

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

***Corelații biochimice în pancreatita acută***  
**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. ATANASIU VALERIU**

**Student-doctorand:**

**ROBU ( căs. CRIȘU) GEORGIANA CĂTĂLINA**

**ANUL 2020**

## Cuprins

Introducere.....	1
I.Parte generală.....	6
1. Definiție, epidemiologie, patogeneză.....	7
1.1. Definiție. Epidemiologie.....	7
1.2. Patogeneza pancreatitei acute.....	8
2. Etiologie, prezentare clinică și markeri biochimici ai tabloului biologic.....	10
2.1. Etiologie.....	10
2.2. Prezentare clinică.....	12
2.3. Markeri biochimici ai tabloului biologic.....	13
2.3.1. Amilaza.....	13
2.3.2. Lipaza.....	14
2.3.3. Limitele amilazei și lipazei.....	14
2.3.4. Alți parametri biochimici.....	15
3. Clasificarea pancreatitei acute.....	16
3.1. Clasificarea pancreatitei acute.....	16
3.2. Imagistica și alte explorari paraclinice în pancreatita acuta.....	20
4. Diagnostic.....	22
4.1. Diagnosticul pancreatitei acute.....	22
4.2. Diagnostic diferențial.....	23
5. Evoluție și prognostic.....	25
5.1. Factori de prognostic.....	25
5.2. Scoruri de severitate.....	27
5.3. Noi predictorii- parametri biochimici de evaluare a severității PA.....	31
6. Tratament.....	34
6.1. Tratamentul pancreatitei acute.....	34
6.2. Tratamentul complicațiilor.....	38
II.Contribuții personale.....	43
7. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	44
8. Metodologia generală a cercetării.....	45
9. Studiul 1. Noi parametri biochimici în pancreatita acuta: raportul granulocite/limfocite și raportul trombocite/limfocite.....	47
9.1. Introducere.....	47
9.2. Materiale și metode.....	48
9.3. Rezultate.....	50
9.4. Discuții.....	61
9.5. Concluzii.....	63
10. Studiul 2. Evaluarea parametrilor biochimici cu rol în pancreatita acuta.....	64
10.1. Introducere.....	64
10.2. Materiale și metode.....	65
10.3. Rezultate.....	67
10.4. Discuții.....	89
10.5. Concluzii.....	90
11. Studiul 3. Evaluarea precoce a severității pancreatitei acute: rolul parametrilor biochimici și hematologici.....	91

11.1. Introducere.....	91
11.2. Materiale și metode.....	92
11.3. Rezultate.....	93
11.4. Discuții.....	136
11.5. Concluzii.....	137
12. Concluzii și contribuții personale.....	138
Bibliografie.....	142
Anexe.....	156

## **Lista abrevierilor**

ALT- alaninaminotransferaza

ACG- American College of Gastroenterology

APA- American Pancreatic Association

APACHE- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

AST- aspartat aminotransferaza

BD- bilirubina directă

BISAP- bedside index of severity în acute pancreatitis

BT- bilirubina totală

CT- computer tomograf

DS- deviație standard

ERCP- endoscopic retrograde cholangiopancreatography

EUS- ecoendoscopie

FA- fosfataza alcalină

G/L – raportul granulocite/limfocite

GGT- gama glutamil transpeptidaza

IC- interval de confidență

IQR- interquartile range

NLR- raportul neutrofile limfocite

Nr- număr

PA- pancreatita acută

PLR- raportul trombocite/limfocite

RDW- curba de distribuție a celulelor roșii

RMN- rezonanța magnetică

SOFA- Sequential Organ Failure Assessment

T/L- raportul trombocite/limfocite

De menționat: raportul G/L= raportul NLR

Raportul T/L= raportul PLR

## I. Partea generală

Pancreatită acută (PA), una dintre cele mai frecvente urgențe gastroenterologice, reprezintă o condiție inflamatorie a pancreasului ce poate prezenta sub diverse forme de severitate. În urmă dezechilibrului produs de procesul inflamator, pot apărea complicații locale și sistemice. Elementele definitorii pentru pancreatită acută cuprind parametri clinici, biologici și imagistici. Întrucât PA poate cauza complicații severe, evoluția acesteia poate fi de cele mai multe ori imprevizibilă, motiv pentru care stadializarea severității încă de la admisia pacientului constituie un gold standard al optimizării tratamentului și prognosticului PA.

Există 3 forme de prezentare a PA: ușoară, moderat-severă și severă. Formele severe se asociază de cele mai multe ori cu insuficiență multiplă de organ.

De-a lungul anilor, numeroși cercetători au încercat să realizeze și să implementeze anumite scoruri de severitate, cum ar fi APACHE II ( scor de evaluare a sănătății fiziologice acute și cornice), scor Ranson, SOFA ( evaluarea insuficienței de organ secvențială), BISAP, scoruri menite să simplifice adoptarea unui anumit management terapeutic adecvat fiecărui caz în parte. Deși datele din literatură de specialitate sunt numeroase, totuși în practică curentă nu există la momentul de față anumite scoruri sau parametri care să determina o stratificare precoce a severității pancreatitei acute. Recent, câteva studii au evidențiat rolul unor noi parametri de prognostic în PA. Printre aceștia, se numără raportul neutrofile/limfocite, raportul trombocite/limfocite, precum și curbă de distribuția a celulelor roșii (RDW) și raportul RDW/trombocit.

Stadializarea precoce a severității pancreatitei acute constituie o problema actuală în practică clinică. Obținerea și implementarea unor parametri, respectiv scoruri folosind investigații uzuale, încă de la admisia pacientului într-o unitate spitalicească reprezintă noi direcții de cercetare.

**In capitolul 1** sunt descrise date de epidemiologie și patogeneza pancreatitei acute.

Incidența globală a pancreatitei acute raportată de Xiao și colaboratorii într-o metaanaliză din 2016 este de 34 de cazuri la 100 000 persoane/pe an, cu IC 95% (23-49),

fără diferențe între bărbați și femei [3]. Ghidurile de pancreatită acută elaborate de Asociația Internațională de Pancreatologie estimează o incidență a acestei afecțiuni între 13-45/100 000 de persoane [4].

În ceea ce privește incidența pancreatitei acute în Europa, aceasta variază de la 4,6 la 100/100 000 locuitori, fiind mai mare în estul și nordul continentului [5]. Societatea Britanică de Gastroenterologie raportează o creștere a incidenței pancreatitei acute în ultimii 10 ani [6]. Dintre pacienții afectați, 20% vor dezvolta forme severe de pancreatită acută [7].

Cât privește patogeneza pancreatitei acute, date din literatura de specialitate evidențiază multe controverse, astfel încât sunt implicați atât factori genetici, de mediu cât și metabolici [8].

Elementele cheie ale patogenezei afecțiunii pancreasului sunt reprezentate de semnalizarea patologică a  $Ca^{2+}$ , disfuncția mitocondrială, activarea prematură a tripsinogenului în celule acinare pancreatice și macrofage, stresul oxidativ, alterarea autofagiei [9-15].

**Capitolul 2** prezintă informații cu referire la etiologia, tabloul clinic și biologic al PA.

Cele mai frecvente cauze ale pancreatitei acute sunt reprezentate de litiaza biliară (+microlitiaza biliară) și alcoolul, ele fiind responsabile de aproximativ 80% din cazurile de pancreatită acută. O utilizare pe o perioadă mai mare de 5 ani a unor cantități semnificative de alcool constituie risc al declanșării pancreatitei acute. Acest risc pare să fie datorat cantității de alcool consumată și nu frecvenței consumului. Această etiologie este frecvent întâlnită în rândul bărbaților, întrucât ei sunt consumatorii cei mai semnificativi ca număr.

Alte cauze implicate în declanșarea episodului inflamator din PA sunt: hipercalcemia, hipertrigliceridemia, cauze genetice, infecțioase, medicamentoase, post ERCP.

Durerea epigastrică, cu iradiere posterioară, “în bară”, reprezintă cel mai frecvent simptom al tabloului clinic. Uneori, se poate manifesta ca și durere la nivelul hipocondrului drept. În pancreatita acută de cauză biliară, durerea este bine delimitată, cu un debut rapid și intensitatea maximă în 20 minute. La pacienții cu pancreatită de altă etiologie (etanolică, metabolică, genetică), durerea nu e bine delimitată și are un debut mai lent. În general, durerea poate persista de la câteva ore la câteva zile.

90% dintre pacienți pot avea senzații de greață și vărsături bilio-alimentare, simptomatologie ce poate persista câteva ore [29].

În pancreatita acută, crește permeabilitatea celulelor cu eliberarea enzimei la nivelul circulației sangvine. Astfel, se înregistrează creșteri ale lipazei la 3-6 ore de la debutul simptomelor, atinge un maxim la 24 ore și poate persista în circulație până la 2 săptămâni [34]. Astfel, lipaza are o specificitate mai mare decât amilaza întrucât este produsă în principal în pancreas.

Concentrația serică a amilazei reprezintă echilibrul între rata de sinteză și rata de eliminare. În pancreatita acută, amilaza poate crește de până la 3x ori valoarea superioară a limitei normale, atingând un vârf la 3-6 ore de la debutul simptomelor, cu timp de înjumătățire de 10-12 ore și poate persista până la 3-5 zile.

**Capitolul 3** descrie cele mai utilizate clasificări ale PA conform criteriilor clinice, morfologice și imagistice.

Pancreatita acută poate fi clasificată astfel:

- **ușoară:** fără modificări de insuficiență de organ sau complicații locale și sistemice
- **moderat-severă:** caracterizată prin insuficiență de organ tranzitorie, ce se poate remite în 48 de ore, cu sau fără complicații locale și sistemice, ce nu persistă mai mult de 48 de ore;
- **severă:** insuficiență persistentă de organ ce poate implica mai multe organe.

Conform clasificării Atlanta revizuită 2012, pancreatita acută este împărțită în două categorii: edematoasă interstițială și necrotică.

- ***Pancreatita acută edematoasă interstițială*** se caracterizează prin inflamația parenchimului pancreatic și a țesuturilor peripancreateice, fără a se evidenția necroză tisulară.
- ***Pancreatita acută necrotică*** se caracterizează prin inflamația și necroza parenchimului pancreatic și/sau necroza țesuturilor peripancreateice.

În capitolul 4 sunt descrise criteriile de diagnostic al PA, precum și diagnosticul diferential.

**Diagnosticul** pancreatitei acute necesită întrunirea a minim 2 criterii din 3:

- Clinic: durere epigastrică, acută, perisistentă, cu iradiere posterioară;

- Biologic: creșterea de 3ori limita superioară a valorii normale a lipazei sau amilazei;
- Imagistic: modificări ale pancreasului-edem, colecții fluide pancreatice sau peripancreatică, litiază biliară, litiază coledociană , modificări evidențiate fie la ultrasonografie abdominală, fie computer tomograf, fie rezonanță magnetică.

In diagnosticul diferential al PA intra in discutii mai multe afectiuni ,cum ar fi: ischemia mezenterica, ulcerul peptic, colecistita acuta, perforatia.

**Capitolul 5** descrie factorii de prognostic și scorurile de severitate folosite in PA.

De-a lungul anilor, s-au constituit mai multe scoruri în vederea stadializării severității pancreatitei acute pentru implementarea unui management terapeutic adecvat. La ora actuală, nu există un scor de severitate care să poată stabili evoluția și prognosticul pacienților diagnosticați cu pancreatită acută încă de la admisia acestora în spitale. Multe dintre scoruri se folosesc etapizat, în diverse momente ale debutului, așa cum sunt scorurile Ranson și Glasgow.

Cele mai folosite scoruri de severitate folosite în PA sunt:

- **scorul Ranson** este unul dintre primele scoruri de severitate folosite în prognosticul pancreatitei acute. Evaluează 5 parametri la admisia pacientului în spital și 6 parametri la 48 de ore de la admisie.
- **Scorul APACHE II-** ( Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)- este cel mai adesea folosit în unitățile de terapie intensivă. Are în componență 12 parametri și evaluează starea cronică de sănătate a pacienților, la care se adaugă puncte și pentru vârste > 45 ani. Acest scor are limitările lui, întrucât nu poate diferenția pancreatita acută interstitială de cea necrotică și, de asemenea nu poate diferenția necroza sterilă de cea infectată [101].
- **Scorul sindromului de răspuns sistemic inflamator-** se poate aplica zilnic și este ușor de utilizat. Studiile au arătat eficiența lui în evaluarea severității pancreatitei acute [102].
- **scorul/indexul de severitate tomographic ( Balthazar)** evaluează gradul necrozei, inflamației și prezența colecțiilor fluide. Acesta se corelează cu mortalitatea și morbiditatea.

## **Raportul neutrofile-limfocite –parametru de stratificare a severității pancreatitei acute**

În literatura de specialitate, date recente au evidențiat importanța unor noi markeri și parametri, cum ar fi raportul neutrofile/limfocite (NLR), raportul trombocite/limfocite (PLR) și curba de distribuție a celulelor roșii (RDW), ca valoare prognostică pentru sindromul inflamator asociat diverselor patologii [107-110]. Pentru pancreatita acută, numeroase studii au evidențiat rolul acestor markeri ca predictor ai complicațiilor locale și sistemice, severitatea bolii, ratei mortalității pe termen scurt și lung [111-113].

Într-un studiu observațional ce a inclus 283 de pacienți, Azab și colaboratorii au remarcat valoarea prognostică a raportului neutrofile/limfocite superioară numărului de leucocite, ce poate fi introdusă în scorurile de stratificare a severității pancreatitei acute. Astfel, acest raport devine un marker sensibil de stratificare a admisieii în unitate de terapie intensivă și a duratei de spitalizare. Un cutoff > 4.7 poate fi asociat cu un prognostic nefavorabil [109].

**Capitolul 6** prezintă tratamentul PA și tratamentul complicațiilor.

Tratamentul PA presupune: refacerea volemiei, controlul durerii și suportul nutrițional.

Se recomandă administrarea intravenoasă a soluțiilor cristaloide isotone la o rată de 5-10 ml/kg/oră (soluție salină sau soluție lactat Ringer), cu excepția pacienților cu comorbidități cardiovasculare, renale sau altele ce nu tolerează o hidratare agresivă.

*Parametrii* ce necesită urmărire în timpul hidratării pentru aprecierea răspunsului terapeutic sunt: hematocritul (reducerea acestuia în primele 24 de ore, cu valori de 35-40%), azotul ureic sangvin; frecvența cardiacă (< 120 bătăi/minut), presiunea arterială medie (65-80 mmHg), debitul urinar.

Durerea abdominală reprezintă adesea cel mai important simptom în pancreatita acută, de aceea pacienții trebuie tratați cu analgezice. Durerea netrată poate cauza instabilitate hemodinamică.

Un prim pas în managementul durerii îl constituie inițierea hidratării corespunzătoare, întrucât hipovolemia poate determina durere ischemică și acidoză lactică. Opioidelor oferă siguranță și eficiență în controlul durerii la pacienții cu pancreatită acută [127].

Pacienții cu forme ușoare de pancreatită au nevoie doar de hidratare intravenoasă, permițându-se reluarea alimentației orale în mai puțin de o săptămână, după ce greața, voma și ileusul au dispărut. Pentru început, se vor consuma prânzuri cu lichide, bogate în glucide, ulterior vor fi introduse și prânzurile solide. Suportul nutrițional este necesar pacienților cu forme moderat severe de pancreatită acută, care nu își pot relua alimentația orală în primele 5 zile, motiv pentru care se preferă alimentația prin sondă naso-jejunală [120].

Complicațiile locale ale pancreatitei, colecțiile acute peripancreatice, pseudochistul, colecțiile acute necrotice și colecțiile necrotice incapsulate necesită terapii intervenționale, atunci când este cazul, cum sunt drenejele endoscopice și chirurgicale.

**Indicațiile drenajului endoscopic** sunt:

- -colecție fluidă matură (cu perete bine definit și conținut lichid);
- -peretele colecției este aderent de stomac sau duoden;
- -colecția atinge 6 cm ca dimensiune [140].

Se recomandă drenajul endoscopic atunci când există un suport din partea chirurgiei și a radiologiei intervenționale [141]. Există 2 metode de drenaj: transmural și transpapilar, ambele urmate de plasarea unuia sau mai multor stenturi.

Complicațiile vasculare peripancreatice sunt: tromboza venoasă splanhnică, pseudoanevrismul și sindromul de compartiment abdominal.

Complicațiile sistemice ale PA sunt: metabolice, renale, hematologice, cardiovasculare, hematologice.

Tratamentul pancreatitei acute biliare necesită:

- ERCP de urgență, cu sfincterectomie endoscopică și extracția calcului, în primele 24 de ore de la admiterea pacientului, în cazurile la care se asociază colangită (frisoane, febra, durere, bilă purulentă);
- În cazurile de pancreatită acută biliară, fără colangită, nu se recomandă ERCP de urgență [148];

Pentru formele ușoare de pancreatită acută se recomandă intervenția în prima săptămână de la admitere [150], iar pentru formele severe, de obicei se amână pentru câteva săptămâni de la externare pentru o oportunitate favorabilă de rezoluție a simptomatologiei și a inflamației [151].

## **II. Contribuții personale**

### **Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Această parte a lucrării este dedicată prezentării cercetărilor mele pe care le-am realizat pe durata studiilor doctorale, pe un lot de pacienți adulți cu pancreatita acută, utilizând parametri demografici, clinici, biochimici și imagistici.

Ipoteza de lucru este dată de existența ideii în literatură care propune evaluarea unor noi parametri biochimici cu rol prognostic în PA și a unor relații între aceștia și PA, precum și implementarea lor ca markeri de stratificare precoce a severității PA.

### **Obiectivele cercetării doctorale**

Stadializarea precoce a severității pancreatitei acute reprezintă o problema actuală, mondială, de aceea dezvoltarea și implementarea unor noi parametri, respectiv scoruri cu rol prognostic constituie direcțiile cercetărilor de actualitate. Acest lucru se datorează faptului că PA poate determina complicații severe, iar optimizarea tratamentului și prognosticului rămâne un obiectiv important în managementul acestei afecțiuni. Astfel, una dintre direcțiile mele de cercetare o constituie evaluarea tuturor parametrilor biochimici cu impact asupra PA, în vederea stratificării precoce a severității acesteia, folosind investigațiile uzuale din practică clinică.

O altă direcție a cercetării mele a fost reprezentată de identificarea rolului în PA a unor noi rapoarte, descrise recent în literatură de specialitate, ce folosesc parametri biochimici uzuali. Este vorba astfel de o analiză comparativă a raportului neutrofile/limfocite și raportului trombocite/limfocite la pacienții cu PA față de pacienți fără afecțiuni cunoscute în sfera bilio-pancreatică, cu simptomatologie nespecifică.

Cea de-a treia direcție de cercetare a constat în evaluarea parametrilor biochimici cu impact asupra PA, în două momente diferite ale episodului inflamator și anume, la admisie, respectiv la externare.

## **Metodologia generală a cercetării**

Am efectuat un studiu retrospectiv, observațional, nerandomizat pe 130 de pacienți internați în perioada 2018-2019 în cadrul Clinicii de Gastroenterologie a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central “Dr Carol Davila”. Pacienții au fost împărțiți în 2 loturi : Lotul A format din 100 de pacienți diagnosticați cu pancreatita acută, în vreme ce lotul B a fost format din 30 de pacienți , fără afecțiuni cunoscute în sfera bilio-pancreatică care s-au prezentat acuzând simptomatologie nespecifică din sfera gastro-intestinală în vederea evaluării.

### **Criteriile de includere:**

- Vârstă peste 18 ani;
- Pacienți diagnosticați cu pancreatita acută;
- Pacienți fără afecțiuni în sfera bilio-pancreatică, cu simptomatologie nespecifică din sfera gastro-intestinală în vederea evaluării;
- Pacienți cu domiciliu în România;
- Semnarea consimțământului informat de internare în clinică.

### **Criteriul de excludere:**

- Vârstă < 18 ani.

Studiul a obținut avizul Comisiei de Etică a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central “ Dr Carol Davila”.

Colectarea datelor demografice, clinice, biologice și imagistice s-a realizat din foile de observație generală și baza de date electronică a spitalului, respectând consimțământul pacientului și criteriile deontologice ale declarației de la Helsinki.

Pentru analiză statistică s-a folosit programul R, versiunea 3.5.3 (2019-03-11) Copyright (C) 2019 The R Foundation for Statistical Computing, R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org>.

Datele sunt prezentate sub formă medie  $\pm$  deviație standard (D.S) sau mediană (inter quartile range – IQR) pentru variabilele continue (în funcție de apropierea / depărtarea de distribuția normală a distribuției variabilei, lucru determinat cu ajutorul unui test Shapiro-Wilk), și sub formă frecvență absolută (frecvență relativă procente) pentru variabilele categoricale.

De asemenea au fost folosite histograme și boxploturi ale distribuției variabilelor în momentul folosirii analizei comparative.

Testele au fost considerate cu semnificație statistică pentru o valoare p mai mică de 0.05.

### **Studiul 1. Noi parametri biochimici în pancreatita acută: raportul granulocite/limfocite și raportul trombocite/limfocite**

**Scopul studiului** a fost evaluarea comparativă a diferențelor raportului granulocite/limfocite (G/L) , respectiv raportului trombocite/limfocite (T/L) la pacienții cu pancreatita acută față de pacienții fără afecțiuni cunoscute în sfera bilio-pancreatică, cu simptomatologie nespecifică.

#### **Materiale și metode**

Studiul a fost de tip retrospectiv, observațional, nerandomizat și a inclus 130 pacienți internați în perioada 2018 -2019 în cadrul Clinicii de Gastroenterologie a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central “Dr Carol Davila”, București. Pacienții au fost împărțiți în 2 loturi:

- lotul A format din 100 de pacienți diagnosticați cu pancreatita acută și
- lotul B format din 30 de pacienți , fără afecțiuni în sfera bilio-pancreatică, cu simptomatologie nespecifică din sfera gastro-intestinală, în vederea evaluării.

Pentru analiză statistică s-a folosit programul R, versiunea 3.5.3 (2019-03-11) Copyright (C) 2019 The R Foundation for Statistical Computing, R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org>.

## Rezultate

În lotul de subiecți cu PA am observat o proporție mai mare a sexului masculin comparativ cu sexul feminin ( 65% bărbați versus 35% femei). Predominanță sexului masculin din PA a fost descrisă în anumite studii de specialitate [155], [156], [157], deși sunt date care sugerează o proporție egală a sexelor [158]. Lotul B a fost caracterizat de prezența ambelor sexe în proporții egale.

Vârsta medie a pacienților cu PA a fost de 58 de ani, cu o tendință a acestei afecțiuni mai ales în decadele 5 și 7.

Am observat o medie a raportului granulocite/limfocite mai mare în lotul cu PA față de lotul B (9.78 față de 2.34). Datele obținute cu privire la valoare crescută a raportului G/L în PA sunt concordante și cu alte date din literatură ce atestă importanță acestui parametru, mai ales că parametru de prognostic a severității PA [111-113].

### Raportul granulocite / limfocite :

Raport G/L	Lot A	Lot B
<b>Medie ± D.S</b>	9.78 ± 11.58	2.34 ± 1.10
<b>Mediană (IQR)</b>	7.20 (9.00)	2.10 (2.00)
<b>Min – Max</b>	1.25 la 78.50	0.60 la 4.90
<b>Skewness</b>	4.35	0.54
<b>Shapiro-Wilk (p)</b>	< 0.0001	0.1227

### Caracteristicile mediei raportului T/L în cele 2 loturi

Media Lot A	Media Lot B	Valoare p	Diferența [IC95%]
243.09	138.78	< 0.0001	104.31 [54.95 la 153.66]

## **Concluzii**

Rapoartele G/L și T/L pot avea un impact în PA, având în vedere valorile crescute în PA față de valorile normale ale subiecților de control. Acest lucru îl putem explica prin intermediul inflamației ce apare în PA, mai ales că parametrul G/L a fost pentru prima dată asociat cu inflamația. Prin urmare, cei 2 parametri se pot asocia cu episodul inflamator din PA.

## **Studiul 2. Evaluarea parametrilor biochimici cu rol în pancreatită acută**

**Scopul studiului** constă în evaluarea, printr-o analiză comparativă, a unor parametri clinico-biologici cu impact în PA, înregistrați în două momente diferite, și anume la admisie, respectiv la externare.

### **Materiale si metode**

Am efectuat un studiu retrospectiv, observațional, în care am inclus 100 de pacienți cu PA, internați în Clinică de Gastroenterologie a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central “ Dr Carol Davila”, București, în perioada 2018-2019. De menționat că lotul de pacienți cu PA examinat este același ca în studiul 1, respectiv studiul 3.

S-au preluat date demografice, clinice și paraclinice. Datele paraclinice (amilaza, lipaza, FA, GGT, celulele sangvine, proteina C reactiva, BT, BD, AST, ALT) au fost înregistrate atât la admisie cât și la externare.

### **Rezultate**

Analiza comparativă a parametrilor biochimici a evidențiat anumite diferențe ale valorilor de la admisie față de externare, diferențe cu semnificație statistică. Astfel, una dintre enzimele diagnostice, amilaza a prezentat valori mai mari la internare față de valorile de la externare. Același lucru îl putem menționa legat și de lipază, altă enzimă diagnostic, a cărei valoare a prezentat variații între admisie și externare. Conform ghidurilor actuale de diagnostic, cele 2 enzime, amilaza, respectiv lipază sunt considerate teste diagnostice pentru PA.

Tot în acest studiu, am observat că numărul leucocitelor, neutrofilelor și limfocitelor de la admisie era mai mare decât cel de la externare, acest fapt putând fi explicat de remisiunea episodului inflamator. Variațiile valorilor au atins semnificație statistică ( $p < 0.0001$ ).

O diferență semnificativ statistică am obținut-o în ceea ce privește și variația valorilor LDH și bilirubinei, acestea prezentând valori mai mari la admisie față de externare ( $p < 0.05$ )

### Caracteristici lipază

Lipază	Admisie	Externare
Medie ± D.S	1423.24 ± 1888.62	129.10 ± 152.65
Mediană (IQR)	586.00 (1679.00)	76.00 (95.00)
Min la Max	3.00 la 9110.00	4.00 la 902.00
Skewness	1.96	3.09

### Concluzii

Parametrii biochimici uzuali, folosiți în diagnosticul și evoluția pancreatitei acute prezintă variații ale valorilor în momente diferite ale episodului PA, ca urmare a remisiunii inflamației.

### Studiul 3. Evaluarea precoce a severității pancreatitei acute: rolul parametrilor biochimici și hematologici

**Scopul studiului** a constat în evaluarea rolului unor parametrii biochimici și hematologici în stratificarea precoce a severității PA, în relație cu durata de spitalizare.

### Materiale si metode

Am realizat un studiu retrospectiv, observațional, nerandomizat, în care am inclus 100 de pacienți cu PA, admiși în Clinică de Gastroenterologie a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central “ Dr Carol Davila”, în perioada 2018-2019.

Au fost evaluate parametri demografici, clinici, paraclinici si imagistici.

Datele au fost reprezentate sub formă de formă medie  $\pm$  deviație standard (D.S) sau mediană (inter quartile range – IQR) pentru variabilele continue și sub formă frecvență absolută (frecvență relativă procente) pentru variabilele categoricale

## Rezultate

În prezentul studiu am evaluat posibile relații între diverși parametri biochimici, respectiv hematologici și durata spitalizării, că marker al severității PA.

Contrar anumitor studii din literatură de specialitate, nu am observat nici o corelație între parametrii hematologici ( celulele sângelui, respectiv rapoartele G/L și T/L) și durata spitalizării.

În schimb, am remarcat faptul că valoarea glicemiei serice de la admisie și a fosfatazei alcaline pot influența duratei de spitalizare.

Astfel, în prezentul studiu am observat că există o tendința de asociere între valoarea glicemiei serice și numărul de zile de spitalizare. Cei cu hiperglicemie au avut o perioada mai mare de spitalizare.

Pacienții cu PA ce asociau o valoare mai mică a fosfatazei alcaline la admisie au avut o durată mai mare de spitalizare (  $p < 0.05$ ).

Influența valorii fosfatazei alcaline la internare asupra spitalizării :

Variabilă Independentă	Coefficient	Valoare p	IC95% Coeficient
Fosfatază Alcalină	-0.015	0.0259	-0.02 la -0.01

### Influența glicemiei la internare asupra spitalizării

Variabilă Independentă	Coefficient	Valoare p	IC95% Coeficient
Glicemie	0.01	0.0707	-0.01 la 0.02

## Concluzii

Studiul nostru a evidențiat o tendință de asociere în PA a hiperglicemiei cu durata mai mare de spitalizare.

Totodată, pacienții cu PA ce au prezentat niveluri mai scăzute ale fosfatazei alcaline la internare au avut un număr de zile de spitalizare mai mare.

Valori crescute ale FA au fost întâlnite la pacienții cu etiologie biliară.

Astfel, 2 parametri biochimici uzuali, glicemia și FA pot avea rol prognostic în stratificarea precoce a severității PA.

Raportul G/L nu a influențat nr de zile de spitalizare a pacienților cu PA, astfel încât nu deține un rol în stratificarea severității PA.

## Concluzii si contribuții personale

Implementarea și utilizarea unor parametri de laborator uzuali în managementul PA constituie o nevoie actuală în practică clinică. Având în vedere costurile serviciilor medicale curente, se dorește implementarea unor noi algoritmi de lucru ce pot beneficia de eforturi financiare mai mici.

O altă abordare a cercetărilor până în prezent rămâne implementarea unor scoruri și parametri cu rol în stadializarea precoce a severității pancreatitei acute.

În cadrul cercetării doctorale am abordat **trei direcții de studiu** privind PA:

- Una dintre ele a fost reprezentată de evaluarea rolului în PA unor noi parametri, precum raporturile G/L, respectiv T/L, descrise recent în literatură de specialitate
- O a doua direcție a propriilor cercetări a constat într-o analiză comparativă a parametrilor biochimici, cu impact în PA, surprinși în două momente ale episodului, și anume la admisie, respectiv, externare.
- Cea de-a treia direcție a fost evaluarea unor posibile relații între parametri biochimici și hematologici și durata de spitalizare, folosită ca marker de severitate a PA, ca urmare a eidentierii potențialului rol în stratificare precoce a severității PA.

## Concluziile finale ale cercetării doctorale

Prin coroborarea tuturor informațiilor obținute în urmă analizei celor 3 studii , am formulat următoarele concluzii finale:

1. Vârsta medie la diagnostic a pacienților cu PA a fost de 58.07 ani, cu o minimă de 28 ani și o maximă de 95 ani.
2. În cei 100 de pacienți diagnosticați cu PA, a predominat sexul masculin, cu o pondere de 65% ( 65 pacienți).
3. Cele mai frecvente etiologii ale pancreatitei acute au fost consumul de etanol și litiază biliară, împărțite în proporții egale.
4. Majoritatea pacienților au provenit din mediul urban, cu o pondere de 75% față de 25% de mediul rural.
5. Cei mai mulți dintre subiecți din studiu s-au aflat la primul episod de PA în momentul includerii ( 63 la număr), în timp ce doar 28 dintre ei aveau în antecedente mai multe episoade de PA.
6. Din punct de vedere al clasificării Atlanta revizuită, 95% dintre pacienții au avut o formă de pancreatita interstițială.
7. Durata medie de spitalizare pentru pacienții cu PA a fost de 6.75 zile, cu o mediană de 6 .
8. Din analiză comparativă efectuată în studiul 1 privitor la cele 2 rapoarte , granulocite/limfocite, respectiv trombocite/limfocite, am observat o valoare crescută a mediei celor 2 rapoarte la pacienții cu pancreatita acută față de pacienții fără afecțiuni în sfera bilio-pancreatică. Astfel, nivelurile lor crescute din PA se pot asocia cu episodul inflamator.

9. Evoluția PA, surprinsă prin două momente, și anume admisie și externare, a fost marcată de variații ale valorilor unor parametri biochimici uzuali, folosiți în practică clinică.
10. Remisiunea episodului inflamator din PA este marcată de variația numărului leucocitelor, neutrofilelor și limfocitelor, a căror valoare de la admisie a fost mai mare decât cea de la externare.
11. Lactat dehidrogenaza și bilirubină totală au prezentat variații ale valorilor în cele 2 momente ale PA, acestea atingând niveluri scăzute la externare, comparativ cu nivelurile crescute de la internare, fapt ce poate fi explicat tot în contextul remisiunii PA.
12. Contrar anumitor studii din literatură de specialitate, nu am observat nici o corelație între parametrii hematologici ( celulele sângelui, respectiv rapoartele G/L și T/L) și durata spitalizării.
13. Am observat că există o tendință de asociere între valoarea glicemiei serice de la admisie și numărul de zile de spitalizare a pacienților cu PA. Cei cu hiperglicemie au avut o perioadă mai mare de spitalizare.
14. Pacienții cu PA ce asociau o valoare mai mică a fosfatazei alcaline la admisie au avut o durată mai mare de spitalizare.

Având în vedere cele descrise, consider că am atins obiectivele de cercetare științifică.

**Contribuțiile personale** au fost reprezentate de:

- Evaluarea rolului în PA a unor parametri biochimici, precum glicemia și fosfataza alcalină ce ar putea fi folosiți în stratificarea precoce a severității PA, aceștia având o influență asupra duratei de spitalizare a pacienților.

- Identificarea rolului în PA a unor noi parametri, precum raportul G/L și raportul T/L , a căror valoare s-a dovedit a fi crescută în PA, comparativ cu subiecții sănătoși.
- Evidențierea rolului rapoartelor G/L și T/L în stratificarea severității PA , fără a avea vreun impact asupra duratei de spitalizare a pacienților, astfel încât neputând fi folosiți în prognosticul severității PA.

**Limitele studiului** au fost reprezentate de:

- Numărul mic de pacienți;
- Lipsa mortalității;
- Omogenizarea lotului de pacienți , majoritatea prezentând formă interstițială.
- Tipul studiului- retrospectiv

**Direcțiile viitoare de cercetare:**

- Evaluarea parametrilor biochimici și hematologici în loturi mai mari și mai heterogene, care să permită astfel validarea lor pentru folosirea în practică clinică.
- Realizarea unor studii prospective.

## Bibliografie

1. Zhou H, Mei X, He X, Lan T, Guo S. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase. *Medicine*, 98(16); e15275;2019
2. Janisch NH, Gardner TB. Advances in management of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*, 45:1-8; (2016)
3. Xiao A., Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D. et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, metaanalysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol. Hepatol* 1, 45–55;(2016)
4. Working Group IAP/IAPA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidenced-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 13; e1-e15;2013
5. Stephen ER, Sian MR, Ann J, John GW, Tim HB, David GS. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*, 17(2); 155-165; (2017)
6. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*, 54:1-9;(2005)
7. Papachristou GI. Prediction of severe acute pancreatitis: current knowledge and novel insights. *World J Gastroenterol*, 14(41):6273-6275;(2008)
8. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*, 144:1292-1302;(2013)
9. Javed MA, Wen L, Awais M, Latawiec D, Huang W, Chvanov M et al. TRO40303 ameliorates alcohol- induced pancreatitis through reduction of fatty acid ethyl ester-induced mitochondrial injury and necrotic cell death. *Pancreas* 47, 18–24 ;(2018).
10. Wen, L. et al. Inhibitors of ORAI1 prevent cytosolic calcium- associated injury of human pancreatic acinar cells and acute pancreatitis in 3 mouse models. *Gastroenterology* 149, 481–492 (2015).
11. Gerasimenko, J. V. et al. Ca<sup>2+</sup> release- activated Ca<sup>2+</sup> channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 110, 13186–13191 (2013).

12. Murphy, J. A. et al. Direct activation of cytosolic Ca<sup>2+</sup> signaling and enzyme secretion by cholecystokinin in human pancreatic acinar cells. *Gastroenterology* 135, 632–641 (2008)
13. Biczó, G. et al. Mitochondrial dysfunction, through impaired autophagy, leads to endoplasmic reticulum stress, deregulated lipid metabolism, and pancreatitis in animal models. *Gastroenterology* 154, 689–703 (2018).
14. Mukherjee, R. et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP. *Gut* 65, 1333–1346 (2016).
15. Aghdassi, A. A. et al. Cathepsin D regulates cathepsin B activation and disease severity predominantly in inflammatory cells during experimental pancreatitis. *J. Biol. Chem.* 293, 1018–1029 (2018)
16. Kruger, B., Albrecht, E. & Lerch, M. M. The role of intracellular calcium signaling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. *Am. J. Pathol.* 157, 43–50 (2000).
17. Criddle, D. N., McLaughlin, E., Murphy, J. A., Petersen, O. H. & Sutton, R. The pancreas misled: signals to pancreatitis. *Pancreatology* 7, 436–446 (2007).
18. Dawra, R. et al. Intra- acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 141, 2210–2217 (2011).
19. Talukdar, R. et al. Release of cathepsin B in cytosol causes cell death in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 151, 747–758 (2016).
20. Grasso D, Ropolo A, Lo Re A, Boggio V, Molejon M, Iovanna J. Zymophagy, a Novel Selective Autophagy Pathway Mediated by VMP1-USP9x-p62, Prevents Pancreatic Cell Death. *Journal of Biological Chemistry*, 286;8308-8324, (2011)
21. Steer M. I. Early events in acute pancreatitis. *Bailliers Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 13 (2);213-225, (1999)
22. Lieber C. Metabolism of ethanol. Medical and complication of alcoholism. Mechanism and Management, *Plenum Publishing Corporation*, New York, 1992, pg1-35.
23. Saluja A, Saluja M, Villa A, Leli U, Rutledge P, Meldolesi J, and Steer M. Pancreatic duct obstruction in rabbits causes digestive zymogen and lysosomal enzyme colocalization. *The Journal of Clinical Investigation*, 84 (4), 1260-1266, (1989)
24. Societatea Romana de Gastroenterologie si Hepatologie . Gastroenterologie si Hepatologie clinica. *Editura Medicala*, 2018, pg 441.

25. Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut* , 61: 262–67, (2012)
26. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* , 169: 603–09, (2009)
27. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Berglund G, Borgström A. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatology* , 8: 63–70, (2008)
28. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* , 386: 85–96, (2015)
29. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 101:2379, (2006).
30. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol*; 86:322, (1991).
31. Lankisch PG, Müller CH, Niederstadt H, Brand A. Painless acute pancreatitis subsequent to anticholinesterase insecticide (parathion) intoxication. *Am J Gastroenterol*; 85:872, (1990)
32. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*; 159:343, (1984).
33. Dahl PR, Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol*; 33:413, (1995).
34. G. Lippi, M. Valentino, G. Cervellin, Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the holy grail, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 49 (1) :18–31, (2012)
35. C. Pieper-Bigelow, A. Strocchi, M.D. Levitt, Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 19 (4) :793–810, (1990)
36. M. Crook, Hyperamylasaemia: don't forget undiagnosed carcinoma. *Ann. Clin. Biochem.* 51 (Pt 1) :5–7, (2014).
37. N.W. Tietz, Support of the diagnosis of pancreatitis by enzyme tests—old problems, new techniques, *Clin. Chim. Acta* 257 (1) : 85–98, (1997)
38. M.Y. Moridani, I.L. Bromberg, Lipase and pancreatic amylase versus total amylase as biomarkers of pancreatitis: an analytical investigation, *Clin. Biochem.* 36 (1) :31–33, (2003)

39. R.W. Yang, Z.X. Shao, Y.Y. Chen, Z. Yin, W.J. Wang, Lipase and pancreatic amylase activities in diagnosis of acute pancreatitis in patients with hyperamylasemia, *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 4 (4) : 600–603, (2005).
40. D. Yadav, N. Agarwal, C.S. Pitchumoni, A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis, *Am. J. Gastroenterol.* 97 (6) :1309–1318, (2002)
41. P.A. Banks, S. Sidi, M.L. Gelman, K.H. Lee, A.L. Warshaw, Amylase-creatinine clearance ratios and serum amylase isoenzymes in moderate renal insufficiency, *J. Clin. Gastroenterol.* 1 (4) :331–335, (1979).
42. J.E. Berk, H. Kizu, P. Wilding, R.L. Searcy, Macroamylasemia: a newly recognized cause for elevated serum amylase activity, *N. Engl. J. Med.* 277 (18) :941–946, (1967)
43. V.V. Gumaste, P.B. Dave, D. Weissman, J. Messer, Lipase/amylase ratio. A new index that distinguishes acute episodes of alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis, *Gastroenterology* 101 (5) :1361–1366, (1991)
44. S.M. Tenner, W. Steinberg, The admission serum lipase:amylase ratio differentiates alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis, *Am. J. Gastroenterol.* 87 (12) :1755–1758, (1992)
45. D. Stimac, M. Rubinić, T. Lenac, D. Kovac, A. Vcev, D. Miletic, Biochemical parameters in the early differentiation of the etiology of acute pancreatitis, *Am. J. Gastroenterol.* 91 (11) :2355–2359, (1996)
46. K. Dholakia, C.S. Pitchumoni, N. Agarwal, How often are liver function tests normal in acute biliary pancreatitis? *J. Clin. Gastroenterol.* 38 (1) : 81–83, (2004).
47. J.W.Y. Chang, C.H. Chung, Diagnosing acute pancreatitis: amylase or lipase? *Hong Kong J. Emerg. Med.* 18 :20–24, (2011)
48. R.C. Smith, J. Southwell-Keely, D. Chesher, Should serum pancreatic lipase replace serum amylase as a biomarker of acute pancreatitis? *ANZ J. Surg.* 75 (6) :399–404, (2005)
49. H.S. Batra, A. Kumar, T.K. Saha, P. Misra, V. Ambade, Comparative study of serum amylase and lipase in acute pancreatitis patients, *Indian J. Clin. Biochem.* 30 (2):230–233, (2015)
50. S. Hofmeyr, C. Meyer, B.L. Warren, Serum Lipase should be the laboratory test of choice for suspected acute pancreatitis, *S. Afr. J. Surg.* 52 (3) :72–75, (2014)
51. G. Yin, X. Cang, G. Yu, G. Hu, J. Ni, J. Xiong, Y. Hu, M. Xing, C. Chen, Y. Huang, M. Tang, Y. Zhao, G. Cheng, R. Wan, S. Wang, X. Wang, Different clinical presentations of hyperlipidemic acute pancreatitis: a retrospective study, *Pancreas* 44 (7):1105–1110, (2015).

## Lista cu lucrările științifice publicate

### Articole publicate în reviste de specialitate

1. **Georgiana Catalina Crisu**, Valeriu Atanasiu, Flavius Stefan Marin, Vasile Daniel Balaban, Laura Gaman, Irina Stoian, Mariana Jinga. Neutrophil to lymphocyte ratio and thrombocyte to lymphocyte ratio, new biochemical parameters in acute pancreatitis; Internal Medicine, 2020, XVII, no.1;21-27. DOI: 10.2478/inmed-2020-0098

<https://content.sciendo.com/view/journals/inmed/17/1/article-p21.xml>

2. **Georgiana Catalina Crisu**, Mariana Jinga, Flavius Stefan Marin, Laura Elena Gaman, Vasile Daniel Balaban, Cosmin Ciora, Valeriu Atanasiu. Biochemical parameters in acute pancreatitis. Research and science today, 2020, 1(19);125-131.

DOI: 10.38173/RST.2020.19.1.12:125-131

[https://www.rstjournal.com/mdocs-posts/12-georgiana-catalina-crisu-mariana-jinga-flavius-stefan-marin-et-all-biochemical-parameters-in-acute-pancreatitis/;](https://www.rstjournal.com/mdocs-posts/12-georgiana-catalina-crisu-mariana-jinga-flavius-stefan-marin-et-all-biochemical-parameters-in-acute-pancreatitis/)

3. **Georgiana Crisu**, Monica Grigora, V. Balaban, Andreea Zoican, Marina Ciochina, V. Atanasiu, Laura Gaman, Irina Stoian, Raluca Costache, Florentina Ionita-Radu, Mariana Jinga. Groove pancreatitis- cause of recurrent pancreatitis. Internal Medicine ,2019, XVI, no.3:71-77; DOI: 10.2478/inmed-2019-0071

4. Gaman L, Dorin D, Vlad A, **Robu GC**, Radoi MP, Stroica L, Badea M, Gilca M. Phytoceuticals in Acute Pancreatitis: Targeting the Balance between Apoptosis and Necrosis.Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine, 2018 , (567);1-27.

<https://doi.org/10.1155/2018/5264592>

5. **Crisu Georgiana Catalina**, Vasile Daniel Balaban , Raluca Costache , Monica Grigore , Andrada Popescu, Petrut Nuta , Andreea Zoican , Valeriu Atanasiu , Laura Gaman , Florentina Ionita-Radu , Mariana Jinga. New tools for evaluating severity of acute pancreatitis: red cell distribution width, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, 2019, 28, suppl 2:50-51. <http://www.jgld.ro/wp/y2019/supplement2.pdf>

6. Pancreatogenic diabetes mellitus – Prevalence and risk factor-Daniel Vasile Balaban, Andreea Zoican, Marina Ciochina, **Georgiana Robu**, Petrut Nuta, Florentina Ionita-Radu, Mariana Jinga, Pancreatology, Volume 18, Issue 4, Supplement, June 2018, Page S40; DOI: 10.1016/j.pan.2018.05.107

7. Disease phenotype according to location of inflammation in acute pancreatitis-Daniel Vasile Balaba, Bianca Sandu, **Georgiana Robu**, Andrada Popescu, Mihaita Patrasescu, Bogdan Macadon, Sandica Bucurica, Raluca Costache, Florentina Ionita-Radu, Mariana Jinga-Pancreatology, Volume 17, Issue 3, Supplement, July 2017, Page S111; DOI: 10.1016/j.pan.2017.05.348

8. Balaban Daniel Vasile, **Crisu Georgiana Catalina**, Andreea Zoican, Ciochina Marina, Florentina Ionita-Radu, Mariana Jinga. Exocrine pancreatic insufficiency in patients with fatty pancreas. Pancreatology, 2019, 19 ( suppl), pS92.

**Articol acceptat și în curs de publicare la Revista Internal Medicine, 2020, vol 3 din iunie.**

9. **Georgiana Catalina Crisu**, Vasile Daniel Balaban, Laura Elena Gaman, Mariana Jinga, Flavius Stefan Marin, Irina Stoian, Valeriu Atanasiu. Early risk stratification in acute pancreatitis: the role of biochemical and hematological parameters. Internal Medicine, 2020, no. 3 iunie.

**Postere la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale**

1. **Crisu Georgiana Catalina**, Vasile Daniel Balaban , Raluca Costache , Monica Grigore , Andrada Popescu, Petrut Nuta , Andreea Zoican , Valeriu Atanasiu , Laura Gaman , Florentina Ionita-Radu , Mariana Jinga. New tools for evaluating severity of acute pancreatitis: red cell distribution width, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, 2019, 28, suppl 2:50-51. Al XXXIX-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestiva, Timisoara, 2019

2. **Georgiana Crisu**, Monica Grigore, V.Balaban, Andreea Zoican, Marina Ciochina,V. Atanasiu, Laura Gaman, Irina Stoian, Raluca Costache, Florentina Ioniță-Radu, Mariana Jinga,. Pancreatita de șanț duodenal-cauză de pancreatită recurentă..Congresul Național de Medicină Internă, Calimanesti 11-14 aprilie 2019

3. Grigore Monica, **Georgiana Catalina Crisu**, Vasile Daniel Balaban, Cristiana Elena Rosu, Andreea Ionica Zoican, Cezar Betianu, Raluca Simona Costache, Florentina Ionita-Radu, Mariana Jinga. Pancreatic metastasis of renal cancer: a case report. Al XXXIX-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Timisoara, 2019

#### **Postere la manifestări științifice organizate de asociații științifice internaționale**

1. Balaban Daniel Vasile, **Crisu Georgiana Catalina**, Andreea Zoican, Ciochina Marina, Florentina Ionita-Radu, Mariana Jinga. Exocrine pancreatic insufficiency in patients with fatty. The 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Norway, 2019

2. Disease phenotype according to location of inflammation in acute pancreatitis-Daniel Vasile Balaba, Bianca Sandu, **Georgiana Robu**, Andrada Popescu, Mihaita Patrascu, Bogdan Macadon, Sandica Bucurica, Raluca Costache, Florentina Ionita-

Radu, Mariana Jinga- The 49 th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Hungary, 2017

### **Premii acordate la manifestări științifice**

1. Pancreatita de șanț duodenal-cauză de pancreatită recurentă – **Georgiana Crisu**, Monica Grigore, V. Balaban, Andreea Zoican, Marina Ciochina, V. Atanasiu, Laura Gaman, Irina Stoian, Raluca Costache, Florentina Ioniță-Radu, Mariana Jinga. Congresul Național de Medicina Interna SRMI 2019, Calimanesti-Caciulata, 11-14 aprilie 2019. *Premiul I la sectiunea E-poster*

2. Diabetul zaharat pancreatogenic - prevalență și factori de risc. D. Balaban, **Georgiana Robu**, Andreea Zoican, Marina Ciochina, Sandica Bucurică, Raluca Costache, P. Nuță, Florentina Ioniță-Radu, Mariana Jinga. Prezentare orală la Congresul Național de Medicină Internă, Călimănești-Căciulata, 21-24 martie 2018. *Premiul II*