weinsteina i Nicolicha, która traktuje o korelacji pomiędzy percepcją ryzyka a zachowaniem, autorzy starali się odpowiedzieć na pytanie: czy właściwa percepcja ryzyka koreluje z zachowaniami prewencyjnymi.¹⁴² Interpretując wnioski z tej publikacji przez pryzmat danych z naszego badania możemy założyć, że dokładność percepcji ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych przez lekarza kwalifikującego pacjenta do zabiegu zależy od dwóch zmiennych: 1) ryzyku postrzeganym przez lekarza z uwagi na jego dotychczasowe doświadczenie; 2) ryzyku wynikającym z niezależnej od lekarza, obiektywnej kalkulacji ryzyka, generowanej w aplikacji Medigent Leak. Obie estymacje mają wpływ na działania podjęte przez lekarza prowadzącego, zarówno podczas przygotowania do zabiegu, jak również w trakcie prowadzonej operacji. Dlatego porównywanie wyników rzeczywiście obserwowanego ryzyka wystąpienia

powikłań pooperacyjnych w tym badaniu z wynikami otrzymanymi w innych publikacjach, które nie prezentowały lekarzom spersonalizowanej estymacji ryzyka, może być obarczone dużym błędem.

Biorąc pod uwagę, iż nasza aplikacja zwiększała percepcję ryzyka wystąpienia powikłań, można było się spodziewać, że obserwowany odsetek powikłań pooperacyjnych w naszej kohorcie badanej będzie niższy niż wyniki raportowane przez Walravena i Musselmana. Ta hipoteza nie mogła zostać potwierdzona, gdyż obserwowana frakcja pacjentów w naszym badaniu, która prezentowała pooperacyjne powikłania była ponad dwukrotnie większa niż w badaniu Walravena i Musselmana. Należy jednak podkreślić różnice w kohortach pacjentów włączonych do obu badań. W badaniu Walravena i Musselmana znalazło się ponad 300 000 opisanych przypadków chirurgicznych, ze wszystkich dziedzin chirurgii. U nas przodowały zabiegi chirurgii kolorektalnej, które wiązały się z częstym występowaniem ran skażonych. Porównania występowania powikłań chirurgicznych w różnych specjalizacjach operacyjnych są trudno dostępne. Jednak odsetek powikłań w chirurgii kolorektalnej wynosi około 30% przypadków,¹¹⁴ czyli nieporównywalnie więcej niż na przykład w chirurgii plastycznej (~1% przypadków).¹¹⁵ Ten fakt mógł być przyczyną większego niż spodziewany odsetku wystąpienia powikłań pooperacyjnych.

Ponadto, wykorzystany przez nas model do kalkulacji ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek powikłań, w rzeczywistości zaprojektowany był do kalkulacji ryzyka wystąpienia wyłącznie zakażenia miejsca operowanego. Niemniej jednak, wyniki częstości wystąpienia poszczególnych powikłań oraz zidentyfikowane w naszym badaniu czynniki predysponujące, są w dużej części zgodne z opublikowanymi danymi w badaniach europejskich i amerykańskich.

5.4.2 Doświadczenie operatora

Doświadczenie operatora jest jednym z istotnych czynników wpływającym na częstość wystąpienia powikłań pooperacyjnych, lecz ta zmienna nie była brana pod uwagę w naszym badaniu. Określenie doświadczenia operatora na podstawie ankiety jest obarczone dużym błędem i zostało celowo pominięte w kwestionariuszu. Niemniej jednak niektóre źródła podają, że po około 30-35 operacjach danego typu, doświadczenie operatora jest wysokie i porównywalne między lekarzami.^{30,143} Największe trudności nadal sprawia określenie doświadczenia operatora, który wykonał mniej niż 30 operacji danego typu.

5.4.3 Poziom referencji ośrodków raportujących

W badaniu nie wprowadzono weryfikacji poziomu referencji ośrodka jako jednostki raportującej przypadek kliniczny do bazy danych. Takie działanie sprawiło, że dane bardziej odzwierciedlają stan rzeczywisty w społeczeństwie. Niemniej jednak większość przypadków zgłaszana była przez lekarzy pracujących w klinikach, niż przez klinicystów operujących w małych lub prywatnych ośrodkach.

5.4.4 Konstrukcja bazy danych

Źródłem danych byli lekarze klinicyści. Istnieje ryzyko, że grupa lekarzy która wzięła udział w badaniu, nie była przypadkowa i nie odwzorowała przez to stanu faktycznego chorych planowanych do zabiegów brzucha. Lekarze sami zgłaszali chęć brania udziału w badaniu a o takiej możliwości informowano na zjazdach naukowych, oraz poprzez pocztę elektroniczną. Dodatkowo, grupa która wzięła udział w badaniu zdecydowanie nie miała problemów w posługiwaniu się narzędziami elektronicznymi.

Ponadto, ilość odnotowanych przypadków, choć była duża, to na wymogi przeprowadzenia wieloczynnikowej analizy regresji - ledwie wystarczająca. Badanie Walravena i Musselmana oparte było o 300 000 przypadków klinicznych, i nawet przy takiej liczbie obserwacji, model czynników ryzyka w górnych wartościach punktacji SSI Risk Score obciążony był dużym błędem.

Identyfikacja i analiza czynników ryzyka możliwa jest jedynie przy wykorzystaniu dużych rejestrów medycznych, co często wiąże się z dużymi nakładami finansowymi, ale może zostać rozwiązane poprzez stosowanie autorskich rozwiązań, które nie odbiegają jakością od dostępnych na rynku narzędzi. Szczególnie istotne jest prospektywnie zbieranych danych z przeprowadzonych operacji, co na bieżąco pozwala dostosowywać modele oceny ryzyka oraz rozwijać według potrzeb oprogramowanie użyte do zbierania danych klinicznych.

Istotną kwestią udanych rejestrów jest wielośrodkowa współpraca badaczy. Przygotowanie oprogramowania w sposób redukujący bariery a promujący łatwość prowadzenia dokumentacji, nawet przy łóżku chorego, pozwala na zwiększenie napływu danych.

6 Wnioski

1. Zidentyfikowano następujące czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych: 1) hipoalbuminemia, 2) niezamierzona utrata masy ciała przed operacją chirurgiczną, 3) palenie papierosów, 4) płeć męska, 5) tocząca się infekcja ogólnoustrojowa przed zabiegiem operacyjnym, 6) choroba nowotworowa w wywiadzie, 7) zabieg przebiegający z raną skażoną, 8) krwotok śródoperacyjny, 9) przewidywany oraz rzeczywisty czas operacji powyżej 3 godzin.
2. Autorska aplikacja Medigent Leak okazała się narzędziem umożliwiającym pozyskanie danych wielośrodkowych, wprowadzanych z weryfikacją czasu wprowadzenia (obiektywizacja), celem przeprowadzenia analiz naukowych, ale również obiektywnej weryfikacji czynników ryzyka, monitorowania powikłań i przebiegu pooperacyjnego. Użyte algorytmy szacowania ryzyka nie zapewniają jeszcze pełnej zgodności z rzeczywistym odsetkiem występujących powikłań.
3. Poddany ocenie element profilaktyki tj. użycie gąbki kolagenowej fibrynogenowo-trombinowej skutkowało mniejszym odsetkiem wystąpienia nieszczelności zespolenia. Analiza wykazała również, iż metoda ta stosowana była w grupie z podwyższonym ryzykiem powikłań. Ocena rzeczywistej efektywności stosowania gąbki kolagenowej w badaniu wielośrodkowym jest, według naszej wiedzy, pierwszą tego typu oceną uzyskaną na podstawie danych z aplikacji mobilnych.

Streszczenie

Wprowadzenie: Zabiegi chirurgii kolorektalnej związane są wysokim odsetkiem powikłań pooperacyjnych. Określenie modyfikowalnych czynników, które mogą wpływać na ryzyko rozwoju powikłań u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym stanowi ważny problem kliniczny. Dzięki tej wiedzy, czynniki potencjalnie szkodliwe mogą zostać zauważone i zmodyfikowane.

Systemy wspomagania decyzji klinicznych, umożliwiające prowadzenie spersonalizowanej terapii, mogą poprawić opiekę uwzględniając obecne u chorego czynniki ryzyka oraz zwiększając adherencję do aktualnych wytycznych leczenia.

Cel: Celem pracy była ocena czynników zwiększających ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych u pacjentów poddanych zabiegom jamy brzucha.

Metody: Przy pomocy autorskiej aplikacji Medigent Leak stworzono rejestr 532 przypadków zgłoszonych przez wiele niezależnych jednostek, które wzięły udział w badaniu. Obserwacja pacjentów odbywała się w trzech etapach: 1) przedoperacyjnym, 2) bezpośrednio po operacji i 3) 7 dni po operacji. Lekarze przesyłali anonimowe dane kliniczne przy wykorzystaniu aplikacji mobilnej, która wyposażona była w kalkulator ryzyka i generator raportów klinicznych. Analiza danych w badaniu była przeprowadzona według wytycznych Otwartej Nauki i przy pomocy wolnego oprogramowania. Przy wykorzystaniu wieloczynnikowej regresji logistycznej ze wsteczną, krokową selekcją zmiennych objaśniających określono niezależne ryzyko związane z poszczególnymi czynnikami predysponującymi.

Wyniki: Zidentyfikowaliśmy następujące czynniki wpływające na zwiększone ryzyko rozwoju powikłań pooperacyjnych: 1) zabieg przebiegający z raną skażoną, 2) krwotok śródoperacyjny, 3) hipalbuminemia, 4) niezamierzona utrata masy ciała przed operacją chirurgiczną, 5) palenie papierosów, 6) długi przewidywany czas operacji, 7) duża utrata krwi podczas zabiegu.

Zabiegi wykonane w trybie nagłym, oraz u pacjentów z przedoperacyjną utratą 10% masy ciała związane były z wyższym ryzykiem zgonu pacjenta.

Zabiegi na górnym odcinku pokarmowym związane były z większą utratą krwi

podczas operacji, a podczas zabiegów wątroby lub trzustki najczęściej dochodziło to krwotoków śródoperacyjnych. Obie grupy zabiegów związane były ze znacznie większym odsetkiem powikłań pooperacyjnych w porównaniu z zabiegami w innych lokalizacjach anatomicznych.

Stosowanie gąbek fibrynogenowo-trombinowych było związane z mniejszym odsetkiem powikłań pooperacyjnych.

Konkluzje: Istnieje wiele czynników, które mogą predysponować do rozwoju powikłań po zabiegach operacyjnych, a ich rozpoznanie, prawidłowa ocena i (w miarę możliwości) unikanie, może przyczynić się do poprawy opieki medycznej pacjentów poddawanych zabiegom chirurgii kolorektalnej. Identyfikacja owych czynników możliwa jest jedynie przy wykorzystaniu dużych rejestrów medycznych, co podnosi wagę prospektywnie zbieranych danych z przeprowadzonych operacji. Wykorzystanie takich danych i syntetyczna analiza wielośrodkowych doświadczeń, ma szansę w przyszłości zapewnić nie tylko rzetelną ocenę ryzyka operacyjnego, ale również zasugerować spersonalizowane metody redukcji tegoż ryzyka w danym przypadku klinicznym, przy wykorzystaniu algorytmów medycyny precyzyjnej.

Abstract

Introduction: Colorectal Surgery procedures are associated with a high percentage of postoperative complications. Identification of modifiable factors, which increase the risk of developing post-surgical complications in patients undergoing surgical procedures is an important clinical problem. Thanks to such research, potentially harmful factors can be noticed and modified before surgery.

Clinical decision support systems that enable personalized therapy can improve clinical care by taking the patient's risk factors into account and increasing adherence to current therapy guidelines.

Purpose: The aim of the study was to assess factors that increase the risk of post-operative complications in patients undergoing abdominal surgery.

Methods: A register of 532 cases reported by multiple independent centers that took part in this study was created using a self-developed application. Patient observation took place in three time points: 1) pre-operative (screening), 2) immediately after surgery, and 3) 7 days after surgery (follow-up). Doctors transferred anonymous clinical data using a mobile application, which was equipped with a risk calculator and a clinical report generator. Data analysis in the study was carried out according to the Open Science guidelines and with the use of free software. Using multifactorial logistic regression with a recursive stepwise predictor selection, an independent risk associated with individual predisposing factors was determined.

Results: We have identified the following factors associated with an increased risk of developing postoperative complications: 1) contaminated wound type during surgery, 2) intraoperative haemorrhage, 3) hypoalbuminemia, 4) unintentional weight loss before the surgery, 5) smoking, 6) prolonged operating time, 7) significant blood loss during the procedure.

Emergency surgery, and pre-operative loss of 10% body weight were associated with higher risk of death.

Surgery of the upper gastrointestinal section were associated with a greater blood loss during surgery, and hepato-pancreatic surgery predisposed to an intraoperative

haemorrhage. Both abovementioned surgery groups were related to a much greater percentage of postoperative complications compared to treatments in other anatomic locations.

The use of fibrinogen-thrombin-coated collagen sponges was associated with a lower percentage of postoperative complications.

Conclusions: There are many factors that can predispose to the development of post-surgical complications, and their identification, correct assessment and (if possible) elimination, can contribute to improving medical care for patients undergoing colorectal surgery. The identification of these predisposing factors is only possible using large medical registers, which increases the importance of prospective data acquisition on the carried-out procedures. The use of such data and a synthetic analysis of multicenter experiences has a chance in the future to ensure not only a reliable assessment of operational risk, but also to suggest personalized recommendations to reduce this risk in a given clinical case, using algorithms for precision medicine.

Bibliografia

1. Tofield A. Age in an Ageing Society. *European Heart Journal*. 2018;39(35):3271-3275. doi:10.1093/eurheartj/ehy468
2. Søreide K, Wijnhoven BPL. Surgery for an ageing population. *British Journal of Surgery*. 2016;103(2):e7-e9. doi:10.1002/bjs.10071
3. Croft LD, Liquori M, Ladd J, et al. The Effect of Contact Precautions on Frequency of Hospital Adverse Events. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2015;36(11):1268-1274. doi:10.1017/ice.2015.192
4. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of Adverse Events and Negligence in Hospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(6):370-376. doi:10.1056/nejm199102073240604
5. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *The American Journal of Surgery*. 1998;176(2):26S-38S. doi:10.1016/s0002-9610(98)00183-4
6. Horan T, Gaynes R, Martone W, Jarvis W, Graceemori T. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *American Journal of Infection Control*. 1992;20(5):271-274. doi:10.1016/s0196-6553(05)80201-9
7. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in u.s. Hospitals, 2002. *Public Health Reports*. 2007;122(2):160-166. doi:10.1177/003335490712200205
8. Tanner J, Khan D, Aplin C, Ball J, Thomas M, Bankart J. Post-discharge surveillance to identify colorectal surgical site infection rates and related costs. *Journal of Hospital Infection*. 2009;72(3):243-250. doi:10.1016/j.jhin.2009.03.021

9. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: A multicentre study. *BMJ*. 1980;281(6237):411-414. doi:10.1136/bmj.281.6237.411
10. Moran B, Heald R. Anastomotic leakage after colorectal anastomosis. *Seminars in Surgical Oncology*. 2000;18(3):244-248. doi:10.1002/(SICI)1098-2388(200004/05)18:3<244::AID-SSU8>3.0.CO;2-6
11. Vignali A. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: A review of 1,014 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 1997;185(2):105-113. doi:10.1016/s1072-7515(97)00018-5
12. Daams F. Prediction and diagnosis of colorectal anastomotic leakage: A systematic review of literature. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014;6(2):14. doi:10.4240/wjgs.v6.i2.14
13. Rutegård M. Anastomotic leakage in rectal cancer surgery: The role of blood perfusion. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015;7(11):289. doi:10.4240/wjgs.v7.i11.289
14. Moore LJ, Moore FA, Jones SL, Xu J, Bass BL. Sepsis in general surgery: a deadly complication. *The American Journal of Surgery*. 2009;198(6):868-874. doi:10.1016/j.amjsurg.2009.05.025
15. Aquina CT, Mohile SG, Tejani MA, et al. The impact of age on complications, survival, and cause of death following colon cancer surgery. *British Journal of Cancer*. 2017;116(3):389-397. doi:10.1038/bjc.2016.421
16. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*. 2001;29(7):1303-1310. doi:10.1097/00003246-200107000-00002
17. Mokart D, Giaoui E, Barbier L, et al. Postoperative sepsis in cancer patients undergoing major elective digestive surgery is associated with increased long-term mortality. *Journal of Critical Care*. 2016;31(1):48-53. doi:10.1016/j.jcrc.2015.10.001
18. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colonic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World Journal of Surgery*. 2012;37(2):259-284. doi:10.1007/s00268-012-1772-0

19. Snijders HS, Broek CBM van den, Wouters MWJM, et al. 331. Diverting Stomas to Prevent Anastomotic Leakage - Changes in Surgical Strategies over Time Comparing the Dutch TME-trial to the Dutch Surgical Colorectal Audit. *European Journal of Surgical Oncology*. 2012;38(9):834-835. doi:10.1016/j.ejso.2012.06.318
20. Wu SW, Ma CC, Yang Y. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(47):18031-18037. doi:10.3748/wjg.v20.i47.18031
21. Filosso PL, Ruffini E, Sandri A, Lausi PO, Giobbe R, Oliaro A. Efficacy and safety of human fibrinogen–thrombin patch (TachoSil®) in the treatment of postoperative air leakage in patients submitted to redo surgery for lung malignancies: a randomized trial. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2013;16(5):661-666. doi:10.1093/icvts/ivs571
22. Haverkamp L, Ruurda JP, Hillegersberg R van. Technical Feasibility of TachoSil Application on Esophageal Anastomoses. *Gastroenterology Research and Practice*. 2015;2015:1-6. doi:10.1155/2015/534080
23. Tallón-Aguilar L, Lopez- Bernal F de A, MuntaneRelat J, García-Martínez JA, CastilloSanchez E, PadilloRuiz J. The Use of TachoSil as Sealant in an Experimental Model of Colonic Perforation. *Surgical Innovation*. 2014;22(1):54-60. doi:10.1177/1553350614535853
24. Chen H, Cai HK, Tang YH. An updated meta-analysis of transanal drainage tube for prevention of anastomotic leak in anterior resection for rectal cancer. *Surgical Oncology*. 2018;27(3):333-340. doi:10.1016/j.suronc.2018.05.018
25. Banasiewicz T, Dziki A, Lampe P, et al. Anastomotic leaks in gastrointestinal surgery and their prevention. *Polish Journal of Surgery*. 2017;89:49-56.
26. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, et al. Adverse Clinical and Economic Outcomes Attributable to Methicillin Resistance among Patients with Staphylococcus aureus Surgical Site Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(5):592-598. doi:10.1086/367653
27. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2014;35(6):605-627. doi:10.1086/676022
28. Pittet D, Boyce JM. Hand hygiene and patient care: pursuing the Semmelweis legacy. *The Lancet Infectious Diseases*. 2001;1:9-20. doi:10.1016/s1473-3099(09)70295-6

29. Semmelweis IP. *Die Aetiologie, Der Begriff Und Die Prophylaxis Des Kindbet-
tfeibers*. Hartleben; 1861.
30. Schlachta CM, Mamazza J, Seshadri PA, Cadeddu M, Gregoire R, Poulin EC. Defining a learning curve for laparoscopic colorectal resections. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2001;44(2):217-222. doi:10.1007/bf02234296
31. Tang R, Chen HH, Wang YL, et al. Risk factors for surgical site infection after elective resection of the colon and rectum: A single-center prospective study of 2, 809 consecutive patients. *Annals of Surgery*. 2001;234(2):181-189. doi:10.1097/00000658-200108000-00007
32. Imai E, Ueda M, Kanao K, et al. Surgical site infection risk factors identified by multivariate analysis for patient undergoing laparoscopic, open colon, and gastric surgery. *American Journal of Infection Control*. 2008;36(10):727-731. doi:10.1016/j.ajic.2007.12.011
33. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection. *Annals of Surgery*. 2006;244(5):758-763. doi:10.1097/01.sla.0000219017.78611.49
34. Fry DE. Surgical Site Infections and the Surgical Care Improvement Project (SCIP): Evolution of National Quality Measures. *Surgical Infections*. 2008;9(6):579-584. doi:10.1089/sur.2008.9951
35. Tanner J, Padley W, Assadian O, Leaper D, Kiernan M, Edmiston C. Do surgical care bundles reduce the risk of surgical site infections in patients undergoing colorectal surgery? A systematic review and cohort meta-analysis of 8,515 patients. *Surgery*. 2015;158(1):66-77. doi:10.1016/j.surg.2015.03.009
36. Pastor C, Artinyan A, Varma MG, Kim E, Gibbs L, Garcia-Aguilar J. An Increase in Compliance With the Surgical Care Improvement Project Measures Does Not Prevent Surgical Site Infection in Colorectal Surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2010;53(1):24-30. doi:10.1007/dcr.0b013e3181ba782a
37. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surgery*. 2017;152(8):784. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904
38. Smyth ETM, Emmerson AM. Surgical site infection surveillance. *Journal of Hospital Infection*. 2000;45(3):173-184. doi:10.1053/jhin.2000.0736
39. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *The Lancet*. 2008;372(9633):139-144. doi:10.1016/s0140-6736(08)60878-8

40. Sedrakyan A, Campbell B, Graves S, Cronenwett JL. Surgical registries for advancing quality and device surveillance. *The Lancet*. 2016;388(10052):1358-1360. doi:10.1016/s0140-6736(16)31402-7
41. *Crossing the Quality Chasm*. National Academies Press; 2001. doi:10.17226/10027
42. Sharma A, Lavie CJ, Elmariah S, et al. Relationship of Body Mass Index With Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the National Cardiovascular Data-STS/ACC TVT Registry. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(1):57-68. doi:10.1016/j.mayocp.2019.09.027
43. Johansen A, Boulton C, Hertz K, et al. The National Hip Fracture Database (NHFD) – Using a national clinical audit to raise standards of nursing care. *International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing*. 2017;26:3-6. doi:10.1016/j.ijotn.2017.01.001
44. Gabbe BJ, Sutherland AM, Hart MJ, Cameron PA. Population-Based Capture of Long-Term Functional and Quality of Life Outcomes After Major Trauma: The Experiences of the Victorian State Trauma Registry. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*. 2010;69(3):532-536. doi:10.1097/ta.0b013e3181e5125b
45. Paxton EW, Mohaddes M, Laaksonen I, et al. Meta-analysis of individual registry results enhances international registry collaboration. *Acta Orthopaedica*. 2018;89(4):369-373. doi:10.1080/17453674.2018.1454383
46. Khuri SF, Daley J, Henderson W, et al. The Department of Veterans Affairs' NSQIP. *Annals of Surgery*. 1998;228(4):491-507. doi:10.1097/00000658-199810000-00006
47. Kleinert S, Bartz-Bazzanella P, Decken C von der, et al. A Real-World Rheumatology Registry and Research Consortium: The German Rheuma-DatenRhePort (RHADAR) Registry. *Journal of Medical Internet Research*. 2021;23(5):e28164. doi:10.2196/28164
48. Schnall R, Iribarren SJ. Review and analysis of existing mobile phone applications for health care-associated infection prevention. *American Journal of Infection Control*. 2015;43(6):572-576. doi:10.1016/j.ajic.2015.01.021
49. Gunter R, Fernandes-Taylor S, Mahnke A, et al. Evaluating Patient Usability of an Image-Based Mobile Health Platform for Postoperative Wound Monitoring. *JMIR mHealth and uHealth*. 2016;4(3):e113. doi:10.2196/mhealth.6023

50. O'Neill KM, Holmer H, Greenberg S, Meara JG. Applying surgical apps: Smartphone and tablet apps prove useful in clinical practice. *Bull Am Coll Surg.* 2013;98(11):10-18.
51. Rimmer L, Howard C, Picca L, Bashir M. The automaton as a surgeon: the future of artificial intelligence in emergency and general surgery. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2020;47(3):757-762. doi:10.1007/s00068-020-01444-8
52. Shameer K, Johnson KW, Glicksberg BS, Dudley JT, Sengupta PP. Machine learning in cardiovascular medicine: are we there yet? *Heart.* 2018;104(14):1156-1164. doi:10.1136/heartjnl-2017-311198
53. Sardar P, Abbott JD, Kundu A, Aronow HD, Granada JF, Giri J. Impact of Artificial Intelligence on Interventional Cardiology. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2019;12(14):1293-1303. doi:10.1016/j.jcin.2019.04.048
54. Hashimoto DA, Rosman G, Rus D, Meireles OR. Artificial Intelligence in Surgery: Promises and Perils. *Annals of Surgery.* 2018;268(1):70-76. doi:10.1097/sla.0000000000002693
55. Mirnezami R, Ahmed A. Surgery 3.0, artificial intelligence and the next-generation surgeon. *British Journal of Surgery.* 2018;105(5):463-465. doi:10.1002/bjs.10860
56. Durieux P, Nizard R, Ravaud P, Mounier N, Lepage E. A Clinical Decision Support System for Prevention of Venous Thromboembolism. *JAMA.* 2000;283(21):2816. doi:10.1001/jama.283.21.2816
57. Yoldaş Ö, Tez M, Karaca T. Artificial neural networks in the diagnosis of acute appendicitis. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2012;30(7):1245-1247. doi:10.1016/j.ajem.2011.06.019
58. Park SY, Kim SM. Acute appendicitis diagnosis using artificial neural networks. *Technology and Health Care.* 2015;23(s2):S559-S565. doi:10.3233/THC-150994
59. Reismann J, Romualdi A, Kiss N, et al. Diagnosis and classification of pediatric acute appendicitis by artificial intelligence methods: An investigator-independent approach. Baltzer PAT, ed. *PLOS ONE.* 2019;14(9):e0222030. doi:10.1371/journal.pone.0222030
60. Wilk Sz, Słowiński R, Michałowski W, Greco S. Supporting triage of children with abdominal pain in the emergency room. *European Journal of Operational Research.* 2005;160(3):696-709. doi:10.1016/j.ejor.2003.06.034

61. Farion KJ, Michalowski W, Rubin S, Wilk S, Correll R, Gaboury I. Prospective evaluation of the MET-AP system providing triage plans for acute pediatric abdominal pain. *International Journal of Medical Informatics*. 2008;77(3):208-218. doi:10.1016/j.ijmedinf.2007.01.004
62. Hine MJ, Farion KJ, Michalowski W, Wilk S. Decision Making by Emergency Room Physicians and Residents. *International Journal of Healthcare Information Systems and Informatics*. 2009;4(2):17-35. doi:10.4018/jhisi.2009040102
63. Keogan MT, Lo JY, Freed KS, et al. Outcome Analysis of Patients with Acute Pancreatitis by Using an Artificial Neural Network. *Academic Radiology*. 2002;9(4):410-419. doi:10.1016/s1076-6332(03)80186-1
64. Halonen KI, Leppäniemi AK, Lundin JE, Puolakkainen PA, Kemppainen EA, Haapiainen RK. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. *Pancreatology*. 2003;3(4):309-315. doi:10.1159/000071769
65. Eldar, M.D. S, Siegelmann, Ph.D. HT, Buzaglo, M.Sc. D, et al. Conversion of Laparoscopic Cholecystectomy to Open Cholecystectomy in Acute Cholecystitis: Artificial Neural Networks Improve the Prediction of Conversion. *World Journal of Surgery*. 2001;26(1):79-85. doi:10.1007/s00268-001-0185-2
66. Moore LJ, Turner KL, Todd SR, McKinley B, Moore FA. Computerized clinical decision support improves mortality in intra abdominal surgical sepsis. *The American Journal of Surgery*. 2010;200(6):839-844. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.07.036
67. Hopkins BS, Mazmudar A, Driscoll C, et al. Using artificial intelligence (AI) to predict postoperative surgical site infection: A retrospective cohort of 4046 posterior spinal fusions. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020;192:105718. doi:10.1016/j.clineuro.2020.105718
68. Buijink AWG, Visser BJ, Marshall L. Medical apps for smartphones: lack of evidence undermines quality and safety. *Evidence Based Medicine*. 2012;18(3):90-92. doi:10.1136/eb-2012-100885
69. Dahlhausen F, Zinner M, Bieske L, Ehlers JP, Boehme P, Fehring L. Physicians' Attitudes Toward Prescribable mHealth Apps and Implications for Adoption in Germany: Mixed Methods Study. *JMIR mHealth and uHealth*. 2021;9(11):e33012. doi:10.2196/33012

70. Ditmyer MM, Topp R, Pifer M. Prehabilitation in Preparation for Orthopaedic Surgery. *Orthopaedic Nursing*. 2002;21(5):43-54. doi:10.1097/00006416-200209000-00008
71. Santa Mina D, Clarke H, Ritvo P, et al. Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2014;100(3):196-207. doi:10.1016/j.physio.2013.08.008
72. Banugo P, Amoako D. Prehabilitation. *BJA Education*. 2017;17(12):401-405. doi:10.1093/bjaed/mkx032
73. Walraven C van, Musselman R. The Surgical Site Infection Risk Score (SSIRS): A Model to Predict the Risk of Surgical Site Infections. McBryde ES, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e67167. doi:10.1371/journal.pone.0067167
74. Dayley B. *Node. Js, MongoDB, and AngularJS Web Development*. Addison-Wesley Professional; 2014.
75. Khuri SF. The NSQIP: A new frontier in surgery. *Surgery*. 2005;138(5):837-843. doi:10.1016/j.surg.2005.08.016
76. Hirsch JA, Leslie-Mazwi TM, Nicola GN, et al. Current procedural terminology - a primer. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2014;7(4):309-312. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011156
77. Dotson P. CPT® Codes: What Are They, Why Are They Necessary, and How Are They Developed? *Advances in Wound Care*. 2013;2(10):583-587. doi:10.1089/wound.2013.0483
78. Ball CG, Hameed SM, Brenneman FD. Acute care surgery: A new strategy for the general surgery patients left behind. *Canadian journal of surgery*. 2010;53(2):84.
79. Culver DH, Teresa C. Horan and, Gaynes RP, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. *The American Journal of Medicine*. 1991;91(3):S152-S157. doi:10.1016/0002-9343(91)90361-z
80. Hurwitz EE, Simon M, Vinta SR, et al. Adding examples to the ASA-physical status classification improves correct assignment to patients. *Anesthesiology*. 2017;126(4):614-622. doi:10.1097/aln.0000000000001541
81. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing; 2021. <https://www.R-project.org/>
82. Venables WN, Ripley BD. *Modern Applied Statistics with s*. Fourth. Springer; 2002. <https://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4/>

83. Vrieze SI. Model selection and psychological theory: A discussion of the differences between the Akaike information criterion (AIC) and the Bayesian information criterion (BIC). *Psychological Methods*. 2012;17(2):228-243. doi:10.1037/a0027127
84. Bergsma W. A bias-correction for Cramér's and Tschuprow's. *Journal of the Korean Statistical Society*. 2013;42(3):323-328. doi:10.1016/j.jkss.2012.10.002
85. Vicente-Saez R, Martinez-Fuentes C. Open science now: A systematic literature review for an integrated definition. *Journal of Business Research*. 2018;88:428-436. doi:10.1016/j.jbusres.2017.12.043
86. Bezjak S, Clyburne-Sherin A, Conzett P, et al. *Open Science Training Handbook*. Zenodo; 2018. doi:10.5281/ZENODO.1212496
87. Goodman SN, Fanelli D, Ioannidis JPA. What does research reproducibility mean? *Science Translational Medicine*. 2016;8(341). doi:10.1126/scitranslmed.aaf5027
88. Wilson G. Software carpentry: Getting scientists to write better code by making them more productive. *Computing in Science & Engineering*. Published online 2006.
89. Ismay C, Solomon N. *Thesisdown: An Updated r Markdown Thesis Template Using the Bookdown Package.*; 2021.
90. Pessaux P. Risk Factors for Postoperative Infectious Complications in Non-colorectal Abdominal Surgery. *Archives of Surgery*. 2003;138(3):314. doi:10.1001/archsurg.138.3.314
91. Beck C, Weber K, Brunner M, et al. The influence of postoperative complications on long-term prognosis in patients with colorectal carcinoma. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35(6):1055-1066. doi:10.1007/s00384-020-03557-3
92. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, Zencir M, Erdem E. The Influence of Nutritional Status on Complications after Major Intraabdominal Surgery. *Journal of the American College of Nutrition*. 2004;23(3):227-232. doi:10.1080/07315724.2004.10719365
93. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004;104(8):1258-1264. doi:10.1016/j.jada.2004.05.213

94. Lohsiriwat V, Lohsiriwat D, Boonnuch W, Chinswangwatanakul V, Akaraviputh T, Lert-akayamanee N. Pre-operative hypoalbuminemia is a major risk factor for postoperative complications following rectal cancer surgery. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(8):1248. doi:10.3748/wjg.14.1248
95. Lohsiriwat V, Chinswangwatanakul V, Lohsiriwat S, et al. Hypoalbuminemia is a predictor of delayed postoperative bowel function and poor surgical outcomes in right-sided colon cancer patients. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2007;16(2).
96. Kudsk K, Tolley E, DeWitt R, et al. Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2003;27(1):1-9. doi:10.1177/014860710302700101
97. IRVIN TT, HUNT TK. Effect of Malnutrition on Colonic Healing. *Annals of Surgery*. 1974;180(5):765-772. doi:10.1097/00000658-197411000-00010
98. Reynolds JV, Redmond HP, Ueno N, et al. Impairment of macrophage activation and granuloma formation by protein deprivation in mice. *Cellular Immunology*. 1992;139(2):493-504. doi:10.1016/0008-8749(92)90088-7
99. Kuo YH, Shi CS, Huang C, Huang YC, Chin CC. Prognostic significance of unintentional body weight loss in colon cancer patients. *Molecular and Clinical Oncology*. Published online February 26, 2018. doi:10.3892/mco.2018.1582
100. Hynes O, Anandavadivelan P, Gossage J, Johar AM, Lagergren J, Lagergren P. The impact of pre- and post-operative weight loss and body mass index on prognosis in patients with oesophageal cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017;43(8):1559-1565. doi:10.1016/j.ejso.2017.05.023
101. VELASCO E, SANTOSTHULER L, MARTINS C, DECASTRODIAS L, DASECCONALVES V. Risk factors for infectious complications after abdominal surgery for malignant disease. *American Journal of Infection Control*. 1996;24(1):1-6. doi:10.1016/s0196-6553(96)90046-2
102. Hawn MT, Houston TK, Campagna EJ, et al. The Attributable Risk of Smoking on Surgical Complications. *Annals of Surgery*. 2011;254(6):914-920. doi:10.1097/sla.0b013e31822d7f81
103. Møller AM, Pedersen T, Villebro N, Munksgaard A. Effect of smoking on early complications after elective orthopaedic surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 2003;85-B(2):178-181. doi:10.1302/0301-620x.85b2.13717

104. Scabbia A, Cho KS, Sigurdsson TJ, Kim CK, Trombelli L. Cigarette Smoking Negatively Affects Healing Response Following Flap Debridement Surgery. *Journal of Periodontology*. 2001;72(1):43-49. doi:10.1902/jop.2001.72.1.43
105. Kotani N, Hashimoto H, Sessler Daniel I, et al. Smoking Decreases Alveolar Macrophage Function during Anesthesia and Surgery. *Anesthesiology*. 2000;92(5):1268-1277. doi:10.1097/00000542-200005000-00014
106. Lizán-García M, García-Caballero J, Asensio-Vegas A. Risk factors for surgical-wound infection in general surgery: A prospective study. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 1997;18(5):310-315. doi:10.2307/30141223
107. Watanabe A, Kohnoe S, Shimabukuro R, et al. Risk factors associated with surgical site infection in upper and lower gastrointestinal surgery. *Surgery Today*. 2008;38(5):404-412. doi:10.1007/s00595-007-3637-y
108. Hardy KL, Davis KE, Constantine RS, et al. The Impact of Operative Time on Complications After Plastic Surgery: A Multivariate Regression Analysis of 1753 Cases. *Aesthetic Surgery Journal*. 2014;34(4):614-622. doi:10.1177/1090820x14528503
109. Young DV. Comparison of local, spinal, and general anesthesia for inguinal herniorrhaphy. *The American Journal of Surgery*. 1987;153(6):560-563. doi:10.1016/0002-9610(87)90154-1
110. Liu J, Ma C, Elkassabany N, Fleisher LA, Neuman MD. Neuraxial Anesthesia Decreases Postoperative Systemic Infection Risk Compared with General Anesthesia in Knee Arthroplasty. *Anesthesia & Analgesia*. 2013;117(4):1010-1016. doi:10.1213/ane.0b013e3182a1bf1c
111. Tran T. Risk factors for postcesarean surgical site infection. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;95(3):367-371. doi:10.1016/s0029-7844(99)00540-2
112. Belda FJ. Supplemental Perioperative Oxygen and the Risk of Surgical Wound InfectionA Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;294(16):2035. doi:10.1001/jama.294.16.2035
113. Dildy GA, Paine AR, George NC, Velasco C. Estimating Blood Loss: Can Teaching Significantly Improve Visual Estimation? *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(3):601-606. doi:10.1097/01.aog.0000137873.07820.34
114. Kirchhoff P, Clavien PA, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient Safety in Surgery*. 2010;4(1). doi:10.1186/1754-9493-4-5

115. Alderman AK, Collins ED, Streu R, et al. Benchmarking Outcomes in Plastic Surgery: National Complication Rates for Abdominoplasty and Breast Augmentation [Outcomes Article]. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009;124(6):2127-2133. doi:10.1097/prs.0b013e3181bf8378
116. Scholes RL, Browning L, Sztendur EM, Denehy L. Duration of anaesthesia, type of surgery, respiratory co-morbidity, predicted VO2max and smoking predict postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery: an observational study. *Australian Journal of Physiotherapy*. 2009;55(3):191-198. doi:10.1016/s0004-9514(09)70081-9
117. Fransen LFC, Berkelmans GHK, Asti E, et al. The Effect of Post-operative Complications After Minimally Invasive Esophagectomy on Long-term Survival. *Annals of Surgery*. 2020;274(6):e1129-e1137. doi:10.1097/sla.0000000000003772
118. Sammour T, Kahokehr A, Srinivasa S, Bissett IP, Hill AG. Laparoscopic Colorectal Surgery Is Associated With a Higher Intraoperative Complication Rate Than Open Surgery. *Annals of Surgery*. 2011;253(1):35-43. doi:10.1097/sla.0b013e318204a8b4
119. Purkayastha S, Constantinides VA, Tekkis PP, et al. Laparoscopic vs. Open Surgery for Diverticular Disease: A Meta-Analysis of Nonrandomized Studies. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2006;49(4):446-463. doi:10.1007/s10350-005-0316-1
120. Velanovich V. Laparoscopic vs open surgery. *Surgical Endoscopy*. 2000;14(1):16-21. doi:10.1007/s004649900003
121. Gill JR, Goldfeder LB, Hirsch CS. Use of "Therapeutic Complication" as a Manner of Death. *Journal of Forensic Sciences*. 2006;51(5):1127-1133. doi:10.1111/j.1556-4029.2006.00222.x
122. Johnson KM, Newman KL, Green PK, et al. Incidence and Risk Factors of Postoperative Mortality and Morbidity After Elective Versus Emergent Abdominal Surgery in a National Sample of 8193 Patients With Cirrhosis. *Annals of Surgery*. 2019;Publish Ahead of Print. doi:10.1097/sla.0000000000003674
123. Sørensen LT, Hemmingsen U, Kallehave F, et al. Risk Factors for Tissue and Wound Complications in Gastrointestinal Surgery. *Annals of Surgery*. 2005;241(4):654-658. doi:10.1097/01.sla.0000157131.84130.12

124. Tolstrup MB, Watt SK, Gögenur I. Morbidity and mortality rates after emergency abdominal surgery: an analysis of 4346 patients scheduled for emergency laparotomy or laparoscopy. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2016;402(4):615-623. doi:10.1007/s00423-016-1493-1
125. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*. 2009;42(2):377-381. doi:10.1016/j.jbi.2008.08.010
126. Melnyk M, Casey RG, Black P, Koupparis AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice? *Canadian Urological Association Journal*. Published online October 1, 2011:342-348. doi:10.5489/cuaj.11002
127. Molenaar CJL, Papen-Botterhuis NE, Herrle F, Slooter GD. Prehabilitation, making patients fit for surgery – a new frontier in perioperative care. *Innovative Surgical Sciences*. 2019;4(4):132-138. doi:10.1515/iss-2019-0017
128. Geldere D van, Fa-Si-Oen P, Noach LA, Rietra PJGM, Peterse JL, Boom RPA. Complications after colorectal surgery without mechanical bowel preparation1 No competing interests declared. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;194(1):40-47. doi:10.1016/s1072-7515(01)01131-0
129. Tiri B, Bruzzone P, Priante G, et al. Impact of Antimicrobial Stewardship Interventions on Appropriateness of Surgical Antibiotic Prophylaxis: How to Improve. *Antibiotics*. 2020;9(4):168. doi:10.3390/antibiotics9040168
130. Badia JM, Casey AL, Petrosillo N, Hudson PM, Mitchell SA, Crosby C. Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *Journal of Hospital Infection*. 2017;96(1):1-15. doi:10.1016/j.jhin.2017.03.004
131. Schmitt C, Lacerda RA, Turrini RNT, Padoveze MC. Improving compliance with surgical antibiotic prophylaxis guidelines: A multicenter evaluation. *American Journal of Infection Control*. 2017;45(10):1111-1115. doi:10.1016/j.ajic.2017.05.004
132. Torosian MH. Perioperative Nutrition Support for Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery: Critical Analysis and Recommendations. *World Journal of Surgery*. 1999;23(6):565-569. doi:10.1007/pl00012348
133. Beattie AH. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut*. 2000;46(6):813-818. doi:10.1136/gut.46.6.813

134. Yamamoto T, Nakahigashi M, Shimoyama T, Umegae S. Does preoperative enteral nutrition reduce the incidence of surgical complications in patients with Crohn's disease? A case-matched study. *Colorectal Disease*. 2019;22(5):554-561. doi:10.1111/codi.14922
135. Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schäfer M, Clavien PA. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clinical Nutrition*. 2008;27(4):565-570. doi:10.1016/j.clnu.2008.01.010
136. Parker MC, Pohlen U, Borel Rinkes IHM, Delvin T. The application of TachoSil® for sealing colorectal anastomosis: a feasibility study. *Colorectal Disease*. 2013;15(2):252-257. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03144.x
137. Pommergaard HC, Achiam MP, Burcharth J, Rosenberg J. Decreased Leakage Rate of Colonic Anastomoses by Tachosil Coating: An Experimental Study. *International Surgery*. 2014;99(4):359-363. doi:10.9738/intsurg-d-13-00093.1
138. Kobayashi S, Takeda Y, Nakahira S, et al. Fibrin Sealant with Polyglycolic Acid Felt vs Fibrinogen-Based Collagen Fleece at the Liver Cut Surface for Prevention of Postoperative Bile Leakage and Hemorrhage: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016;222(1):59-64. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.10.006
139. Farsani TM. Clinical evaluation of tachosil® in hemostasis and aerostasis in abdominal and thoracic operations. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2019;13(3). doi:10.26717/bjstr.2019.13.002412
140. Gazzeri R, Galarza M, Callovin G. Use of tissue sealant patch (TachoSil) in the management of cerebrospinal fluid leaks after anterior cervical spine discectomy and fusion. *British Journal of Neurosurgery*. Published online February 4, 2021:1-8. doi:10.1080/02688697.2021.1881444
141. Żołędowska-Będziechowska D, Kołacin D, Ziółkowski B, Banasiewicz T, Szczepkowski M. TachoSil w zespoleniach jelitowych – ocena bezpieczeństwa stosowania. *Nowa Medycyna*. 2018;25(1). doi:10.25121/nm.2018.25.1.30
142. Weinstein ND, Nicolich M. Correct and incorrect interpretations of correlations between risk perceptions and risk behaviors. *Health Psychology*. 1993;12(3):235-245. doi:10.1037/0278-6133.12.3.235
143. Li G, Yan H, Yu J, Lei S, Xue Q, Cheng X. Learning curve of laparoscopic resection for rectal cancer. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*. 2006;26(4):535-538.