



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**

“Παράγοντες που επηρεάζουν την μηχανική του πνεύμονα στη χειρουργική αίθουσα”

Παπαγιαννοπούλου Οφηλία

Επιβλέπων: Ζακυνθινός Επαμεινώνδας

**Καθηγητής Εντατικής Ιατρικής , Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Συντονιστής Διευθυντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Λάρισας**

«Διαχείριση και αποκατάσταση βαρέως πάσχοντα»

Λάρισα, 2023

Τριμελής επιτροπή:

1. Ζακυνθινός Επαμεινώνδας, Καθηγητής Εντατικής Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Συντονιστής Διευθυντής ΜΕΘ Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας
2. Μακρής Δημοσθένης, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, ΜΕΘ Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας
3. Τσολάκη Βασιλική, Επιμελήτρια Β' Εντατικής Ιατρικής, ΜΕΘ Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Factors affecting the pulmonary function in the operating room”

Ευχαριστίες

Με την παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό «Διαχείριση και Αποκατάσταση Βαρέως Πάσχοντα», του τμήματος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Στα πλαίσια του μεταπτυχιακού αυτού είχα την τιμή να συνεργαστώ με αξιόλογους συναδέλφους και να επιμορφωθώ από πολύ έμπειρους και καταξιωμένους καθηγητές.

Θεωρώ χρέος μου να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον κ. Ζακυνθινό Επαμεινώνδα, καθηγητή Εντατικής Ιατρικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την καθοδήγησή του στην δόμηση του ερευνητικού πρωτοκόλλου και σε όλα στάδια εκπόνησης αυτής της εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω ειλικρινείς και αμέτρητες ευχαριστίες σε όλους τους συνειδικευόμενούς μου στο Γ.Ν.Θ Παπαγεωργίου, καθώς χωρίς την συμβολή τους δεν θα ήταν εφικτή η συλλογή των περιστατικών.

Η ολοκλήρωση της εργασίας μου δεν θα ήταν εφικτή χωρίς την αμέριστη βοήθεια του αγαπητού συναδέλφου μου Σπύρου Νίκα, ο οποίος με περίσσεια υπομονή και επιμονή, συνέβαλλε στην άρτια διαμόρφωση του πρωτοκόλλου καθώς και στην στατιστική ανάλυση του.

Κλείνοντας, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την ανιδιοτελή υποστήριξή τους όλα αυτά τα χρόνια, ελπίζοντας η προσπάθειά μου να τους κάνει περήφανους.

Περίληψη

Σκοπός:

Αυτή η προοπτική, μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης έχει ως σκοπό την παρατήρηση των ασθενών που υποβάλλονται σε γενική αναισθησία διεγχειρητικά με στόχο την ανεύρεση των παραγόντων που επηρεάζουν την μηχανική του πνεύμονα, την αλλαγή στις παραμέτρους αυτές και την συσχέτιση των αλλαγών με την εμφάνιση μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών.

Μέθοδοι:

Συνολικά, έγινε καταγραφή 232 ασθενών που υπεβλήθησαν σε γενική αναισθησία. Έγινε καταγραφή χαρακτηριστικών των ίδιων των ασθενών (Ηλικία, φύλο, BMI, συνοσηρότητες), της χειρουργικής επέμβασης (διάρκεια, είδος, επείγον ή μη), λεπτομερειών του μηχανικού αερισμού και της αναισθησίας (χρήση προστατευτικού μηχανικού αερισμού, PEEP, εισπνεόμενα ή ενδοφλέβια αναισθητικά, χρήση αγγειοσυσπαστικών) και μετρήθηκαν οι διαφορές στις παραμέτρους της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος (Compliance, Driving Pressure, Δείκτης Οξυγόνωσης). Στη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών, για 7 ημέρες, έγινε καταγραφή των μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών που εμφανίστηκαν (ατελεκτασία, πνευμονία, αναπνευστική ανεπάρκεια) και έγινε προσπάθεια ανάλυσης και συσχέτισής τους με τους παράγοντες που αναφέρθηκαν.

Αποτελέσματα:

Από τα αποτελέσματά μας προκύπτει πως η μεταβολή στην driving pressure σχετίζεται μόνο με το αρρεν φύλο (αύξηση) και η μεταβολή στο δείκτη οξυγόνωσης σχετίζεται με το BMI και τη διάρκεια του χειρουργείου (μείωση). Η μετεγχειρητική εμφάνιση ατελεκτασίας φαίνεται να σχετίζεται με το είδος της επέμβασης, το επείγον χειρουργείο, τη χρήση προστατευτικού αερισμού και τη χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων. Η μετεγχειρητική εμφάνιση πνευμονίας σχετίζεται μόνον με το επείγον χειρουργείο. Η μεταβολή στο δείκτη οξυγόνωσης διεγχειρητικά αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση ατελεκτασίας μετεγχειρητικά. Οι άλλες μετρήσιμες παράμετροι της μηχανικής του πνεύμονα, δηλαδή η μεταβολή της compliance ή της driving pressure δε σχετίζονται με την ανάπτυξη ατελεκτασίας ή πνευμονίας μετεγχειρητικά.

Λέξεις κλειδιά:

Γενική αναισθησία, Ευενδοτότητα, Οδηγός Πίεση, Δείκτης Οξυγόνωσης, Μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές

Abstract

Background:

This prospective, non-interventional, observational study aims to observe and register patients under general anesthesia, undergoing a surgery, in order to identify the factors that can alter the pulmonary mechanics during mechanical ventilation, monitor these alternations and point out any correlations between them and the increased outcome of postoperative respiratory complications.

Methods:

232 patients that received general anesthesia for an urgent or elective surgery were registered. The characteristics recorded included patient's characteristics (age, gender assigned at birth, BMI, comorbidities), surgical aspects (duration, type of surgery, urgent or elective), details regarding intraoperative mechanical ventilation (use of lung protective ventilation, PEEP, inhalational or intravenous anesthesia, need for vasoconstrictive agents). The basic outcomes examined were the intraoperative changes in basic mechanical properties of the respiratory system, such as Compliance, Driving Pressure and Oxygenation Index. The patients were followed up for 7 days post-op and the emergence of any respiratory complication (atelectasis, pneumonia, respiratory failure) were registered in an attempt to correlate these complications with the factors mentioned above.

Results:

Our study demonstrates that changes (increase) in driving pressure intraoperatively are associated with the male gender and changes in the oxygenation index (decrease) are in tight correlation with the body mass index (inversely proportional) and the duration of the surgery (proportional). Secondly, it shows that factors affecting the prevalence of postoperative atelectasis are the type of the surgery, including the surgical field and the emergency, the use of lung protective ventilation and the administration of vasoconstricting agents. Postoperative pneumonia is only associated with the urgent type of surgery. One of the most important and interesting results is that change (decrease) in the oxygenation index, intraoperatively, is an independent prognostic factor in the appearance of atelectasis postoperatively. The rest of the respiratory mechanics under examination (Compliance and driving pressure) are not proven to be responsible for the development of atelectasis or pneumonia postoperatively.

Key-words: General anesthesia, Compliance, Driving Pressure, Oxygenation Index, Postoperative Respiratory Complications

Συντομογραφίες

PEEP : Positive End-Expiratory Pressure

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

VCV: Volume Controlled Ventilation

PCV: Pressure Controlled Ventilation

LPV: Lung Protective Ventilation

VT: Tidal Volume

FRC: Functional Residual Capacity

HPV: Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction

CC: Closing Capacity

VAP: Ventilator Associated Pneumonia

Περιεχόμενα

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες	3
Περίληψη	4
Abstract.....	6
Συντομογραφίες	7
Περιεχόμενα.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
Κεφάλαιο 1	10
1.1 Εισαγωγή.....	10
1.2 Βασικές αρχές μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος	11
1.2.1 Ευενδοτότητα	11
1.2.2 PEEP	12
1.2.3 Driving Pressure	13
1.2.4 Δείκτης οξυγόνωσης	14
Κεφάλαιο 2	15
2.1 Μηχανικός αερισμός στη χειρουργική αίθουσα.....	15
2.1.1 Αερισμός ελεγχόμενου όγκου.....	15
2.1.2 Αερισμός ελεγχόμενης πίεσης.....	15
2.1.3 Προστατευτικός αερισμός του πνεύμονα	16
Κεφάλαιο 3	18
3.Μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές.....	18
3.1 Εισαγωγικά.....	18
3.2 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών 18	
3.3 Δείκτες κινδύνου	21
3.4 Αναπνευστικές επιπλοκές.....	24

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	28
Κεφάλαιο 4 – Υλικά και μέθοδοι.....	28
4.1 Σκοπός της μελέτης	28
4.2 Ερευνητικά ερωτήματα.....	28
4.3 Επιλογή δείγματος πληθυσμού	28
4.4 Εκβάσεις	30
4.5 Μεθοδολογία.....	30
Κεφάλαιο 5 – Αποτελέσματα.....	33
Κεφάλαιο 6 - Συζήτηση.....	54
6.1 Ευρήματα	54
6.2 Δυνατά σημεία.....	55
6.3 Περιορισμοί.....	55
Συμπεράσματα – Κεφάλαιο 7	56
Βιβλιογραφία	57

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

1.1 Εισαγωγή

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις, συχνά, χρήζουν γενικής αναισθησίας. Τα περισσότερα από τα φάρμακα που χορηγούνται κατά την εισαγωγή και τη διατήρηση της γενικής αναισθησίας, έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην αναπνευστική λειτουργία του ασθενούς, κυρίως καταστέλλοντας τον κυψελιδικό αερισμό του, καθώς επίσης και μεταβάλλοντας την κινητικότητα των αναπνευστικών μυών και την συσχέτιση αερισμού-αιμάτωσης, καθ'όλη την έκταση των πνευμόνων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, πάνω από 230 εκατομμύρια ασθενείς τον χρόνο, που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, να χρήζουν μηχανικού αερισμού.(1) Στην καθημερινή κλινική πράξη οι αναισθησιολόγοι καλούνται να διαχειριστούν το μηχανικό αερισμό ασθενών τόσο με υγιείς όσο και με πάσχοντες πνεύμονες. Η εμφάνιση αναπνευστικών επιπλοκών, καθώς επίσης η θνητότητα και η θνησιμότητα δεν είναι αμελητέα μεγέθη. Ακόμα και μικρές αλλαγές και βελτιώσεις στον αερισμό μεταφράζονται σε σχετική μείωση της θνητότητας και βελτίωση της χειρουργικής έκβασης. (2)

Οι αναπνευστήρες που χρησιμοποιούνται καθημερινά στη χειρουργική αίθουσα χρησιμοποιούν θετικές πιέσεις στους αεραγωγούς με σκοπό την εμφύσηση αέρα στους πνεύμονες. Μολονότι οι θετικές πιέσεις ευθύνονται για πολλά θετικά αποτελέσματα του μηχανικού αερισμού, εντούτοις ευθύνονται για πολλές δυσμενείς ανεπιθύμητες ενέργειες. Η στρατηγική του μηχανικού αερισμού, διεγχειρητικά, πρέπει να είναι εξατομικευμένη βασισμένη στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς και το είδος της χειρουργικής επέμβασης. Για τη σωστή εφαρμογή του μηχανικού αερισμού είναι απαραίτητη η κατανόηση όλων των επιδράσεών του και η δόμηση μίας στρατηγικής αερισμού που θα μεγιστοποιεί τα θετικά οφέλη του μηχανικού αερισμού, ελαχιστοποιώντας τις ανεπιθύμητες επιδράσεις του. (3)

1.2 Βασικές αρχές μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος

Μηχανική του αναπνευστικού συστήματος είναι η μελέτη των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος. Ο όρος στατική του πνεύμονα αναφέρεται στις μηχανικές ιδιότητες ενός πνεύμονα του οποίου ο όγκος δεν αλλάζει με το χρόνο. Η γνώση των στατικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος απαιτεί τη μελέτη των μεμονωμένων χαρακτηριστικών του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος. Η αλληλεπίδραση πνεύμονα και θωρακικού τοιχώματος αποτελεί καθοριστικό παράγοντα των πνευμονικών όγκων και επηρεάζει σημαντικά την ανταλλαγή αερίων. Ο πνεύμονας και το θωρακικό τοίχωμα αλληλεπιδρούν, αλλά χωρίζονται από την υπεζωκοτική κοιλότητα. Η υπεζωκοτική κοιλότητα θα έπρεπε να θεωρείται σαν δυνητική κοιλότητα, αφού ο όγκος που διαχωρίζει τον τοιχωματικό και σπλαγγικό υπεζωκότα είναι πολύ μικρός. Έτσι, οι αλλαγές στον όγκο του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος είναι ίσες υπό φυσιολογικές συνθήκες. Η διατοιχωματική πίεση του πνεύμονα (διαπνευμονική) καθορίζεται ως η διαφορά πίεσης ανάμεσα στους αεροχώρους (κυψελίδες) και στην πίεση που τον περιβάλλει (υπεζωκοτική πίεση). Από θεωρητική και κλινική άποψη είναι σημαντικό να μπορούμε να μετρήσουμε τους πνευμονικούς όγκους, ειδικά την ολική πνευμονική χωρητικότητα, γιατί οι τιμές αυτές αντανakλούν τις φυσικές ιδιότητες του πνεύμονα και βοηθούν τη διάγνωση νόσων και επιπλοκών. Για να γίνουν κατανοητοί, όμως, οι παράγοντες που επηρεάζουν τους πνευμονικούς όγκους, είναι απαραίτητο να γίνει παράθεση των φυσιολογικών συνιστωσών των πνευμονικών όγκων.

1.2.1 Ευενδοτότητα

Η ευενδοτότητα είναι ο όρος που συσχετίζει τις αλλαγές στον όγκο ενός κλειστού συστήματος με αλλαγή στην πίεση που το διατείνει. Έτσι, λοιπόν, όταν λέμε ότι ο πνεύμονας έχει μεγάλη ευενδοτότητα, εννοούμε ότι ο πνεύμονας διατείνεται εύκολα και αντιστρόφως, ο πνεύμονας που έχει μικρή ευενδοτότητα, είναι δύσκολο να διαταθεί. Σε δεδομένη διατείνουσα πίεση, πνεύμονας με μεγάλη ευενδοτότητα θα φτάσει σε υψηλότερους όγκους απ'ότι πνεύμονας με μικρή ευενδοτότητα.

Η πνευμονική ενδοτικότητα (C_L) εκφράζεται με την αλλαγή του όγκου ανά μονάδα πίεσης:

$$C_L = \Delta V \text{ (σε λίτρα)} / \Delta P \text{ (σε cm H}_2\text{O)}$$

(όπου ΔV είναι η διαφορά του όγκου και ΔP είναι η διαφορά της πίεσης)

Οι μονάδες της ευενδοτότητας εκφράζονται σε λίτρα/cm H₂O. Η τιμή που λαμβάνεται για την ευενδοτότητα συγκεκριμένου πνεύμονα εξαρτάται από τον όγκο του πνεύμονα αυτού. Στη μέτρηση της ευενδοτότητας ενός συστήματος, ο όρος πίεση αντικατοπτρίζει την διατοιχωματική διαφορά πίεσης, δηλαδή την εσωτερική μείον την εξωτερική πίεση. Η ΔP

δηλαδή αντικατοπτρίζει αλλαγή στην διατοιχωματική πίεση. Η ευενδοτότητα του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να μετρηθεί «φουσκώνοντας» προοδευτικά τον πνεύμονα με θετικές πιέσεις και μετρώντας τη διαφορά πίεσης μεταξύ αεραγωγών και ατμόσφαιρας.

Το θωρακικό τοίχωμα είναι ένας ελαστικός κλωβός που τείνει να διαταθεί σε μεγαλύτερο όγκο από αυτόν που προσλαμβάνει κατά την ήρεμη αναπνοή. Κατ'αυτήν, η πίεση στην υπεζωκοτική κοιλότητα είναι αρνητική σε σχέση με την ατμοσφαιρική. Αυτή, παράγει αρνητική διατοιχωματική πίεση στο θωρακικό τοίχωμα η οποία κατά την ήρεμη αναπνοή το διατηρεί σε έλξη σε μικρότερους όγκους. Εάν ο θώρακας διανοιγεί χειρουργικά προς την ατμόσφαιρα, η διατοιχωματική πίεση γίνεται μηδέν, οπότε διαταράσσεται η συσχέτιση ανάμεσα στην μετρούμενη ευενδοτότητα του πνεύμονα και στις ουσιαστικές μεταβολές της δυναμικής του πνεύμονα.

Η μέτρηση της ευενδοτότητας γίνεται εύκολα με τους σύγχρονους αναπνευστήρες και αποτελεί χρήσιμο δείκτη, ιδιαίτερα στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, για την εκτίμηση της πορείας της ίδιας της νόσου αλλά και για την παρακολούθηση της συμπεριφοράς του αναπνευστικού συστήματος κάτω από την επίδραση των θεραπευτικών χειρισμών. Επίσης, η παρακολούθηση των μεταβολών της ευενδοτότητας με την προσθήκη θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (positive end-expiratory pressure-PEEP) επιτρέπει την επιλογή εκείνων των παραμέτρων στον αναπνευστήρα ώστε να αποφευχθεί η υπερδιάταση και το βαρότραυμα. (4,5)

Η ευενδοτότητα του αναπνευστικού μειώνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Πρόκειται για φαινόμενο που συμβαίνει πρώιμα και όχι σταδιακά. Οι αιτίες για τις οποίες παρατηρείται αυτή η μείωση της ευενδοτότητας δεν είναι γνωστές, ωστόσο δεδομένου ότι δεν έχουν παρατηρηθεί μεταβολές του επιφανειοδραστικού παράγοντα κατά τη διάρκεια της αναισθησίας θεωρείται ότι ουσιαστικά πρόκειται για το αποτέλεσμα της αναπνοής σε μικρότερους όγκους. (6)

1.2.2 PEEP

Θετική τελο-εκπνευστική πίεση, Positive-end expiratory pressure (PEEP) ορίζεται ως η κυψελιδική πίεση πάνω από την ατμοσφαιρική πίεση που υφίσταται στο τέλος της εκπνοής. Υπάρχουν 2 ειδών PEEP, η εξωγενής που παρέχεται από το αναπνευστικό μηχάνημα και η ενδογενής που υφίσταται σε ατελή εκπνοή και ονομάζεται και auto-PEEP.

Ενδογενής PEEP

Όταν ο χρόνος εκπνοής μεταξύ των αναπνευστικών κύκλων δεν επαρκεί για την επάνοδο του αναπνευστικού συστήματος στη θέση ελαστικής του ισορροπίας, τότε παρατηρείται το φαινόμενο της υπερδιάτασης. Η ενδογενής PEEP εκφράζει μία κυψελιδική

πίεση στο τέλος της εκπνοής μεγαλύτερη από την πίεση των αεραγωγών. Ανάπτυξη ενδογενούς PEEP παρατηρείται συνήθως σε καταστάσεις με αυξημένο κατά λεπτό αερισμό και σε καταστάσεις που παρουσιάζουν αυξημένες εκπνευστικές αντιστάσεις και παράταση εκπνοής, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Η auto-PEEP προκύπτει από την αλληλεπίδραση των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα (αναπνεόμενος όγκος και εκπνευστικός χρόνος) με την κατάσταση των πνευμόνων (αντίσταση αεραγωγών, ευενδοτότητα πνεύμονα). Η auto-PEEP είναι ενδεικτική της δυναμικής υπερδιάτασης, όταν η εκπνοή είναι παθητική. Κατά τον αυτόματο αερισμό η συμμετοχή των εκπνευστικών μυών μπορεί να αυξήσει την τελοεκπνευστική κυψελδική πίεση, παρεμποδίζοντας έτσι την πρόκληση υπερδιάτασης. Η auto-PEEP υπολογίζεται με την εφαρμογή τελοεκπνευστικής παύσης διάρκειας 0.5-2 sec. Όταν η πίεση των αεραγωγών, που μετρείται μετά τον χειρισμό αυτό, υπερβαίνει την εφαρμοζόμενη από τον αναπνευστήρα PEEP, τότε η auto-PEEP συνιστά τη διαφορά της PEEP που εφαρμόζεται εξωγενώς από τη συνολική PEEP. Η auto-PEEP προκαλεί σοβαρές αιμοδυναμικές επιπλοκές (σημαντικότερες από αυτές που προκαλούνται από την αντίστοιχη εξωγενή PEEP) και ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης βαροτραύματος λόγω της σοβαρής υπερδιάτασης.(7)

Εξωγενής PEEP

Η σύμπτωση των τελικών αεροχώρων στο τέλος της εκπνοής είναι πολύ συχνό σύμβαμα στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, και η προκύπτουσα ατελεκτασία επηρεάζει την ανταλλαγή των αερίων και επιδεινώνει την βαρύτητα της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Για να αντισταθμιστεί η τάση σύμπτωσης των κυψελίδων στο τέλος της εκπνοής, εφαρμόζεται θετική τελο-εκπνευστική πίεση (εξωγενής PEEP) στους αεραγωγούς, η οποία ορίζεται από τον γιατρό. Η PEEP δημιουργείται τοποθετώντας μια βαλβίδα στο εκπνευστικό κύκλωμα του αναπνευστήρα, η οποία ασκεί μια ρυθμιζόμενη (από τον γιατρό) πίεση, το επίπεδο της οποίας αντιπροσωπεύει και την επιθυμητή τιμή της PEEP. Η βαλβίδα αυτή επιτρέπει την εξέλιξη της εκπνοής μέχρις ότου η εκπνευστική πίεση φθάσει στην προ-επιλεγμένη πίεση της βαλβίδας.

Η PEEP δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν ρουτίνα, μια προκαθορισμένη τιμή σε όλους τους διασωληνωμένους ασθενείς, αλλά θα πρέπει να υπολογίζεται μία εξατομικευμένη τιμή στον κάθε ασθενή ανάλογα το αναπνευστικό και το αιμοδυναμικό του προφίλ, είτε πρόκειται για ασθενείς σε ΜΕΘ είτε για ασθενείς υπό γενική αναισθησία στη χειρουργική αίθουσα.

1.2.3 Driving Pressure

Η οδηγός πίεση, driving pressure (DP) ορίζεται ως η διαφορά: Πίεση Plateau(Ppl) – PEEP. Η Πίεση Plateau μετράται στο τέλος μιας εισπνευστικής παύσης κατά τη διάρκεια ενός αερισμού ελεγχόμενου όγκου και στο τέλος μια εισπνοής ενός αερισμού ελεγχόμενης πίεσης. Ουσιαστικά αντανακλά το λόγο του χορηγούμενου όγκου αέρα προς την ενδοτικότητα του

αναπνευστικού συστήματος. Η Driving Pressure είναι ένας ισχυρά ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας και είναι σημαντικός μεσολαβητής στην εφαρμογή στρατηγικών προστατευτικού αερισμού του πνεύμονα. Μειώσεις του αναπνεόμενου όγκου ή αυξήσεις της τιμής της PEEP έχουν κλινικό αποτέλεσμα μόνο αν συνοδεύονται από μείωση της driving pressure. (8,9)

1.2.4 Δείκτης οξυγόνωσης

Ο δείκτης οξυγόνωσης ορίζεται ως ο λόγος του FiO_2 (σε ποσοστό %) επί την Μέση Πίεση Αεραγωγών (σε mmHg) προς την μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (pO_2 σε mmHg). Έχει χρησιμοποιηθεί ως πρώτος, πιο ειδικός δείκτης σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας Παίδων και Νεογνών αλλά δεν έχει εδραιωθεί τόσο στην κλινική αναισθησιολογική τεχνική στους ενήλικες.(10,11) Στην καθημερινή πρακτική υπολογίζουμε το κλάσμα της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα προς τον κλάσμα του χορηγούμενου οξυγόνου, δηλαδή $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.(12) Η βασική του χρήση είναι για την διάγνωση και την ταξινόμηση της βαρύτητας του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) καθώς περιλαμβάνεται στα κριτήρια Berlin για το ARDS αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και διεγχειρητικά για τον εντοπισμό της κακής οξυγόνωσης του ασθενούς υπό μηχανικό αερισμό και τη διόρθωσή του. Οι φυσιολογικές τιμές του δείκτη οξυγόνωσης κυμαίνονται στα 300-500mm Hg, με τις τιμές κάτω από 300 mm Hg να υποδεικνύουν διαταραχή της ανταλλαγής αερίων και τις τιμές κάτω από 200mm Hg να υποδεικνύουν σοβαρή υποξυγοναιμία. (12,13)

Κεφάλαιο 2

2.1 Μηχανικός αερισμός στη χειρουργική αίθουσα

Οι νεότεροι, σύγχρονοι αναπνευστήρες στις χειρουργικές αίθουσες αναπτύσσονται όλο και περισσότερο, ενσωματώνοντας πολλές λειτουργίες που μέχρι πρότινος ήταν αποκλειστικότητα των αναπνευστήρων των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας. Πλέον οι αναπνευστήρες στα χειρουργεία προσφέρουν έναν ακριβή έλεγχο του όγκου και των πιέσεων που παρέχονται στους ασθενείς με αποτέλεσμα την ικανότητα εφαρμογής της κατάλληλης στρατηγικής αερισμού, διεγχειρητικά, για τη βέλτιστη έκβαση της επέμβασης. (1,14)

2.1.1 Αερισμός ελεγχόμενου όγκου (Volume controlled ventilation)

Ο αερισμός ελεγχόμενου όγκου (Volume controlled Ventilation) είναι ένα είδος ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού όπου ο αναισθησιολόγος ορίζει τον αναπνεύμενο όγκο και την αναπνευστική συχνότητα. Ο αναπνευστήρας παρέχει την πίεση που απαιτείται για να επιτευχθεί ο αναπνεύμενος όγκος που έχει προεπιλεγεί. Το βασικότερο πλεονέκτημα του μοντέλου αυτού είναι ότι ο κατά λεπτόν αερισμός (αναπνεύμενος όγκος x αναπνευστική συχνότητα) είναι καθορισμένος. Αυτό εξασφαλίζει επαρκή ανταλλαγή αερίων και κυρίως αποβολή του CO₂, άσχετα με αλλαγές στην ευενδοτότητα του πνεύμονα, λόγω αλλαγής της θέσης, ανεπάρκεια ή υπερχορήγηση νευρομυϊκού αποκλειστή, ή άλλων παραγόντων. Παρ'όλα αυτά, κατά το μοντέλο ελεγχόμενου όγκου, η πίεση των αεραγωγών δεν ελέγχεται, αλλά είναι άμεσο αποτέλεσμα της διάδρασης μεταξύ των αντιστάσεων στους αεραγωγούς και της ευενδοτότητας του πνεύμονα.

2.1.2 Αερισμός ελεγχόμενης πίεσης (Pressure Controlled ventilation)

Ο αερισμός ελεγχόμενης πίεσης (Pressure Controlled Ventilation) είναι είδος αερισμού με παροδική εφαρμογή προκαθορισμένου ύψους θετικής εισπνευστικής πίεσης και προκαθορισμένους χρόνους εισπνοής. Στο μοντέλο αυτό ο αναπνεύμενος όγκος εξαρτάται από τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος που αναφέραμε οπότε ενέχεται ο κίνδυνος υπο ή υπέρ αερισμού. (15) Ο ιατρός καθορίζει την μέγιστη εισπνευστική πίεση και ο αναπνευστήρας παρέχει τον όγκο που παράγεται από αυτήν την πίεση. Η προκαθορισμένη πίεση εφαρμόζεται στους αεραγωγούς με προκαθορισμένη συχνότητα και προκαθορισμένη σχέση εισπνοής-εκπνοής. Ο αερισμός ελεγχόμενης πίεσης (Pressure Control Ventilation-PCV) χρησιμοποιήθηκε για να περιορίσει τις πιέσεις στους αεραγωγούς, όταν η χαμηλή πνευμονική ευενδοτότητα (π.χ. ARDS) υπήρχε κίνδυνος να οδηγήσει σε βαρότραυμα. Ο χορηγούμενος αναπνεύμενος όγκος ποικίλει ανάλογα με τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος του ασθενούς, επομένως ποικίλει και ο κατά λεπτόν αερισμός. Ο PCV είναι αερισμός με περιοδική εφαρμογή προκαθορισμένου ύψους θετικής εισπνευστικής πίεσης και

προκαθορισμένου χρόνου εισπνοής με αποτέλεσμα εισπνευστική ροή επιβραδυνόμενης κυματομορφής. Ο αναπνεόμενος όγκος εξαρτάται από τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος (κίνδυνος υπο- ή υπεραερισμού). Η επιλογή μοντέλου όγκου ή πίεσης είναι ασφαλής μόνο εφόσον έχουν προεπιλεγεί οι απαραίτητοι συναγερμοί μέγιστης εισπνευστικής πίεσης για μοντέλα όγκου και αναπνεόμενου όγκου και κατά λεπτόν αερισμού για μοντέλα πίεσης.

2.1.3 Προστατευτικός αερισμός του πνεύμονα (Lung protective ventilation – LPV)

Η επικρατούσα άποψη, σήμερα, για τη μείωση των μετεγχειρητικών πνευμονικών επιπλοκών, τόσο στους υγιείς ασθενείς όσο και σε αυτούς υψηλού κινδύνου, βασίζεται στην «προστατευτική» στρατηγική μηχανικού αερισμού των πνευμόνων. Η μελέτη-ορόσημο ARDSNet απέδειξε ότι οι «προστατευτικές» στρατηγικές αερισμού των πνευμόνων -χαμηλοί αναπνεόμενοι όγκοι, υψηλή PEEP και χαμηλή πίεση plateau- μειώνουν τη θνησιμότητα στο σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Σήμερα επικρατεί η άποψη ότι η επαγόμενη από τον αναπνευστήρα πνευμονική βλάβη (ventilator induced lung injury, VILI) στο ARDS οφείλεται σε τρεις παράγοντες, που μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονώδη αντίδραση στους πνεύμονες:

1. ογκότραυμα (volutrauma) από την κυκλική υπερέκπτυξη των κυψελίδων, που αερίζονται με μεγάλους αναπνεόμενους όγκους
2. ατελεκτασιακό κυψελιδικό τραύμα (atelectrauma) από το επαναλαμβανόμενο κλείσιμο (στο τέλος της εκπνοής) και άνοιγμα (κατά την επόμενη εισπνοή) μονάδων πνεύμονα (από τη χρήση χαμηλής ή και μηδενικής PEEP), με αποτέλεσμα δομική βλάβη στη διασταύρωση κλειστών και ανοικτών κυψελίδων
3. βαρότραυμα (barotrauma) από την εφαρμογή υπερβολικών πιέσεων στους αεραγωγούς.

Ο LPV μπορεί να έχει εφαρμογή σε ασθενείς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, όπου αποτελεί και το “gold standard” διαχείρισης ασθενών με ARDS, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν γενική αναισθησία για χειρουργική επέμβαση. Η χρήση του LPV διεγχειρητικά συστήνεται για όλους τους ασθενείς, εφόσον αυτό είναι εφικτό και ωφέλιμο, που λαμβάνουν γενική αναισθησία και βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό.(16–18)

Οι αρχές του προστατευτικού αερισμού στοχεύουν:

- Στη μείωση του strain, δηλαδή της παραμόρφωσης του πνεύμονα από την κατάσταση ηρεμίας του στο τέλος της εκπνοής
- Στη μείωση του stress ,δηλαδή της διαπνευμονικής πίεσης που αναπτύσσεται κατά την εισπνοή

- Στην εξάλειψη των περιοχών που πολλαπλασιάζουν το Stress -δηλαδή των ατελεκτατικών περιοχών- συμβάλλοντας στην ομοιογένεια του πνεύμονα

Επομένως στα πλαίσια εφαρμογής των αρχών του προστατευτικού κατά την διεγχειρητική περίοδο προτείνεται (15,19,20):

- Μείωση του αναπνεόμενου όγκου VT (Tidal Volume)
 - Σε υγιείς πνεύμονες επιλογή VT= 6-8 ml/ Kg Ιδανικού Βάρους Σώματος
 - Σε ARDS επιλογή VT < 1.5
- Μείωση της διαπνευμονικής πίεσης, διατηρώντας χαμηλή την Pplateau
 - Σε υγιείς πνεύμονες: Plateau pressure < 20 cm H₂O
 - Σε ARDS: Plateau pressure < 30 cm H₂O
- Εφαρμογή χειρισμών επιστράτευσης κυψελίδων (recruitment)
- Εφαρμογή θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) μετά τους χειρισμούς recruitment
 - Επιλογή PEEP εξατομικευμένα ανάλογα τη μηχανική του πνεύμονα του ασθενούς και τις συνοσηρότητες
- Τιτλοποίηση της χορηγούμενης συγκέντρωσης εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO₂ < 60% αν είναι εφικτό)

Υψηλές συγκεντρώσεις εισπνεόμενου οξυγόνου κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και του μηχανικού αερισμού έχουν ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου (superoxide, hydrogen peroxide, hydroxyl ion). Αυτές οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν δομικές αλλαγές στον πνεύμονα που παρομοιάζουν οξεία πνευμονική βλάβη (acute lung injury).

Υψηλές τιμές FiO₂ διεγχειρητικά έχει βρεθεί να σχετίζονται με αυξημένες μετεγχειρητικές επιπλοκές από το αναπνευστικό, καθώς και με αυξημένη 30-day θνητότητα. Παρόλα αυτά, η αύξηση του FiO₂ σε υποξαιμικό ασθενή παραμένει απαραίτητη διεγχειρητικά. (21,22)

Κεφάλαιο 3

3.Μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές

3.1 Εισαγωγικά

Οι μετεγχειρητικές πνευμονικές επιπλοκές αποτελούν εξίσου ή/και πιο συχνό πρόβλημα από ό, τι οι καρδιαγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις. Οι αναπνευστικές επιπλοκές, ειδικά η αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτεί μηχανική υποστήριξη, σχετίζονται με υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα, αυξημένη παραμονή στο νοσοκομείο και αυξημένο κόστος νοσηλείας. Στοιχεία από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι οι μετεγχειρητικές πνευμονικές επιπλοκές επιβαρύνουν οικονομικά περισσότερο το σύστημα υγείας σε σχέση με τις μετεγχειρητικές καρδιαγγειακές ή λοιμώδεις επιπλοκές. (23)

Οι μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές παρουσιάζονται, συνήθως, σαν μια κοινή οντότητα που περιλαμβάνει θανατηφόρα και μη αναπνευστικά συμβάντα, πρωτοεμφανιζόμενα την άμεση και όψιμη μετεγχειρητική περίοδο. Αυτές περιλαμβάνουν κυρίως την αναπνευστική ανεπάρκεια, την πνευμονία, την ατελεκτασία, την πλευριτική συλλογή, τον βρογχόσπασμο, τον πνευμοθώρακα και την αδυναμία απογαλακτισμού από το μηχανικό αερισμό. (15) Χρονικά, ορίζουμε τις αναπνευστικές επιπλοκές αυτές ως μετεγχειρητικές όταν εμφανίζονται εντός 5-7 ημερών από την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. (24)

Η αναφερόμενη συχνότητα των μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών στη βιβλιογραφία παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση (9%-40%), που οφείλεται εν μέρει στην επιλογή ασθενών που συμμετέχουν στις μελέτες, στους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση, αλλά κυρίως στους διαφορετικούς ορισμούς για το ποιες είναι και πώς αυτές περιγράφονται στη βιβλιογραφία. Η απουσία σαφούς ορισμού για τις μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές μεταξύ των μελετών καθιστά όχι μόνο δύσκολο τον προσδιορισμό της συχνότητάς τους, αλλά έχει και κλινικό αντίκτυπο, με αποτέλεσμα την έλλειψη συμφωνίας σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισής τους. Η κατανόηση των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη των μετεγχειρητικών πνευμονικών επιπλοκών επιτρέπει στοχευμένες παρεμβάσεις, με σκοπό τη μείωση της συχνότητάς και της βαρύτητάς τους. Σε αυτούς τους παράγοντες κινδύνου που μπορούν να τροποποιηθούν ανήκει και η εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού.

3.2 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών

Η ικανότητα πρόβλεψης της εμφάνισης μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών είναι πολύ χρήσιμη για τον σχεδιασμό περιεγχειρητικών στρατηγικών που θα στοχεύουν στην

πρόληψή τους. Όλοι οι παράγοντες, μείζονες και ελάσσονες, που ενοχοποιούνται συνοψίζονται στους πίνακες 1 και 2. Οι βασικότεροι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών αναλύονται περισσότερο στη συνέχεια και κατηγοριοποιούνται ως προς τα χαρακτηριστικά του ασθενή και τα χαρακτηριστικά της χειρουργικής επέμβασης.

Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή

Οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή είναι, κατά κύριο λόγο η ηλικία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και οι βαριές συνοσηρότητες με σπουδαιότερες την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και την χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Ηλικία

Από τα ερευνητικά δεδομένα έως τώρα, η ηλικία ορίζεται ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών, ανεξάρτητα από την αύξηση των συνοσηροτήτων που επιφέρει η αυξημένη ηλικία. (25,26)

Κάπνισμα

Οι εν ενεργεία καπνιστές έχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, για αυτό συστήνεται η διακοπή του καπνίσματος, προ της χειρουργικής επέμβασης, ιδανικά για 4-8 εβδομάδες. Επιπλέον, ο κίνδυνος που αποδίδεται στο κάπνισμα είναι εξαρτώμενος από το είδος της χειρουργικής επέμβασης και είναι υψηλότερος σε μεγάλες επεμβάσεις καρδιάς ή μεγάλων αγγείων και σε ογκολογικά χειρουργεία.

Παχυσαρκία

Βασικό χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας είναι η μειωμένη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (functional Residual capacity- FRC), η οποία μειώνεται περισσότερο με τη χορήγηση αναισθησίας. Ομοίως η μείωση της FRC συνοδεύεται από μείωση της ενδοτικότητας του πνεύμονα. Επίσης, η παχυσαρκία ευθύνεται και για σημαντικές διαταραχές στη σχέση αερισμού αιμάτωσης. Οι παχύσαρκοι ασθενείς αναπτύσσουν ταχύτατα ατελεκτασίες και τόσο οι τεχνικές έκπτυξης του πνευμονικού παρεγχύματος όσο και η χρήση μέτριων τιμών PEEP βελτιώνουν σημαντικά την οξυγόνωση. (27)

Συνοσηρότητες

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι ένας σημαντικός παράγοντας σχετιζόμενος με τον ασθενή που ευθύνεται για την εμφάνιση αναπνευστικών μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από περιορισμό της ροής του αέρα στην εκπνοή λόγω του συνδυασμού της φλεγμονής των μικρών αεραγωγών (αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και της καταστροφής του πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα). Αυτές οι μεταβολές μειώνουν την ικανότητα των αεραγωγών να παραμένουν ανοικτοί κατά την εκπνοή με περαιτέρω περιορισμό

της ροής του αέρα. Φυσιολογικά, τα τοιχώματα των βρογχιολίων πρέπει να είναι σχετικά άκαμπτα για να εμποδίζεται η σύμπτωσή τους κατά την εκπνοή, κατά την οποία υπάρχει ισορροπία δυνάμεων που καθορίζει τη βατότητα των μικρών αεραγωγών. Στους ασθενείς με ΧΑΠ τα τοιχώματα των βρογχιολίων είναι αδύναμα με αποτέλεσμα κατά την εκπνοή να συμπιέζονται και να γίνεται απόφραξη της εκπνευστικής ροής. Έτσι ενώ σε ένα φυσιολογικό πνεύμονα κατά την εκπνοή συμβαίνει πλήρες άδειασμα των κυψελίδων, σε ένα πνεύμονα ασθενούς με άσθμα ή ΧΑΠ οι κυψελίδες αδειάζουν ατελώς, καθώς ο διαθέσιμος εκπνευστικός χρόνος δεν είναι αρκετός για να απομακρυνθεί όλος ο εισπνεόμενος όγκος. Έτσι παγιδεύεται αέρας και σε κάθε επόμενη αναπνοή, το αναπνευστικό σύστημα δεν επιστρέφει στην αρχική του θέση ισορροπίας αλλά ξεκινάει συνεχώς από όγκο πάνω από την FRC. Με αυτόν τον τρόπο αναπτύσσεται θετική τελοεκπνευστική πίεση στις κυψελίδες (ενδογενής PEEP_i).

Παρ'όλα αυτά, δεν φαίνεται να υπάρχει απαγορευτικό επίπεδο κατάστασης αναπνευστικής λειτουργίας κάτω από το οποίο μία χειρουργική επέμβαση και η γενική αναισθησία να αντενδείκνυνται. (28)

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Η σχέση της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος με το αναπνευστικό είναι τόσο στενή που μία επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία προδιαθέτει σε εμφάνιση μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών. Μάλιστα, ο κίνδυνος στους ασθενείς αυτούς είναι μεγαλύτερος από αυτούς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. (29)

Παράγοντες σχετιζόμενοι με το χειρουργείο

Οι βασικότεροι παράγοντες που έχει διαπιστωθεί ότι σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση και επηρεάζουν την αναπνευστική λειτουργική κατάσταση του ασθενούς είναι το χειρουργικό πεδίο, η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και το επείγον χειρουργείο. (30) Πιο συγκεκριμένα, ιδιαίτερα σημαντικές μεταβολές επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια λαπαροσκοπικών επεμβάσεων. Οι επεμβάσεις αυτές συνοδεύονται από δύο αρνητικά φαινόμενα για το αναπνευστικό, την επίδραση στη μηχανική του, αφενός και στην απορρόφηση του διοξειδίου, αφετέρου. Όσον αφορά στο πρώτο, η δημιουργία πνευμοπεριτοναίου προκαλεί ακόμα εντονότερες συνθήκες περιορισμού, με αποτέλεσμα τη μείωση της ευενδοτότητας και σε κάποιες περιπτώσεις την αύξηση των αντιστάσεων. Το τελικό αποτέλεσμα είναι οι αυξημένες πιέσεις του αναπνευστικού, φαινόμενο που είναι εντονότερο σε θέση trendelenburg. Η διαπεριτοναϊκή απορρόφηση CO₂ αφετέρου οδηγεί ταχέως στην αύξηση του αρτηριακού pCO₂ και εν συνεχεία της διάχυσής του στους λοιπούς ιστούς του σώματος. Αν και κατά τη διάρκεια της αναισθησίας το φαινόμενο αντιμετωπίζεται μέσω αύξησης του κατά λεπτού αερισμού, μεγαλύτερο πρόβλημα προκύπτει κατά την μετεγχειρητική περίοδο. Στη φάση αυτή αφενός μεν το CO₂ συνεχίζει να απομακρύνεται από τους ιστούς, ο ασθενής

αναπνέει πλέον αυτόματα, γεγονός το οποίο σε συνδυασμό με τις υπολειπόμενες δράσεις των αναισθητικών φαρμάκων, εύκολα οδηγεί σε υπερκαπνία.(31,32)

3.3 Δείκτες κινδύνου

Για τον ευκολότερο υπολογισμό του κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικής αναπνευστικής ανεπάρκειας και την βελτιστοποίηση των ασθενών περιεγχειρητικά υπάρχουν κάποιοι δείκτες υπολογισμού και πρόβλεψης κινδύνου, που ενσωματώνουν τους παράγοντες κινδύνου και κατηγοριοποιούν του ασθενείς. Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι είναι ο δείκτης Arozullah, ο δείκτης ARISCAT και ο δείκτης Gupta.

- Η Αξιολόγηση του Αναπνευστικού Κινδύνου στους Χειρουργικούς Ασθενείς (Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia, ARISCAT) περιλαμβάνει τη χρήση επτά αντικειμενικών παραγόντων καθένας από τους οποίους παρουσιάζεται με ένα δείκτη βαρύτητας. Η συνολική βαθμολογία του ασθενούς καθορίζει το επίπεδο κινδύνου για εμφάνιση κάποιας μετεγχειρητικής αναπνευστικής επιπλοκής. Οι παράγοντες αυτοί είναι: η ηλικία 51 – 80 έτη, >80 έτη , η προεγχειρητική τιμή κορεσμού (%) 91 – 95, ≤ 90 , η πρόσφατη λοίμωξη του αναπνευστικού, η προεγχειρητική αναιμία, η επέμβαση στον θώρακα, ή στην άνω κοιλία ($\Delta.B = 15$), η διάρκεια της επέμβασης 2 – 3h, $\geq 3h$ και η επείγουσα επέμβαση. Σύμφωνα με τον δείκτη ARISCAT, ο κίνδυνος των μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών ταξινομείται σε: χαμηλό, ενδιάμεσο και υψηλό. (33)
- Ο δείκτης αναπνευστικής ανεπάρκειας Arozullah, που προβλέπει την επίπτωση της μετεγχειρητικής αναπνευστικής ανεπάρκειας (μηχανικός αερισμός για ≥ 48 ώρες) με βάση διάφορους παράγοντες, όπως τύπος χειρουργικής επέμβασης, εργαστηριακές εξετάσεις, λειτουργική κατάσταση, ιστορικό ΧΑΠ, ηλικία. Θεωρείται περίπλοκος δείκτης κλινικά και πιθανότατα έχει μεγαλύτερη αξία σε ερευνητικό περιβάλλον.
- Ο δείκτης Gupta για την μετεγχειρητική αναπνευστική ανεπάρκεια και για την μετεγχειρητική πνευμονία χρησιμοποιεί πολλαπλούς προεγχειρητικούς παράγοντες για την πρόβλεψη κινδύνου αποτυχίας απογαλακτισμού από τον μηχανικό αερισμό εντός 48 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση. Προέρχεται από ένα σύνολο δεδομένων του Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών.

ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ (evidence level 1)		(evidence level 2,3,4)
	<u>Αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio)</u>	Υποθρεψία
Ηλικία: > 50, 60, 70, 80	1.5, 2.28, 3.9, 5.63	Εγκεφαλική Αγγειακή νόσος - Επηρεασμένο θυμικό
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	2.36	Μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, αλκοόλ
Αρρυθμιστο άσθμα	3	Παχυσαρκία και καλά ρυθμισμένο άσθμα
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	2.93	Το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για
Εξαρτώμενοι ασθενείς	Ολικώς 2.51 Μερικώς 1.65	δυσκολίες σχετικά με τον ανώτερο αεραγωγό στην άμεση μετχ περίοδο. Δεν υπάρχουν επαρκή
ASA > II	4.87	στοιχεία για τη συμβολή του συνδρόμου στη συνολική επίπτωση των μετχ αναπνευστικών επιπλοκών
Κάπνισμα	5.5, 2 μήνες διακοπή 1.26	
Αλβουμίνη < 3,5 g/L	2.53	
Ουρία αίματος ≥ 21 mg/dL	2.29	

Πίνακας 1. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή, ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ (evidence level 1)	
Ανοικτή αποκατάσταση ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής (συχνότητα 25.5%)	
Επεμβάσεις θώρακα, οισοφάγου (συχνότητα 18.7%)	
Επεμβάσεις κοιλίας (συχν. άνω: 19.7%, κάτω: 7.7%)	
Νευροχειρουργικές επεμβάσεις	
Αγγειακές επεμβάσεις	
ΩΡΛ επεμβάσεις (συχνότητα 10.3%-ενδιάμεσος κίνδυνος)	
Επείγουσες επεμβάσεις	(OR:2.21)
Μεγάλης διάρκειας επεμβάσεις	(OR:2.14)
Περιεγχειρητικές μεταγγίσεις (Transfusion Related Acute Lung Injury -TRALI)	

Πίνακας 2. Παράγοντες σχετιζόμενοι με την επέμβαση, ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ARISCAT Risk Variable		Frequency (n)	Percentage (%)
PreOP SpO2 (%)	≥96	37	86
	91-95	6	14
	≤90	0	0
PreOPanemia (≤10 gm%)		6	14
Respiratory infection in last month		5	11.6
Duration of surgery in hours	≤2	0	0
	>2 to 3	0	0
	>3	43	100
Emergency procedure		0	0
Age (yrs)	≤50	7	16.3
	51-80	36	83.7
	>80	0	0
Surgical Incision	Peripheral (neck)	34	79
	Upper Abdominal	43	100
	Intra thoracic	35	81.3

Πίνακας 3. ARISCAT score

Είδος επέμβασης	Βαθμός	Βαθμοί	Τάξη	% Αναπνευστική Ανεπάρκεια
— ΑΚΑ	27	≤ 10	1	0.5
— Θώρακα	21	11 – 19	2	1.8
— Ν/Χ, Άνω κοιλίας, ΑγγειοΧ, Τραχήλου (ΩΡΛ)	14	20 – 27	3	4.2
		28 – 40	4	10.1
		> 40	5	26.6
Επείγον χειρουργείο	11			
Αλβουμίνη < 3.0 g/dL	9			
Ουρία > 30 mg/dL	8			
Μερική/Ολική εξάρτηση	7			
Ιστορικό ΧΑΠ	6			
Ηλικία > 70	6			
Ηλικία 60 - 69	5			

Πίνακας 4. Arozullah score

3.4 Αναπνευστικές επιπλοκές

Η γενική αναισθησία έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της βατότητας του αεραγωγού, την καταστολή του αναπνευστικού κέντρου, τη δυσλειτουργία του θωρακικού τοιχώματος εξαιτίας της απουσίας τόνου των αναπνευστικών μυών καθώς και την εμφάνιση μεταβολών στη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC). Οι μεταβολές που επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια της αναισθησίας στη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC), αποτελούν ίσως και τις σημαντικότερες επιδράσεις της αναισθησίας πάνω στο αναπνευστικό. Το 1963 ο Bergman ήταν ο πρώτος που διεπίστωσε τη μείωση της FRC. Η μείωση του FRC κάτω από τη χωρητικότητα σύγκλεισης συμβάλλει στη σύγκλειση των μικρών αεραγωγών με αποτέλεσμα την εμφάνιση ατελεκτασιών και διαταραχών αερισμού / αιμάτωσης (V/Q). Ταυτόχρονα, η άνοδος του διαφράγματος κεφαλικά συνεισφέρει και αυτή στη μείωση των όγκων και της χωρητικότητας των πνευμόνων.. Επιπλέον, διάφοροι αναισθητικοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν αναστολή της υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης (Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction - HPV) καθώς και μείωση της δραστηριότητας του κροσσώτου επιθηλίου, εμποδίζοντας τη βρογχοκάθαρση συμβάλλοντας στον κίνδυνο μετεγχειρητικής λοίμωξης. (24)

Ατελεκτασία

Η ατελεκτασία είναι από τις συχνότερες μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές, ειδικά μετά από χειρουργεία κοιλία ή θώρακα. Ως ατελεκτασία ορίζεται η σύμπτωση των κυψελίδων σε μία περιοχή του πνεύμονα, με αποτέλεσμα την μειωμένη ή μηδενική ανταλλαγή αερίων. Η ανάπτυξη ατελεκτασιών προτάθηκε από τον Bendixen το 1963 ως εξήγηση για την ανάπτυξη διαφοράς μεταξύ της τιμής του κυψελιδικού και του αρτηριακού pO_2 κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Παρότι οι ατελεκτασίες αυτές δεν κατέστη δυνατό να φανούν στις απλές ακτινογραφίες, η διενέργεια υπολογιστικών τομογραφιών ανέδειξε την ύπαρξη τους. Συνήθως εντοπίζονται στα υποκείμενα τμήματα του πνεύμονα που γειτνιάζουν με το διάφραγμα και για το λόγο αυτό καλούνται «ατελεκτασίες από συμπίεση». Η έκταση τους συμβαδίζει με το ποσοστό του ενδοπνευμονικού shunt. Υπολογίζεται ότι οι ατελεκτασίες συμβαίνουν στο 75-90% των ατόμων, είναι συνηθέστερες στα παιδιά λόγω του ευένδοτου θώρακα και αφορούν κατά μέσο όρο στο 3% της επιφάνειας διατομής του θώρακα, το οποίο όμως αντιστοιχεί στο 10% του πνευμονικού παρεγχύματος.

Τρία αλληλοσυνδεόμενα αίτια οδηγούν στην ανάπτυξη ατελεκτασιών κατά τη χορήγηση αναισθησίας:

- Η σύγκλειση των μικρών αεραγωγών. Η μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της διαμέτρου και των αεραγωγών, μεταξύ αυτών και των μικρών αεραγωγών στις υποκείμενες περιοχές του πνεύμονα. Στην ύπτια θέση και με την πάροδο της ηλικίας δημιουργούνται συνθήκες προκειμένου η FRC να μειωθεί κάτω από τον κρίσιμη αυτή χωρητικότητα του πνεύμονα όπου αρχίζουν να συμπίπτουν αεραγωγοί (χωρητικότητα σύγκλεισης, closing capacity, CC).
- Οι ατελεκτασίες από απορρόφηση. Συμβαίνουν σε αναπνευστικές μονάδες οι οποίες είναι μερικώς ή πλήρως αποφραγμένες. Στις περιπτώσεις αυτές τα αέρια που βρίσκονται μέσα στις κυψελίδες, ιδιαίτερα

όταν έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε οξυγόνο απορροφώνται από την πνευμονική κυκλοφορία και το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τη σύγκλειση των αεραγωγών οδηγεί στην ανάπτυξη ατελεκτασιών.

- Ατελεκτασία από συμπίεση. Η ενδοκοιλιακή πίεση μετατοπίζεται προς τη θωρακική κοιλότητα στις υποκείμενες περιοχές του πνεύμονα οδηγώντας στο σχηματισμό ατελεκτασικών περιοχών.

Η μετεγχειρητική ατελεκτασία δημιουργείται, συνήθως, από μειωμένη ενδοτικότητα του πνευμονικού ιστού, επηρεασμένο αερισμό μιας συγκεκριμένης περιοχής του πνεύμονα, εκκρίσεις στις αεροφόρους οδούς ή μετεγχειρητικό άλγος το οποίο εμποδίζει την αυτόματη βαθιά εισπνοή και το μηχανισμό του βήχα.(34) Οι μετεγχειρητικές ατελεκτασίες είναι συχνά ασυμπτωματικές, μπορούν όμως να εμφανιστούν κλινικά με αυξημένο έργο αναπνοής και υποξυγοναιμία. Η υποξυγοναιμία, συνήθως, εμφανίζεται μετά την έξοδο του ασθενούς από την Μονάδα Μεταναισθητικής Φροντίδας, επιτείνεται κατά το δεύτερο μετεγχειρητικό βράδυ και συνεχίζει έως την τέταρτη και πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα. (34,35) Η ατελεκτασία εμφανίζεται σε περίπου 90% των ασθενών που λαμβάνουν γενική αναισθησία είτε λαμβάνουν εισπνεόμενα, είτε ενδοφλέβια αναισθητικά φάρμακα. Για τη διάγνωση της ατελεκτασίας, εφόσον προκαλεί έντονη συμπτωματολογία γίνεται απεικόνιση του αναπνευστικού συστήματος. Σε μία αξονική τομογραφία θώρακα, η ατελεκτατική περιοχή κοντά στο διάφραγμα καταλαμβάνει, συνήθως, 3-4% της έκτασης του πνεύμονα, απεικονιστικά, αλλά μπορεί εύκολα να ξεπεράσει το 15-20%. Στην πραγματικότητα, σε έκταση ιστού το ποσό του ιστού που έχει συγκλειστεί με σύμπτωση των κυψελίδων, είναι πολύ μεγαλύτερο. Ως εκ τούτου 10-20% του πραγματικού όγκου του πνεύμονα είναι κλειστό, από την εισαγωγή και μόνο στην αναισθησία και σε μηχανικό αερισμό. Η χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα, όταν είναι με λαπαροτομία, δεν επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τις ήδη εγκατεστημένες ατελεκτασίες. Αυτό που, διεγχειρητικά, επιδεινώνει τις ατελεκτασίες είναι το πνευμοπεριτόναιο σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις. (14)

Πλευριτική Συλλογή

Μικρές πλευριτικές συλλογές είναι συχνές στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, ιδίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργεία κοιλιάς.

Οι περισσότερες πλευριτικές συλλογές υποχωρούν αυτόματα με την πάροδο λίγων ημερών και ως εκ τούτου δεν χρήζουν κάποιας θεραπευτικής παρέμβασης. Παρόλα αυτά, σε εμμένουσες πλευριτικές συλλογές που δημιουργούν συστηματικά συμπτώματα ή αλλάζουν χαρακτήρα, πρέπει να ακολουθείται η διαδικασία διαφορικής διάγνωσης που ακολουθείται σε πλευριτικές συλλογές αγνώστου αιτιολογίας. (36)

Βαρότραυμα/Πνευμοθώρακας

Ο πνευμοθώρακας σε ασθενή που βρίσκεται σε αναισθησία και μηχανικό αερισμό είναι ευτυχώς μια σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή, καθώς μπορεί να εξελιχθεί ταχέως σε πνευμοθώρακα υπό τάση λόγω των θετικών υπεζωκοτικών πιέσεων. Ο διεγχειρητικός πνευμοθώρακας οφείλεται κατά κύριο λόγο είτε σε βαρότραυμα, λόγω μηχανικού αερισμού με μεγάλους αναπνεόμενους όγκους και υψηλές ενδοθωρακικές

πίεσεις, είτε είναι τραυματικός πνευμοθώρακας λόγω θωρακικού τραύματος, χειρουργικών χειρισμών ή άλλων παρεμβάσεων καθώς και πνευμο-περιτοναίου. Ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνισή του είναι οι ασθενείς με πνευμονία, ARDS, άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και οι πολυτραυματίες.

Η λύση της συνέχειας της κυψελιδο-τριχοειδικής μεμβράνης επιτρέπει στον αέρα να εισέρχεται ανάμεσα στα πέταλα του υπεζωκότα και να συσσωρεύεται στον πλευριτικό χώρο και να δημιουργεί πνευμοθώρακα ή να αναπτύσσει υποδόριο εμφύσημα. Είναι λογικό να υποθέσουμε ότι όσο αυξάνει η πίεση αερισμού, αυξάνει και η πιθανότητα εμφάνισης βαροτραύματος.(37,38)

Ο πνευμοθώρακας μπορεί στην πορεία να αυξάνεται τόσο η πίεση που μετακινείται το μεσοθωράκιο προς την υγιή πλευρά, μειώνεται η φλεβική επιστροφή και ο ασθενής γίνεται αιμοδυναμικά ασταθής (πνευμοθώρακας υπό τάση). Κλινικά διαπιστώνεται ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στην πλευρά του πνευμοθώρακα, υποξυγοναιμία και ταχυκαρδία. Επιπλέον, σε σοβαρές μορφές μπορεί να παρατηρηθεί μετατόπιση της τραχείας, υπόταση, καρδιακός επιπωματισμός και ανακοπή (συνήθως άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα). Αυξάνονται η εισπνευστική πίεση, ενώ μειώνεται η ευενδοτότητα του πνεύμονα. Αν η αιτία του πνευμοθώρακα είναι το πνευμοπεριτόναιο, τότε αυξάνεται χαρακτηριστικά το εκπνεόμενο CO₂. Αν ο ασθενής δεν είναι διασωληνωμένος εμφανίζει δύσπνοια, ταχύπνοια, ετερόπλευρο θωρακικό άλγος, διατεταμένες σφαγίτιδες και μπορεί να είναι διεγερτικός. Όταν ο πνευμοθώρακας είναι μικρός είναι δύσκολο να διαπιστωθεί διεγχειρητικά.

Παλαιότερες μελέτες για το ARDS και το άσθμα όπου εφαρμόστηκαν αυξημένες πιέσεις στους αεραγωγούς αναφέρουν αυξημένη εμφάνιση πνευμοθώρακα από πιο πρόσφατες μελέτες όπου αποφεύχθηκαν υψηλές πιέσεις και υπερδιάταση των πνευμόνων, εγείροντας για ακόμη μια φορά τη συζήτηση γύρω από τον προστατευτικό μηχανικό αερισμό.(21)

Πνευμονία

Η μετεγχειρητική πνευμονία έχει κλινικές εκδηλώσεις και διαγνωστική προσέγγιση που είναι σχεδόν πανομοιότυπη με την ενδονοσοκομειακή πνευμονία και την πνευμονία που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό. Ωστόσο, έχει κάποιους ιδιαίτερους παράγοντες κινδύνου και μηχανισμούς αντιμετώπισης. Κλινικά, εμφανίζεται εντός 5 (πέντε) μετεγχειρητικών ημερών. Συνήθως, εκδηλώνεται με εμπύρετο, λευκοκυττάρωση, αυξημένες εκκρίσεις και πνευμονικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα. Υποξυγοναιμία, δύσπνοια, ταχύπνοια και υπερκαπνία μπορεί να συνυπάρχουν.

Η μετεγχειρητική πνευμονία πρέπει να βρίσκεται ψηλά στη λίστα της διαφορικής διάγνωσης σε ασθενείς με κλινικά σημεία λοίμωξης και νέα ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακα. Η διαφορική διάγνωση είναι δυσχερής καθώς εμφανίζει παρόμοια κλινικά σημεία με τις υπόλοιπες μετεγχειρητικές και μη αναπνευστικές επιπλοκές, όπως η ατελεκτασία, το πνευμονικό οίδημα, η πνευμονική εμβολή και η οξεία πνευμονική βλάβη. Τα παθογόνα που ενοχοποιούνται συχνότερα είναι τα Gram αρνητικά βακτήρια και ο *Staphylococcus aureus*, ενώ ακολουθούν ο *Hemophilus Influenzae* και ο *Streptococcus Pneumoniae*. (39,40)

Υπάρχουν ορισμένοι χειρουργικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση συγκεκριμένων μικροοργανισμών. Ασθενείς με τραύμα είναι ευάλωτοι στη λοίμωξη από *Hemophilus Influenzae* και *Streptococcus Pneumoniae*, ενώ οι ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικής πνευμονίας από *Staphylococcus aureus*.

Συνήθως, η μετεγχειρητική πνευμονία είναι πολυμικροβιακής αιτιολογίας, οπότε για την αντιμετώπισή της είναι απαραίτητη η απομόνωση των μικροβίων και η σωστή πολυπαραγοντική κάλυψη. (40)

Μία διαφορετική έννοια που πρέπει να διευκρινιστεί είναι η πνευμονία που σχετίζεται με τον μηχανικό αερισμό. Η πνευμονία που σχετίζεται με τον μηχανικό αερισμό (Ventilator associated pneumonia-VAP) είναι το αποτέλεσμα της εισόδου μικροοργανισμών στην αναπνευστική οδό, κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού. Αυτό μπορεί να προκύψει είτε από το αναπνευστικό κύκλωμα, είτε από την εισρόφηση μολυσμένων εκκρίσεων από τον ανώτερο αεραγωγό. Εάν το σύστημα αποσυνδεθεί και δεν δοθεί η απαραίτητη προσοχή και φροντίδα στην αντισηψία για να αποφευχθεί η επιμόλυνση, το σύστημα θα μπορούσε να προκαλέσει VAP. Βέβαια, η πρωταρχική αιτία ανάπτυξης VAP είναι η εισρόφηση επιμολυσμένων στοματοφαρυγγικών εκκρίσεων που συσσωρεύονται γύρω από τον αεροθάλαμο (cuff) του ενδοτραχειακού σωλήνα. Για να ελαχιστοποιήσουμε αυτή την πιθανότητα είναι σημαντική η αποφυγή συσσώρευσης εκκρίσεων άνωθεν του cuff και μετακίνησης του γαστρικού περιεχομένου εντός του φάρυγγα. Η VAP εμφανίζεται σε ασθενείς που μένουν διασωληνωμένοι, υπό μηχανικό αερισμό για πάνω από 48 ώρες και δεν πρέπει να συγχέεται με την μετεγχειρητική πνευμονία. (5)

Αναπνευστική ανεπάρκεια

Η μετεγχειρητική αναπνευστική ανεπάρκεια είναι μία από τις συχνότερες αναπνευστικές επιπλοκές στους χειρουργικούς ασθενείς, με επίπτωση που κυμαίνεται από 0,2 έως 3,4%. Ορίζεται ως διαταραχή της ανταλλαγής αερίων που εμφανίζεται μετεγχειρητικά και ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς μπορεί να φτάσει σε ποσοστά θνητότητας έως 25%. (24) Αναπνευστική ανεπάρκεια η οποία απαιτεί επείγουσα επαναδιασωλήνωση του ασθενούς στην Μονάδα Μεταναισθητικής Φροντίδας συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα, παρατεταμένη νοσηλεία και αυξημένα ποσοστά 30-day θνητότητας. (38)

Κεφάλαιο 4 – Υλικά και μέθοδοι

4.1 Σκοπός της μελέτης

Διαπιστώνοντας την ανάγκη για βελτιστοποίηση της εφαρμογής του μηχανικού αερισμού κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας, με σκοπό την πρόληψη μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών, η μελέτη αυτή έχει ως στόχο τον εντοπισμό όλων των παραγόντων που επηρεάζουν τη μηχανική του πνεύμονα, είτε αυτοί επηρεάζονται από τον αναισθησιολόγο είτε όχι και την ικανότητα ή όχι της αλλαγής αυτής στην μηχανική του πνεύμονα, διεγχειρητικά, να προβλέπει την εμφάνιση μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών.

4.2 Ερευνητικά ερωτήματα:

- Μπορούν οι υπό μελέτη παράγοντες να επηρεάσουν την μηχανική του πνεύμονα κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης;
- Σχετίζονται οι υπό μελέτη παράγοντες με την εμφάνιση μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών;
- Είναι οι μεταβολές στις μετρήσιμες παραμέτρους της μηχανικής του πνεύμονα ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση αναπνευστικών επιπλοκών;

4.3 Επιλογή δείγματος πληθυσμού

Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη:

Ασθενείς άνω των 18 ετών, ASA I-III που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη:

- Άρνηση ασθενούς
- Χειρουργείο με θωρακοτομή/θωρακοσκόπηση
- Ασθενείς με τραχειοστομία
- Ασθενείς νοσηλευόμενοι στη Μ.Ε.Θ. υπό καταστολή
- Γενική αναισθησία με χρήση υπεργλωττιδικής συσκευής

Στη μελέτη αυτή, μελετώνται οι ασθενείς που εμπίπτουν στα κριτήρια που προαναφέρθηκαν, κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας στη χειρουργική αίθουσα. Ασθενείς με τραχειοστομία ή με γενική αναισθησία με τη χρήση λαρυγγικής μάσκας αποκλείονται, καθώς οι παράμετροι προς μελέτη δεν μπορούν να υπολογιστούν με την ίδια ακρίβεια, ενώ η εφαρμογή PEEP είναι διαφορετική στους ασθενείς αυτούς. Από τη μελέτη αποκλείονται, επίσης, ασθενείς στους οποίους ο χειρουργικός χρόνος περιλαμβάνει θωρακοτομή ή/και θωρακοσκόπηση καθώς με τους χειρισμούς αυτούς μεταβάλλεται ο θωρακικός κλωβός και επηρεάζονται οι σχέσεις μεταξύ των πιέσεων του αναπνευστικού. Τέλος, οι ασθενείς με πολυήμερη νοσηλεία στη Μονάδα

Εντατικής Θεραπείας δεν περιλαμβάνονται καθώς ο εφαρμοζόμενος μηχανικός αερισμός έχει επηρεάσει τη μηχανική του πνεύμονα και η μελέτη των ασθενών αυτών ξεφεύγει από το σκοπό της εργασίας αυτής.

Δημογραφικοί και επιδημιολογικοί παράγοντες που κατεγράφησαν:

- Ηλικία ασθενούς
- Σωματομετρικά στοιχεία (BMI)
- Φύλο (assigned at birth)
- Βασικές συνοσηρότητες
 - Αρτηριακή Υπέρταση
 - Σακχαρώδης Διαβήτης
 - Καρδιακή ανεπάρκεια
 - Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
- Είδος επέμβασης
 - Ανοικτό χειρουργείο κοιλιάς
 - Λαπαροσκοπικό χειρουργείο κοιλιάς
 - Άλλου είδους χειρουργείο
 - Επείγουσα ή προγραμματισμένη
- Προϋπάρχουσα αναπνευστική νόσος
 - ΧΑΠ
 - Καπνιστής ή μη

Από τους βασικούς παράγοντες που μελετώνται είναι τα σωματομετρικά στοιχεία του ασθενούς, η ηλικία και το φύλο. Επίσης, θα σημειώνονται βασικές συνοσηρότητες του ασθενούς, η προϋπάρχουσα αναπνευστική νόσος και το είδος της επέμβασης. Αυτοί οι παράγοντες είναι σταθεροί και δεν μπορούν να επηρεαστούν από τον αναισθησιολόγο.

Χαρακτηριστικά έκθεσης (Exposure):

- Μοντέλο μηχανικού αερισμού
- Χρήση Lung Protective Ventilation
- FiO₂
- Χρήση πτητικών ή ενδοφλέβιων αναισθητικών
- Χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων
- Χρόνος χειρουργικής επέμβασης

Από τις παραμέτρους που μπορούν να ρυθμιστούν και σχετίζονται με τον μηχανικό αερισμό, μελετάται το μοντέλο του μηχανικού αερισμού καθώς και οι υπόλοιπες παράμετροι, όπως ο αναπνεόμενος όγκος (Tidal Volume), η αναπνευστική συχνότητα (Respiratory Rate – RR), η τελοεκπνευστική πίεση (PEEP)- στοιχεία που ορίζουν, δηλαδή, τη χρήση ή όχι Lung Protective Ventilation και το κλάσμα παρεχόμενου οξυγόνου (FiO₂).

Τέλος, η χρήση εισπνεόμενων ή ενδοφλέβιων αναισθητικών, η χρήση αγγειοσυσπαστικών καθώς και η χρονική διάρκεια του χειρουργείου αποτελούν, επίσης, αντικείμενο παρατήρησης.

4.4 Εκβάσεις (Outcomes):

- Διαφορά σε Compliance
- Διαφορά σε Driving Pressure
- Διαφορά σε Δείκτη Οξυγόνωσης
- Αναπνευστικές μετεγχειρητικές επιπλοκές
 - Πνευμονία
 - Ατελεκτασία
 - Πνευμοθώρακας
 - Αναπνευστική ανεπάρκεια

Στους ασθενείς αυτούς μετράται η διαφορά στην ευενδοτότητα του πνεύμονα ($\Delta C = C1 - C2$, όπου C1 η compliance του πνεύμονα αμέσως μετά τη διασωλήνωση και C2 η compliance του πνεύμονα πριν την αποσωλήνωση), η διαφορά στην Driving Pressure κατά τον ίδιο τρόπο και η διαφορά στο δείκτη οξυγόνωσης στην αρχή και το τέλος του χειρουργείου. Η Driving Pressure υπολογίζεται εύκολα ως η διαφορά $P_{plateau} - PEEP$, ενώ η ευενδοτότητα υπολογίζεται ως ο λόγος $\Delta V / \Delta P$, όπου ΔV η διακύμανση του όγκου κατά τον κύκλο της αναπνοής και ΔP (DP) η διαφορά $P_{plateau} - PEEP$. Και τα δύο αυτά μεγέθη υπολογίζονται αυτόματα από το αναισθησιολογικό μηχάνημα/αναπνευστήρα και είναι εύκολα μετρήσιμα. Ως δείκτης οξυγόνωσης ορίζεται ο λόγος pO_2 / FiO_2 επί την μέση πίεση αεραγωγών. Η εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών από το αναπνευστικό ορίζεται με την εκτίμηση της κλινικής εικόνας του ασθενούς ή/και τη διενέργεια ακτινογραφίας θώρακα και την ανάδειξη ή όχι παθολογικών ευρημάτων, εντός της πρώτης μετεγχειρητικής εβδομάδας.

4.5 Μεθοδολογία

Σε όλες τις στατιστικές δοκιμασίες που πραγματοποιήθηκαν, ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το $\alpha = 0.05$ (στατιστικά σημαντικές δοκιμασίες όταν $p < 0.05$).

Ο έλεγχος κανονικότητας των συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε λαμβάνοντας κριτικές αποφάσεις αξιοποιώντας το Shapiro-Wilk test, καθώς και με οπτική αξιολόγηση με ιστογράμματα και διαγράμματα πυκνότητας (histograms and density plots) ή/και θηκογράμματα (boxplots).

Η περιγραφική στατιστική των συνεχών μεταβλητών έγινε αναφέροντας τη μέση τιμή και τη σταθερή απόκλιση για κανονικές κατανομές ($mean \pm SD$), και τη διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για μη κανονικές κατανομές ($median \pm IQR$).

Η περιγραφική στατιστική των ποιοτικών μεταβλητών έγινε με αναφορά του αριθμού των παρατηρήσεων για του συνόλου αυτών (n/N , %) για κάθε ομάδα, καθώς και οπτική αξιολόγηση με μπαρογράμματα (barplots) και διαγράμματα πίτας (pie-charts).

Η τακτική αντιμετώπισης τυχόν ελλিপών δεδομένων ήταν ως εξής: Σε περίπτωση ύπαρξης ελλিপών δεδομένων για κάποιες από τις εκβάσεις της μελέτης, οι ασθενείς αποκλείστηκαν από την ανάλυση αυτής της έκβασης. Σε περίπτωση ύπαρξης ελλিপών δεδομένων για κάποιους επιδημιολογικούς – συγχυτικούς παράγοντες (π.χ. λόγω μη καταγραφής των δεδομένων στο φάκελο του ασθενούς), η απώλεια αυτή θεωρήθηκε εντελώς τυχαία (missing completely at random – MCAR), και τα κενά θα συμπληρώθηκαν με τεχνικές πολλαπλού καταλογισμού (multiple imputation).

Καθώς η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί μια μελέτη κοόρτης, οι ασθενείς δεν έχουν επιλεγεί τυχαία, κατά συνέπεια μπορεί να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην κατανομή των βασικών δημογραφικών στοιχείων καθώς και άλλων κλινικά σημαντικών παραγόντων μεταξύ των διαφόρων ομάδων σύγκρισης των διαφόρων ερευνητικών ερωτημάτων. Για το λόγο αυτό, έγιναν μονοπαραγοντικές αναλύσεις για την ανάλυση των εκβάσεων της μελέτης, τόσο για τις κυρίως μεταβλητές ενδιαφέροντος όσο και για τα ανωτέρω δημογραφικά χαρακτηριστικά για να αποκαλυφθούν συγχυτικοί παράγοντες (confounders).

Κατά την παρουσίαση πολυπαραγοντικών αναλύσεων, έγινε ένας έλεγχος πολυσυγγραμμικότητας (multicollinearity) για την αποκάλυψη αμοιβαία σχετιζόμενων μεταβλητών, που η συμπερίληψη τους μπορεί να οδηγούσε σε εσφαλμένα συμπεράσματα κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση για κάθε έκβαση ενδιαφέροντος, με μεθόδους γραμμικής και λογιστικής παλινδρόμησης (linear or logistic regression). Ελέγχθηκαν οι παράμετροι σωστής εφαρμογής για κάθε μοντέλο (model assumptions). Για κάθε τελικό αποτέλεσμα παρέχεται και ένας πίνακας με μη διορθωμένες (unadjusted) τιμές p , καθώς και με διορθωμένες (adjusted) τιμές p , καθώς και με τις αντίστοιχες μη διορθωμένες και διορθωμένες τιμές β -coefficients ή odds ratio (OR), αν αυτό είναι απαραίτητο. Η παροχή διορθωμένων τιμών εξαρτάται από την κλινική σημασία της μεταβλητής, και από την τιμή p κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση (τιμές $p < 0.20$ οδηγούν σε συμπερίληψη της εν λόγω μεταβλητής στο μοντέλο παλινδρόμησης).

Υπολογισμός Δείγματος:

Όσον αφορά τον υπολογισμό δείγματος, για τις εκβάσεις που είναι συνεχείς μεταβλητές, το απαραίτητο δείγμα για διενέργεια πολυπαραγοντικών αναλύσεων με μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης είναι $243 + n$, όπου n ο αριθμός των συγχυτικών μεταβλητών που εισήχθησαν στο μοντέλο. (41)(41) Στην περίπτωση μας είναι 262. Οι ασθενείς που συγκεντρώθηκαν ήταν τελικά 232, αριθμός λίγο μικρότερος από τον επιθυμητό, επομένως τα αποτελέσματα της ανάλυσης των συνεχών εκβάσεων πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή. Για τις εκβάσεις που είναι διχότομες μεταβλητές, χρειαζόμαστε 10 παρατηρήσεις ανά μεταβλητή που εισήχθηκε στο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης. (42) Στην περίπτωση μας είναι 220, επομένως το δείγμα θεωρείται επαρκές.

Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες και η παραγωγή των γραφημάτων πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα R programming language (Version 4.2.1) και το περιβάλλον εργασίας αυτού RStudio (Version 2022.07.1), ενώ η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το Microsoft Excel.

Ο πλήρης κώδικας στην R για τη στατιστική ανάλυση διατίθεται κατ'όπιν επικοινωνίας σε όποιον τον ζητήσει.

Κεφάλαιο 5 – Αποτελέσματα

Καταγράφηκαν αθροιστικά δεδομένα από 232 συνεχόμενους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού που αναφέρθηκαν προηγούμενως.

Καταγράφηκαν οι εξής μεταβλητές: ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος (BMI), υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσος, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κάπνισμα, είδος επέμβασης (ανοικτή λαπαροτομία, λαπαροσκοπική επέμβαση, άλλου είδους επέμβαση που δεν αφορά το θώρακα), καθώς και εάν η επέμβαση ήταν επείγουσα ή όχι.

Καταγράφηκαν επίσης οι εξής μεταβλητές σχετιζόμενες με τη χορήγηση της αναισθησίας: το μοντέλο αερισμού, η εφαρμογή προστατευτικού αερισμού, η οδός χορήγησης αναισθησίας, η χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων, καθώς και τα PEEP, FiO₂ και η διάρκεια του χειρουργείου.

Σημειώθηκαν οι εξής μετρήσιμες μεταβλητές που αφορούν τη μηχανική του πνεύμονα: η διαφορά στην ευενδοτότητα, στην driving pressure και στο δείκτη οξυγόνωσης, πριν και μετά το χειρουργείο.

Τέλος, καταγράψαμε την μετεγχειρητική παρουσία ή μη ατελεκτασίας, πνευμονίας, πνευμοθώρακα ή αναπνευστικής ανεπάρκειας.

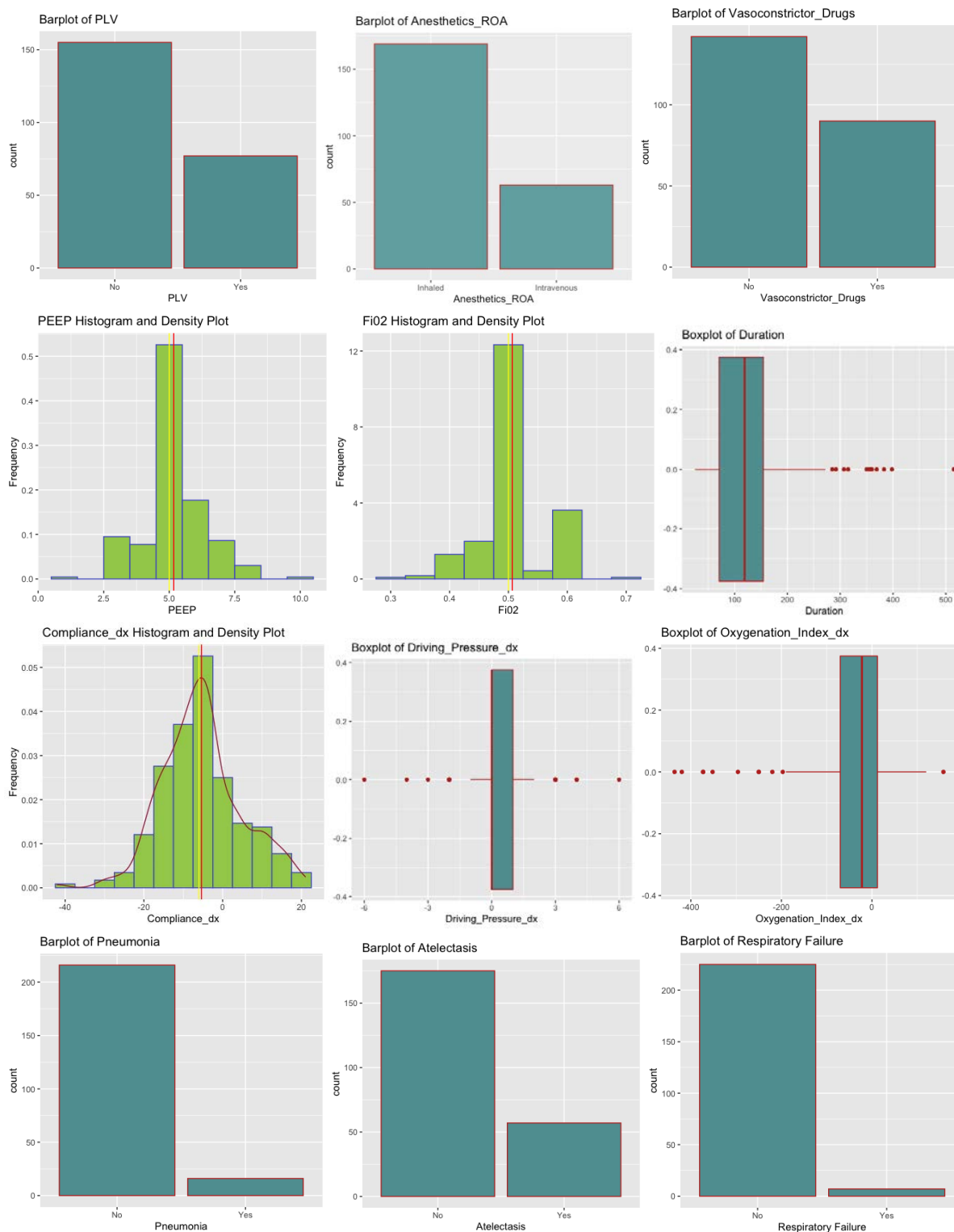
Τα ανωτέρω δεδομένα παρατίθενται στον ακόλουθο πίνακα και στα παρακάτω γραφήματα.

Μεταβλητή	Ομάδα (reference group)	Μονάδα μέτρησης	Τιμή
Ηλικία	-	$\mu \pm \text{IQR}$	62 ± 28.25
BMI	-	$\mu \pm \text{IQR}$	26.15 ± 5.63
Φύλο	Γυναίκες (RG)	n/N (%)	116/232 (50%)
	Άνδρες		116/232 (50%)
Υπέρταση	Όχι (RG)	n/N (%)	116/232 (50%)
	Ναι		116/232 (50%)
Διαβήτης	Όχι (RG)	n/N (%)	187/232 (80.6%)
	Ναι		45/232 (19.4%)
Καρδιακή ανεπάρκεια	Όχι (RG)	n/N (%)	200/232 (86.2%)
	Ναι		32/232 (13.8%)
Χρόνια νεφρική νόσος	Όχι (RG)	n/N (%)	226/232 (97.4%)
	Ναι		6/232 (2.6%)

Επέμβαση	Ανοικτή λαπαροτομία (RG)	n/N (%)	63/232 (27.2%)
	Λαπαροσκοπική επέμβαση		53/232 (22.8%)
	Άλλου είδους επέμβαση		116/232 (50%)
Επείγον	Όχι (RG)	n/N (%)	160/232 (69%)
	Ναι		72/232 (31%)
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Όχι (RG)	n/N (%)	205/232 (88.4%)
	Στάδιο I		27/232 (11.6%)
Κάπνισμα	Όχι (RG)	n/N (%)	127/232 (54.7%)
	Ναι		105/232 (45.3%)
Μοντέλο αερισμού	VCV (RG)	n/N (%)	201/232 (86.6%)
	PCV		31/232 (13.4%)
Προστατευτικός αερισμός	Όχι (RG)	n/N (%)	155/232 (66.8%)
	Ναι		77/232 (33.2%)
Οδός χορήγησης αναισθησίας	Εισπνεόμενα (RG)	n/N (%)	169/232 (72.8%)
	Ενδοφλέβια		63/232 (27.2%)
Αγγειοσπαστικά φάρμακα	Όχι (RG)	n/N (%)	142/232 (61.2%)
	Ναι		90/232 (38.8%)
PEEP	-	$\mu \pm \text{IQR}$	5 ± 1
FiO₂	-	$\mu \pm \text{IQR}$	0.5 ± 0
Διάρκεια επέμβασης	-	$\mu \pm \text{IQR}$	119 ± 83.75
Compliance Dx	-	$m \pm \text{SD}$	-5.40 ± 10.17
Driving Pressure Dx	-	$\mu \pm \text{IQR}$	0 ± 1
Oxygenation Index Dx	-	$\mu \pm \text{IQR}$	-22 ± 82.25
Ατελεκτασία	Όχι (RG)	n/N (%)	175/232 (75.4%)
	Ναι		57/232 (24.6%)
Πνευμονία	Όχι (RG)	n/N (%)	216/232 (93.1%)
	Ναι		16/232 (6.9%)
Πνευμοθώρακας	Όχι (RG)	n/N (%)	232/232 (100%)
	Ναι		0/232 (0%)
Αναπνευστική ανεπάρκεια	Όχι (RG)	n/N (%)	225/232 (97%)
	Ναι		7/232 (3%)

Πίνακας 5: Περιγραφική στατιστική δημογραφικών και επιδημιολογικών χαρακτηριστικών, χαρακτηριστικών της αναισθησίας, καθώς και εκβάσεων της μελέτης.





Εικόνες 1 – 24: Ιστογράμματα, θηκογράμματα, διαγράμματα πίτας και μπαρογράμματα για τις προαναφερθείσες μεταβλητές.

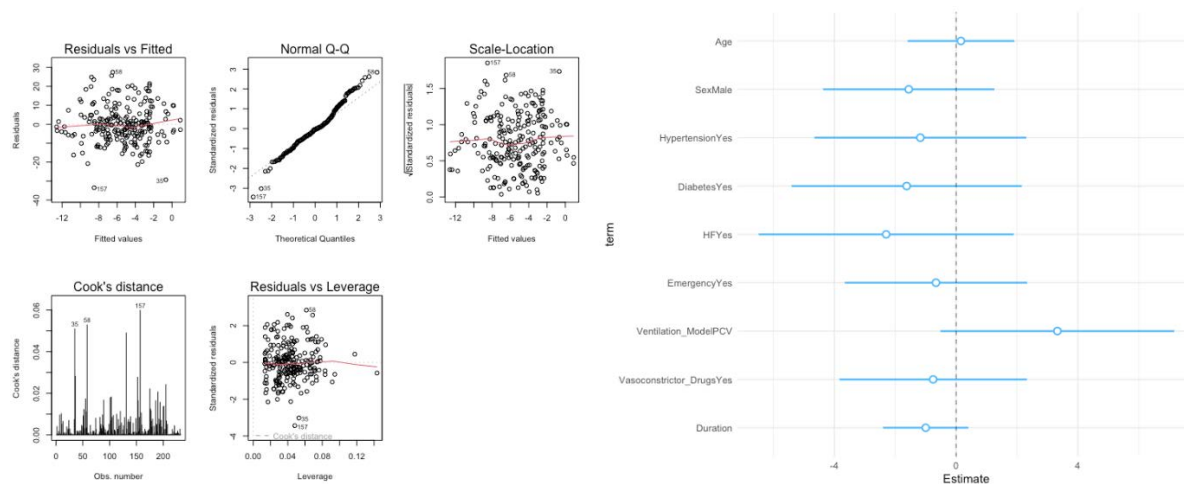
Ερώτημα 1: Μπορούν οι υπό μελέτη παράγοντες να επηρεάσουν τη μηχανική του πνεύμονα κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης;

A. Διαφορά στην ευενδοτότητα του πνεύμονα στην αρχή και στο τέλος της επέμβασης (Compliance dx).

Πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντικές αναλύσεις μεταξύ της διαφοράς της ευενδοτότητας και των βασικών συγγυτικών παραγόντων που αναφέρθηκαν παραπάνω. Αν και στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις φαινόταν ότι διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν τη διαφορά ευενδοτότητας στην αρχή και στο τέλος της επέμβασης (για παράδειγμα η ηλικία, το φύλο, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια, η χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων και η διάρκεια του χειρουργείου), στην πολυπαραγοντική ανάλυση καμία εκ των ανωτέρω μεταβλητών δε διατήρησε τη στατιστική σημαντικότητά της. Επιπλέον, το γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης που σχηματίστηκε παρουσίασε $\text{Rad}j^2 = 0.04$, τιμή ιδιαίτερα χαμηλή, που σημαίνει ότι δε δύναται να προβλέψει με ασφάλεια τη μεταβολή της ευενδοτότητας του πνεύμονα διεγχειρητικά με βάση τις ανωτέρω μεταβλητές, ακριβώς λόγω της μη σημαντικής συσχέτισής τους.

Επομένως συμπεραίνουμε ότι οι υπό μελέτη παράγοντες, τόσο επιδημιολογικοί όσο και σχετιζόμενοι με την αναισθησία, δεν επηρεάζουν την ευενδοτότητα του πνεύμονα.

Παρέχεται σχετικός πίνακας με τις μη διορθωμένες και διορθωμένες τιμές. Παρέχεται επίσης γράφημα με τον έλεγχο υποθέσεων του μοντέλου καθώς και με τα β -coefficients.



Μεταβλητή	Ομάδες (Reference)	Μη διορθωμένες τιμές (Unadjusted)		Διορθωμένες τιμές (Adjusted)			
		p-value	β-coefficient (95% CI)	p-value	β-coefficient (95% CI)		
Ηλικία	-	0.048	-0.07 (-0.14, 0)	0.859	0.01 (-0.08, 0.10)		
BMI	-	0.414	-0.13 (-0.43, 0.18)	-			
Φύλο	Γυναίκες (RG)	0.027	-2.95 (-5.56, 0.34)	0.277	-1.56 (-4.37, 1.26)		
	Άνδρες						
Υπέρταση	Όχι (RG)	0.015	-3.23 (-5.83, -0.63)	0.507	-1.18 (-4.65, 2.31)		
	Ναι						
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι (RG)	0.036	-3.53 (-6.83, -0.23)	0.398	-1.62 (-5.41, 2.16)		
	Ναι						
Καρδιακή ανεπάρκεια	Όχι (RG)	0.026	-4.31 (-8.10, -0.53)	0.281	-2.30 (-6.49, 1.89)		
	Ναι						
Χρόνια νεφρική νόσος	Όχι (RG)	0.385	-3.66 (-11.96, 4.63)	-			
	Ναι						
Επέμβαση	Ανοικτή λαπαροτομία (RG)	-		-			
	Λαπαροσκοπική επέμβαση					0.908	0.22 (-3.53, 3.97)
	Άλλου είδους επέμβαση					0.726	0.56 (-2.59, 3.71)
Επείγον	Όχι (RG)	0.125	-2.22 (-5.05, 0.62)	0.664	-0.66 (-3.65, 2.33)		
	Ναι						
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Όχι (RG)	0.700	-0.81 (-4.92, 3.31)	-			
	Στάδιο I						
Κάπνισμα	Όχι (RG)	0.367	-1.21 (-3.86, 1.43)	-			
	Ναι						
Μοντέλο αερισμού	VCV (RG)	0.080	3.44 (-0.41, 7.29)	0.089	3.33 (-0.51, 7.17)		
	PCV						
Προστατευτικός αερισμός	Όχι (RG)	0.521	-0.91 (-3.71, 1.89)	-			
	Ναι						
Οδός χορήγησης αναισθησίας	Εισπνεόμενα (RG)	0.549	0.90 (-2.06, 3.87)	-			

	Ενδοφλέβια				
Αγγειοσυσπαστικά φάρμακα	Όχι (RG)	0.039	-2.83 (-5.51, -0.15)	0.630	-0.75 (-3.83, 2.32)
	Ναι				
PEEP	-	0.373	-0.50 (-1.61, 0.61)	-	
FiO ₂	-	0.565	6.75 (-16.34, 29.85)	-	
Διάρκεια επέμβασης	-	0.015	-0.02 (-0.04, 0)	0.161	-0.01 (-0.03, 0.01)

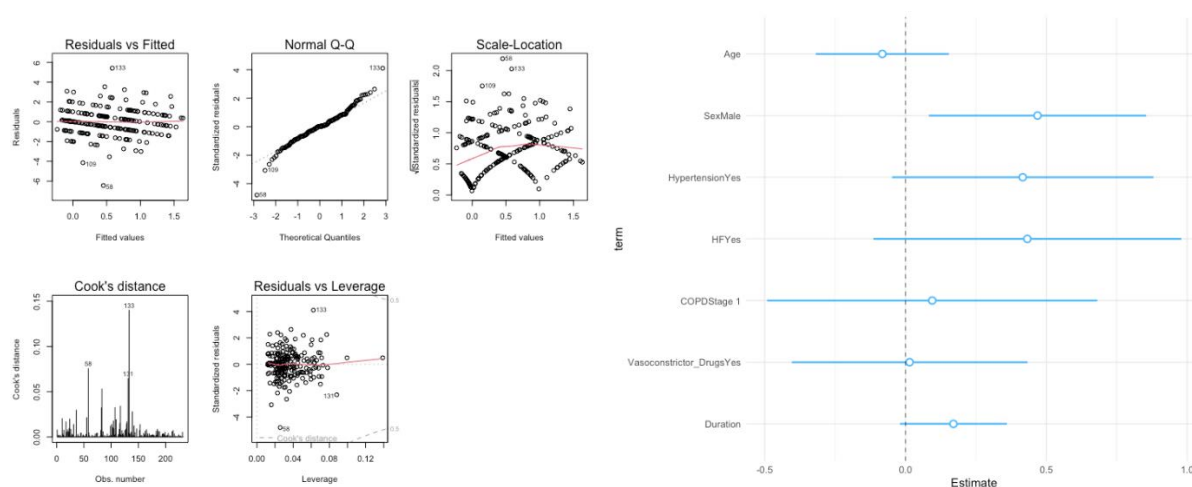
Πίνακας 6: Συσχέτιση της διαφοράς της ευενδοτότητας του πνεύμονα στην αρχή και στο τέλος της επέμβασης και των βασικών συγχυτικών παραγόντων – μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis).

B. Διαφορά στην Driving Pressure στην αρχή και στο τέλος της επέμβασης (Driving Pressure dx).

Πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντικές αναλύσεις μεταξύ της διαφοράς της driving pressure και των βασικών συγγυτικών παραγόντων που αναφέρθηκαν παραπάνω. Αν και στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις φαινόταν ότι διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν τη διαφορά της driving pressure στην αρχή και στο τέλος της επέμβασης (για παράδειγμα η ηλικία, το φύλο, η υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, η χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων και η διάρκεια του χειρουργείου), στην πολυπαραγοντική ανάλυση μόνο το φύλο διατήρησε στατιστικά σημαντική διαφορά (β -coefficient: 0.47 [95% CI: 0.08, 0.85], $p = 0.017 < 0.05$). Συγκεκριμένα, το αρρεν φύλο σχετίζεται με περίπου 0.5 τιμή παραπάνω στην driving pressure συγκριτικά με το θήλυ. Ωστόσο, και αυτό το γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης παρουσίασε χαμηλή τιμή $\text{Radj}^2 = 0.08$, που σημαίνει επίσης ότι δε δύναται να προβλέψει με ασφάλεια τη μεταβολή της driving pressure του πνεύμονα διεγχειρητικά με βάση τις ανωτέρω μεταβλητές.

Επομένως συμπεραίνουμε ότι οι από τους υπό μελέτη παράγοντες, μόνο το αρρεν φύλο επηρεάζει (αυξάνει) την driving pressure διεγχειρητικά.

Παρέχεται σχετικός πίνακας με τις μη διορθωμένες και διορθωμένες τιμές. Παρέχεται επίσης γράφημα με τον έλεγχο υποθέσεων του μοντέλου καθώς και με τα β -coefficients.



Μεταβλητή	Ομάδες (Reference)	Μη διορθωμένες τιμές (Unadjusted)		Διορθωμένες τιμές (Adjusted)	
		p-value	β-coefficient (95% CI)	p-value	β-coefficient (95% CI)
Ηλικία	-	0.023	0.01 (0, 0.02)	0.493	0 (-0.02, 0.01)
BMI	-	0.807	0.01 (-0.04, 0.05)	-	
Φύλο	Γυναίκες (RG)	<0.001	0.70 (0.34, 1.06)	0.017	0.47 (0.08, 0.85)
	Άνδρες				
Υπέρταση	Όχι (RG)	<0.001	0.65 (0.29, 1)	0.079	0.42 (-0.05, 0.88)
	Ναι				
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι (RG)	0.446	0.18 (-0.29, 0.65)	-	
	Ναι				
Καρδιακή ανεπάρκεια	Όχι (RG)	0.009	0.70 (0.17, 1.23)	0.121	0.43 (-0.11, 0.98)
	Ναι				
Χρόνια νεφρική νόσος	Όχι (RG)	0.800	0.15 (-1.01, 1.31)	-	
	Ναι				
Επέμβαση	Ανοικτή λαπαροτομία (RG)	-		-	
	Λαπαροσκοπική επέμβαση	0.314	0.27 (-0.25, 0.79)		
	Άλλου είδους επέμβαση	0.200	0.29 (-0.15, 0.72)		
Επείγον	Όχι (RG)	0.650	-0.09 (-0.49, 0.31)	-	
	Ναι				
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Όχι (RG)	0.116	0.46 (-0.11, 1.03)	0.751	0.10 (-0.49, 0.68)
	Στάδιο I				
Κάπνισμα	Όχι (RG)	0.836	0.04 (-0.33, 0.41)	-	
	Ναι				
Μοντέλο αερισμού	VCV (RG)	0.214	-0.34 (-0.88, 0.20)	-	
	PCV				
Προστατευτικός αερισμός	Όχι (RG)	0.910	-0.02 (-0.41, 0.37)	-	
	Ναι				
Οδός χορήγησης αναισθησίας	Εισπνεόμενα (RG)	0.906	0.03 (-0.39, 0.44)	-	

	Ενδοφλέβια				
Αγγειοσυσπαστικά φάρμακα	Όχι (RG)	0.045	0.38 (0.01, 0.76)	0.946	0.01 (-0.40, 0.43)
	Ναι				
PEEP	-	0.489	0.05 (-0.10, 0.21)	-	
FiO₂	-	0.404	-1.37 (-4.59, 1.86)	-	
Διάρκεια επέμβασης	-	0.006	0.003 (0, 0.005)	0.079	0.002 (0, 0.005)

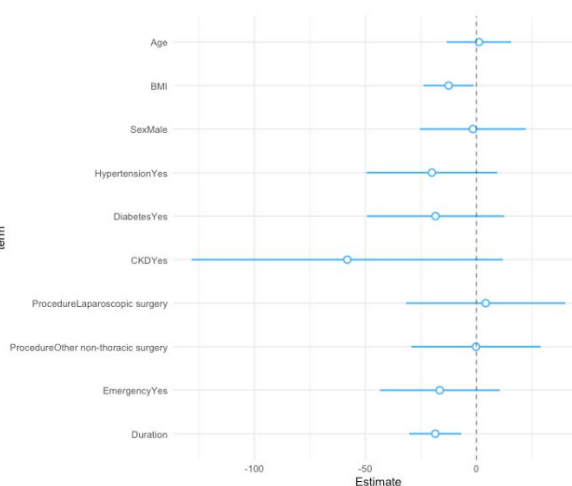
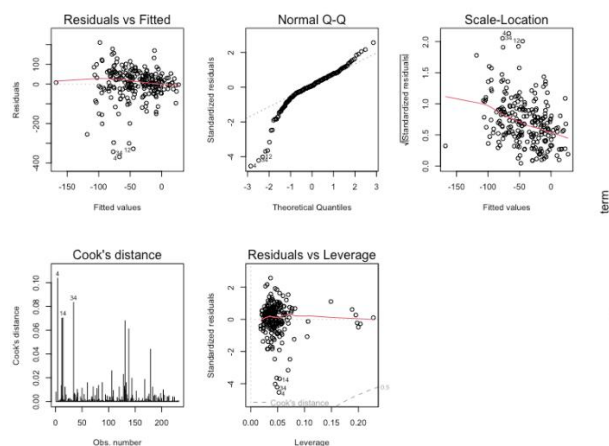
Πίνακας 7: Συσχέτιση της διαφοράς της *driving pressure* στην αρχή και στο τέλος της επέμβασης και των βασικών συγχυτικών παραγόντων – μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (*linear regression analysis*).

Γ. Διαφορά στο Δείκτη Οξυγόνωσης στην αρχή και στο τέλος της επέμβασης (Oxygenation Index dx).

Πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντικές αναλύσεις μεταξύ της διαφοράς του δείκτη οξυγόνωσης και των βασικών συγγενικών παραγόντων που αναφέρθηκαν παραπάνω. Αν και στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις φαινόταν ότι διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν τη διαφορά στο δείκτη οξυγόνωσης στην αρχή και στο τέλος της επέμβασης (για παράδειγμα η ηλικία, το BMI, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το επείγον χειρουργείο και η διάρκεια του χειρουργείου), στην πολυπαραγοντική ανάλυση μόνο το BMI (β -coefficient: -2.85 [95% CI: -5.43, -0.27], $p = 0.03 < 0.05$) και η διάρκεια της επέμβασης (β -coefficient: -0.23 [95% CI: -0.38, -0.09], $p = 0.002 < 0.05$) διατήρησαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Συγκεκριμένα, για κάθε μία μονάδα αύξησης του BMI, ο δείκτης οξυγόνωσης μειώνεται περίπου τρεις μονάδες, ενώ για κάθε περίπου τέσσερα λεπτά παραπάνω διάρκειας επέμβασης ο δείκτης οξυγόνωσης μειώνεται κατά μία μονάδα. Το γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης παρουσίασε επίσης σχετικά χαμηλή τιμή $\text{Radj}^2 = 0.10$, που σημαίνει επίσης ότι δε δύναται να προβλέψει με ασφάλεια τη μεταβολή του δείκτη οξυγόνωσης διεγχειρητικά με βάση τις ανωτέρω μεταβλητές.

Επομένως συμπεραίνουμε ότι οι από τους υπό μελέτη παράγοντες, το αυξημένο BMI και η αυξημένη διάρκεια του χειρουργείου επηρεάζουν (μειώνουν) το δείκτη οξυγόνωσης διεγχειρητικά.

Παρέχεται σχετικός πίνακας με τις μη διορθωμένες και διορθωμένες τιμές. Παρέχεται επίσης γράφημα με τον έλεγχο υποθέσεων του μοντέλου καθώς και με τα β -coefficients.



Μεταβλητή	Ομάδες (Reference)	Μη διορθωμένες τιμές (Unadjusted)		Διορθωμένες τιμές (Adjusted)	
		p-value	β-coefficient (95% CI)	p-value	β-coefficient (95% CI)
Ηλικία	-	0.002	-0.93 (-1.52, -0.34)	0.876	0.06 (-0.70, 0.82)
BMI	-	0.015	-3.20 (-5.77, -0.62)	0.030	-2.85 (-5.43, -0.27)
Φύλο	Γυναίκες (RG)	0.057	-22.00 (-44.07, 0.67)	0.896	-1.58 (-25.40, 22.20)
	Άνδρες				
Υπέρταση	Όχι (RG)	<0.001	-42.30 (-64.52, -20.14)	0.181	-20.10 (-49.50, 9.38)
	Ναι				
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι (RG)	0.011	-37.00 (-65.53, -8.51)	0.242	-18.40 (-49.30, 12.50)
	Ναι				
Καρδιακή ανεπάρκεια	Όχι (RG)	0.212	-21.00 (-54.02, 12.06)	-	
	Ναι				
Χρόνια νεφρική νόσος	Όχι (RG)	0.094	-61.10 (-132.70, 10.47)	0.103	-58.20 (-128.00, 11.90)
	Ναι				
Επέμβαση	Ανοικτή λαπαροτομία (RG)	-		-	
	Λαπαροσκοπική επέμβαση	0.052	31.90 (-0.32, 64.20)	0.819	4.18 (-31.70, 40.00)
	Άλλου είδους επέμβαση	0.315	13.80 (-13.30, 40.90)	0.990	-0.19 (-29.30, 28.90)
Επείγον	Όχι (RG)	0.049	-24.60 (-49.10, 0.12)	0.228	-16.50 (-43.50, 10.40)
	Ναι				
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Όχι (RG)	0.594	-9.64 (-45.30, 26.00)	-	
	Στάδιο I				
Κάπνισμα	Όχι (RG)	0.269	-12.90 (-35.80, 10.00)	-	
	Ναι				
Μοντέλο αερισμού	VCV (RG)	0.607	-8.77 (-42.35, 24.81)	-	
	PCV				
Προστατευτικός αερισμός	Όχι (RG)	0.180	-16.50 (-40.70, 7.69)	-	
	Ναι				
Οδός χορήγησης αναισθησίας	Εισπνεόμενα (RG)	0.551	-7.79 (-33.50, 17.90)	-	

	Ενδοφλέβια				
Αγγειοσυσπαστικά φάρμακα	Όχι (RG)	0.334	-11.50 (-34.90, 11.90)	-	
	Ναι				
PEEP	-	0.769	-1.44 (-11.10, 8.18)	-	
FiO₂	-	0.917	-10.60 (-211, 190)	-	
Διάρκεια επέμβασης	-	<0.001	-0.30 (-0.44, -0.16)	0.002	-0.23 (-0.38, -0.09)

Πίνακας 8: Συσχέτιση της διαφοράς του δείκτη οξυγόνωσης στην αρχή και στο τέλος της επέμβασης και των βασικών συγχυτικών παραγόντων – μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis).

Ερώτημα 2 και 3: Σχετίζονται οι υπό μελέτη παράγοντες με την εμφάνιση μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών; Είναι οι μεταβολές στις μετρήσιμες παραμέτρους της μηχανικής του πνεύμονα ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση αναπνευστικών επιπλοκών;

A. Ατελεκτασία

Πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντικές αναλύσεις μεταξύ της έκβασης της ατελεκτασίας και των βασικών συγχυτικών παραγόντων, αλλά και των μετρήσιμων παραμέτρων της μηχανικής του πνεύμονα που αναφέρθηκαν παραπάνω. Στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις φαινόταν ότι πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τη μετεγχειρητική εμφάνιση ατελεκτασίας (η ηλικία, το φύλο, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια, το είδος της επέμβασης, το επείγον χειρουργείο, η χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια, η χρήση προστατευτικού αερισμού, τα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα, η PEEP και το FiO_2 , η διάρκεια του χειρουργείου, η διαφορά στην ευενδοτότητα και η διαφορά στο δείκτη οξυγόνωσης), στην πολυπαραγοντική ανάλυση διατηρούν τη στατιστική σημαντικότητα τους οι εξής μεταβλητές:

Το είδος της επέμβασης (συγκεκριμένα ο άλλος τύπος μη θωρακικής επέμβασης), $p = 0.031 < 0.05$, OR: 0.34 (95% CI: 0.12, 0.90), το επείγον χειρουργείο $p = 0.005 < 0.05$, OR: 3.76 (95% CI: 1.49, 9.95), η χρήση προστατευτικού αερισμού, $p = 0.041 < 0.05$, OR: 2.50 (95% CI: 1.05, 6.18), τα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα, $p = 0.024 < 0.05$, OR: 3.01 (95% CI: 1.17, 8.13), καθώς και η διαφορά στο δείκτη οξυγόνωσης, $p = 0.001 < 0.05$.

Συγκεκριμένα, το άλλο είδος μη θωρακικής επέμβασης έχει τρεις φορές μικρότερες πιθανότητες να εμφανίσει μετεγχειρητική ατελεκτασία, το επείγον χειρουργείο έχει περίπου 4 φορές περισσότερες πιθανότητες, η χρήση προστατευτικού αερισμού 2.5 φορές περισσότερες πιθανότητες και η χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες για ανάπτυξη μετεγχειρητικής ατελεκτασίας.

Επίσης, η διαφορά στο δείκτη οξυγόνωσης αυξάνει επίσης σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης μετεγχειρητικής ατελεκτασίας.

Το ανωτέρω μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης παρουσίασε αρκετά υψηλή τιμή $\text{Pseudo-R}^2 = 0.50$, που σημαίνει ότι δύναται να προβλέψει σημαντικό ποσοστό των μετεγχειρητικών περιπτώσεων ατελεκτασίας.

Επομένως συμπεραίνουμε ότι οι από τους υπό μελέτη παράγοντες, το είδος της επέμβασης, το επείγον χειρουργείο, η χρήση προστατευτικού αερισμού, τα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα καθώς και η διαφορά στο δείκτη οξυγόνωσης αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για ανάπτυξη μετεγχειρητικής ατελεκτασίας.

Παρέχεται σχετικός πίνακας με τις μη διορθωμένες και διορθωμένες τιμές.

Μεταβλητή	Ομάδες (Reference)	Μη διορθωμένες τιμές (Unadjusted)		Διορθωμένες τιμές (Adjusted)			
		p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)		
Ηλικία	-	0.001	NA	0.588	NA		
BMI	-	0.102	NA	0.536	NA		
Φύλο	Γυναίκες (RG)	0.002	2.76 (1.48, 5.29)	0.097	2.23 (0.87, 5.92)		
	Άνδρες						
Υπέρταση	Όχι (RG)	0.023	2.04 (1.11, 3.81)	0.357	0.59 (0.19, 1.79)		
	Ναι						
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι (RG)	0.009	2.53 (1.25, 5.05)	0.603	1.35 (0.43, 4.16)		
	Ναι						
Καρδιακή ανεπάρκεια	Όχι (RG)	0.026	2.43 (1.09, 5.27)	0.979	1.02 (0.30, 3.22)		
	Ναι						
Χρόνια νεφρική νόσος	Όχι (RG)	0.652	0.61 (0.03, 3.87)	-			
	Ναι						
Επέμβαση	Ανοικτή λαπαροτομία (RG)	-		-			
	Λαπαροσκοπική επέμβαση	0.002	0.27 (0.11, 0.62)			0.446	1.65 (0.46, 6.25)
	Άλλου είδους επέμβαση	<0.001	0.22 (0.10, 0.43)			0.031	0.34 (0.12, 0.90)
Επείγον	Όχι (RG)	<0.001	4.32 (2.31, 8.20)	0.005	3.76 (1.49, 9.95)		
	Ναι						
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Όχι (RG)	0.013	2.84 (1.22, 6.51)	0.308	1.83 (0.56, 5.92)		
	Στάδιο I						
Κάπνισμα	Όχι (RG)	0.327	1.35 (0.74, 2.46)	-			
	Ναι						
Μοντέλο αερισμού	VCV (RG)	0.854	1.08 (0.43, 2.48)	-			
	PCV						
Προστατευτικός αερισμός	Όχι (RG)	0.009	2.25 (1.21, 4.17)	0.041	2.50 (1.05, 6.18)		
	Ναι						
Οδός χορήγησης αναισθησίας	Εισπνεόμενα (RG)	0.602	1.19 (0.61, 2.28)	-			
	Ενδοφλέβια						

Αγγειοσπαστικά φάρμακα	Όχι (RG)	<0.001	5.27 (2.80, 10.25)	0.024	3.01 (1.17, 8.13)
	Ναι				
PEEP	-	0.006	NA	0.750	NA
FiO₂	-	<0.001	NA	0.351	NA
Διάρκεια επέμβασης	-	<0.001	NA	0.085	NA
Compliance Dx	-	<0.001	NA	0.099	NA
Driving Pressure Dx	-	0.065	NA	0.553	NA
Oxygenation Index Dx	-	<0.001	NA	0.001	NA

Πίνακας 9: Συσχέτιση της μετεγχειρητικής ατελεκτασίας με τους υπό μελέτη παράγοντες – μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis).

B. Πνευμονία

Πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντικές αναλύσεις μεταξύ της έκβασης της πνευμονίας και των βασικών συγγυτικών παραγόντων, αλλά και των μετρήσιμων παραμέτρων της μηχανικής του πνεύμονα που αναφέρθηκαν παραπάνω. Στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις φαινόταν ότι πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τη μετεγχειρητική εμφάνιση πνευμονίας (η ηλικία, το φύλο, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια, το είδος της επέμβασης, το επείγον χειρουργείο, η χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια, τα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα, η PEEP και το FiO_2 , η διάρκεια του χειρουργείου, η διαφορά στην ευενδοτότητα, η διαφορά στην driving pressure και η διαφορά στο δείκτη οξυγόνωσης), στην πολυπαραγοντική ανάλυση διατηρούν τη στατιστική σημαντικότητα του μόνο το επείγον χειρουργείο $p = 0.035 < 0.05$, OR: 7.20 (95% CI: 1.27, 54.46). Συγκεκριμένα, το επείγον χειρουργείο έχει πάνω από επτά φορές περισσότερες πιθανότητες για ανάπτυξη μετεγχειρητικής πνευμονίας.

Οι μετρήσιμες παράμετροι της μηχανικής του πνεύμονα (διαφορά ευενδοτότητας, διαφορά driving pressure και διαφορά στο δείκτη οξυγόνωσης), αν και στην μονοπαραγοντική ανάλυση φάνηκε να σχετίζονται με την ανάπτυξη πνευμονίας μετεγχειρητικά, κάτι τέτοιο δεν επιβεβαιώθηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Το ανωτέρω μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης παρουσίασε ικανοποιητική τιμή $\text{Pseudo-R}^2 = 0.43$, που σημαίνει επίσης ότι δύναται να προβλέψει αξιόλογο ποσοστό των μετεγχειρητικών περιπτώσεων πνευμονίας.

Επομένως συμπεραίνουμε ότι οι από τους υπό μελέτη παράγοντες, μόνο το επείγον χειρουργείο αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ανάπτυξη μετεγχειρητικής πνευμονίας.

Παρέχεται σχετικός πίνακας με τις μη διορθωμένες και διορθωμένες τιμές.

Μεταβλητή	Ομάδες (Reference)	Μη διορθωμένες τιμές (Unadjusted)		Διορθωμένες τιμές (Adjusted)	
		p- value	OR (95% CI)	p- value	OR (95% CI)
Ηλικία	-	0.009	NA	0.183	NA
BMI	-	0.182	NA	0.063	NA
Φύλο	Γυναίκες (RG)	0.007	7.82 (2.12, 50.59)	0.194	3.62 (0.63, 35.27)
	Άνδρες				
Υπέρταση	Όχι (RG)	0.048	3.23 (1.08, 11.84)	0.129	0.21 (0.02, 1.55)
	Ναι				
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι (RG)	0.003	4.84 (1.68, 13.96)	0.594	1.70 (0.22, 12.69)
	Ναι				
Καρδιακή ανεπάρκεια	Όχι (RG)	<0.001	8.00 (2.72, 23.72)	0.090	4.55 (0.82, 29.79)
	Ναι				
Χρόνια νεφρική νόσος	Όχι (RG)	0.993	NA	-	
	Ναι				
Επέμβαση	Ανοικτή λαπαροτομία (RG)	-		-	
	Λαπαροσκοπική επέμβαση				
	Άλλου είδους επέμβαση	0.024	0.27 (0.08, 0.82)	0.797	0.80 (0.15, 4.36)
Επείγον	Όχι (RG)	0.002	5.59 (1.95, 18.36)	0.035	7.20 (1.27, 54.46)
	Ναι				
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Όχι (RG)	0.017	4.00 (1.18, 12.16)	0.106	4.55 (0.73, 31.70)
	Στάδιο I				
Κάπνισμα	Όχι (RG)	0.900	0.94 (0.32, 2.60)	-	
	Ναι				
Μοντέλο αερισμού	VCV (RG)	0.514	1.55 (0.34, 5.18)	-	
	PCV				
Προστατευτικός αερισμός	Όχι (RG)	0.356	1.62 (0.56, 4.53)	-	
	Ναι				

Οδός χορήγησης αναισθησίας	Εισπνεόμενα (RG)	0.339	1.67 (0.55, 4.72)	-	
	Ενδοφλέβια				
Αγγειοσυσπαστι κά φάρμακα	Όχι (RG)	0.005	5.31 (1.78, 19.50)	0.817	0.82 (0.14, 4.92)
	Ναι				
PEEP	-	0.045	NA	0.533	NA
FiO2	-	0.007	NA	0.602	NA
Διάρκεια επέμβασης	-	0.002	NA	0.082	NA
Compliance Dx	-	0.003	NA	0.087	NA
Driving Pressure Dx	-	0.020	NA	0.604	NA
Oxygenation Index Dx	-	0.003	NA	0.107	NA

Πίνακας 10: Συσχέτιση της μετεγχειρητικής πνευμονίας με τους υπό μελέτη παράγοντες – μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis).

Γ. Πνευμοθώρακας

Δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση πνευμοθώρακα μετεγχειρητικά στην υπό μελέτη κοόρτη. Συνεπώς δεν μπορεί να γίνει διερεύνηση τυχόν παραγόντων που επηρεάζουν την εμφάνιση της συγκεκριμένης επιπλοκής.

Δ. Αναπνευστική ανεπάρκεια

Παρατηρήθηκαν επτά περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας μετεγχειρητικά στην υπό μελέτη κοόρτη. Ο αριθμός αυτός είναι πολύ μικρός για να αποκαλυφθούν τυχόν συσχετίσεις με τους παράγοντες που μας ενδιαφέρουν με στατιστικές δοκιμασίες. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς που εμφάνισαν αναπνευστική ανεπάρκεια μετεγχειρητικά εμφάνισαν επίσης και πνευμονία, συνεπώς υπάρχει μια απόλυτη συσχέτιση και πιθανώς αιτιολόγηση για αυτά τα περιστατικά.

Συσχέτιση ατελεκτασίας και πνευμονίας

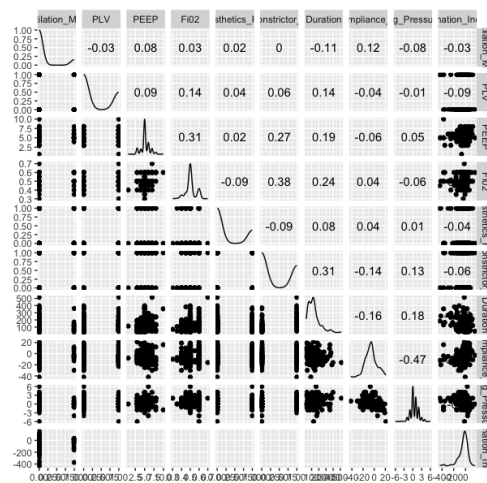
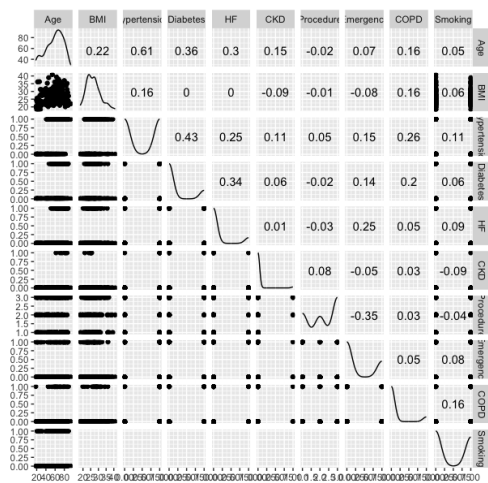
Παρατηρείται σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών εκβάσεων, όπως προκύπτει από τον εξής πίνακα συνάφειας:

		Πνευμονία		
		Όχι	Ναι	Σύνολο
Ατελεκτασία	Όχι	175	0	175
	Ναι	41	16	57
	Σύνολο	216	16	232

Η δοκιμασία fisher's exact test είναι στατιστικά σημαντική $p < 0.001$, αλλά δε γίνεται να υπολογιστούν τιμές OR ή RR λόγω της απουσίας περιστατικών με πνευμονία αλλά χωρίς ατελεκτασία. Ωστόσο είναι σαφής η συσχέτιση των δύο μεταβλητών. Η ερμηνεία του αποτελέσματος πρέπει να γίνει με κλινικά κριτήρια.

Έλεγχος πολυσυγγραμμικότητας (multicollinearity)

Για την ορθή εφαρμογή των ανωτέρω μοντέλων και την αξιόπιστη ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους, έγινε έλεγχος για τυχόν πολυσυγγραμμικότητα. Αυτός έγινε τόσο με γραφήματα διασποράς (scatter plots) όσο και με τον υπολογισμό των VIFs (variance inflation factors). Στα γραφήματα διασποράς, τιμές $r < 0.80$ είναι ενδεικτικές απουσίας πολυσυγγραμμικότητας, ενώ το ίδιο σημαίνουν και τα $VIFs < 4$. Το υψηλότερο VIF στην ανάλυσή μας ήταν ~2, ενώ ο μεγαλύτερος δείκτης r ήταν 0.61 (μεταξύ υπέρτασης και ηλικίας). Συνεπώς δεν υπάρχει σημαντική πολυσυγγραμμικότητα. Τα παρακάτω γραφήματα (σπαστά για πρακτικούς λόγους) παρέχουν μια καλύτερη οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων.



6.1 Ευρήματα:

Βάσει των αποτελεσμάτων της δικής μας ερευνητικής εργασίας βρέθηκαν παράγοντες που μεταβάλουν τις αναπνευστικές παραμέτρους, διεγχειρητικά, και αρκετοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη μετεγχειρητικών, αναπνευστικών επιπλοκών και μπορούν να λειτουργήσουν ως πρώιμοι δείκτες για την πρόληψή τους.

Ο υπολογισμός των παραμέτρων της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος διεγχειρητικά έχει γίνει πλέον πολύ εύκολος με την βοήθεια των νεότερων αναπνευστήρων και μηχανημάτων αναισθησίας που μπορούν να υπολογίσουν πιέσεις αεραγωγών, δυναμική και στατική ευενδοτότητα καθ' όλη τη διάρκεια της επέμβασης. Επίσης, η ανάπτυξη scores για την πρόβλεψη και κατ'επέκταση πρόληψη των αναπνευστικών επιπλοκών με βάση αυτές τις αλλαγές στη μηχανική του πνεύμονα και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του χειρουργείου και του ασθενούς αποτελεί μείζον θέμα στην σύγχρονη αναισθησιολογική πρακτική, τόσο στα πλαίσια της συνεχούς βελτίωσης όσο και στα πλαίσια των ERAS πρωτοκόλλων. (33)

Στη δική μας μελέτη, συμπεριλήφθηκαν 232 συνολικά ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία και στους οποίους έγινε καταγραφή όλων των παραμέτρων που έχουμε ήδη αναφέρει.

Όσον αφορά την αλλαγή στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος, φάνηκε ότι το άρρεν φύλο επιδρά στατιστικά σημαντικά στην αλλαγή της driving pressure διεγχειρητικά, αυξάνοντάς την. Επίσης, το BMI τους ασθενούς και η διάρκεια του χειρουργείου παρατηρήθηκε πως μειώνουν το δείκτη οξυγόνωσης. Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με τον δείκτη οξυγόνωσης, όπως θα δούμε παρακάτω, εστιάζουν στην αξία του ως προγνωστικός παράγοντας στην εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών και όχι τόσο στο ποιοι παράγοντες του χειρουργείου ή του ασθενούς τον επηρεάζουν.

Όσον αφορά την εμφάνιση μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών το επείγον χειρουργείο, η χρήση προστατευτικού αερισμού και η χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων φάνηκε πως αυξάνουν με στατιστικά σημαντική διαφορά την εμφάνιση μετεγχειρητικής ατελεκτασίας, ενώ το είδος της επέμβασης και συγκεκριμένα το χειρουργείο εκτός κοιλιακής χώρας (λαπαροσκοπικό ή μη), μειώνει την εμφάνιση ατελεκτασίας. Το επείγον χειρουργείο και το χειρουργείο στην κοιλιακή χώρα έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη επιπλοκών από το αναπνευστικό, όπως επιβεβαιώνεται από τη βιβλιογραφία, στη συστηματική ανασκόπηση των Smetana et al. (30,37) Στους παράγοντες κινδύνους συνυπάρχει η καρδιακή ανεπάρκεια αλλά η ανάγκη για ινóτροπη ή αγγειοσυσπαστική υποστήριξη δεν έχει φανεί βιβλιογραφικά ότι λειτουργεί σαν ανεξάρτητος παράγοντας, οπότε ίσως μπορεί να εδραιωθεί σαν ένας πιθανός πρώιμος δείκτης εμφάνισης ατελεκτασίας. Το γεγονός ότι η χρήση προστατευτικού αερισμού φάνηκε να αυξάνει την εμφάνιση ατελεκτασιών έρχεται σε αντίθεση με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας και εγείρει

υποψίες για τη μη σωστή εφαρμογή του στο νοσοκομείο μας, ή τη μη σωστή κατανόηση του ορισμού του από τους ιατρούς που το «εφάρμοσαν».

Συγκεκριμένα, από τις μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με τον προστατευτικό μηχανικό αερισμό στη χειρουργική αίθουσα, ο αερισμός με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους και ελάχιστα επίπεδα PEEP συνδέεται με αύξηση της θνησιμότητας εντός 30 ημερών και του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο, ο αερισμός με μέτρια, αλλά όχι υψηλά, επίπεδα PEEP και χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους αποδείχθηκε ότι μειώνει κατά περίπου 50 % τις μετεγχειρητικές πνευμονικές επιπλοκές, τις πνευμονικές λοιμώξεις και την ατελεκτασία, σε σύγκριση με τον «συμβατικό» αερισμό σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα. Το ιδανικό, για κάθε ασθενή, επίπεδο PEEP πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον τελικο-εισπνευστικό όγκο του πνεύμονα και τη δυναμική ευενδοτότητα. (16,18,20,32,43)

Ένα από τα πιο σημαντικά και ενδιαφέροντα σημεία της εργασίας μας είναι η ανάδειξη του δείκτη οξυγόνωσης σε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη μετεγχειρητικής ατελεκτασίας. Βιβλιογραφικά, η υποξυγοναιμία και ο χαμηλός κορεσμός, διεγχειρητικά, έχει συσχετιστεί με μετεγχειρητικές επιπλοκές από το αναπνευστικό, όμως αυτή η ισχυρή συσχέτιση με τον δείκτη οξυγόνωσης δεν έχει υποστηριχθεί σε μεγάλες μελέτες, παρά μόνο έχει περιγραφεί σε ορισμένες μικρότερες και περιορισμένες(11,44). Επιπλέον, είδαμε αναλυτικότερα στο γενικό μέρος, υπάρχουν ορισμένα scores που προβλέπουν τις μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές, όπως το ARISCAT και το Arozullah score, στα οποία επισημαίνουμε ότι ο δείκτης οξυγόνωσης δεν μετράται στους παράγοντες κινδύνου. Ίσως, αυτή η επισήμανση να αποτελέσει αντικείμενο ξεχωριστών, επικεντρωμένων μελετών στο μέλλον για τον καλύτερο προσδιορισμό του κινδύνου ανάπτυξης ατελεκτασιών και κατ'επέκταση την καλύτερη πρόληψή τους.

6.2 Δυνατά σημεία

Στα θετικά σημεία της συγκεκριμένης είναι η μεγάλη ποικιλομορφία του πληθυσμού υπό μελέτη, με τον αποκλεισμό ελάχιστων ασθενών και η ανάλυση και καταγραφή μεγάλου φάσματος χαρακτηριστικών τόσο των ασθενών όσο και της χειρουργικής επέμβασης και αναισθησιολογικής προσέγγισης.

6.3 Περιορισμοί

Ένας βασικός περιορισμός της εν λόγω εργασίας είναι ο αριθμός του δείγματος. Καθώς οι μεταβλητές ήταν πολυάριθμες, ο αριθμός του δείγματος όφειλε να είναι ανάλογος, όπως αναφέρουμε και στο κεφάλαιο Υπολογισμός Δείγματος ενώ επίσης, δεν συνυπολογίστηκε ως παράγοντας η βαρύτητα του χειρουργείου. Επιπλέον, η μελέτη μας είναι μια μελέτη παρατήρησης, μη τυχαιοποιημένη. Τέλος, περιορισμοί υπήρξαν και στην εκτίμηση των εκβάσεων, καθώς η διενέργεια ακτινογραφίας που θα επιβεβαίωνε ή θα απέρριπτε την ύπαρξη ακτινολογικών ευρημάτων στον πνεύμονα, ενέπιπτε στο κλινικό κριτήριο κυρίως των θεραπόντων ιατρών.

Συμπεράσματα – Κεφάλαιο 7

- Η εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών, διεγχειρητικά, που υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών και τη βελτίωση της έκβασης.
- Για την δόμηση ενός σωστού πλάνου και μιας στοχοκατευθυνόμενης στρατηγικής μηχανικού αερισμού είναι απαραίτητη η μελέτη των παραμέτρων της μηχανικής του πνεύμονα του ασθενούς και η συσχέτισή τους με διάφορους παράγοντες που τις επηρεάζουν.
- Από τις παραμέτρους της μηχανικής του πνεύμονα, η μεταβολή στην ευενδοτότητα δε σχετίζεται με κανέναν από τους υπό μελέτη παράγοντες, η μεταβολή στην driving pressure σχετίζεται μόνο με το άρρεν φύλο (αύξηση) και η μεταβολή στο δείκτη οξυγόνωσης σχετίζεται με το BMI και τη διάρκεια του χειρουργείου (μείωση).
- Η μετεγχειρητική εμφάνιση ατελεκτασίας σχετίζεται με το είδος της επέμβασης, το επείγον χειρουργείο, τη χρήση προστατευτικού αερισμού και τη χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων. Η μετεγχειρητική εμφάνιση πνευμονίας σχετίζεται μόνον με το επείγον χειρουργείο.
- Η μεταβολή στο δείκτη οξυγόνωσης διεγχειρητικά αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση ατελεκτασίας μετεγχειρητικά. Οι άλλες μετρήσιμες παράμετροι της μηχανικής του πνεύμονα δε σχετίζονται με την ανάπτυξη ατελεκτασίας ή πνευμονίας μετεγχειρητικά.
- Τα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των εκβάσεων της πνευμονίας και κυρίως της ατελεκτασίας θα μπορούσαν να αποτελέσουν πρόδρομο ανάπτυξης προγνωστικών score για τις εν λόγω επιπλοκές.
- Σημαντική συσχέτιση έχουν η μετεγχειρητική εμφάνιση ατελεκτασίας και πνευμονίας, με πιθανή αιτιολογική σχέση μεταξύ τους, η μελέτη της οποίας ωστόσο υπερβαίνει το σκοπό της παρούσας εργασίας.
- Δεν υπήρχαν περιπτώσεις πνευμοθώρακα στην υπό μελέτη κοόρτη.
- Παρατηρήθηκαν πολύ λίγες περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας στο δείγμα μας, ώστε δεν είναι δυνατή η περαιτέρω διερεύνηση της συγκεκριμένης έκβασης.
- Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε μεγάλη ποικιλομορφία ασθενών με διαφορετικούς παράγοντες υπό παρατήρηση και μελέτη με σκοπό να θέσει ερωτήματα σχετικά με πιθανούς συσχετισμούς και να εγείρει το ενδιαφέρον για μελλοντικές μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, με απώτερο σκοπό την βελτίωση της έκβασης των ασθενών μετεγχειρητικά και τη μείωση της θνητότητας των ασθενών που υποβάλλονται σε γενική αναισθησία.

Βιβλιογραφία

1. Ball L, Dameri M, Pelosi P. Modes of mechanical ventilation for the operating room. Vol. 29, Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology. Bailliere Tindall Ltd; 2015. p. 285–99.
2. Ball L, Costantino F, Fiorito M, Amodio S, Pelosi P. Respiratory mechanics during general anaesthesia. *Ann Transl Med*. 2018 Oct;6(19):379–379.
3. Santer P, Wachtendorf LJ, Suleiman A, Houle TT, Fassbender P, Costa EL, et al. Mechanical Power during General Anesthesia and Postoperative Respiratory Failure: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2022 Jul 1;137(1):41–54.
4. Ricardo Luiz Cordioli, Laurent Brochard. Respiratory system compliance and resistance in the critically ill [Internet]. Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni L, Singer M, editors. Vol. 1. Oxford University Press; 2016. Available from: <https://academic.oup.com/book/35534>
5. Anagnostopoulou Ourania, Katis Konstantinos, Konstantinou Konstantinos, Toumpis Michael. *Respiratory Physiology*. 2006.
6. Milic-Emili J, Robatto FM, Bates JHT. Respiratory mechanics in anaesthesia Vol. 65, *British Journal of Anaesthesia*. 1990. Available from: <http://bjaoxfordjournals.org/>
7. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carteaux G, Rittayamai N, et al. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. Vol. 42, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2016. p. 1360–73.
8. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb 19;372(8):747–55.
9. Sahetya SK, Fan E. Driving pressure: The road ahead. Vol. 64, *Respiratory Care*. American Association for Respiratory Care; 2019. p. 1017–20.
10. Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, Bonn D. Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul 15;172(2):206–11.
11. Mijovska MM, Brzanov AG, Srceva MJ, Nelepa ZE, Brzanov N. Prediction value of oxygenation index as predictor for postoperative pulmonary complications in urologic surgery. *Int J Med Biomed Stud*. 2019 Mar 13;3(3).
12. Palanidurai S, Phua J, Chan YH, Mukhopadhyay A. P/F_P ratio: incorporation of PEEP into the PaO₂/FiO₂ ratio for prognostication and classification of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2021 Dec 1;11(1).
13. Covelli Henry, Nesson Vernon, Tuttle William. Oxygen derived variables in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1983;1(8).
14. Hedenstierna G, Edmark L. Effects of anesthesia on the respiratory system. Vol. 29, Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology. Bailliere Tindall Ltd; 2015. p. 273–84.
15. Guldner Andreas, Kiss Thomas, Neto Ary Serpa, Hemmes Sabine, Canet Jaume, Spieth Peter, et al. Intraoperative Protective Mechanical Ventilation for Prevention of Postoperative Pulmonary Complications. *Anesthesiology*. 2015 Sep;692–713.

16. Ladha K, Melo MFV, McLean DJ, Wanderer JP, Grabitz SD, Kurth T, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: Hospital based registry study. *BMJ* (Online). 2015 Jul 14;351.
17. Yndrome S, Etwork N. The New England Journal of Medicine, Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome a bstract Background Traditional approaches to mechanical [Internet]. Vol. 342. 2000. Available from: www.ardsnet.org
18. Hemmes SNT, Neto AS, Schultz MJ. Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: A meta-analysis. Vol. 26, *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2013. p. 126–33.
19. Futier Emmanuel, Marret Emmanuel, Jaber Samir. Perioperative Positive Pressure Ventilation, An Integrated Approach to Improve Pulmonary Care. *Anesthesiology*. 2014;121(2).
20. Coppola S, Froio S, Chiumello D. Protective lung ventilation during general anesthesia: is there any evidence? Review 2010. Available from: <http://ccforum.com/series/annualupdate2014.FurtherinformationabouttheAnnualUpdateinIntensiveCareandEmergencyMedicineisavailablefromhttp://www.springer.com/series/8901.http://ccforum.com/content/18/2/210>
21. Hess DR, Kacmarek RM. *Essentials of Mechanical Ventilation*. 2014.
22. Staehr-Rye AK, Meyhoff CS, Scheffenbichler FT, Vidal Melo MF, Gätke MR, Walsh JL, et al. High intraoperative inspiratory oxygen fraction and risk of major respiratory complications. *Br J Anaesth*. 2017 Jul 1;119(1):140–9.
23. Taylor A, DeBoard Z, Gauvin JM. Prevention of Postoperative Pulmonary Complications. Vol. 95, *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 237–54.
24. Canet J, Gallart L. Postoperative respiratory failure: Pathogenesis, prediction, and prevention. Vol. 20, *Current Opinion in Critical Care*. 2014. p. 56–62.
25. Fernandez-Bustamante A, Frendl G, Sprung J, Kor DJ, Subramaniam B, Ruiz RM, et al. Postoperative pulmonary complications, early mortality, and hospital stay following noncardiothoracic surgery: A multicenter study by the perioperative research network investigators. *JAMA Surg*. 2017 Feb 1;152(2):157–66.
26. Gupta S, Fernandes RJ, Rao JS, Dhanpal R. Perioperative risk factors for pulmonary complications after non-cardiac surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2020 Jan 1;36(1):88–93.
27. Pasulka PS, Bistran BR, Benotti PN, Blackburn GL. The Risks of Surgery in Obese Patients [Internet]. Vol. 104, *Annals of Internal Medicine*. 1986. Available from: <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/19632/>
28. Gupta H, Ramanan B, Gupta PK, Fang X, Polich A, Modrykamien A, et al. Impact of COPD on postoperative outcomes: Results from a national database. *Chest*. 2013;143(6):1599–606.
29. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative Pulmonary Risk Stratification for Noncardiothoracic Surgery: Systematic Review for the American College of Physicians [Internet]. 2006. Available from: www.annals.org
30. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative Pulmonary Risk Stratification for Noncardiothoracic Surgery: Systematic Review for the American College of Physicians [Internet]. 2006. Available from: www.annals.org

31. Sharma KC, Brandstetter RD, Brensilver JM, Jung LD. Cardiopulmonary physiology and pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. *Chest*. 1996;110(3):810–5.
32. Park SJ, Kim BG, Oh AH, Han SH, Han HS, Ryu JH. Effects of intraoperative protective lung ventilation on postoperative pulmonary complications in patients with laparoscopic surgery: prospective, randomized and controlled trial. *Surg Endosc*. 2016 Oct 1;30(10):4598–606.
33. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallè J, Castillo J, et al. Prediction of Postoperative Pulmonary Complications in a Population-based Surgical Cohort [Internet]. Vol. 113, *Anesthesiology*. 2010. Available from: <http://links.lww.com/ALN/A646>.
34. Platell C, Hall JC. Collective review Atelectasis After Abdominal Surgery. 1997.
35. Powell JF, Menon A N D J G Jones DK, Powell J, Registrar S, Menon D, Jones J. The effects of hypoxaemia and recommendations for postoperative oxygen therapy. Vol. 51, *Anaesthesia*. 1996.
36. Light RW, George RB. Incidence and significance of pleural effusion after abdominal surgery. *Chest*. 1976;69(5):621–5.
37. McAlister FA, Bertsch K, Man J, Bradley J, Jacka M. Incidence of and risk factors for pulmonary complications after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Mar 1;171(5):514–7.
38. Nafiu OO, Ramachandran SK, Ackwerh R, Tremper KK, Campbell DA, Stanley JC. Factors associated with and consequences of unplanned post-operative intubation in elderly vascular and general surgery patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Mar;28(3):220–4.
39. Singh N, Falestiny MN, Rogers P, Reed MJ, Pularski J, Norris R, et al. Pulmonary infiltrates in the surgical ICU: Prospective assessment of predictors of etiology and mortality. *Chest*. 1998;114(4):1129–36.
40. Montravers P, Benoit Veber :, Auboyer C, Dupont H, Gauzit R, Korinek AM, et al. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: Results of the Eole study. 2002.
41. Riley RD, Snell KIE, Ensor J, Burke DL, Harrell FE, Moons KGM, et al. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model: Part I – Continuous outcomes. *Stat Med*. 2019 Mar 30;38(7):1262–75.
42. Riley RD, Snell KIE, Ensor J, Burke DL, Harrell FE, Moons KGM, et al. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model: PART II - binary and time-to-event outcomes. *Stat Med*. 2019 Mar 30;38(7):1276–96.
43. Serpa Neto A, Schultz MJ, Gama De Abreu M. Intraoperative ventilation strategies to prevent postoperative pulmonary complications: Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Vol. 29, *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. Bailliere Tindall Ltd; 2015. p. 331–40.
44. Ramachandran SK, Thompson A, Pandit JJ, Devine S, Shanks AM. Retrospective observational evaluation of postoperative oxygen saturation levels and associated postoperative respiratory complications and hospital resource utilization. *PLoS One*. 2017 May 1;12(5).