

lek. Marcin Morawski

**Analiza wpływu czynników biologicznych oraz nowych technologii
na wystąpienie powikłań i wyniki leczenia w chirurgii
onkologicznej i transplantacyjnej**

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

Promotor: dr hab. n. med. i n. o zdr. Maciej Krasnodębski

Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Słowa kluczowe: chirurgia wątroby; kolagen; przeszczepienie wątroby; perfuzja mechaniczna; powikłania chirurgiczne

Keywords: liver surgery; collagen; liver transplantation; machine perfusion; surgical complications

Nazwa i numer projektu badawczego:

Badania, których wyniki prezentowane są w rozprawie doktorskiej, były realizowane w ramach dwóch grantów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki:

1. *„Badania nad ryzykiem powstania przepuklin w bliznach po cięciach poprzecznych w nadbrzuszu u chorych operowanych z powodu nowotworów złośliwych”*

SONATA 13 (2017/26/D/NZ5/00733)

2. *„Poprawa jakości wątrób pobranych do przeszczepienia od zmarłych dawców poprzez zastosowanie mechanicznej perfuzji w hipotermii”*

SONATA BIS 9 (2019/34/E/NZ5/00433)

Kierownikiem obydwu projektów był prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Michał Grąt.

Dedykacje:

Szczególne podziękowania za pomoc w powstaniu niniejszej pracy kieruję do:

Pana Profesora Michała Gręta

- za wieloletnie zaufanie i wsparcie

Pana Docenta Macieja Krasnodębskiego

- za wieloletnią cierpliwość i pomoc

Pana Profesora Marka Krawczyka

- za wieloletnie wsparcie i życzliwość

Pana Doktora Zbigniewa Lewandowskiego

- za ciągle wydłużanie listy rzeczy, których nie wiem

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

1) **Morawski M**, Krasnodębski M, Rochoń J, Kubiszewski H, Staszewski M, Kuncewicz M, Rykowski P, Bołtuć A, Lewandowski Z, Figiel W, Grąt M|

„Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective cohort study”

Langenbeck's Archives of Surgery 2025; 410(1): 130

doi: 10.1007/s00423-025-03706-8

IF: 2,1

MNiSW: 100

2) Grąt M, **Morawski M**, Zhylko A, Rykowski P, Krasnodębski M, Wyporski A, Borkowski J, Lewandowski Z, Kobryń K, Stankiewicz R, Stypułkowski J, Hołówko W, Patkowski W, Mielczarek-Putra M, Struga M, Szczepankiewicz B, Górnicka B, Krawczyk M

„Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death – a randomized controlled trial”

Annals of Surgery 2023; 278(5): 662 – 668

doi: 10.1097/SLA.0000000000006055

IF: 7,9

MNiSW: 200

3) **Morawski M**, Zhylko A, Rykowski P, Krasnodębski M, Hołówko W, Lewandowski Z, Mielczarek-Putra M, Struga M, Szczepankiewicz B, Górnicka B, Krawczyk M, Grąt M

“Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death – results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial”

International Journal of Surgery 2024; 110 (11): 7003 – 7010

doi: 10.1097/JS9.0000000000001919

IF: 12,5

MNiSW: 140

Spis treści:

Wykaz stosowanych skrótów	7
Streszczenie w języku polskim	8
Streszczenie w języku angielskim.....	9
1. Wstęp.....	10
2. Bibliografia.....	15
3. Założenia i cel pracy	18
4. Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective cohort study.....	19
5 Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death – a randomized controlled trial.	29
6. Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death – results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial	36
7. Podsumowanie i wnioski.....	44
8. Oświadczenia współautorów publikacji.....	45

Wykaz stosowanych skrótów:

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

BMI – Body Mass Index

NRS 2002 – Nutritional Risk Screening 2002

ERAS – Enhanced Recovery After Surgery

MMP – Matrix Metalloproteinases

ECD – Extended Criteria Donors

IRI – Ischaemia-Reperfusion Injury

ROS – Reactive Oxygen Species

HOPE – Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion

RIOT – Return to Intended Oncologic Treatment

Streszczenie w języku polskim

Chirurgia, jako forma leczenia przyczynowego, znajduje szczególne zastosowanie w przypadkach schyłkowej niewydolności narządowej oraz guzów litych. Współczesna chirurgia onkologiczna i transplantacyjna dynamicznie się rozwija, obejmując coraz szersze spektrum wskazań i rosnącą liczbę chorych. Zwiększenie skuteczności leczenia operacyjnego wymaga jednak równoczesnego podnoszenia poziomu bezpieczeństwa, co osiąga się poprzez identyfikację czynników ryzyka, optymalizację techniki operacyjnej czy wprowadzanie i ocenę nowych technologii. Szczególne miejsce w ocenie wyników leczenia chirurgicznego zajmuje między innymi skala Clavien-Dindo, klasyfikująca powikłania według ich ciężkości – od niewielkich odchylen od standardowej opieki pooperacyjnej po zgon chorego.

Coraz większą uwagę w kontekście rozwoju chorób i powikłań chirurgicznych zwraca się także na jakość kolagenu, który odpowiada za wytrzymałość mechaniczną tkanek. Pierwszą pracę z cyklu stanowi prospektywne badanie, w którym wykazano że zawartość kolagenu w powięzi poprzecznej brzucha może być dodatkowym czynnikiem predykcyjnym ryzyka powikłań chirurgicznych u chorych operowanych z powodu nowotworów narządów górnego piętra jamy brzusznej (lub jego podejrzenia). Choć konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia klinicznej użyteczności tego wskaźnika, wyniki sugerują potencjalne znaczenie zawartości i jakości kolagenu jako biomarkera ryzyka operacyjnego.

Redukcja dysproporcji między rosnącym zapotrzebowaniem na narządy do przeszczepienia a stale poszerzającą się listą wskazań możliwa jest dzięki wykorzystaniu wątrób od dawców o rozszerzonych kryteriach akceptacji. Narządy te cechuje jednak większą podatnością na uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne. Jedną ze strategii ograniczających to ryzyko jest zastosowanie perfuzji maszynowej w hipotermii z oksygenacją. Dotychczasowe badania z randomizacją wykazały korzyści z zastosowania perfuzji maszynowej w grupach dawców wysokiego ryzyka, choć nie potwierdzono ich w ogólnej populacji. W drugiej i trzeciej z prezentowanych prac wykazano, że choć wczesne wyniki, częstość występowania powikłań żółciowych i ogólne przeżycie biorców nie różniły się istotnie w zależności od zastosowania perfuzji mechanicznej w hipotermii, to w podgrupie biorców narządów wysokiego ryzyka odnotowano poprawę zarówno w zakresie bezpośrednich jak i odległych wyników leczenia.

Dalsze badania koncentrujące się na czynnikach ryzyka i innowacjach technologicznych są niezbędne, by sprostać rosnącej liczbie wskazań do leczenia chirurgicznego i poprawić jego wyniki wśród coraz bardziej złożonych przypadków klinicznych.

Streszczenie w języku angielskim

Surgery, as a form of causal treatment, plays a key role in cases of end-stage organ failure and solid tumors. Contemporary oncologic and transplant surgery is developing dynamically, encompassing an increasingly broad spectrum of indications and a growing number of patients. Improving the effectiveness of surgical treatment, however, requires a simultaneous enhancement of its safety, which is achieved through the identification of risk factors, optimization of surgical techniques, and the implementation and evaluation of new technologies. A particularly important tool in assessing surgical outcomes is the Clavien-Dindo classification, which categorizes complications according to their severity – ranging from minor deviations from standard postoperative care to patient death.

In the context of development of surgical diseases and complications and disease, increasing attention is being paid to the quality of collagen, which determines the mechanical strength of tissues. The first research is a prospective study in which it has been shown that the collagen content in the transverse abdominal fascia may serve as an additional predictive factor for surgical complications in patients undergoing operations for upper abdominal organ tumors or suspected malignancies. Although further research is needed to confirm the clinical utility of this marker, the results suggest a potential role for collagen content and quality as a biomarker of surgical risk.

Reducing the discrepancy between the growing demand for organs and the expanding list of indications is possible through the use of livers from extended criteria donors. However, such grafts are more susceptible to ischemia-reperfusion injury. One strategy to mitigate this risk is the use of hypothermic oxygenated machine perfusion. To date, existing randomized clinical trials have demonstrated the benefits of this technique in high-risk donor groups, although these findings have not been confirmed in the general population of liver recipients. In the second and third studies presented, it was shown that although early outcomes, the incidence of biliary complications, and overall recipient survival did not differ significantly with respect to the use of hypothermic machine perfusion, an improvement in both short-term and long-term outcomes was observed in the subgroup of recipients of high-risk grafts.

Further studies focusing on risk factors and technological innovations are essential to meet the increasing number of surgical indications and improve outcomes in increasingly complex clinical cases.

Wstęp

Leczenie chirurgiczne, często utożsamiane z postępowaniem radykalnym (łac. *radix* – korzeń), oferuje „wykorzenienie” przyczyny choroby. Przejawia się to szczególnie poprzez całkowite wycięcie chorego narządu (chirurgia transplantacyjna) lub jego fragmentu wraz z guzem (chirurgia onkologiczna). Chociaż istota oddziaływania przyczynowego jest w chirurgii bardzo bezpośrednia, to właśnie ona zapewnia najlepsze wyniki leczenia w przypadkach schyłkowej niewydolności narządów oraz guzów litych. Dowodem na niesłabnącą rolę chirurgii jest stale poszerzający się zakres wskazań do leczenia operacyjnego, szczególnie w kontekście transplantologii i chirurgii onkologicznej¹. Identyfikacji nowych grup chorych, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia chirurgicznego, powinno towarzyszyć nieustanne zwiększanie bezpieczeństwa tych inwazyjnych procedur. Jest to możliwe dzięki poznawaniu nowych czynników ryzyka oraz wdrażaniu dodatkowych interwencji zwiększających bezpieczeństwo leczenia operacyjnego.

Czynnikiem ryzyka w chirurgii określamy każdy element, przynależny danemu choremu lub wykonywanej procedurze, który zwiększa ryzyko powikłań w okresie pooperacyjnym. Ze względu na możliwość modyfikacji wyróżnia się czynniki modyfikowalne i niemodyfikowalne². Do pierwszej grupy zalicza się między innymi choroby przewlekłe, wobec których istnieje możliwość skutecznego wyrównania farmakologicznego (np. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze), stan odżywienia, wydolność fizyczną oraz nawyki, takie jak palenie tytoniu. Natomiast do czynników niemodyfikowalnych należą wiek i płeć chorego, przebyte operacje oraz uwarunkowania genetyczne. Istnieje wiele narzędzi służących do stratyfikacji ryzyka u chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego. Kategoryczna skala Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (*American Society of Anesthesiologists*) pozwala na ocenę stanu ogólnego chorego na podstawie obecności chorób przewlekłych i stopnia ich dekompensacji. Stan ogólny i stopień sprawności chorego mogą być ocenione przy użyciu skali sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) bądź ilorazowej skali sprawności Karnofsky’ego³. Chociaż te dwa narzędzia zostały zaprojektowane dla oceny chorych onkologicznych kwalifikowanych do leczenia systemowego, znalazły również zastosowanie w praktyce chirurgicznej jako element oceny ryzyka okołoperacyjnego. Masa ciała standaryzowana względem wzrostu (BMI; *Body Mass Index*), która oddaje zarówno stopień niedożywienia jak i otyłości chorego, jest szeroko stosowanym i silnym predyktorem wystąpienia powikłań w okresie pooperacyjnym. Innymi czynnikami służącymi do przybliżonej oceny stanu odżywienia są stężenie albumin lub białka całkowitego w surowicy krwi⁴. Do bardziej kompleksowej oceny niedożywienia służy skala NRS 2002 (*Nutritional Risk*

Screening 2002), będąca prostym narzędziem przesiewowym umożliwiającym identyfikację chorych, którzy mogą odnieść korzyść z przedoperacyjnego wsparcia żywieniowego (prehabilitacja żywieniowa), co przekłada się na mniejsze ryzyko powikłań⁵. Działania podejmowane w okresie przedoperacyjnym – takie jak wsparcie żywieniowe czy poprawa wydolności fizycznej – oraz optymalizacja opieki śródoperacyjnej i pooperacyjnej stanowią podstawę protokołu ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*), który w sposób systematyczny koncentruje się na poprawie wyników leczenia chirurgicznego i przyspieszeniu powrotu chorego do pełnej sprawności po operacji⁶. Poprawa wydolności fizycznej i zapewnienie optymalnego odżywienia w okresie pooperacyjnym pozostają istotnie powiązane ze zwiększeniem bezpieczeństwa procedur chirurgicznych. Zależność ta wydaje się szczególnie ważna wśród chorych poddawanych rozległym operacjom w obrębie górnego piętra jamy brzusznej, które nie tylko cechują się podwyższonym profilem ryzyka, lecz także często wymagają przeprowadzenia procedur rekonstrukcyjnych. Odtworzenie drogi odpływu wydzielin gruczołów trawiennych, ciągłości pasażu jelitowego, a niekiedy również unaczynienia narządów stanowi dodatkowe źródło powikłań, które mogą wymagać dalszych interwencji inwazyjnych oraz doprowadzić do zgonu chorego. Jest to szczególnie wyraźnie widoczne w kontekście przeszczepienia narządów unaczynionych, gdzie istota operacji polega na całkowitym odtworzeniu unaczynienia, a w przypadku wątroby – również na rekonstrukcji drogi żółciowej. Powikłania ze strony zespolenia żółciowego zostały określone przez pioniera transplantologii – Sir Roya Calne – mianem „pięty Achillesowej” przeszczepienia wątroby⁷.

Niepowodzenie leczenia chirurgicznego niesie ze sobą różne skutki dla chorego. Zostały one skategoryzowane w klasyfikacji Clavien-Dindo, która porządkuje możliwe powikłania w pięciostopniową skalę (Tabela 1). Kategoria pierwsza i druga obejmują odstępstwa od standardowej opieki pooperacyjnej, które – przy właściwym postępowaniu – najczęściej nie pociągają za sobą poważnych konsekwencji dla chorego. Zależność między niepowodzeniami a zakresem wykonywanej operacji znajduje najsilniejsze odzwierciedlenie w powikłaniach należących do kategorii trzeciej. Obejmują one konieczność zastosowania interwencji inwazyjnych – endoskopowych, radiologicznych lub operacyjnych – mających na celu leczenie powikłań takich jak krwawienie, przetoki żółciowe lub pokarmowe, wewnątrzbrzuszne zakażenia miejsca operowanego czy ewentracja. Dekompensacja jedno- lub wielonarządowa, kwalifikowana jako kategoria czwarta, która wymaga leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii, jest najczęściej skutkiem wystąpienia powikłań niższych kategorii i związana jest ze znacznym pogorszeniem rokowania i wysokim ryzykiem zgonu (kategoria piąta). Klasyfikacja Clavien-Dindo jest powszechnie stosowanym i wystandaryzowanym

narzędziem służącym do oceny bezpieczeństwa oraz wczesnych wyników leczenia chirurgicznego, umożliwiającym porównywanie częstości i ciężkości powikłań⁸⁻¹⁰.

Stopień wg Clavien-Dindo		Powikłanie opisowo
I		dowolne powikłanie niewymagające zmiany standardowego postępowania obejmującego analgezję pooperacyjną, wyrównywanie zaburzeń jonowych, stosowanie diuretyków, leków przeciwwymiotnych itp.; opracowanie rany przy łóżku chorego (ewakuacja krwaka, drenaż zakażonej rany)
II		powikłanie wymagające włączenia leczenia farmakologicznego nieujętego w standardowym protokole; przetoczenie preparatów krwiopochodnych; włączenie żywienia pozajelitowego w okresie pooperacyjnym
III	IIIa	interwencje inwazyjne <u>niewymagające</u> znieczulenia ogólnego (np. pleurocenteza, przezskórny drenaż ropnia wewnątrzbrzusznego)
	IIIb	interwencje inwazyjne <u>wymagające</u> znieczulenia ogólnego (np. gastroskopia, endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna, relaparotomia)
IV	IVa	ciężkie powikłanie powodujące niedomogę <u>jednego</u> narządu i wymagające leczenia w ramach oddziału intensywnej terapii (np. niewydolność nerek wymagająca dializoterapii)
	IVb	ciężkie powikłanie powodujące niedomogę <u>dwóch lub więcej</u> narządów i wymagające leczenia w ramach oddziału intensywnej terapii (np. niewydolność wielonarządowa w przebiegu wstrząsu septycznego)
V		śmierć chorego

Tabela 1 Klasyfikacja powikłań pooperacyjnych wg Clavien-Dindo (zmodyfikowano na podstawie: Clavien PA et al. *Ann Surg* 2009; 250(2)⁸).

Ciężkie powikłania chirurgiczne, które można definiować jako kategorię trzecią i wyższe według Clavien-Dindo, są w intuicyjny sposób związane z jakością oraz wytrzymałością mechaniczną tkanek, za którą w największym stopniu odpowiada główne białko macierzy zewnątrzkomórkowej – kolagen. Zaburzenia składu i przebudowy struktur powięziowych, szczególnie bogatych w kolagen, stanowią dobrze udokumentowany czynnik ryzyka rozwoju i nawrotu przepuklin brzusznych¹¹⁻¹⁴. Zmniejszony stosunek kolagenu typu I do typu III jest odpowiedzialny za osłabienie właściwości mechanicznych tkanek przedniej ściany brzucha, co sprzyja rozwojowi przepuklin^{11, 14, 15}. Dodatkowo, wzmożona aktywność metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP; *Matrix Metalloproteinases*), w szczególności MMP-2, prowadzi do degradacji kolagenu i w konsekwencji osłabienia powięzi, w szczególności w miejscach predysponujących do rozwoju przepuklin (*loci minoris resistentiae*)¹⁶. W badaniu przeprowadzonym przez Peetersa i wsp. wykazano, że ilościowe oznaczenie jakości kolagenu w powięzi mięśnia prostego brzucha, wyrażone jako stosunek kolagenu typu I do typu III, wykazuje silną korelację z pomiarami wykonanymi na preparatach pobranych ze skóry¹⁵. Sugeruje to, że różne tkanki ciała mogą wiarygodnie odzwierciedlać ogólną jakość kolagenu u danego chorego. Znaczenie ilościowej oceny kolagenu w kontekście rozwoju powikłań pooperacyjnych nie było dotąd przedmiotem systematycznego opracowania.

Jak zaznaczono na początku, wraz ze wzrostem bezpieczeństwa leczenia chirurgicznego identyfikuje się nowe grupy chorych z nowotworami w obrębie wątroby, którzy mogą odnieść korzyść z postępowania radykalnego. W początkowym etapie rozwoju transplantologii wątroby wskazaniem do przeszczepienia były zaawansowane guzy, co obarczone było wysokim ryzykiem nawrotu choroby¹⁷. Strategia selekcji chorych zaproponowana przez Mazzaferro i wsp. w 1995 roku, pozwoliła na wyodrębnienie grupy chorych z rakiem wątrobowokomórkowym na podłożu marskości, u których przeżywalność po przeszczepieniu wątroby nie różni się istotnie od tej obserwowanej u biorców przeszczepu z przyczyn nieonkologicznych¹⁸. Z czasem identyfikowano kolejne grupy chorych z zaawansowanymi pierwotnymi i wtórnymi nowotworami wątroby, których wyniki uzasadniały kwalifikację do przeszczepienia wątroby, w tym uznawane za przeciwwskazanie raka dróg żółciowych lub przerzuty raka jelita grubego¹⁹⁻²³. Wobec istniejącej dysproporcji między liczbą dostępnych narządów do przeszczepienia a stale poszerzającą się listą wskazań, jedną z metod zwiększenia ich ilości jest wykorzystanie przeszczepów pochodzących od dawców o rozszerzonych kryteriach akceptacji (ECD; *Extended Criteria Donors*). Wiek i BMI dawcy, stopień stłuszczenia wielkokropelkowego wątroby, długotrwały pobyt dawcy w oddziale intensywnej terapii oraz podwyższone wykładniki biochemiczne uszkodzenia hepatocytów to czynniki

identyfikujące narządy szczególnie podatne na uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne (IRI; *Ischaemia-Reperfusion Injury*)²⁴. Narządy te obciążone są zwiększonym ryzykiem powikłań pooperacyjnych, utraty graftu oraz zgonu biorcy²⁵.

Moment przywrócenia przepływu krwi przez przeszczepiany narząd, choć intuicyjnie korzystny dla jego tkanek, prowadzi do uszkodzenia komórek o zmiennym nasileniu, którego główną przyczyną są powstające w tym czasie reaktywne formy tlenu (ROS; *Reactive Oxygen Species*)²⁶. Stopniowe utlenianie metabolitów będących źródłem ROS, możliwe dzięki zastosowaniu perfuzji mechanicznej z oksygenacją w hipotermii (HOPE; *Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion*), pozwala na ograniczenie negatywnych skutków uszkodzenia zachodzącego podczas reperfuzyj. Opublikowane wyniki kilku randomizowanych badań klinicznych pokazują, że zastosowanie HOPE przyczynia się do poprawy wyników przeszczepienia wątroby u biorców narządów podwyższonego ryzyka. Pierwsze randomizowane badanie opublikowane przez Czigány'ego i wsp., przeprowadzone w grupie chorych, którzy otrzymali narządy od dawców ECD wykazało, że zastosowanie HOPE wiąże się z istotnym zmniejszeniem aktywności aminotransferaz w okresie pooperacyjnym, co stanowiło marker zastępczy nasilenia uszkodzenia niedokrwienno reperfuzyjnego²⁴. Kolejne prace, również przeprowadzone w grupie ECD, przyjmujące istotne klinicznie punkty końcowe – takie jak wczesna niedomoga przeszczepu (*Early Allograft Dysfunction*) oraz zwężenie dróg żółciowych powyżej miejsca zespolenia (*Nonanastomotic Biliary Stricture*) – wykazały w obu przypadkach istotną korzyść wynikającą z zastosowania hipotermicznej perfuzji maszynowej²⁷,²⁸. Kolejne dowody na to, że korzyści wynikające ze stosowania HOPE mogą ograniczać się do dawców o rozszerzonych kryteriach akceptacji, zostały przedstawione przez Schlegel i wsp.²⁹. W przeciwieństwie do wcześniejszych badań, zostało ono zaprojektowane w celu wykrycia potencjalnych korzyści wynikających z zastosowania HOPE w ogólnej populacji biorców wątroby. W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego badania – powikłań klasyfikowanych jako Clavien Dindo $\geq$ III – nie wykazano przewagi HOPE nad statyczną metodą przechowywania narządu (*Static Cold Storage*).

Badania ukierunkowane na poprawę wyników leczenia operacyjnego – poprzez identyfikację nowych czynników ryzyka oraz wdrażanie nowych technologii zwiększających bezpieczeństwo interwencji – wydają się szczególnie istotne w obliczu niesłabnącej roli chirurgii jako metody przyczynowego leczenia coraz liczniejszej grupy chorych. Powikłania pooperacyjne – od niewielkich odstępstw od standardowej opieki, a skończywszy na ciężkich komplikacjach wymagających dodatkowych interwencji – mogą przyczyniać się do znacznego wydłużenia hospitalizacji i powrotu do dalszego leczenia, co przekłada się na dalsze miary

skuteczności leczenia operacyjnego, szczególnie w kontekście pacjentów onkologicznych (RIOT; *Return to Intended Oncologic Treatment*)³⁰.

Bibliografia

1. Morawski M, Grąt M. Nadzór onkologiczny u chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby w kontekście raka dróg żółciowych. *Hepatologia* 2020; 20: 78 – 82.
2. van Kooten RT, Bahadoer RR, Peeters K, et al. Preoperative risk factors for major postoperative complications after complex gastrointestinal cancer surgery: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47(12): 3049 – 3058.
3. Nishijima M, Baba H, Murotani K, et al. Early ambulation after general and digestive surgery: a retrospective single-center study. *Langenbecks Arch Surg* 2020; 405(5): 613 – 622.
4. Benotti PN, Wood GC, Cook MD, et al. Hypoalbuminemia and increased surgical risk: some new thoughts. *Surg Obes Relat Dis* 2023; 19(12): 1468 – 1469.
5. Wobith M, Lurz M, Weimann A. Malnutrition screening with Nutritional Risk Screening 2002 prior to assessment as part of GLIM criteria in patients undergoing major abdominal surgery for gastrointestinal cancer. *Ann Nutr Metab* 2024; 80(5): 268 – 275.
6. Kuemmerli C, Tschuor C, Kasai M, et al. Impact of enhanced recovery protocols after pancreatoduodenectomy: meta-analysis. *Br J Surg* 2022; 109(3): 256 – 266.
7. Hakeem AR, Gee H, Attia M, et al. Gastric sleeve as an extra-anatomical roux for biliary reconstruction in a pediatric third liver transplant. *Pediatr Transplant* 2024; 28(3): e14769.
8. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250(2): 187 – 196.
9. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2): 205 – 213.
10. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, et al. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg* 2013; 258(1): 1 – 7.

11. Henriksen NA. Systemic and local collagen turnover in hernia patients. *Dan Med J* 2016; 63(7): B5265.
12. Henriksen NA, Mortensen JH, Lorentzen L, et al. Abdominal wall hernias - a local manifestation of systemically impaired quality of the extracellular matrix. *Surgery* 2016; 160(1): 220 – 227.
13. Henriksen NA, Mortensen JH, Sorensen LT, et al. The collagen turnover profile is altered in patients with inguinal and incisional hernia. *Surgery* 2015; 157(2): 312 – 321.
14. Mosanya AO, Olasehinde O, Odujoko OO, et al. Comparative study of collagen and elastin content of abdominal wall fascia in inguinal hernia and non-hernia patients in an African population. *Hernia* 2020; 24(6): 1337 – 1344.
15. Peeters E, De Hertogh G, Junge K, et al. Skin as marker for collagen type I/III ratio in abdominal wall fascia. *Hernia* 2014; 18(4): 519 – 525.
16. Pilkington JJ, Davies TW, Schaff O, et al. Systemic biomarkers currently implicated in the formation of abdominal wall hernia: a systematic review of the literature. *Am J Surg* 2021; 222(1): 56 – 66.
17. Starzl TE, Todo S, Tzakis A, et al. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann Surg* 1989; 210(3): 374 – 385.
18. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 693 – 699.
19. Bonney GK, Chew CA, Lodge P, et al. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6(11): 933 – 946.
20. Adam R, Piedvache C, Chiche L, et al. Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial. *Lancet* 2024; 404(10458): 1107 – 1118.
21. Grąt M, Wronka KM, Stypułkowski J, et al. The Warsaw Proposal for the use of extended selection criteria in liver transplantation for hepatocellular cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(2): 526 – 534.

22. Krasnodebski M, Grąt M, Wierzbowski M, et al. Analysis of patients with incidental perihilar cholangiocarcinoma: an old and a persistent burden for liver transplantation. *Transplant Proc* 2020; 52(8): 2507 – 2511.
23. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10(1): 35 – 43.
24. Czigany Z, Pratschke J, Fronek J, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces early allograft injury and improves post-transplant outcomes in extended criteria donation liver transplantation from Donation after Brain Death: results from a multicenter randomized controlled trial (HOPE ECD-DBD). *Ann Surg* 2021; 274(5): 705 – 712.
25. Mullhaupt B, Dimitroulis D, Gerlach JT, et al. Hot topics in liver transplantation: organ allocation--extended criteria donor--living donor liver transplantation. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 1): S58 – 67.
26. Panconesi R, Widmer J, Carvalho MF, et al. Mitochondria and ischemia reperfusion injury. *Curr Opin Organ Transplant* 2022; 27(5): 434 – 445.
27. van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, et al. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation - A Randomized Trial. *N Engl J Med* 2021; 384(15): 1391 – 1401.
28. Ravaioli M, Germinario G, Dajti G, et al. Hypothermic oxygenated perfusion in extended criteria donor liver transplantation - A randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2022; 22(10): 2401 – 2408.
29. Schlegel A, Mueller M, Muller X, et al. A multicenter randomized-controlled trial of hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for human liver grafts before transplantation. *J Hepatol* 2023; 78(4): 783 – 793.
30. Aloia TA, Zimmitti G, Conrad C, et al. Return to intended oncologic treatment (RIOT): a novel metric for evaluating the quality of oncosurgical therapy for malignancy. *J Surg Oncol* 2014; 110(2): 107 – 114.

Założenia i cel pracy

Współczesna chirurgia wątroby staje przed wyzwaniami związanymi z identyfikacją nowych czynników wpływających na wyniki leczenia oraz stosowaniem nowych rozwiązań zwiększających bezpieczeństwo interwencji chirurgicznej.

Celem cyklu trzech prezentowanych prac była:

1. Analiza zawartości kolagenu w powięzi poprzecznej brzucha jako potencjalnego biomarkera ryzyka powikłań chirurgicznych.
2. Ocena skuteczności perfuzji maszynowej w hipotermii z oksygenacją w poprawie bezpośrednich i odległych wyników przeszczepienia wątroby od dawców po śmierci mózgowej (analiza pierwszorzędnego i drugorzędowych punktów końcowych oraz analiza *post hoc* randomizowanego badania klinicznego).

Praca ta ma na celu integrację wiedzy z zakresu biologii tkankowej oraz stosowania nowych technologii w celu poprawy wyników leczenia w chirurgii wątroby.



Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective study

Marcin Morawski¹ · Maciej Krasnodębski¹ · Jakub Rochoń¹ · Hubert Kubiszewski¹ · Mikołaj Staszewski¹ · Mikołaj Kuncewicz¹ · Piotr Krawczyk¹ · Paweł Rykowski¹ · Adam Bołtuć¹ · Zbigniew Lewandowski² · Wojciech Figiel¹ · Marek Krawczyk¹ · Michał Grąt¹

Received: 23 February 2025 / Accepted: 9 April 2025
© The Author(s) 2025

Abstract

Background Collagen is the major protein of the extracellular matrix that provides mechanical strength to the tissues. The relationship between the development of complications and the quality and quantity of collagen fibres has not been investigated in the literature, yet.

Methods This was a prospective study of 392 patients who underwent subcostal laparotomy for confirmed or suspected gastrointestinal malignancy. Prior to abdominal closure a sample of transversalis fascia was collected. The area covered by collagen (ACC) was measured as the mean area covered by Picosirius stained fibres in three areas of the fascia. The primary endpoint of the study was the occurrence of complications, graded according to the Clavien-Dindo over a 90-day follow-up period.

Results 392 patients were included in the study. A transversalis fascia sample was obtained in 354 patients (90.3%) and image assessment yielded a group of 259 specimens that were included in the analysis (66.1%). Predicting the development of complications of at least CD III based on ACC was associated with an AUC of 0.606 ($p = 0.027$) and an optimal threshold of 0.771. There were significantly fewer complications of at least CD III in the group of patients with $ACC \geq 0.771$ (6/125) than in the group below the threshold (25/134) ($p < 0.01$).

Conclusions Collagen content may serve as an adjunct predictor of surgical risk, although its clinical utility requires further validation. There is a need for further studies on the causal nature of this relationship and modifiable risk factors related to body collagen quality.

Keywords Surgical complications · Collagen · General surgery

Introduction

Collagen is the main protein of the extracellular matrix (ECM) that provides mechanical strength to the tissues and accounts for as much as 30% of total body protein [1]. It is particularly abundant in the fascial layers of the abdomen, forming a dense array of fibrils that support the viscera. It has been shown that the quantity, quality, and composition

of the fascial collagen may play an important role in the development of abdominal wall hernias [2–5]. In addition, analysis of samples from tissues rich in the protein such as fascia or skin can reflect the quality and structure of collagen throughout the body [2, 5].

Data on postoperative mortality and morbidity are important measures of the quality of patient care in surgery [6]. Methods to identify individuals at risk can contribute to improvements in patient safety and changes in the standard practice. The Clavien-Dindo (CD) classification of surgical complications is a validated outcome measure that allows for assessment of the severity of postoperative failure [7, 8]. Complications classified as CD III or higher (e.g. anastomotic failure, bleeding, biliary leakage requiring endoscopy or revision surgery) are of particular importance given their intuitive association with tissue quality and strength. The

✉ Marcin Morawski
marcin.morawski@wum.edu.pl

¹ Department of General, Transplant, and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Banacha 1 A, 02 - 097 Warsaw, Poland

² Department of Epidemiology and Biostatistics, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

relationship between the development of complications and the quality and quantity of collagen fibres is not well established in the literature. The aim of this study was to investigate the relationship between major complications after surgery and overall collagen quality.

Materials and methods

This was a prospective study involving 392 patients who underwent subcostal laparotomy for confirmed or suspected gastrointestinal malignancy at the Department of General, Transplant, and Liver Surgery at the Medical University of Warsaw between September 2018 and March 2023 (clinicaltrials.gov: NCT03561727). The trial was primarily designed to compare two abdominal closure techniques (layered and mass closure) in terms of burst abdomen or incisional hernia as a primary combined endpoint. Details of sample size calculation are described elsewhere [9]. The primary endpoint of this study was the occurrence of complications graded according to the Clavien-Dindo classification over a 90-day follow-up period [10].

Prior to abdominal closure, a sample of 5×5 mm was taken from the transversalis fascia and fixed in 4% buffered formalin. Tissue fragments were then rinsed in water and processed automatically through 70%, 96% and absolute alcohol solutions, alcohol and xylene solutions, and xylene series. Dehydrated tissues were embedded in paraffin at 60°C, formed into tissue blocks and cut into 3–4 μm thick pieces using a microtome. After transfer to the slides, the specimens were stained with haematoxylin and eosin (H&E) and with Picosirius Red (PSR) stain (ab150681, abcam, Cambridge, UK) according to the manufacturer's instructions. Digital images of H&E and PSR-stained specimens were obtained using NanoZoomer C9600 - 12 device (Hamamatsu Photonics K. K., Hamamatsu, Japan). Both H&E and

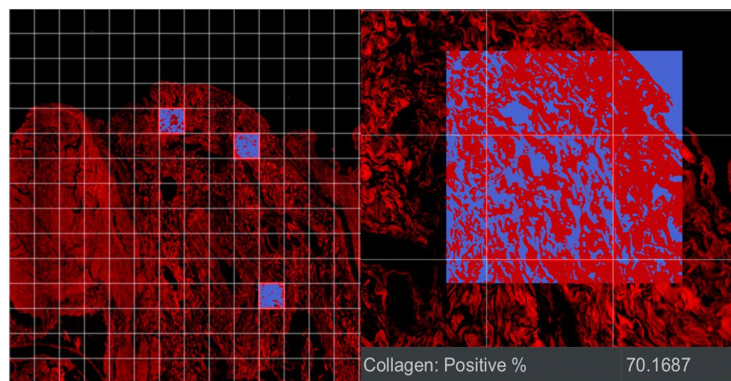
PSR specimens were first assessed in brightfield microscopy for adequacy of procurement and to identify areas of fascial collagen. Subsequently, ndpi images of PSR-stained tissues were obtained under fluorescence microscopy using the Texas Red filter. The images were analyzed using QuPath software (version 0.5.1) [11] to determine the area covered by collagen fibres and their morphology.

The collagen fiber morphology and organization were classified according to the modified Movin and Bonar score proposed by Peeters et al. [2]. Grade 0 is defined as separated fibres lacking orientation and the formation of bundles. Grade 1 is characterized by a dense lattice of thick fibres, which occasionally form bundles. In grade 2, the collagen fibres are well-aligned and densely packed, although irregular waving may be observed. Grade 3 was defined as a dense array of tightly packed and homogenous collagen fibres.

To estimate the area covered by collagen (ACC), a threshold was defined based on the colour histogram analysis (full resolution of 0.23 $\mu\text{m}/\text{px}$, red channel, threshold of 30.0, sigma = 1). After applying a 250×250 μm grid overlay to the images, three areas of transversalis fascia were identified (62,500 μm^2 each) and the mean proportion of collagen was calculated for each image (Fig. 1). Sample assessment was blinded to patient outcomes.

Receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed to assess the predictive value of ACC with respect to the complications of at least CD III. Optimal cut-offs were selected based on the highest Youden index. Areas under the curve (AUC) was presented with 95% confidence intervals (95% CI). Logistic regression was used to estimate odds ratios (OR) with 95% CI. Potential confounding was examined in a series of two-factor analyses, including fascial collagen content and each of the associated covariates. Multivariate analyses were performed by stepwise regression using the MASS package in R (*stepAIC()* function). The Akaike Information Criterion (AIC) was used to

Fig. 1 Calculation of Area Covered by Collagen on Picosirius Red-stained fascia specimens



guide model selection. The final multivariable model was constructed by backward selection of the initial set of concomitant factors significant in bivariable analyses and other factors selected on the basis of between-group differences and clinical relevance. Potential confounding of the remaining known predictors of postoperative complications was assessed in a second step, based on forward selection of variables. The Fisher test, Mann–Whitney U test and Kruskal–Wallis test were used for subgroup comparisons. The level of significance was set at 0.05. Statistical analyses were performed using RStudio version 2024.4.1.748 software (RStudio, Boston, MA, USA).

Results

A total of 392 patients were included in the study. A transverse fascial sample was obtained in 354 patients (90.3%) and image assessment yielded a group of 259 specimens that were included in the analysis (66.1%) (Supplementary Digital Content 1). Baseline characteristics of the study group are summarized in the Table 1. Patients excluded from the analysis did not differ from the study group in terms of baseline characteristics. Reasons for specimen loss included insufficient fascial area for quantitative analysis or damage to the sample during processing. An example of a specimen excluded from the analysis is shown in the Fig. 2. Thirty-one patients developed one or more complications graded by Clavien–Dindo classification of at least CD III (12.0%).

In the general population, predicting the development of complications of at least CD III based on ACC was associated with an AUC of 0.606 (95% CI: 0.516–0.696; $p = 0.027$), 80.6% sensitivity, 52.2% specificity, 18.7% positive predictive value, and 95.2% negative predictive value, and an optimal threshold of 0.771 (Fig. 3A). There were significantly fewer complications of at least CD3 in the group of patients with $ACC \geq 0.771$ (6/125) than in the group below the threshold (25/134) ($p < 0.01$). Mean ACC differed significantly between the Collagen Score groups—Score 0: 0.56 ± 0.11 , Score 1: 0.72 ± 0.9 , Score 2: 0.88 ± 0.06 , Score 3: 0.96 ± 0.03 ($p < 0.01$) (Fig. 4). Baseline characteristic of patients with $ACC \geq 0.771$ and $ACC < 0.771$ are presented in Table 1. The two groups differed significantly with respect to serum albumin, C-reactive protein (CRP), coronary artery disease, and haemoglobin concentrations as well as Comprehensive Complication Index (CCI) [10]. One hundred and eighty-three patients underwent liver resection (70.7%). Prediction of complications of at least CD3 based on ACC was associated with an AUC of 0.528 (95% CI: 0.410–0.646; $p = 0.355$), 75.0% sensitivity, 52.1% specificity, 13.0% positive predictive value, and 95.6% negative predictive value,

and an optimal threshold of 0.770 (Fig. 3B). Similarly to the general study population, there were significantly less complications of at least CD3 in the group of patients with $ACC \geq 0.770$ (4/87) than in the group below the threshold (12/80) ($p = 0.038$). We then evaluated the predictive value of ACC in relation to development of biliary fistula in the liver resection subgroup. It was associated with AUC of 0.521 (95% CI: 0.284–0.758; $p = 0.420$), 50.0% sensitivity, 67.4% specificity, 6.6% positive predictive value, and 96.7% negative predictive value, and an optimal threshold of 0.682. There was no significant difference in occurrence of biliary complications between high (4/118) and low ACC (4/57) groups ($p = 0.307$).

The crude OR for $ACC \geq 0.771$ for complication of at least CD III was 0.22 (95% CI: 0.09–0.56; $p = 0.001$). The effect of high collagen content on the primary endpoint was tested against the potential effects of covariates in bivariate analyses, all of which confirmed that $ACC \geq 0.771$ was a significant protective factor (Table 2). Preoperative serum albumin ($p = 0.040$) and C-reactive protein ($p = 0.002$) concentrations were significantly associated with the occurrence of at least CD III complications, independent of the fascial collagen content. Patient's age, sex, body mass index, preoperative chemotherapy, diabetes, hypertension, smoking history, malignancy, serum albumin and C-reactive protein concentrations were initially included in the multivariate analysis. The final model, consisting of independent predictors, showed that high collagen content was a significant protective factor with respect to postoperative complications of CD III or higher (OR 0.15 [95% CI: 0.05–0.46]; $p < 0.001$), adding preoperative C-reactive protein concentration ($p = 0.003$), platelets ($p = 0.07$), and patient's age ($p = 0.11$) to the model. The remaining variables were tested for extension of the final model using forward selection and none entered the model. ACC, analyzed as a continuous variable, was a significant non-linear predictor of complications $\geq$ CD III (OR 0.18 [95% CI 0.03–0.87]; $p = 0.039$) (Fig. 5). In addition, ACC did not correlate with patient age. ($R = -0.049$; $p = 0.43$) (Fig. 6).

In *post-hoc* analysis, ACC was also a significant predictor of surgical complications of any grade in the general study population, comprising surgical site infections (SSI), blood transfusions, need for endoscopic or surgical revision due to bleeding, intestinal or biliary fistulas, or intraabdominal collections. Prediction was associated with an AUC of 0.630 (95% CI: 0.546–0.715; $p < 0.01$), 79.5% sensitivity, 54.0% specificity, 26.1% positive predictive value, and 92.8% negative predictive value, and an optimal threshold of 0.771 (Fig. 7). There were significantly fewer surgical complications of any grade in the group of patients with $ACC \geq 0.771$ (9/116) than in the group below the threshold (35/99) ($p < 0.01$).

Table 1 Baseline characteristics of the general study group and patients excluded from analyses and comparison of two groups of patients with area covered by collagen of greater than or equal to 0.771 and less than 0.771

Variables	Study population (n = 259)	Excluded popula- tion (n = 133)	p	ACC ≥ 0.771 (n = 125)	ACC < 0.771 (n = 134)	p
Sex			0.89			0.49
male	129 (49.8%)	68 (51.1%)		59 (47.2%)	70 (52.2%)	
female	130 (50.2%)	65 (48.9%)		66 (52.8%)	64 (47.8%)	
Age (years)	60 (49–66)	62 (53–66)	0.21	59 (47–65)	61 (50–67)	0.13
Body mass index (kg/m ²)	26.3 (23.4–29.4)	25.6 (23.0–26.6)	0.63	26.0 (23.8–29.4)	26.6 (23.1–29.5)	0.95
Primary diagnosis			0.79			0.14
Malignant disease						
Colorectal liver metastases	91 (35.1%)	44 (33.1%)	0.74	44 (35.2%)	47 (35.1%)	> 0.99
Cholangiocarcinoma	43 (16.6%)	17 (12.8%)	0.38	20 (16.0%)	23 (17.2%)	0.87
Hepatocellular carcinoma	25 (9.7%)	10 (7.5%)	0.58	9 (7.2%)	16 (11.9%)	0.21
Gallbladder carcinoma	20 (7.7%)	14 (10.5%)	0.35	14 (11.2%)	6 (4.5%)	0.06
Pancreatic carcinoma	6 (2.3%)	4 (3%)	0.74	2 (1.6%)	4 (3.0%)	0.69
Neuroendocrine tumors	4 (1.5%)	5 (3.5%)	0.17	1 (0.8%)	3 (2.2%)	0.62
Other malignant	32 (12.4%)	19 (14.3%)	0.64	19 (15.2%)	13 (9.7%)	0.19
Benign disease						
Echinococcosis	5 (1.9%)	1 (0.8%)	0.67	4 (3.2%)	1 (0.7%)	0.20
Focal nodular hyperplasia	3 (1.2%)	2 (1.5%)	> 0.99	2 (1.6%)	1 (0.7%)	0.61
Other non-malignant	30 (11.6%)	17 (12.8%)	0.74	10 (8.0%)	20 (14.9%)	0.12
Comorbidities						
Diabetes	36 (13.9%)	23 (17.3%)	0.37	18 (14.4%)	18 (13.4%)	0.86
Hypertension	83 (32.0%)	54 (40.6%)	0.11	35 (28%)	48 (35.8%)	0.14
COPD	2 (0.8%)	4 (3.0%)	0.19	1 (0.8%)	1 (0.7%)	> 0.99
Thyroid disease	25 (9.7%)	10 (7.5%)	0.58	11 (8.8%)	14 (10.4%)	0.67
Coronary artery disease	17 (6.6%)	5 (3.8%)	0.35	4 (3.2%)	13 (9.7%)	0.042
Preoperative laboratory tests						
white blood cells (10 ³ /mm ³)	6.4 (5.4–8.2)	6.9 (5.5–8.1)	0.16	6.5 (5.4–8.1)	6.3 (5.2–8.2)	0.40
haemoglobin (g/dL)	13.3 (12.2–14.3)	13.5 (12.4–14.2)	0.54	13.5 (12.5–14.5)	13.1 (12.0–14.0)	0.022
platelets (10 ³ /mm ³)	230 (189–272)	239 (179–287)	0.78	238 (200–278)	224 (180–270)	0.09
creatinine (mg/dL)	0.8 (0.7–1.0)	0.8 (0.7–0.9)	0.49	0.8 (0.7–0.9)	0.8 (0.7–1.0)	0.05
bilirubin (mg/dL)	0.5 (0.4–0.8)	0.5 (0.4–0.7)	0.59	0.5 (0.3–0.7)	0.6 (0.4–0.9)	0.26
albumin (g/dL)	4.3 (4.0–4.6)	4.3 (4.0–4.6)	0.89	4.4 (4.0–4.7)	4.2 (3.9–4.5)	< 0.001
INR	1.0 (1.0–1.1)	1.0 (1.0–1.1)	0.23	1.0 (1.0–1.1)	1.0 (1.0–1.1)	0.77
CRP (mg/L)	3.1 (1.3–7.6)	3.7 (1.2–8.6)	0.86	2.6 (1.1–6.0)	3.5 (1.4–10.1)	0.049
CCI	0.0 (0.0–8.7)	0.0 (0.0–8.7)	> 0.99	0.0 (0.0–8.7)	0.0 (0.0–8.7)	0.011
Area covered by collagen	0.8 (0.6–0.9)	-		0.9 (0.8–0.9)	0.6 (0.6–0.7)	< 0.001

Discussion

Collagen structure and density are responsible for the strength and resilience of ECM. It seems intuitive that the mechanical properties of tissues throughout the viscera may be related to the development of some surgical complications. This notion is supported by the existing studies of hernia development in the context of collagen quality [3, 12–14]. There is a paucity of data on the importance of collagen with regard to the outcomes of the surgical treatment. In our study, we demonstrated the predictive value of the

collagen content in the transversalis fascia in relation to surgical complications. It appears that low collagen density and structural disorganisation may play a role in the development of surgical complications. This has been shown by a higher risk of occurrence of complications of at least CD III, incorporating adverse events most likely related to mechanical tissue strength, in patients with lower collagen content. This effect persisted after controlling for study group heterogeneity in the subgroup analysis of patients who underwent liver resection—this group that was the most numerous in the cohort. The clinical significance of the ACC beyond 0.771

Fig. 2 An example of a specimen excluded from analysis due to insufficient fascial area. The sample contains predominantly skeletal muscle and adipose tissue with little fascial area

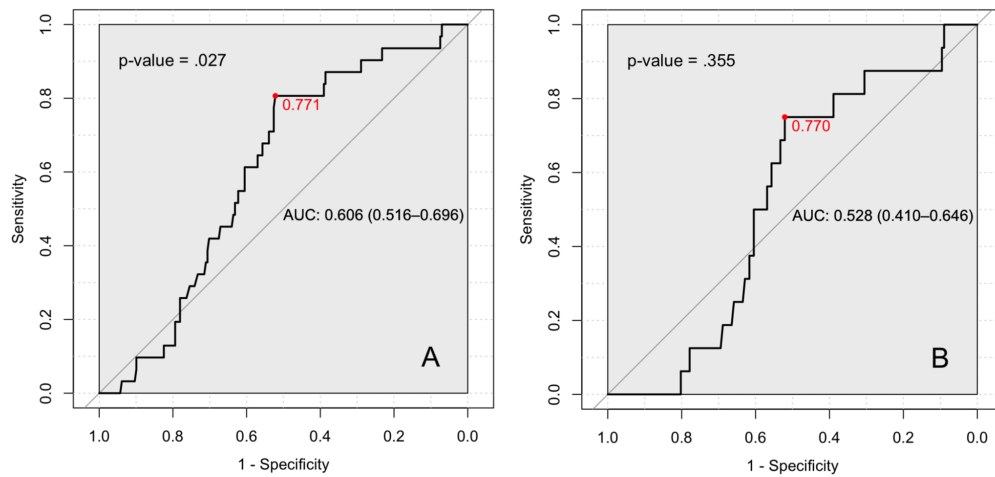
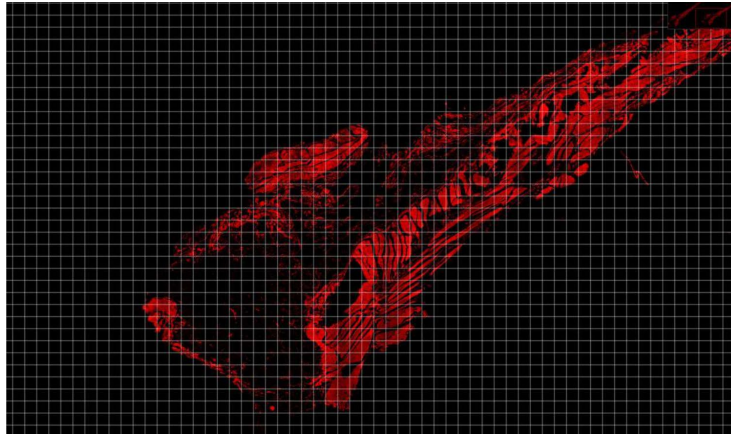


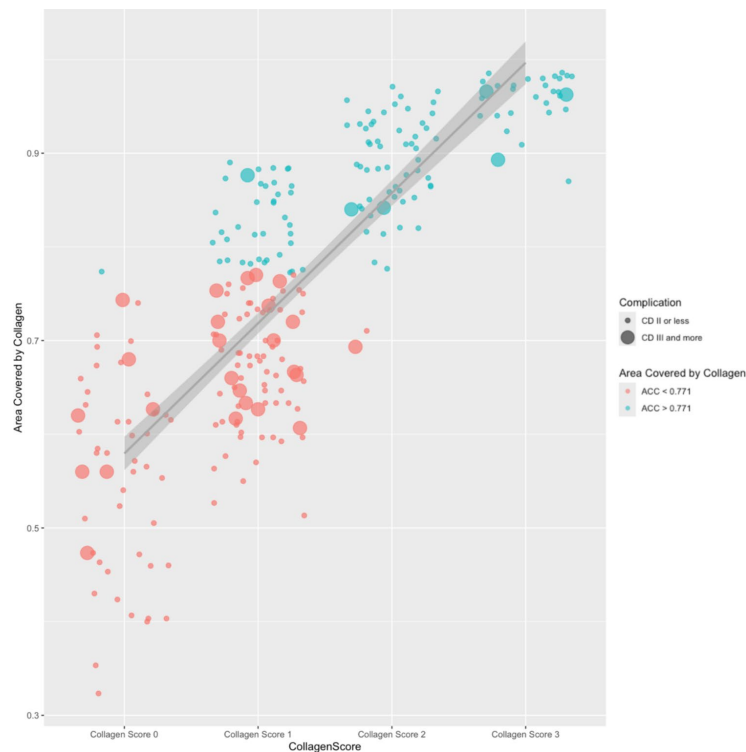
Fig. 3 Receiver operating characteristic curves for prediction of complications of more than Clavien-Dindo III in **A** the general study cohort and in **B** the subgroup of patients undergoing liver resection

in the general group and in the liver resection group seems limited as the AUC is 0.606 and 0.528, respectively. This cut-off point may be overfitting to this particular dataset, but it provides a reasonable cut-off point for the analyses performed and for further external validation. *Post-hoc* analysis showed that purely surgical complications were significantly more common in the patients with lower collagen content. However, this effect was not observed with regard to biliary fistulas in the patients who underwent liver resection. This may be due to both the aggressive chemical nature of the bile and the small number of events observed in the study.

In addition, the results suggest that fascial collagen content may be a valuable marker of collagen quantity and quality throughout the body [15]. Nutritional status, expressed as serum albumin concentration, was also a significant predictor of postoperative complications irrespective of the collagen content that is consistent with the existing knowledge [16, 17].

As has been shown by Chen et al., the collagen score assessed in the submucosal region of the gastric wall was a significant predictor of the anastomotic leakage in patients undergoing surgery for oesophageal cancer [18]. There is

Fig. 4 The scatter plot displaying the distribution of area covered by collagen against the collagen scores; each point representing an individual observation, with its size indicating the complication severity defined as CD III or more (bigger dot) and CD II or less (smaller dot). Points are further colored by thresholds of area covered by collagen: red for ACC < 0.771 and blue for ACC > 0.771



also data to support the idea that anastomosis reinforcement with collagen patches may prevent leakage and failure [19, 20]. The effectiveness of vessel sealing with electrical devices also appeared to depend on the collagen and elastin content of the wall of the vessels [21–23]. All these results establish a link between the collagen quality and the development of surgical complications such as bleeding, anastomotic failure or fistulas.

In our group, collagen quantity did not correlate with patient age, suggesting that factors other than ageing may be involved in the variability of collagen quality between patients. It has been suggested that impaired collagen turnover may be responsible for hernia development [12, 24]. This may be due to genetic polymorphism of proteins involved in collagen remodelling such as metalloproteinases involved in collagen degradation [15, 25, 26]. As has been shown by Henriksen, impaired local and systemic collagen turnover may be responsible for hernia formation [27]. Numerous mechanisms may be responsible for the systemic degradation of collagen, weakening its structure and leading to reduced mechanical properties. Increased systemic activity of matrix metalloproteinase 2 (MMP- 2) has been shown in

younger patients with inguinal hernias [28–30]. The activity of MMPs and tissue inhibitor of MMPs (TIMP- 1) can be measured in patient serum, that provides a less invasive marker of collagen quality and turnover and may be helpful in identifying patients at risk in relation to surgical morbidity and mortality. In addition, neo-epitopes for collagen formation (e.g. N-terminal pro-peptide of collagen I [P1 NP] or C-terminal pro-peptide of collagen III [Pro-C3]) and degradation (e.g. MMP- 2, MMP- 9, and MMP- 13 generated fragments of collagen I [C1M]) can be measured in patient serum and may be used as markers of impaired collagen turnover [31]. Identification of individuals at risk may also be based on a less invasive approach of collagen quantification based on skin biopsies, that have been shown to represent overall body collagen [2]. The influence of the collagen mechanical properties has also been widely studied in orthopaedic research. Collagen quality can be affected by systemic diseases (e.g. diabetes mellitus), smoking, and physical inactivity [32–34]. Nutritional interventions such as hydrolyzed collagen or vitamin C supplementation and exercise have been shown to be effective in increasing collagen synthesis [35–38]. This is in line with what is known

Table 2 Effect of high collagen content on the primary endpoint (postoperative complications classified as Clavien-Dindo III or more) adjusted for covariates of interest in a series of bivariate and multivariate analyses

ACC ≥ 0.771 versus ACC < 0.771		Bivariate analysis			Multivariate analysis	
OR (95% CI)	p	Covariate	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
0.23 (0.09–0.59)	0.002	Age	1.31 (0.93 – 1.85)	0.13	1.39 (0.93 – 2.06)	0.11
0.22 (0.09–0.56)	0.001	Male sex	1.18 (0.55 – 2.57)	0.66		
0.22 (0.09–0.56)	0.001	BMI	1.07 (0.73 – 1.56)	0.74		
0.21 (0.08–0.53)	0.001	NRS ≥ 3 points	0.61 (0.13–2.82)	0.53		
0.21 (0.08–0.54)	0.001	Malignancy	1.90 (0.54 – 6.73)	0.32		
0.21 (0.08–0.54)	0.001	Liver cirrhosis	1.58 (0.29–8.43)	0.59		
0.21 (0.08–0.52)	< 0.001	Preoperative chemotherapy	0.77 (0.34–1.75)	0.54		
0.21 (0.08–0.53)	0.001	Smoking	0.78 (0.35–1.76)	0.55		
0.22 (0.09–0.55)	0.001	Diabetes	1.67 (0.61–4.56)	0.31		
0.21 (0.08–0.55)	0.001	Hypertension	1.36 (0.62–2.99)	0.44		
0.25 (0.08–0.52)	< 0.001	COPD	- ^a	0.99		
0.21 (0.08–0.53)	< 0.001	Thyroid disease	1.81 (0.61–5.46)	0.28		
0.20 (0.08–0.51)	< 0.001	Coronary artery disease	0.65 (0.14–3.08)	0.59		
0.21 (0.08–0.54)	0.001	White Blood Cell count	1.21 (0.83 – 1.75)	0.32		
0.22 (0.09–0.56)	0.002	Haemoglobin	0.99 (0.68 – 1.46)	0.98		
0.23 (0.09–0.58)	0.002	Platelets	0.81 (0.53 – 1.24)	0.34	0.65 (0.41 – 1.04)	0.07
0.25 (0.10–0.63)	0.004	Albumin	0.70 (0.50 – 0.98)	0.040		
0.22 (0.09–0.56)	0.001	Bilirubin	1.28 (0.97 – 1.70)	0.09		
0.23 (0.09–0.59)	0.002	Creatinine	1.34 (0.97 – 1.85)	0.08		
0.15 (0.05–0.44)	< 0.001	C-reactive protein	1.62 (1.20 – 2.19)	0.002	1.60 (1.17 – 2.19)	0.003

a – the estimate of coefficients were not presented due to the overestimation resulting from the small number of events

To identify the most parsimonious model for predicting incisional hernia or burst abdomen, we employed stepwise regression using the Akaike Information Criterion (AIC) as the selection criterion. Backward elimination was used for elimination of the following arbitrary set of variables: age, sex, body mass index, preoperative chemotherapy, diabetes, hypertension, smoking history, malignancy, serum albumin and C-reactive protein concentrations. All the remaining factors listed in Table 2 were tested for inclusion in the model using forward selection and none entered the model

BMI Body Mass Index, *NRS* Nutritional Risk Score, *COPD* Chronic obstructive pulmonary disease

OR Odds ratio, *95% CI* 95% confidence interval. Odds ratios were calculated per 10 years increase for patient age; and 1 standard deviation increase for BMI (4.02 kg/m²); white blood cell count (2.27 × 10³ cells/mm³); hemoglobin (1.71 g/dL); platelets (87.51 × 10³ cells/mm³); albumins (0.61 g/dL); bilirubin (1.70 mg/dL); creatinine (0.26 mg/dL); C-reactive protein (27.22 mg/L)

Analyses included patients with complete data

about the effects of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol and prehabilitation [39].

It can also be hypothesised that gut microflora may influence the collagen quality and further increase the risk of developing surgical complications. Some strains of bacteria are able to produce collagenases, which can affect the risk of anastomotic leakage [40, 41]. Gut dysbiosis may be addressed by preoperative probiotics administration, especially in patients at risk [42]. Preoperative probiotics were shown to be effective in prevention of surgical site infection and anastomotic leaks [42–44]. Changes in the gut microbiome may also alter bone metabolism, as recently demonstrated in patients undergoing sleeve gastrectomy [45]. Patients undergoing bariatric surgery were characterized by increased P1 NP and Pro-C3 concentrations,

that was associated with a greater change in gut microbial composition.

To address the limitations of this study, although the determination of random areas for collagen measurement can be considered subjective, the assessment was blinded to the occurrence of complications. Sirius staining may over-stain non-collagenous tissue, resulting in a higher estimate of collagen content. We attempted to avoid this systematic bias by first examining the tissue under bright field microscopy to confirm that the assessed areas stained by Sirius Red corresponded to the fascial areas. Although the visualisation of collagen fibres stained with PSR is dependent on their orientation, we have used a method of fluorescent imaging that is both sensitive and specific for collagen fibers and is unaffected by sample orientation

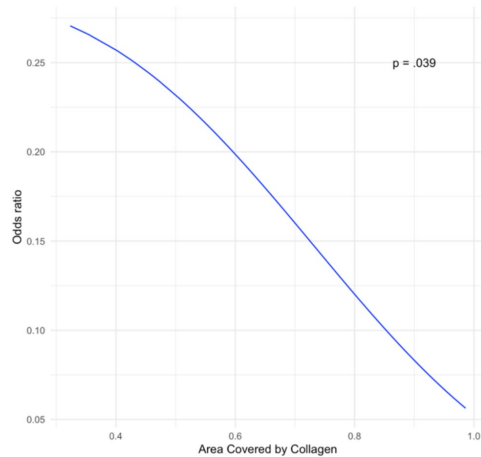


Fig. 5 Odds ratio of developing complication graded as CD III or more as a function of Area Covered by Collagen in the general study population

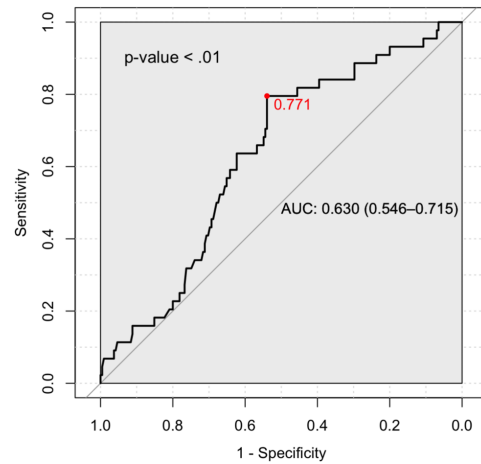


Fig. 7 Receiver operating characteristic curves for prediction of surgical complications of any grade in the general study cohort

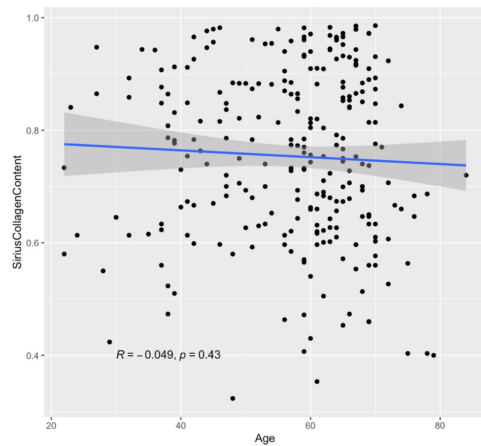


Fig. 6 Scatter plot illustrating the relationship between age and Sirius collagen content. Each dot represents an individual observation. The fitted blue line represents the linear regression trend, with the shaded region depicting the 95% confidence interval

with respect to the extent of surgery leads to different individual risks of developing complications. However, a subgroup analysis of patients who underwent liver resection showed a similar result to the general group. The study is also susceptible to bias as some patients were not included in the analyses due to a lack of fascial samples or insufficient fascial area for measurements to be taken. However, we showed that the two groups did not differ in terms of baseline characteristics. The study also lacks external validity, that constitutes a drawback for the results may be overfitted to these data. Further studies are warranted to clarify on the relationship between body collagen content and surgical complications, including external multicenter validation. Despite limitations of the study, we have shown that high fascial collagen content was a significant protective factor independent of the known risk factors for post-operative morbidity and mortality in a series of bivariate and multivariate analyses.

Conclusion

In conclusion, collagen content may serve as an adjunct predictor of surgical risk, although its clinical utility requires further validation. There is a need for further studies on the causal nature of this relationship and specific modifiable risk factors related to body collagen quality with particular emphasis on interventional trials in high-risk groups.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00423-025-03706-8>.

Author's contributions M.M.: Conception and design, data acquisition, manuscript preparation, methodology, analysis, and interpretation, final approval. M.K.: Data acquisition, manuscript critical revision, final approval. J.R.: Data acquisition, manuscript critical revision, final approval. H.K.: Data acquisition, manuscript critical revision, final approval. M.S.: Data acquisition, manuscript critical revision, final approval. M.K.: Data acquisition, manuscript critical revision, final approval. P.K.: Data acquisition, manuscript critical revision, final approval. P.R.: Data acquisition, manuscript drafting, final approval. A.B.: Data acquisition, manuscript critical revision, final approval. Z.L.: Formal analysis, methodology, manuscript critical revision. W.F.: Data acquisition, manuscript critical revision, final approval. M.K.: Manuscript critical revision, analysis, and interpretation, final approval. M.G.: Conception and design, interpretation of data, manuscript critical revision, analysis, and interpretation, final approval.

Funding This study was funded by the National Science Centre, Poland (grant number 2017/26/D/NZ5/00733).

Data availability No datasets were generated or analysed during the current study.

Declarations

Ethical approval The study was in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration of 1975 and was approved by the institutional review board (KB/2/2018).

Consent All patients provided informed consent before inclusion.

Competing interests The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

- Holwerda AM, van Loon LJC (2022) The impact of collagen protein ingestion on musculoskeletal connective tissue remodeling: a narrative review. *Nutr Rev* 80(6):1497–1514. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab083>
- Peeters E, De Hertogh G, Junge K, Klinge U, Miserez M (2014) Skin as marker for collagen type I/III ratio in abdominal wall fascia. *Hernia* 18(4):519–525. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1128-1>
- Meyer AL, Berger E, Monteiro O Jr, Alonso PA, Stavale JN, Gonçalves MP (2007) Quantitative and qualitative analysis of collagen types in the fascia transversalis of inguinal hernia patients. *Arq Gastroenterol* Jul-Sep 44(3):230–234. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032007000300010>
- Gonçalves RD, De Moraes e Silva E, Lopes Filho GD. Immunohistochemical evaluation of fibrillar components of the extracellular matrix of transversalis fascia and anterior abdominal rectus sheath in men with inguinal hernia. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2014;41(01):23-9. <https://doi.org/10.1590/s0100-69912014000100006>
- Casanova AB, Trindade EN, Trindade MR (2009) Collagen in the transversalis fascia of patients with indirect inguinal hernia: a case-control study. *Am J Surg* 198(1):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.07.021>
- Leppaniemi A, Clavien PA (2013) Reporting complications and outcome, are we there yet? *Scand J Surg* 102(4):219–220. <https://doi.org/10.1177/1457496913511019>
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML et al (2009) The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 250(2):187–196. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2):205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
- Grat M, Morawski M, Krasnodebski M et al (2021) Incisional surgical site infections after mass and layered closure of upper abdominal transverse incisions: first results of a randomized controlled trial. *Ann Surg* 274(5):690–697. <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000005128>
- Abbassi F, Pfister M, Lucas KL, Domenghino A, Puhan MA, Clavien PA (2024) Milestones in surgical complication reporting: Clavien-Dindo Classification 20 Years and comprehensive complication index 10 Years. *Annals of surgery*. 280(5):763–71. <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000006471>
- Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD, McQuaid S, Gray RT, Murray LJ, Coleman HG, James JA (2017) QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Scientif Rep* 7(1):1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>
- Henriksen NA, Mortensen JH, Lorentzen L et al (2016) Abdominal wall hernias-A local manifestation of systemically impaired quality of the extracellular matrix. *Surgery* 160(1):220–227. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.02.011>
- Klinge U, Binnebosel M, Rosch R, Mertens P (2006) Hernia recurrence as a problem of biology and collagen. *J Minim Access Surg* 2(3):151–154. <https://doi.org/10.4103/0972-9941.27729>
- Koruth S, Narayanaswamy Chetty YV (2017) Hernias- Is it a primary defect or a systemic disorder? Role of collagen III in all hernias- A case control study. *Ann Med Surg (Lond)* 19:37–40. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.05.012>
- Pascual G, Rodríguez M, Mecham RP, Sommer P, Bujan J, Bellon JM (2009) Lysyl oxidase like-1 dysregulation and its contribution to direct inguinal hernia. *Eur J Clin Invest* 39(4):328–337. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02099.x>
- Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF (1999) Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 134(1):36–42. <https://doi.org/10.1001/archsurg.134.1.36>
- Benotti PN, Wood GC, Cook MD, Bistran BR (2023) Hypoalbuminemia and increased surgical risk: some new thoughts. *Surg Obes Relat Dis* 19(12):1468–1469. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2023.07.004>
- Chen XF, Lin JP, Zhou H et al (2024) The relationship between the collagen score at the anastomotic site of esophageal squamous cell carcinoma and anastomotic leakage. *J Thorac Dis* 16(7):4515–4524. <https://doi.org/10.21037/jtd-24-427>

19. Holmer C, Praechter C, Mecklenburg L, Heimesaat M, Rieger H, Pohlen U (2014) Anastomotic stability and wound healing of colorectal anastomoses sealed and sutured with a collagen fleece in a rat peritonitis model. *Asian J Surg* 37(1):35–45. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2013.07.008>
20. Huang PY, Tsai MC, Kiu KT, Yen MH, Chang TC (2024) Collagen patch cover facilitates recovery of bowel function after laparoscopic colectomy. *BMC Surg* 24(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12893-024-02339-w>
21. Latimer CA, Nelson M, Moore CM, Martin KE (2014) Effect of collagen and elastin content on the burst pressure of human blood vessel seals formed with a bipolar tissue sealing system. *J Surg Res* 186(1):73–80. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.08.003>
22. Sindram D, Martin K, Meadows JP et al (2011) Collagen-elastin ratio predicts burst pressure of arterial seals created using a bipolar vessel sealing device in a porcine model. *Surg Endosc* 25(8):2604–2612. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1606-4>
23. Sahin DA, Kusanlan R, Sahin O, Akbulut G, Bas O, Dilek ON (2007) Histopathological effects of bipolar vessel sealing devices on liver parenchyma and comparison with suture method: an experimental study. *Eur Surg Res* 39(2):111–117. <https://doi.org/10.1159/000099599>
24. Henriksen NA, Mortensen JH, Sorensen LT et al (2015) The collagen turnover profile is altered in patients with inguinal and incisional hernia. *Surgery* 157(2):312–321. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.006>
25. Aren A, Gokce AH, Gokce FS, Dursun N (2011) Roles of matrix metalloproteinases in the etiology of inguinal hernia. *Hernia* 15(6):667–671. <https://doi.org/10.1007/s10029-011-0846-5>
26. Bracale U, Peltrini R, Iacone B, Martirani M, Sannino D, Gargiulo A, Corcione F, Serra R, Bracale UM (2023) A Systematic Review on the Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Inguinal Hernias. *Biomolecules* 13(7):1123. <https://doi.org/10.3390/biom13071123>
27. Henriksen NA (2016) Systemic and local collagen turnover in hernia patients. *Dan Med J* 63(7):B5265
28. Bellon JM, Bujan J, Hondurilla NG et al (1997) Study of biochemical substrate and role of metalloproteinases in fascia transversalis from hernial processes. *Eur J Clin Invest* 27(6):510–516. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.1400686.x>
29. Bellon JM, Bajo A, Ga-Hondurilla N et al (2001) Fibroblasts from the transversalis fascia of young patients with direct inguinal hernias show constitutive MMP-2 overexpression. *Ann Surg* 233(2):287–291. <https://doi.org/10.1097/00000658-200102000-00020>
30. Smigielski J, Kolomecki K, Ziemiak P, Drozd R, Amsolik M, Kuzdak K (2009) Degradation of collagen by metalloproteinase 2 in patients with abdominal hernias. *Eur Surg Res* 42(2):118–121. <https://doi.org/10.1159/000187643>
31. Karsdal MA, Henriksen K, Leeming DJ, Woodworth T, Vassiliadis E, Bay-Jensen AC (2010) Novel combinations of Post-Translational Modification (PTM) neo-epitopes provide tissue-specific biochemical markers—are they the cause or the consequence of the disease? *Clin Biochem* 43(10–11):793–804. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.03.015>
32. Gundogdu G, Tasci SY, Gundogdu K et al (2023) A combination of omega-3 and exercise reduces experimental Achilles tendinopathy induced with a type-1 collagenase in rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 48(1):62–73. <https://doi.org/10.1139/apnm-2021-0801>
33. Gundogdu K, KilicErkek O, Gundogdu G, Sayin D, Abban MG (2024) Anti-inflammatory effects of sericin and swimming exercise in treating experimental Achilles tendinopathy in rat. *Appl Physiol Nutr Metab* 49(4):501–513. <https://doi.org/10.1139/apnm-2023-0377>
34. Xu K, Zhang L, Wang T, Yu T, Zhao X, Yu N, Zhang Y (2024) Investigating the mechanism of supraspinatus tendinopathy induced by type 2 diabetes mellitus in rats using untargeted metabolomics analysis. *BMC Musculoskeletal Disord* 25(1):920. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-08061-1>
35. Nulty CD, Tang JCY, Dutton J et al (2024) Hydrolyzed collagen supplementation prior to resistance exercise augments collagen synthesis in a dose-response manner in resistance-trained, middle-aged men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 327(5):E668–E677. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00252.2024>
36. Lee J, Tang JCY, Dutton J, et al. Effects of resistance exercise, collagen ingestion and circulating oestrogen concentration on collagen synthesis in a female athlete: A case report. *Exp Physiol*. Jun 20 2024; <https://doi.org/10.1113/EP091897>
37. Lee J, Tang JCY, Dutton J et al (2024) The Collagen Synthesis Response to an Acute Bout of Resistance Exercise Is Greater when Ingesting 30 g Hydrolyzed Collagen Compared with 15 g and 0 g in Resistance-Trained Young Men. *J Nutr* 154(7):2076–2086. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.10.030>
38. Shaw G, Lee-Barthel A, Ross ML, Wang B, Baar K (2017) Vitamin C-enriched gelatin supplementation before intermittent activity augments collagen synthesis. *Am J Clin Nutr* 105(1):136–143. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.138594>
39. Cattaneo M, Jastaniah A, Ghezeljeh TN, Tahasildar B, Kabbes N, Agnihotram R, Fata P, Feldman LS, Khwaja K, Vassiliou M, Carli F (2025) Effectiveness of prehabilitation for patients undergoing complex abdominal wall surgery. *Surg Endosc* 20:1–9. <https://doi.org/10.1007/s00464-025-11638-z>
40. Jørgensen AB, Jonsson I, Friis-Hansen L, Brandstrup B (2023) Collagenase-producing bacteria are common in anastomotic leakage after colorectal surgery: a systematic review. *Int J Colorect Dis* 38(1):275. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04562-y>
41. Liu Y, Li B, Wei Y (2022) New understanding of gut microbiota and colorectal anastomosis leak: A collaborative review of the current concepts. *Front Cell Infect Microbiol* 12:1022603. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1022603>
42. Marcellinaro R, Grieco M, Spoletini D et al (2023) How to reduce the colorectal anastomotic leakage? The MIRACLE protocol experience in a cohort in a single high-volume centre. *Updates Surg* 75(6):1559–1567. <https://doi.org/10.1007/s13304-023-01588-3>
43. Grāt M, Wronka KM, Lewandowski Z et al (2017) Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 36(6):1530–1539. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.04.021>
44. Grāt M, Grāt K, Krawczyk M, Lewandowski Z, Krasnodebski M, Masior Ł, Patkowski W, Zieniewicz K (2020) Post-hoc analysis of a randomized controlled trial on the impact of pre-transplant use of probiotics on outcomes after liver transplantation. *Scientific Rep* 10(1):19944. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76994-3>
45. Wu KC, McCauley KE, Lynch SV et al (2024) Alteration in the gut microbiome is associated with changes in bone metabolism after laparoscopic sleeve gastrectomy. *J Bone Miner Res* 39(2):95–105. <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjad017>
46. Wegner KA, Keikhosravi A, Eliceiri KW, Vezina CM (2017) Fluorescence of Picrosirius Red Multiplexed With Immunohistochemistry for the Quantitative Assessment of Collagen in Tissue Sections. *J Histochem Cytochem* 65(8):479–490. <https://doi.org/10.1369/0022155417718541>
47. Dolber PC, Spach MS (1993) Conventional and confocal fluorescence microscopy of collagen fibers in the heart. *J Histochem Cytochem* 41(3):465–469. <https://doi.org/10.1177/41.3.7679127>
48. Vogel B, Siebert H, Hofmann U, Frantz S (2015) Determination of collagen content within picrosirius red stained paraffin-embedded tissue sections using fluorescence microscopy. *MethodsX* 2:124–134. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2015.02.007>
49. Fearon A, Dahlstrom JE, Twin J, Cook J, Scott A (2014) The Bonar score revisited: region of evaluation significantly influences the standardized assessment of tendon degeneration. *J Sci Med Sport* 17(4):346–350. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2013.07.008>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Grąt M, **Morawski M**, Zhylko A, Rykowski P, Krasnodębski M, Wyporski A,
Borkowski J, Lewandowski Z, Kobryń K, Stankiewicz R, Stypułkowski J, Hołówko W,
Patkowski W, Mielczarek-Putka M, Struga M, Szczepankiewicz B, Górnicka B, Krawczyk M

„Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors
after brain death – a randomized controlled trial”

Annals of Surgery 2023; 278(5): 662 – 668

doi: 10.1097/SLA.0000000000006055

https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2023/11000/routine_end_ischemic_hypothermic_oxygenated.5.aspx

Grąt M, **Morawski M**, Zhylko A, Rykowski P, Krasnodębski M, Wyporski A,
Borkowski J, Lewandowski Z, Kobryń K, Stankiewicz R, Stypułkowski J, Hołówko W,
Patkowski W, Mielczarek-Putra M, Struga M, Szczepankiewicz B, Górnicka B, Krawczyk M

„Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors
after brain death – a randomized controlled trial”

Annals of Surgery 2023; 278(5): 662 – 668

doi: 10.1097/SLA.0000000000006055

https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2023/11000/routine_end_ischemic_hypothermic_oxygenated.5.aspx

Grąt M, **Morawski M**, Zhylko A, Rykowski P, Krasnodębski M, Wyporski A,
Borkowski J, Lewandowski Z, Kobryń K, Stankiewicz R, Stypułkowski J, Hołówko W,
Patkowski W, Mielczarek-Putra M, Struga M, Szczepankiewicz B, Górnicka B, Krawczyk M

„Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors
after brain death – a randomized controlled trial”

Annals of Surgery 2023; 278(5): 662 – 668

doi: 10.1097/SLA.0000000000006055

https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2023/11000/routine_end_ischemic_hypothermic_oxygenated.5.aspx

Grąt M, **Morawski M**, Zhylko A, Rykowski P, Krasnodębski M, Wyporski A,
Borkowski J, Lewandowski Z, Kobryń K, Stankiewicz R, Stypułkowski J, Hołówko W,
Patkowski W, Mielczarek-Putra M, Struga M, Szczepankiewicz B, Górnicka B, Krawczyk M

„Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors
after brain death – a randomized controlled trial”

Annals of Surgery 2023; 278(5): 662 – 668

doi: 10.1097/SLA.0000000000006055

https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2023/11000/routine_end_ischemic_hypothermic_oxygenated.5.aspx

Grąt M, **Morawski M**, Zhylko A, Rykowski P, Krasnodębski M, Wyporski A,
Borkowski J, Lewandowski Z, Kobryń K, Stankiewicz R, Stypułkowski J, Hołówko W,
Patkowski W, Mielczarek-Puta M, Struga M, Szczepankiewicz B, Górnicka B, Krawczyk M

„Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors
after brain death – a randomized controlled trial”

Annals of Surgery 2023; 278(5): 662 – 668

doi: 10.1097/SLA.0000000000006055

https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2023/11000/routine_end_ischemic_hypothermic_oxygenated.5.aspx

Grąt M, **Morawski M**, Zhylko A, Rykowski P, Krasnodębski M, Wyporski A,
Borkowski J, Lewandowski Z, Kobryń K, Stankiewicz R, Stypułkowski J, Hołówko W,
Patkowski W, Mielczarek-Putra M, Struga M, Szczepankiewicz B, Górnicka B, Krawczyk M

„Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors
after brain death – a randomized controlled trial”

Annals of Surgery 2023; 278(5): 662 – 668

doi: 10.1097/SLA.0000000000006055

https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2023/11000/routine_end_ischemic_hypothermic_oxygenated.5.aspx

Grąt M, **Morawski M**, Zhylko A, Rykowski P, Krasnodębski M, Wyporski A,
Borkowski J, Lewandowski Z, Kobryń K, Stankiewicz R, Stypułkowski J, Hołówko W,
Patkowski W, Mielczarek-Putra M, Struga M, Szczepankiewicz B, Górnicka B, Krawczyk M

„Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors
after brain death – a randomized controlled trial”

Annals of Surgery 2023; 278(5): 662 – 668

doi: 10.1097/SLA.0000000000006055

https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2023/11000/routine_end_ischemic_hypothermic_oxygenated.5.aspx



Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial

Marcin Morawski, MD^{a,*}, Andriy Zhylko, MD^a, Paweł Rykowski, MD^a, Maciej Krasnodębski, MD, PhD^a, Wacław Hołówo, MD, PhD^a, Zbigniew Lewandowski, PhD^b, Magdalena Mielczarek-Puta, PhD^c, Marta Struga, PhD^c, Benedykt Szczepankiewicz, MD^d, Barbara Górnicka, MD, PhD^d, Marek Krawczyk, MD, PhD^a, Michał Grąt, MD, PhD^a

Background: Data on routine hypothermic machine perfusion of livers procured from donors after brain death (DBD) are scarce, and the benefits of the method have only been demonstrated in extended criteria grafts. This study aimed to assess if end-ischemic dual hypothermic oxygenated machine perfusion (dHOPE) is superior to static cold storage (SCS) in preservation of livers procured from DBD donors with respect to long-term outcomes. Existing data on short-term outcomes favours dHOPE in patients receiving high-risk grafts.

Methods: This prospective randomized controlled trial included 104 recipients of DBD livers randomly assigned to SCS arm (78 patients) and the dHOPE arm (26 patients). Endpoints of interest were the occurrence of biliary complications (biliary fistula, anastomotic, and nonanastomotic strictures) and overall patient and graft survival (GS) during the 2-year follow-up.

Results: A total of 36 patients developed biliary complications (at least one event) – six events in dHOPE arm and 30 in SCS arm. There was no significant difference in biliary complications between groups (23.7 vs. 43.4%, $P = 0.11$). No differences were found significant with respect to anastomotic (19.9 vs. 33.7%, $P = 0.20$) and nonanastomotic strictures (0 vs. 11.1%, $P = 0.10$) as well as biliary fistulas (11.7 vs. 12.2%, $P = 0.93$). Survival analysis did not show significantly different results in the study population – overall survival: 92.3% in dHOPE and 83.9% in SCS ($P = 0.35$), and GS: 92.3 and 81.4% ($P = 0.23$), respectively. However, a significant difference in GS was noted in recipients of high-risk grafts – 100% in dHOPE and 73.1% in SCS, respectively ($P = 0.038$).

Conclusions: The long-term outcome data suggest that the routine use of dHOPE may be beneficial for recipients of high-risk grafts from DBD donors. The present study does not provide any evidence for the benefits of dHOPE in low-risk grafts.

Keywords: biliary complications, graft survival, ischemia-reperfusion injury, liver transplantation, machine perfusion, organ preservation

^aDepartment of General, Transplant, and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, ^bDepartment of Epidemiology and Biostatistics, Medical University of Warsaw, ^cDepartment of Biochemistry, Medical University of Warsaw and ^dDepartment of Pathology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Presentation: 30th Annual European Surgical Association Meeting, 2nd – 4th May 2024, Leeds

Sponsorships or competing interests that may be relevant to content are disclosed at the end of this article.

*Corresponding author. Address: Department of General, Transplant, and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland. Tel.: +48 225 992 545; fax: +48 225 991 545. E-mail: marcin.morawski@wum.edu.pl (M. Morawski).

Copyright © 2024 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

International Journal of Surgery (2024) 110:7003–7010

Received 15 May 2024; Accepted 25 June 2024

Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website, www.ijso.com/international-journal-of-surgery.

Published online 11 July 2024

<http://dx.doi.org/10.1097/JS9.0000000000001919>

Introduction

The sequelae of ischemia-reperfusion injury (IRI) are not limited to short-term postoperative outcomes and may affect graft performance long after the primary surgery^[1]. Restoration of blood flow, although intuitively beneficial to the organ, provides numerous stimuli for hepatocyte and cholangiocyte injury that may affect the long-term status of the graft and biliary tree^[2,3]. SCS at 4°C – a staple technique in organ preservation – is responsible for progressive succinate accumulation, ATP depletion, and cell necrosis^[4]. These events are exacerbated by a cascade of reactive oxygen species generation and exaggerated activation of the inflammatory response following reperfusion. Organs procured from extended criteria donors (ECD) – grafts with significant macrosteatosis or from donors after cardiac death – are particularly susceptible to the adverse effects of IRI^[5].

Reducing IRI is of paramount importance, given the need to safely expand the donor pool. With the growing list of indications for liver transplantation and the increasing discrepancy between supply and demand, the use of ECD grafts seems inevitable, especially in the era of rapid development of liver transplant oncology^[6]. Numerous methods have been developed to alleviate IRI, which may involve oxygenated perfusion, including

hypothermic machine perfusion, normothermic organ maintenance allowing assessment of organ viability, or even ischemia-free transplantation^[7–9]. These methods appear to be important in safely expanding the donor pool.

Dual hypothermic machine perfusion (dHOPE) allows short-term organ maintenance at 12°C mainly to facilitate the gradual elimination of succinate and to induce mitochondrial reprogramming, leading to ATP replenishment and downstream inhibition of the inflammatory response^[4]. Existing data and experimental studies support the notion that hypothermic oxygenation may have a beneficial effect on immediate post-transplant outcomes^[5,10,11]. However, this effect has been observed predominantly in the high-risk donor group, so routine use of dHOPE does not seem justified to date^[10,12,13]. It has been suggested that the reduction of IRI not only affects the short-term posttransplant period but may also influence the graft and biliary tree status in the longer term^[2,11]. Data on long-term outcomes, including patient and graft survival (GS) and biliary tree status, are scarce. Here, 2-year follow-up of patients enrolled in the randomized controlled trial comparing dHOPE and SCS is reported.

Methods

This randomized, parallel controlled trial was designed to compare dHOPE and SCS with respect to the model of early allograft function (MEAF) as the primary endpoint of interest. All patients who underwent liver transplantation from DBD at the Department of General, Transplant, and Liver Surgery between April 2021 and May 2022 were screened for eligibility. Inclusion criteria were age greater than 18 years, deceased donor liver transplantation, and provision of informed consent. Liver transplantation from donors after cardiac death or either reduced or split grafts were excluded. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of 1975, and the study protocol was approved by the Institutional Review Board (KB/6/2020). All patients gave informed consent prior to enrolment. The work has been reported in line with Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Guidelines^[14], Supplemental Digital Content 5, <http://links.lww.com/JS9/D95>.

The detailed study protocol and power analysis for sample size calculation have been described elsewhere^[10]. Briefly, immediately after organ acceptance, the patient was randomly assigned to either the dHOPE or SCS arm by one of the investigators in the department (allocation ratio 1:3). During back table dissection, the livers were flushed with 1 l of cold perfusate (StoreProtect Plus; Carnamedica, Poland). Grafts allocated to the dHOPE group were perfused for at least 2 h at 12°C via both the portal vein (continuous flow; pressure of 3–5 mmHg) and the hepatic artery (pulsatile flow; mean pressure of 25 mmHg). The perfusate was supplemented with 100% oxygen at a flow rate of 500 ml/min to maintain an oxygen partial pressure of at least 450 mmHg. Graft perfusion was performed using the Liver Assist device (Organ Assist, now XVIVO) and PumpProtect solution (Carnamedica, Poland). Perfusion was extended beyond 2 h in the case of ongoing hepatectomy. Grafts in the SCS arm were refrigerated at 4°C in StoreProtect Plus solution (Carnamedica, Poland) until completion of hepatectomy. Patients were unaware

HIGHLIGHTS

- This is a randomized controlled trial on the comparison of hypothermic oxygenated machine perfusion with static cold storage (SCS) in liver transplantation from donors after brain death (DBD).
- We report on long-term clinical outcomes with respect to survival analysis and biliary complications.
- The benefits of hypothermic oxygenated perfusion were limited to transplantations from high-risk donors.

of the group allocation, although the surgical team was not blinded due to the nature of the procedure.

Data on both the primary outcome measure, namely MEAF, and short-term secondary outcomes are reported elsewhere^[10]. Secondary outcomes reported here included 2-year patient and GS and biliary complications, further subdivided into anastomotic and nonanastomotic strictures and biliary fistulas. Biliary complications were diagnosed on the basis of clinical observations (biliary drainage or leakage found at relaparotomy), the need for endoscopic retrograde cholangiopancreatography, or magnetic resonance cholangiopancreatography findings. High-risk donors were defined as having a donor risk index (DRI) > 1.7^[10,15].

Baseline recipient-related, donor-related, and transplant procedure-related factors were compared between the groups. Graft steatosis was assessed by routine wedge biopsies by an experienced pathologist.

Qualitative and quantitative data are presented as *n* (%), median (interquartile range) or mean ($\pm$ standard error). Fisher's exact test and Mann–Whitney *U* test were used for comparisons where appropriate. Kaplan–Meier estimates were used to estimate the proportions of patients who developed biliary complications and the proportions of surviving patients and grafts over time. Observations were censored at 2 years. The mean time of patient survival and mean time to graft loss were compared using restricted mean survival time analysis. The inverse probability weighting was used to balance the groups with respect to the common confounders. Statistical significance was set at *P* value < 0.05. SAS/STAT, version 15.2 (SAS Institute Inc., 2020, Cary, North Carolina, USA) was used for statistical analysis.

Results

One hundred and four patients were included in the study. Twenty-six liver grafts underwent dHOPE, while 78 organs were allocated to the SCS arm (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/JS9/D91>). Baseline characteristics of the study group are reported elsewhere^[10]. Considering the population of high-risk graft recipients (DRI > 1.7), there were 14 patients in the dHOPE arm and 26 patients in the SCS arm, as well as 12 patients and 52 patients who received low-risk grafts (DRI $\leq$ 1.7), respectively. Table 1 summarizes the baseline characteristics of the groups. Patients in both groups did not differ significantly in the etiology of liver disease. There were no significant differences in the donor characteristics except for significantly higher donor BMI in the high-risk grafts undergoing dHOPE. The vast majority of procurements in both groups took place outside of the regional area. Cold ischemia times were significantly longer in the

Table 1
Baseline characteristics of patients who received low-risk (donor risk index ≤ 1.7) and high-risk grafts (donor risk index > 1.7) after dual hypothermic oxygenated machine perfusion or static cold storage.

Variables	DRI ≤ 1.7			DRI > 1.7		
	dHOPE group (n = 12)	Static cold storage group (n = 52)	P	dHOPE group (n = 14)	Static cold storage group (n = 26)	P
Recipient sex			> 0.99			0.50
Male	8 (66.7%)	35 (67.3%)		10 (71.4%)	15 (57.7%)	
Female	4 (33.3%)	17 (32.7%)		4 (28.6%)	11 (42.3%)	
Recipient age (years)	42.5 (37.5–58)	50.5 (39–61)	0.38	50 (41–67)	50.5 (43–59)	0.94
Model for End-stage Liver Disease	13 (10–22)	13 (9–20)	0.76	11 (7–15)	14.5 (10–21)	0.21
Child–Turcotte–Pugh class			0.44			0.07
A	6 (50.0%)	17 (32.7%)		9 (64.3%)	7 (26.9%)	
B	5 (41.7%)	24 (46.2%)		4 (28.6%)	15 (57.7%)	
C	1 (8.3%)	11 (21.2%)		1 (7.1%)	4 (15.4%)	
Hepatitis C virus infection	2 (16.7%)	5 (9.6%)	0.61	3 (21.4%)	7 (26.9%)	> 0.99
Hepatitis B virus infection	0	9 (17.3%)	0.19	1 (7.1%)	5 (19.23%)	0.40
Alcoholic liver disease	3 (25.0%)	14 (26.9%)	> 0.99	3 (21.4%)	4 (15.4%)	0.68
Autoimmune hepatitis	2 (16.7%)	6 (11.5%)	0.64	1 (7.1%)	5 (19.23%)	0.40
Primary sclerosing cholangitis	2 (16.7%)	9 (17.3%)	> 0.99	4 (28.6%)	4 (15.4%)	0.42
Primary biliary cirrhosis	1 (8.3%)	1 (1.9%)	0.34	0	3 (11.5%)	0.54
Nonalcoholic steatohepatitis	0	2 (3.9%)	> 0.99	1 (7.1%)	1 (3.9%)	> 0.99
Hepatocellular carcinoma	2 (16.7%)	7 (13.5%)	0.67	3 (21.4%)	4 (15.4%)	0.68
Recipient BMI (kg/m ²)	24.2 (22.2–27.1)	25.2 (21.5–27.5)	0.76	26.9 (23.9–28.4)	23.9 (21.2–26.2)	0.05
Liver transplantation technique			> 0.99			> 0.99
Piggyback	8 (66.7%)	35 (67.3%)		8 (57.1%)	16 (61.5%)	
Conventional	4 (33.3%)	17 (32.7%)		6 (42.9%)	10 (38.5%)	
Veno-venous bypass	3 (25.0%)	17 (32.7%)	0.29	7 (50%)	10 (38.5%)	0.52
Temporary porto-caval shunt	1 (8.3%)	0	> 0.99	0	1 (3.9%)	> 0.99
Biliary anastomosis			0.45			> 0.99
Duct to duct	8 (66.7%)	41 (78.8%)		11 (78.6%)	19 (73.1%)	
Hepaticojunctionostomy	4 (33.3%)	11 (21.2%)		3 (21.4%)	7 (26.9%)	
Intraoperative RBC transfusions (units)	3 (0–7)	4 (2–7)	0.32	4 (2–6)	4.5 (2–8)	0.25
Intraoperative FFP transfusions (units)	3.5 (1–8)	4 (2–6)	0.82	2.5 (1 – 6)	4.5 (2–8)	0.13
Donor age (years)	37.5 (23.5–44.5)	36.5 (30.5–45.5)	0.61	58.5 (55–64)	57 (50–65)	0.54
Donor BMI (kg/m ²)	25 (23–26)	25 (22–27.5)	0.74	29 (26–31)	25 (22–27)	0.001
Donor height (cm)	180 (178.5–186.5)	176 (170–181.5)	0.13	170 (162–178)	170 (163–178)	0.94
Donor risk index	1.41 (1.26–1.58)	1.35 (1.23–1.52)	0.54	1.92 (1.81–2.17)	1.96 (1.79–2.26)	0.87
Extended criteria donor ^a	8 (66.7%)	26 (50.0%)	0.35	9 (64.3%)	13 (50%)	0.51
Donor laboratory tests						
Serum bilirubin (mg/dl)	0.51 (0.39–0.85)	0.50 (0.32–0.80)	0.75	0.43 (0.30–0.64)	0.4 (0.26–0.64)	0.96
Serum aspartate transaminase (U/l)	63 (35.5–102.5)	77.5 (39.5–110)	0.65	68.5 (40–80)	40.5 (30–70)	0.12
Serum alanine transaminase (U/l)	46 (37–87)	55 (30–100)	0.94	64.3 (33–105)	38.5 (23–100)	0.29
Serum sodium (mmol/l)	155 (150.5–167)	151.5 (146–160)	0.14	153 (146–160)	151 (143–160)	0.85
International normalized ratio	1.31 (1.20–1.50)	1.2 (1.11–1.40)	0.15	1.16 (1.07–1.3)	1.22 (1.11–1.36)	0.33
Graft steatosis $> 30\%$	1 (8.3%)	1 (1.9%)	0.34	0	1 (3.6%)	> 0.99
Cold ischemic time (min)	450.0 (352.5–507.5)	561.5 (467.5–630)	0.008	474.0 (420–567)	587.5 (480–675)	0.014
Total hypothermic time (min)	570.0 (532.5–650)	561.5 (467.5–630)	0.43	622.5 (570–690)	587.5 (480–675)	0.16
Donor service area						> 0.99
Local	0	6 (11.5%)	0.58	0	0	
Regional	2 (16.7%)	12 (23.1%)	> 0.99	1 (7.1%)	1 (3.8%)	
National	10 (83.3%)	34 (65.4%)	0.31	13 (92.95)	25 (96.2%)	

Data are presented as n (%) and median (interquartile range).

^aDefined according to Czigany *et al.*^[12]

dHOPE, dual hypothermic oxygenated machine perfusion; DRI, donor risk index; FFP, fresh frozen plasma; PRBC, packed red blood cells.

dHOPE groups for both high-risk and low-risk grafts. No other significant differences were found between the groups.

There were 36 overall biliary complications (at least one event) found in the group – six were recorded in the dHOPE arm and 30

in the SCS arm. There were no significant differences in overall biliary complications between the groups (23.7 vs. 43.4%, $P=0.11$). Differences in the incidence of anastomotic and non-anastomotic strictures were also not significant – 19.9 versus

33.7% ($P=0.20$) and 0 versus 11.1% ($P=0.10$), respectively. Similarly, the difference in the percentages of biliary fistulas was not significant – 11.7 versus 12.2% ($P=0.93$). Subgroup analysis in both high-risk and low-risk donors also showed no significant differences. There were no differences in overall biliary complications between the two arms (dHOPE and SCS) – high-risk grafts: 21.4 versus 34.9% ($P=0.34$) and low-risk grafts: 26.7 versus 46.9% ($P=0.37$). The differences in the proportions of anastomotic and nonanastomotic strictures were as follows – high-risk grafts: 21.4 versus 27.4% ($P=0.61$) and low-risk grafts: 17.5 versus 36.4% ($P=0.34$); high-risk grafts: 0 versus 2.8% and low-risk grafts: 0 versus 13.6% ($P=0.29$). Biliary fistulas were observed in 7.1 versus 12.7% ($P=0.58$) and 17.5 versus 12.0% ($P=0.65$). Structured data on biliary complications with distinction between the groups are presented in Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/JS9/D92>. After excluding biliary fistulas from the analysis, we also found no differences in the incidence of biliary strictures (anastomotic and nonanastomotic) in the general population (19.9 vs. 39%,

$P=0.10$), high-risk donors (21.4 vs. 27.4%, $P=0.61$), and low-risk donors (17.5 vs. 43.7%, $P=0.21$).

In the general study population, 2-year overall survival (OS) in the dHOPE and SCS arms were 92.3 and 83.9%, respectively ($P=0.35$). Similarly, the difference in 2-year GS was found not significant, with rates of 92.3% in the dHOPE arm and 81.4% in the SCS arm ($P=0.23$). Considering only high-risk grafts with a DRI > 1.7, the respective survival measures were as follows – OS of 100% (dHOPE) and 76.9% (SCS) ($P=0.06$) and GS of 100% (dHOPE) and 73.1% (SCS) ($P=0.038$) (Fig. 1). In addition, restricted mean survival time analysis showed significant differences in both mean time of patient survival and mean time to graft loss over 2 years for high-risk grafts – 24.0 ± 0.0 months (dHOPE) versus 19.2 ± 1.7 months (SCS) ($P=0.006$) and 24.0 ± 0.0 months (dHOPE) and 18.2 ± 1.9 months (SCS) ($P=0.002$), respectively (Table 2) (Fig. 2). In the low-risk group (DRI ≤ 1.7), no differences were seen between the groups – OS of 83.3 and 87.6% ($P=0.57$) and GS of 83.3 and 85.8% ($P=0.70$). Patient and GS data with distinction between the groups are summarized in Table 3.

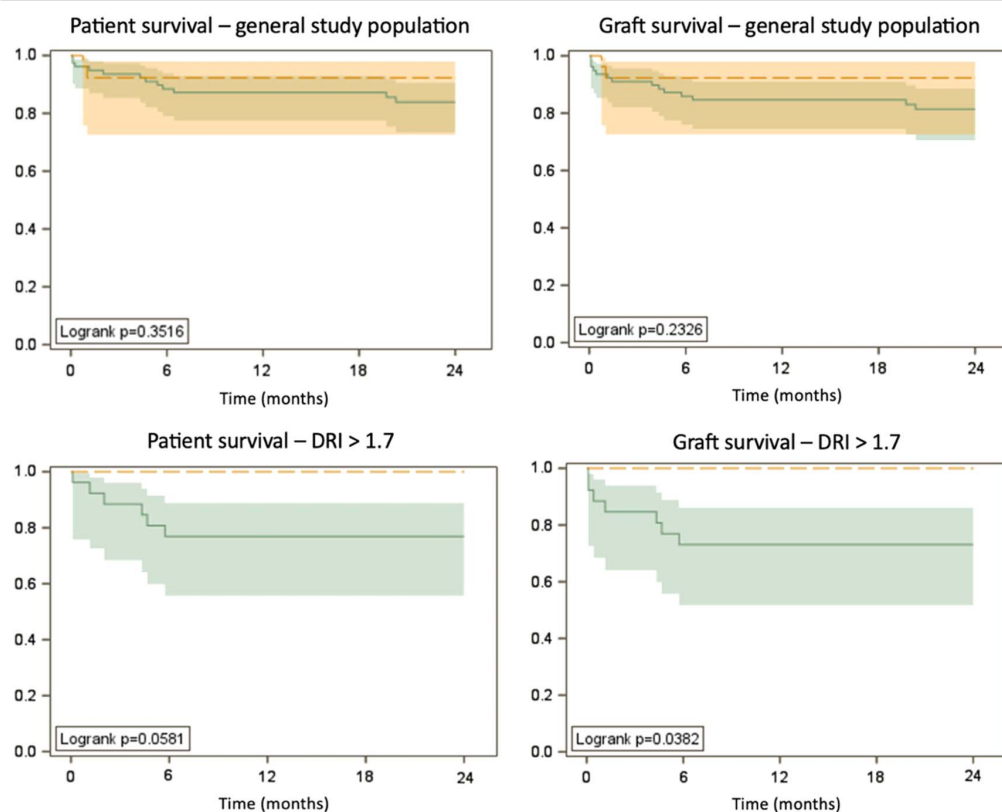


Figure 1. Proportions of patients and grafts surviving across 24 months. The orange line represents patients assigned to the dHOPE group, and the green line represents patients assigned to the SCS group. Colored areas represent a 95% confidence interval. SCS, static cold storage.

Table 2

Mean^a time to death or graft loss at 24 months in hypothermic oxygenated machine perfusion and static cold storage groups^b.

Variables (months)	HOPE	SCS	P
All recipients			
Time to death	22.2 ± 1.2	21.2 ± 0.8	0.47
Time to graft loss	22.2 ± 1.2	20.5 ± 0.9	0.26
DRI > 1.7			
Time to death	24.0 ± 0.0	19.2 ± 1.7	0.006
Time to graft loss	24.0 ± 0.0	18.2 ± 1.9	0.002

^aThe time is presented as a mean value ± SEM.

^bThe mean time to death or graft loss from liver transplantation across 24 months is presented in Figure 1A–D.

DRI, donor risk index; HOPE, hypothermic oxygenated machine perfusion; SCS, static cold storage.

There were 16 cases of both liver-related and recipient-related graft loss. Four recipients underwent retransplantation due to hepatic artery thrombosis (two cases) and primary nonfunction (two cases). Of these, two died in the late postoperative period due to opportunistic infections. All patients requiring retransplantation had been allocated to the SCS group. Among liver-related causes of graft-loss, there were three patients diagnosed with primary nonfunction (SCS group), two patients with hepatic artery thrombosis (SCS group), and three with cholangiosepsis (one in dHOPE group and two in SCS group). Structured data on both liver-related and recipient-related graft loss with distinction between the groups are presented in Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/JS9/D93>.

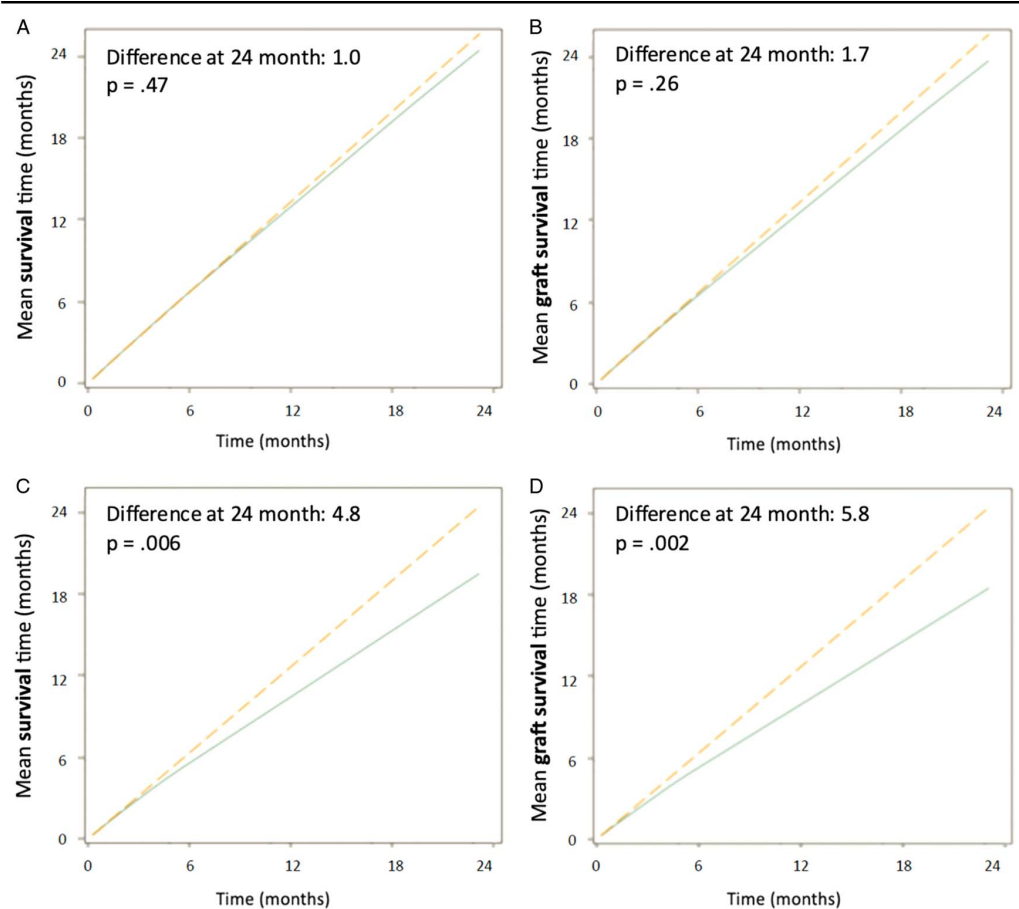


Figure 2. Mean time to death or graft loss across 24 months after liver transplantation. The orange line represents patients assigned to the dHOPE group. The green line represents patients assigned to the SCS group. (A) Mean time to death in the general study population. (B) Mean time to graft loss in the general study population. (C) Mean time to death in high-risk donors. (D) Mean time to graft loss in high-risk donors. SCS, static cold storage.

Table 3
Overall and graft survival^a across 24 months from liver transplantation both in the group of all recipients and recipients of high-risk and low-risk grafts.

Outcomes	Time from liver transplantation								P
	3	6	9	12	15	18	21	24	
All recipients									
Overall survival									
HOPE	92.3	92.3	92.3	92.3	92.3	92.3	92.3	92.3	0.35
SCS	93.6	88.5	87.2	87.2	87.2	87.2	83.9	83.9	
Graft survival									
HOPE	92.3	92.3	92.3	92.3	92.3	92.3	92.3	92.3	0.23
SCS	91.0	85.9	84.6	84.6	84.6	85.6	81.4	81.4	
High-risk graft recipients									
Overall survival									
HOPE	100	100	100	100	100	100	100	100	0.06
SCS	88.5	76.9	76.9	76.9	76.9	76.9	76.9	76.9	
Graft survival									
HOPE	100	100	100	100	100	100	100	100	0.038
SCS	84.6	73.1	73.1	73.1	73.1	73.1	73.1	73.1	
Low-risk graft recipients									
Overall survival									
HOPE	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	0.57
SCS	96.2	94.2	92.3	92.3	92.3	92.3	87.6	87.6	
Graft survival									
HOPE	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	0.70
SCS	94.2	92.3	90.4	90.4	90.4	90.4	85.8	85.8	

^aOverall and graft survival are presented as percentages (%) of surviving patients and grafts.
HOPE, hypothermic oxygenated machine perfusion; SCS, static cold storage.

In addition, the inverse probability weighting was used to balance the group of high-risk donors with respect to the common confounders. The data are presented in Supplemental Digital Content 4, <http://links.lww.com/JS9/D94>.

Discussion

The results of this randomized controlled trial support the notion that the routine use of hypothermic oxygenated perfusion of DBD liver grafts does not affect long-term posttransplant outcomes. Patient mortality and GS, as well as the rates of biliary complications (anastomotic, nonanastomotic strictures, and biliary fistulas), were similar between the two study arms in the general study population.

There are four randomized controlled trials comparing dHOPE with SCS in DBD donor liver transplantation. Three of the trials were designed to detect a difference in short-term outcome measures, namely peak ALT^[12], early allograft dysfunction^[13], and MEAF score^[10]. Studies by Czigany *et al.*^[12] and Ravaioli *et al.*^[13] showed significant differences in both surrogates for adverse posttransplant outcomes. These analyses were restricted to the group of ECDs and are consistent with our previous findings that pointed towards significant differences in MEAF and Comprehensive Complication Index, but only in post-hoc analysis of high-risk donors (DRI > 1.7)^[10]. Similar to our group, Schlegel *et al.*^[16] failed to demonstrate a difference with respect to the primary outcome measure (complications graded by Clavien–Dindo of ≥ III within 1 year) in the general study population, whereas in a post-hoc analysis, the difference was detected in the general population for liver-related complications graded by Clavien–Dindo of ≥ IIIb. Our recent findings of significant

differences in both mean time of patient survival and mean time to graft loss in high-risk donors support our previous statement and existing data from ECDs. Here, the benefit of approximately 5- and 6-month longer mean patient and GSs in high-risk livers in the dHOPE arm as compared to the SCS arm is shown.

Survival analysis showed no significant differences in patient or GS in either the general study population or in low-risk grafts, which is consistent with published data. In addition, the meta-analysis of randomized clinical trials published by Xie *et al.*^[17] showed that both 1-year recipient and GS did not differ significantly between dHOPE and SCS. Based on the presented results, dHOPE may have a positive effect on both patient and GS in high-risk donors. Similar conclusions were drawn by Ravaioli *et al.*^[13], who showed significantly higher 1-year GS in their ECD study. Such survival benefits in the general population of DBD livers have not been reported either in our study or in the previously published papers.

Similarly, the data on biliary complications were not found to be significant in any of the study groups. It can be noted that the reported proportions of biliary complications were unanimously in favor of dHOPE over SCS in all groups. However, as the study was underpowered with regard to biliary complications, statistical significance was not reached. Notably, no nonanastomotic biliary strictures were found in any of the grafts that underwent dHOPE. This may confirm the protective effect of the oxygenated perfusion on the biliary tree of the graft. Due to the lack of significance, these observations should not be taken for granted until more data are available. In addition, the patients were not routinely screened for biliary strictures, so some asymptomatic individuals may have been missed. Diagnostic modalities were employed only in symptomatic patients, and thus, the results are aimed at clinically relevant biliary

Downloaded from <http://journals.lww.com/International-Journal-of-Surgery-by-BNMFSPHKA/vZ50unt1QIN4>
a4kLHEZgslH0xMl0f0wCk1AMvT/qP/qH03SD0CRvY77vSH0C3VC40A/pDDaKKGKv0Ymy+78= on 11/24/2024

complications. However, as reported by Xie *et al.*^[17], dHOPE significantly reduced the odds of nonanastomotic biliary strictures (OR=0.28). In addition, the meta-analysis included the study by van Rijn *et al.*^[9], who performed the trial only on livers obtained from donors after cardiac death, which are particularly prone to ischemic damage of the biliary tree. Our published observations seem to be important because nonanastomotic biliary strictures are considered to be *par excellence* the sequelae of ischemic biliary tree damage^[9,18]. Therefore, there is a need for randomized trials on the routine use of dHOPE in DBD donors, powered with respect to biliary complications as a primary endpoint.

The presented randomized clinical trial is underpowered with respect to the clinical endpoints, which constitutes a major drawback when it comes to inferring long-term data. However, despite the limited number of cases in the high-risk graft group, significant differences in survival outcomes have been detected. A larger number of patients and an adequate power analysis for the long-term clinical outcome would increase the likelihood of reaching significance. As noted elsewhere, despite randomized design, patients in the dHOPE group fell into the lower Child–Pugh–Turcotte class. However, this would improve rather than worsen the effect of the procedure^[10].

Conclusion

In conclusion, the long-term outcome data presented here suggest that the routine use of dHOPE may be beneficial for recipients of grafts from high-risk DBD. The present study does not provide any evidence for the benefits of dHOPE in low-risk DBD grafts.

Ethical approval

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of 1975, and the study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Medical University of Warsaw (KB/6/2020).

Consent

All patients gave informed consent prior to enrolment.

Source of Funding

This study was funded by the National Science Centre, Poland (grant number 2019/34/E/NZ5/00433).

Author contribution

M.M.: conception and design, data acquisition, manuscript preparation, analysis, interpretation, and final approval. A.Z.: data acquisition, manuscript drafting, and final approval. P.R.: data acquisition, manuscript drafting, and final approval. M.K.: data acquisition, manuscript critical revision, and final approval. W.H.: data acquisition, manuscript critical revision, and final approval. Z.L.: data acquisition, analysis and interpretation of data, manuscript critical revision, and final approval. M.M.-P.: data acquisition, manuscript critical revision, and final approval. M.S.: data acquisition, manuscript critical revision, and final approval. B.S.: data acquisition, manuscript critical revision, and final approval. B.G.: data acquisition, manuscript critical

revision, and final approval. M.K.: analysis and interpretation of data, manuscript critical revision, and final approval. M.G.: conception and design, interpretation of data, manuscript critical revision, analysis, interpretation, and final approval.

Conflicts of interest disclosure

The authors declare no conflict of interest.

Research registration unique identifying number (UIN)

clinicaltrials.gov: NCT04812054.

Guarantor

Marcin Morawski, Michał Grąt.

Data availability statement

The data will be available upon reasonable request.

Provenance and peer review

The paper was not invited.

References

- [1] Cannistra M, Ruggiero M, Zullo A, *et al.* Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers. *Int J Surg* 2016;33(Suppl 1):S57–70.
- [2] Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-reperfusion injury and ischemic-type biliary lesions following liver transplantation. *J Transplant* 2012;2012: 164329.
- [3] Dar WA, Sullivan E, Bynon JS, *et al.* Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: cellular and molecular mechanisms. *Liver Int* 2019;39: 788–801.
- [4] Panconesi R, Widmer J, Carvalho MF, *et al.* Mitochondria and ischemia reperfusion injury. *Curr Opin Organ Transplant* 2022;27:434–45.
- [5] Czigan Z, Lurje I, Schmelzle M, *et al.* Ischemia-reperfusion injury in marginal liver grafts and the role of hypothermic machine perfusion: molecular mechanisms and clinical implications. *J Clin Med* 2020;9:846.
- [6] Abdelrahim M, Esmail A, Abudayyeh A, *et al.* Transplant oncology: an evolving field in cancer care. *Cancers (Basel)* 2021;13:4911.
- [7] Guo Z, Zhao Q, Jia Z, *et al.* A randomized-controlled trial of ischemia-free liver transplantation for end-stage liver disease. *J Hepatol* 2023;79: 394–402.
- [8] van Leeuwen OB, Bodewes SB, Lantinga VA, *et al.* Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers. *Am J Transplant* 2022;22:1658–70.
- [9] van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, *et al.* Hypothermic machine perfusion in liver transplantation – a randomized trial. *N Engl J Med* 2021;384: 1391–401.
- [10] Grąt M, Morawski M, Zhylyko A, *et al.* Routine end-ischemic hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2023; 278:662–8.
- [11] Schlegel A, Graf R, Clavien PA, *et al.* Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation. *J Hepatol* 2013;59:984–91.
- [12] Czigan Z, Pratschke J, Fronek J, *et al.* Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces early allograft injury and improves post-transplant outcomes in extended criteria donation liver transplantation from donation after brain death: results from a multicenter randomized controlled trial (HOPE ECD-DBD). *Ann Surg* 2021;274:705–12.

- [13] Ravaioli M, Germinario G, Dajti G, *et al.* Hypothermic oxygenated perfusion in extended criteria donor liver transplantation – a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2022;22:2401–8.
- [14] Schulz KF, Altman DG, Moher D, *et al.* CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
- [15] Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, *et al.* Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783–90.
- [16] Schlegel A, Mueller M, Muller X, *et al.* A multicenter randomized-controlled trial of hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for human liver grafts before transplantation. *J Hepatol* 2023;78:783–93.
- [17] Xie X, Zheng Q, Li K, *et al.* Hypothermic oxygenated perfusion in human liver transplantation: meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Surg* 2024;111:znad403.
- [18] Fasullo M, Shah T, Zhou H, *et al.* Post-transplant biliary strictures: an updated review. *Semin Liver Dis* 2022;42:225–32.

Podsumowanie i wnioski

Prezentowana rozprawa obejmuje trzy publikacje stanowiące podsumowanie dwóch badań klinicznych. Dotyczyły one techniki zamykania powłok brzucha po laparotomii poprzecznej u chorych z potwierdzeniem lub podejrzeniem choroby nowotworowej w obrębie narządów górnego piętra jamy brzusznej oraz zastosowania perfuzji maszynowej z oksygenacją w hipotermii u chorych leczonych przeszczepieniem wątroby. Dodatkowo, w pierwszym badaniu najliczniejszą grupę stanowili chorzy u których wykonano operację w obrębie wątroby i dróg żółciowych. Tematyka rozprawy koncentruje się na kompleksowym ujęciu zagadnień związanych z bezpieczeństwem leczenia chirurgicznego poprzez identyfikację nowego czynnika związanego z ryzykiem pooperacyjnym oraz weryfikację skuteczności nowej metody przechowywania narządów do przeszczepienia w populacji ogólnej biorców wątroby.

Przesłankę dla pierwszej pracy stanowi intuicja, że rozwój ciężkich powikłań chirurgicznych, bezpośrednio związanych z interwencją w obrębie jamy brzusznej (takich jak krwawienie czy przetoki jelitowe) może wynikać z niedostatecznej wytrzymałości mechanicznej tkanek. Kluczowym czynnikiem warunkującym tę wytrzymałość jest zawartość kolagenu. W badaniu zaprezentowano, że chorzy charakteryzujący się wyższą zawartością kolagenu w powięzi poprzecznej brzucha rzadziej rozwijają ciężkie powikłania chirurgiczne. Ilościowy pomiar kolagenu w tkankach powłok brzucha może odpowiadać ogólnoustrojowej zawartości i jakości kolagenu oraz stanowić istotny biomarker w kontekście ryzyka powikłań pooperacyjnych.

Wnioski z drugiej i trzeciej pracy pozostają spójne z aktualnym stanem wiedzy dotyczącym zastosowania perfuzji mechanicznej z oksygenacją w hipotermii, co uzasadnia stosowanie tej metody w przypadku narządów pobieranych od dawców o rozszerzonych kryteriach akceptacji. Wykazano, że poprawa wyników leczenia wynikająca z zastosowania HOPE w perspektywie krótkoterminowej jest zauważalna wyłącznie u chorych otrzymujących narządy podwyższonego ryzyka. Podobnie, w dwuletnim okresie obserwacji korzyści w zakresie przeżycia ogólnego oraz przeżycia przeszczepu ograniczają się do biorców narządów o rozszerzonych kryteriach akceptacji. Znamienne jest, mimo braku istotności statystycznej, że u chorych otrzymujący narządy po HOPE rzadziej obserwowano występowanie powikłań żółciowych – zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach biorców narządów niskiego i wysokiego ryzyka. Choć dane jednoznacznie wskazują na korzyść wynikającą z zastosowania perfuzji mechanicznej w hipotermii w przypadku narządów wysokiego ryzyka, konieczne są dalsze badania określające znaczenie tej interwencji w populacji ogólnej biorców wątroby.

Oświadczenia współautorów publikacji

Warszawa, 24/04/2025

dr hab. n. med. Maciej Krasnodębski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych; interpretacja wyników; rewizja i edycja manuskryptu

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego

dr hab. n. med. Maciej Krasnodębski
Specjalista Chirurgii Ogólnej,
Chirurgii Onkologicznej
i Transplantologii Klinicznej
..... 2419997.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

Jakub Rochoń

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

Hubert Kubiszewski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

Mikołaj Staszewski

OŚWIADCZENIE

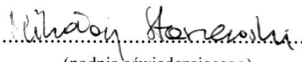
Jako współautor pracy pt. „*Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

Mikołaj Kuncewicz

OŚWIADCZENIE

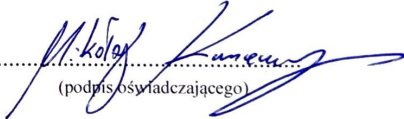
Jako współautor pracy pt. „*Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

lek. Piotr Krawczyk

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego

Piotr Krawczyk
lekarz
3786284
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

lek. Paweł Rykowski

OŚWIADCZENIE

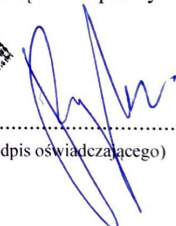
Jako współautor pracy pt. „*Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


.....
(podpis oświadczającego)



Warszawa, 24/04/2025

lek. Adam Bołtuć

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

dr Zbigniew Lewandowski

OŚWIADCZENIE

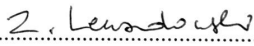
Jako współautor pracy pt. „*Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

analiza i interpretacja danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

dr hab. n. med. Wojciech Figiel

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego

Dr hab. n. med. Wojciech Figiel
specjalista anestezjologii
i intensywnej terapii
147885

.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

prof. dr hab. n. med. Marek Krawczyk

OŚWIADCZENIE

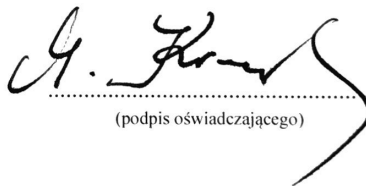
Jako współautor pracy pt. „*Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

interpretacja wyników; edycja manuskryptu

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

prof. dr hab. n. med. Michał Grąt

OŚWIADCZENIE

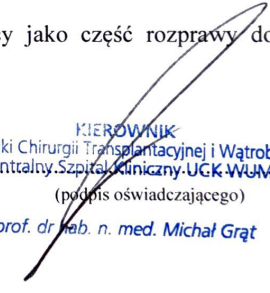
Jako współautor pracy pt. „*Transversalis fascia collagen content and the risk of surgical complications: results of a prospective study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

interpretacja wyników; edycja manuskryptu; superwizja

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Transplantacyjnej i Wątroby
Centralny Szpital Kliniczny UCK w WUM....
(podpis oświadczającego)
prof. dr hab. n. med. Michał Grąt

Warszawa, 24/04/2025

prof. dr hab. n. med. Michał Grąt

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

konceptualizacja; gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Transplantacyjnej i Wątroby
Centralny Szpital Kliniczny UCK WUM

.....
(podpis oświadczającego)
prof. dr hab. n. med. Michał Grąt

Warszawa, 24/04/2025

lek. Andriy Zhylo

OŚWIADCZENIE

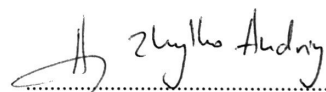
Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

lek. Paweł Rykowski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


Paweł Rykowski
LEKARZ
.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

dr hab. n. med. Maciej Krasnodębski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego

dr hab. n. med. Maciej Krasnodębski
Specjalista Chirurgii Ogólnej,
Chirurgii Onkologicznej
i Transplantologii Klinicznej
2419997

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

lek. Anya Wyporski

OŚWIADCZENIE

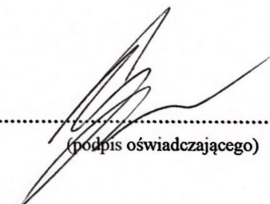
Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

lek. Jan Borkowski

OŚWIADCZENIE

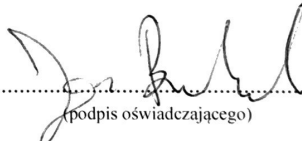
Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

dr Zbigniew Lewandowski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

wykonanie analiz statystycznych; interpretacja danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego

.....*Z. Lewandowski*.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

dr n. med. Konrad Kobryń

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

dr n. med. Rafał Stankiewicz

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


dr n. med. Rafał Stankiewicz
Lekarz, specjalista
chirurgii ogólnej, chirurgii onkologicznej
2604354
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

lek. Jan Stypułkowski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego

JAN STYPUŁKOWSKI
lekarz
Specjalista chirurgii ogólnej

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

dr hab. n. med. Wacław Hołówko

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego

.....
Dr n. med. Wacław Hołówko
Specjalista chorób wewnętrznych
PWZ 316619
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

prof. dr hab. n. med. Waldemar Patkowski

OŚWIADCZENIE

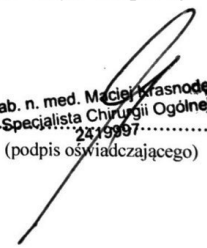
Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


dr hab. n. med. Maciej Krasnodebski
.....Specjalista Chirurgii Ogólnej.....
24.19997
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

dr n. med. Magdalena Mielczarek-Puta

OŚWIADCZENIE

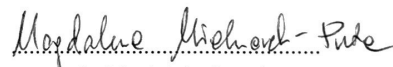
Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

prof. dr hab. Marta Struga

OŚWIADCZENIE

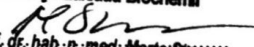
Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Biochemii

.....prof. dr. hab. n. med. Marta Struga
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

lek. Benedykt Szczepankiewicz

OŚWIADCZENIE

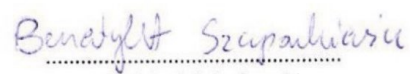
Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

prof. dr hab. n. med. Barbara Górnicka

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego



.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

prof. dr hab. n. med. Marek Krawczyk

OŚWIADCZENIE

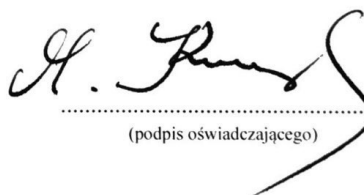
Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

interpretacja wyników; edycja manuskryptu

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

lek. Andriy Zhylko

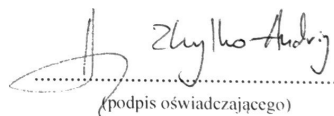
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

lek. Paweł Rykowski

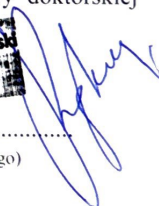
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


3523860 Paweł Rykowski
LEKARZ

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

dr hab. n. med. Maciej Krasnodębski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
gromadzenie danych; interpretacja wyników

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego

dr hab. n. med. Maciej Krasnodębski
Specjalista Chirurgii Ogólnej,
Chirurgii Onkologicznej
i Transplantologii Klinicznej
.....24139937.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

dr hab. n. med. Waław Hołowko

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
gromadzenie danych; interpretacja wyników

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego

Dr n. med. Waław Hołowko
Specjalista chirurgii ogólnej
WZ. 16519
.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

dr Zbigniew Lewandowski

OŚWIADCZENIE

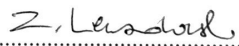
Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

analiza statystyczna; interpretacja wyników

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

dr Magdalena Mielczarek-Puto

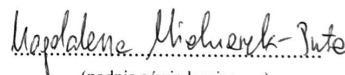
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

prof. dr hab. Marta Struga

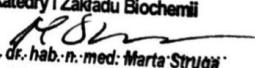
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
gromadzenie danych; interpretacja wyników

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Biochemii

.....prof. dr. hab. n. med. Marta Struga
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

lek. Benedykt Szczepankiewicz

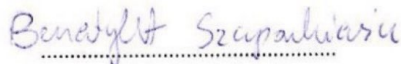
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
gromadzenie danych

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

prof. dr hab. n. med. Barbara Górnicka

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

gromadzenie danych; interpretacja wyników

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego



.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

prof. dr hab. n. med. Marek Krawczyk

OŚWIADCZENIE

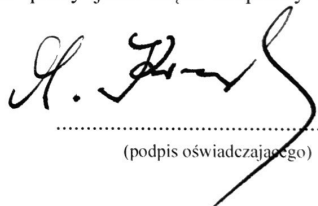
Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

interpretacja wyników; edycja manuskryptu; superwizja

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych;
przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego



.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24/04/2025

prof. dr hab. n. med. Michał Grąt

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Routine end-ischemic hypothermic machine perfusion in liver transplantation from donors after brain death: results of 2-year follow-up of a randomized controlled trial*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

interpretacja wyników; edycja manuskryptu; superwizja

Wkład lek. Marcina Morawskiego w powstawanie publikacji obejmował:

gromadzenie, analizę i interpretację danych; wykonanie analiz statystycznych; przygotowanie i edycja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marcina Morawskiego

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Transplantacyjnej i Wątroby
...Centralny Szpital Kliniczny UCK WUM
(podpis oświadczającego)
prof. dr hab. n. med. Michał Grąt