

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

*Metode de securizare a suturilor în chirurgia digestivă*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător științific:**

**PROF. UNIV. DR. DĂNUȚ VASILE**

**Student-doctorand:**

**CONSTANTIN BUDIN**

**2022**



# CUPRINS

<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>9</b>
<b>I. PARTEA GENERALĂ .....</b>	<b>13</b>
<b>1. ANASTOMOZELE DIGESTIVE .....</b>	<b>13</b>
1.1. Definiție. Generalități .....	13
1.2. Anastomozele termino-terminale (T-T) .....	15
1.3. Anastomozele termino-laterale (T-L) și latero-terminale (L-T) .....	18
1.4. Anastomozele latero-laterale (L-L) .....	19
1.5. Anastomoze cu fire separate sau fir continuu .....	20
1.6. Anastomoze cu margini eversate sau iversate .....	22
1.7. Anastomozele monoplan sau multiplan .....	23
1.8. Anastomoze cu fire neresorbabile sau resorbabile .....	29
1.9. Anastomoze manuale sau mecanice .....	30
1.10. Anastomoze intra-corporeale sau extra-corporeale .....	32
1.11. Anastomoza prin invaginație (telescopare) .....	33
1.12. Alte tipuri de anastomoze .....	34
1.12.1. Anastomoze cu alte tipuri de dispozitive .....	34
1.12.1.1. Butonul lui Murphy .....	35
1.12.1.2. Inelul anastomotic biofragmentabil Valtrac (BAR) ..	36
1.12.1.3. Inelele magnetice ale lui Harrison – magnamoză ....	37
1.12.1.4. Laserul Nd:YAG și CO <sub>2</sub> .....	38
1.12.1.5. Anastomoze cu radiofrecvență (termofuziune) .....	39
<b>2. METODE DE SECURIZARE A SUTURILOR ȘI ANASTOMOZELOR DIGESTIVE .....</b>	<b>41</b>
2.1. Omentopexia/ omentoplastia .....	42
2.2. Pericardul bovin .....	45
2.3. Substanțe adezive .....	45
2.3.1. Adezivi biologici (naturali) .....	47

2.3.1.1. Adezivi pe bază de fibrină .....	47
2.3.1.2. Adezivi pe bază de colagen .....	49
2.3.1.3. Adezivi pe bază de gelatină .....	50
2.3.1.4. Adezivi pe bază de polizaharide .....	50
2.3.1.4.1. Adezivii pe bază de chitosan .....	51
2.3.1.4.2. Adezivii pe bază de alginat .....	51
2.3.1.4.3. Adezivii pe bază de sulfat de chondroitină .....	51
2.3.2. Adezivi semi-sintetici și sintetici .....	52
2.3.2.1. Cianoacriilații .....	52
2.3.2.2. Hidrogeluri polimerice .....	53
2.3.2.3. Adezivi uretanici .....	54
2.3.2.4. Policaprolactona și copolimerul acid polilactic – policaprolactonă .....	53
2.3.3. Adezivi biomimetici .....	54
2.4. Alte metode și tipuri de dispozitive pentru securizare .....	55
2.4.1. Securizarea endoscopică a anastomozelor .....	55
2.4.2. Dispozitive transanale de decompresie .....	56
2.4.3. Dispozitive intraluminale .....	57
2.4.4. Plasa de polipropilenă .....	59
<b>3. FISTULA ANASTOMOTICA .....</b>	<b>61</b>
3.1. Definiție. Clasificare. ....	61
3.2. Factori de risc pentru fistula anastomotică .....	64
3.3. Diagnosticul fistulei anastomotice .....	67
3.4. Scoruri de identificare a pacienților la risc pentru FA .....	71
3.5. Aprecierea integrității mecanice și a viabilității anastomozei .....	75
3.5.1. Aprecierea viabilității tranșelor de anastomoză cu verde de indocianat .....	76
3.6. Rolul stomelor de deversare .....	77

<b>II. CONTRIBUȚII PERSONALE .....</b>	<b>79</b>
4. Ipoteză de lucru și obiectivele generale .....	79
5. Metodologia generală a cercetării .....	79
6. Studiul 1: Hipocalcemia – posibil factor de risc pentru fistulă anastomotică în chirurgia digestivă .....	82
6.1. Introducere .....	82
6.2. Pacienți și metode .....	82
6.3. Rezultate .....	84
6.4. Discuții .....	91
6.5. Concluzii .....	93
7. Studiul 2: Studiul factorilor de risc implicați în apariția fistulei anastomotice .....	95
7.1. Introducere .....	95
7.2. Pacienți și metode .....	96
7.3. Rezultate .....	99
7.4. Discuții .....	150
7.5. Concluzii .....	157
8. Studiul 3: FISTULA SCORE – instrument predictiv pentru apariția fistulei anastomotice .....	159
8.1. Introducere .....	159
8.2. Pacienți și metode .....	159
8.3. Rezultate .....	161
8.4. Discuții .....	174
8.5. Concluzii .....	176
9. Studiul 4: Metode de securizare a suturilor în chirurgia digestivă cu adezivi cianoacriilați .....	177
9.1. Introducere .....	177
9.2. Pacienți și metode .....	177
9.3. Rezultate .....	181
9.4. Discuții .....	184
9.5. Concluzii .....	187
10. Concluzii și contribuții personale .....	188

10.1. Concluzii .....	188
10.2. Contribuții personale .....	190
Bibliografie .....	194
Anexe .....	242

## REZUMAT

Grație evoluției multiplelor ramuri conexe medicinei, chirurgia digestivă s-a transformat dintr-una “rezervată”, “timidă” într-una radicală, adesea cu rezecții largi, multiorgan.

Lărgirea orizontului de indicații, creșterea numărului de pacienți tratați rămân marcate însă de complicațiile ce apar în perioada imediat post-operatorie sau la distanță, dintre care, cea mai de temut pentru chirurgia digestivă, rămâne fistula post-operatorie (FA).

Gravitatea acestei complicații explică numărul mare de studii orientate spre identificarea factorilor de risc, depistarea elementelor predictive, metodelor de îmbunătățire a condițiilor locale, evaluarea metodelor de diagnostic precoce și a soluțiilor terapeutice.

Stabilind clar obiectivele (studierea factorilor de risc pentru dezvoltarea fistulei anastomotice, definirea pacientului la risc, evaluarea avantajelor utilizării tehnicilor de securizare a liniilor de sutură sau anastomoză la nivelul tubului digestiv), întreaga teză încearcă să răspundă la întrebările “de ce apare fistula anastomotică?”, “ce factori și în ce măsură favorizează apariția complicațiilor fistuloase?”, “când o anastomoză este sigură?” și “în ce măsură tehnicile clasice de ranforsare și substanțele adezive reușesc să preîntâmpine aceste complicații?”.

Teza este, structurată pe 2 părți distincte.

Prima parte – “Partea generală” cuprinde 3 capitole și reprezintă o analiză descriptivă a realizărilor în domeniu, pe baza unei documentări laborioase.

Capitolul 1 dezbate subiectul anastomozelor digestive, descrie principalele tipuri din punct de vedere tehnic, analizează și compară între ele tipurile de suturi, asambluri anastomotice, materialele folosite, beneficiile și dezavantajele fiecărei tehnici, făcând apel la studiile naționale și internaționale care abordează aceste probleme, punând față în față rezultatele uneori contradictorii ale acestora.

Capitolul 2 trece în registru o varietate de tehnici utilizate în mod curent sau aflate în stadii experimentale, toate având scopul creșterea siguranței liniei de sutură sau anastomoză, deci și siguranța pacientului. Au fost analizate și comparate rezultatele privind eficiența utilizării marelui epiploon, a pericardului bovin, a plasei de polipropilenă, a diverselor clase de adezivi, dar și a metodelor de protejare a anastomozelor prin dispozitive intraluminale, dispozitive transanale de decompresie sau metode endoscopice.

Capitolul 3 analizează evoluția definiției FA, subliniind caracterul prea îngust al celei propuse de UK Surgical Infection Study Group în 1991 și superioritatea celei din 2008, propusă de Kingham TP, care combină semnele clinice, cu markeri biochimici și semne imagistice.

Sunt analizate FA în funcție de momentul apariției și grupate în FA foarte precoce (apărute în primele 5 zile post-operator), FA precoce (FA aparute la mai puțin de o lună post-operator) și FA tardive (apărute la mai mult de o lună din momentul operației), această clasificare evidențiind severitatea FA foarte precoce și necesitatea instituirii neîntârziată a tratamentului (inclusiv a relaparotomiei).

Sunt menționate și clasificările FA în funcție de etiologie, răsunetul clinic conform recomandărilor Grupului Internațional de Studiu al Cancerului Rectal (FA grade A – C), debit, nivelul la care se produce exteriorizarea (clasificarea anatomică).

Au fost analizați peste 22 factori de risc amintiți în alte studii și cercetată veridicitatea datelor prin comparație cu alte lucrări ce abordează aceeași temă. Cel mai frecvent au fost menționați: sexul, vârsta înaintată, tabagismul, boala neoplazică, malnutriția, diabetul, comorbiditățile cardiace, respiratorii, renale, clasa ASA, durata intervenției chirurgicale, necesitatea perioperatorie a transfuziei. O bună parte dintre mecanismele implicate nu sunt cunoscute sau au fost elucidate incomplet.

Întârzierea diagnosticului și a tratamentului sunt asociate cu o evoluție nefavorabilă a pacientului (creșterea duratei de spitalizare, afectarea negativă a morbidității și mortalității post-operatorii, creșterea impactului economic).

Posibilitatea aprecierii preoperatorii a riscului ar putea dicta tehnica chirurgicală, ajutând echipa implicată în tratarea cazului să adopte o atitudine cu un grad sporit de siguranță pentru pacient, chiar dacă aceasta presupune intervenții multiple, distanțate în timp și cu un grad de discomfort (temporar sau definitive) pentru pacient (cum este cazul rezecțiilor cu stome).

Partea a doua – “Contribuții personale” se bazează pe importanța și actualitatea complicațiilor fistuloase în chirurgia digestivă, elemente ce reies din (1) evoluția tehnicilor chirurgicale și extinderea paletei de indicații ce necesită rezecții (uneori largi, pluriorganice) cu efectuarea anastomozelor pe terenuri biologice mai mult sau mai puțin precare, (2) incidența relativ constantă a FA în ultimele decenii, (3) gravitatea FA, apreciată prin morbiditatea, mortalitatea, impactul psihologic și financiar ce le asociază.



Întregul conținut al celei de-a doua părți este structurat în jurul a 4 obiective principale: evaluarea incidenței complicațiilor fistuloase, studierea și analizarea potențialilor factori de risc asociați apariției FA, elaborarea unui sistem de cuantificare preoperatorie a riscului pentru dezvoltarea FA (identificarea pacientului la risc pentru FA) și studierea proprietăților mecanice conferite de adezivii sintetici din clasa cianoacrilatilor (CA) aplicați la nivelul suturilor și anastomozelor digestive.

Atingerea acestor obiective a presupus efectuarea a 3 studii descriptive, retrospective, desfășurate în cadrul Clinicii de Chirurgie Generală și de Urgență I a Spitalului Universitar de Urgență din București și a unui studiu experimental.

Primul studiu, denumit “Hipocalcemia – posibil factor de risc pentru fistulă anastomotică în chirurgia digestivă” a fost desfășurat în perioada 2015-2019 și a inclus un număr total de 122 de pacienți consecutivi al căror tratament chirurgical a presupus efectuarea a cel puțin unei suturi sau anastomoze la nivelul tubuluidigestiv infradiafragmatic.

Acest studiu a demonstrat nivele mai mici ale calcemiei serice în rândul pacienților internați în regim de urgență ( $8.21 \pm 0.7$  mg/dL,  $p = 0.01$ ) și în rândul pacienților marcați de apariția complicațiilor fistuloase ( $8.07 \pm 0.82$  mg/dL,  $p = 0.01$ ).

Considerând intervalul normal al calcemiei serice cuprins între valorile 8.5 mg/dL și 10.5 mg/dL, hipocalcemia s-a dovedit a favoriza apariția FA (15.9% vs 1.3%,  $p = 0.002$ ).

Având în vedere datele rezultate, concluzia studiului a fost că hipocalcemia poate reprezenta factor de risc pentru complicații fistuloase, veredicitatea datelor necesitând a fi confirmată pe loturi mai mari de pacienți.

Cel de-al doilea studiu, “Studiul factorilor de risc implicați în apariția fistulei anastomotice” analizează o serie de factori de risc publicați de autori români și străini, dar propune și noi factori ce pot fi asociați cu apariția FA.

Pe un lot de 526 anastomoze și 96 suturi, studiul demonstrează că boala aterosclerotică, obezitatea, diabetul zaharat, tulburările de ritm cardiac de tipul fibrilație atrială (FiA), insuficiența cardiacă, prezența bolii metastatice s-au corelat cu riscul dezvoltării FA ( $p < 0.05$ ). Pentru sex, hepatopatii, nefropatii și istoric oncologic al pacientului neputându-se demonstra o astfel de asociere ( $p > 0.05$ ).

Statusul nutrițional a fost studiat prin valorile proteinelor serice totale, albuminei serice, trigliceridelor, colesterolului, calcemiei. Cu excepția hipocalcemiei ( $Ca$  seric  $< 8.5$  mg/dL) și a

hipertrigliceridemie (trigliceride serice > 150 mg/dL), celelalte variabile nu și-au demonstrat asocierea cu apariția FA.

Alți factori de risc demonstrați au fost: forma severă a sindromului anemic, sindromul subocluziv sau ocluziv, prezența peritonitei, necesitatea suportului vasopresor/ inotrop.

Nu s-au constatat diferențe semnificative legate de tehnică chirurgicală, comparate fiind anastomozele cu fire separate sau fir continuu, diverse tipuri de montaje anastomotice (T-T, T-L, L-T, L-L), varietatea segmentelor anastomozate, anastomoza manuală cu cea mecanică.

Acest studiu concluzionează că FA are o etiologie plurifactorială, fiecare factor influențând diferit evoluția nefavorabilă a anastomozei.

Cel de-al treilea studiu (FISTULA SCORE – instrument predictiv pentru apariția fistulei anastomotice) a avut ca obiective cuantificarea riscului atribuit fiecărui factor de risc și elaborarea unui sistem de identificare a pacientului aflat la risc pentru complicații fistuloase.

Pe baza raportului cotelor determinat pentru fiecare factor de risc am propus un scor de evaluare preoperatorie a riscului general, denumit FISTULA SCORE, acronim ce provine din alăturarea primelor litere (în limba engleză) a factorilor de risc incluși.

Valoarea-prag de semnificație egală cu 4 puncte îi conferă testului o sensibilitate de 79.5% și o specificitate de 90.2%, cu o valoare predictivă pozitivă de 40.3% și negativă de 98.1%. Astfel, pacienții cu un scor mai mare sau egal cu 4 puncte au fost considerați “pacienți la risc pentru dezvoltarea FA”.

Acest scor s-a corelat de asemenea cu durata de internare și mortalitatea.

Cel de-al 4-lea studiu, “Metode de securizare a suturilor în chirurgia digestivă” a investigat proprietățile mecanice ale liniei de sutură și anastomoză securizate cu adezivi din clasa cianoacriilaților (CA). Acest lucru a presupus efectuarea unui studiu experimental, *ex vivo*, pe intestin subțire de proveniență ovină.

Au fost efectuate 10 anastomoze și 20 suturi și studiate proprietățile fizice.

S-au constatat valori medii mai mari ale presiunii de fistulizare și a rezistenței limită de rupere în grupul anastomozelor și suturilor asigurate prin aplicare de cianoacrilat (cu 23.8% în rândul anastomozelor și cu 36.7% în cazul suturilor).

Acest studiu nu a evaluat efectele biologice ale cianoacriilaților și nu a comparat proprietățile mecanice conferite de alte clase de adezivi disponibili la momentul actual. Efectele

citotoxice, efectul carcinogen precum și alte efecte adverse potențiale *in vivo* trebuie studiate și rămân de domeniul viitorului.

Dacă își vor dovedi eficiența și siguranța în utilizare, cianoacriilații vor reprezenta un instrument în arsenalul chirurgiei digestive moderne menit a spori siguranța actului medical.

Dezvoltarea ramurilor biotehnologice, a ingineriei genetice, dezvoltarea preparatelor biomimetice va duce probabil la apariția de noi compuși cu indicație în prevenția și terapia fistulelor de tub digestiv (matrici acelulare sau fragmente tisulare dezvoltate *in vitro*, preparate stimulative a reepitelizării, adezivi non-imunogeni).

Principalele concluzii la care ajunge această lucrare sunt:

1. FA reprezintă o complicație post-operatorie ce apare cel mai frecvent în zilele 5 – 6 postoperator, mare consumatoare de resurse umane și materiale, cu o incidență de 6.6 – 8.6%.
2. FA are o etiologie multifactorială, fiecare factor având un grad propriu de implicare;
3. Principalii factori de risc pentru care s-a demonstrat implicarea negativă în apariția FA (din lista celor studiați) au fost boala aterosclerotică, obezitatea, DZ, hipocalcemia, hipertrigliceridemia, intervențiile efectuate în regim de urgență, sindromul ocluziv, prezența peritonitei, insuficiența cardiacă, necesitatea perioperatorie a transfuziilor de produși sangvini sau administrarea de preparate inotrope/ vasopresoare, stadiul avansat al bolii neoplazice, cu prezența determinărilor secundare;
4. Incidența FA nu a fost favorizată de sex, vârstă, prezența patologiilor hepatice sau renale benigne și nici de prezența neoplaziilor în stadiile non-metastatice;
5. Efectele dramatice ale FA fac necesară elaborarea de instrumente (formule de calcul) capabile să identifice preoperator și cu acuratețe pacienții aflați la risc pentru dezvoltarea FA;
6. Identificarea pacientului la risc pentru FA presupune căutarea activă a potențialilor factori de risc și interpretarea lor în ansamblu;
7. Sistemul de evaluare preoperatorie a riscului pentru complicații fistuloase conceput și propus spre utilizare (FISTULA SCORE) reprezintă un instrument nou de identificare și cuantificare a riscului, cu valori predictive îmbunătățite, dar cu formulă complexă de calcul, ceea ce poate atrage aderență scăzută și utilizare practică redusă;

8. Adezivii de tip cianoacrilat îmbunătățesc (*ex vivo*) proprietățile mecanice ale suturilor și anastomozelor digestive și pot reprezenta un instrument în arsenalul medical menit a spori siguranța actului medical.

Unele rezultate constatate confirmă datele publicate de alți autori, dar sunt și date în contradictoriu. Aceste diferențe se pot datora următoarelor aspecte:

- (a) studiile descriptive au fost efectuate în cadrul unei singure secții, într-un singur spital din București;
- (b) secția pe care au fost efectuate studiile analitice nu este una dedicată chirurgiei digestive, ci una de chirurgie generală;
- (c) studii desfășurate pe loturi relativ mici de pacienți;
- (d) număr mic ale anumitor tipuri de intervenții chirurgicale (cum ar fi pancreatectomii, coledoco-duodenoanastomoze sau anastomoze coledoco-coledociene) ce nu pot susține rezultatele unor analize statistice;
- (e) date preluate din FOCG, ceea ce poate determina apariția unor erori involuntare de transcriere sau prelucrarea de date incomplete (anamneză incompletă, diagnostic incomplet sau cu erori de codificare);
- (f) absența unor protocoale standard de evaluare clinică și paraclinică preoperatorie a pacienților;
- (g) studiile experimentale au fost efectuate exclusiv *ex vivo*;

Aceste neajunsuri atrag după sine:

- (a) nevoia altor studii, multicentrice, pe loturi mai mari de pacienți, cu patologii variate;
- (b) necesitatea identificării și a altor factori de risc posibili;
- (c) aplicarea FISTULA SCORE pe loturi mai mari de pacienți pentru a-i studia (confirma sau infirma) capacitățile de predicție și a-i stabili beneficiul utilizării;
- (d) dezvoltarea unor scoruri noi, cu valori predictive bune, în vederea identificării pacienților la risc;
- (e) necesitatea unor programe automate de calcul al scorurilor cu formule complexe, ușor de utilizat;
- (f) confirmarea sau infirmarea rezultatelor privind eficiența adezivilor din grupul cianoacriților pe modele *in vivo*;
- (g) studierea efectelor biologice pe termen scurt, mediu și lung al adezivilor de tip CA;

(h) studierea altor grupe de adezivi sau tehnici cu potențial benefic în prevenția complicațiilor fistuloase.

Până la implementarea tehnicilor și dispozitivelor noi, capabile să realizeze eradicarea acestui tip de complicație cu potențial fatal, consider siguranța pacientului mai presus de orice ambiție chirurgicală și factor decizional în adaptarea tehnicii chirurgicale de la caz la caz.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Hong P, Leung KC, Kwok Wai Ng E. Tissue fusion technology versus suture and staple in porcine bowel anastomosis: an in vivo study. *Braz J Med Biol Res*, 53(5):09305, 2020
2. Sepesi B, Swisher SG, Walsh GL, et al. Omental reinforcement of the thoracic esophagogastric anastomosis: an analysis of leak and reintervention rates in patients undergoing planned and salvage esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 144:1146-1150, 2012
3. Park K, Han WH, Cho H, Ryu J, Kim Y. Omental Free-Shaped Flap Reinforcement on Anastomosis and Dissected Area (OFFROAD) Following Reconstruction after Gastrectomy: A Retrospective Case-Control Study. *J Minim Invasive Surg*, 23:22- 29, 2020
4. Testini M, et al. Bovine pericardium patch wrapping intestinal anastomosis improves healing process and prevents leakage in a pig model. *PloS one*, ;9(1):e86627-29, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0086627
5. Buckley, M.J.; Beckman, E.J. Adhesive use in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. N. Am.*,22:195–199, 2010.
6. Spotnitz,W.D. Hemostats, sealants, and adhesives: A practical guide for the surgeon. *Am. Surg.*,78:1305–1321, 2012.
7. Vakalopoulos, K.A.; Daams, F.; Wu, Z.; Timmermans, L.; Jeekel, J.J.; Kleinrensink, G.-J.; van der Ham, A.; Lange, J.F. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: A systematic review. *J. Surg. Res.*, 180:290–300, 2013.
8. Assmann A, Vegh A, Ghasemi-Rad M et al. A highly adhesive and naturally derived sealant. *Biomaterials*, 140:115-127, 2017.
9. Scognamiglio F, Travan A, Rustighi I, Tarchi P, Palmisano S, Marsich E et al. Adhesive and sealant interfaces for general surgery applications, *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.*, 104:626-639, 2016.
10. Huang J, Ren Y, Wu X, Li Z, Ren J. Gut bioengineering promotes gut repair and pharmaceutical research: a review. *J Tissue Eng.*, 19;10:2041731419839846, 2019. doi: 10.1177/2041731419839846.

11. Rosendorf, J., Horakova, J., Klicova, M. *et al.* Experimental fortification of intestinal anastomoses with nanofibrous materials in a large animal model. *Sci Rep.*, 10:1134, 2020. doi:10.1038/s41598-020-58113-4
12. Huang J, Jiang Y, Liu Y, et al. Marine-inspired molecular mimicry generates a drug-free, but immunogenic hydrogel adhesive protecting surgical anastomosis. *Bioact Mater.*, 6(3):770-782, 2020. doi:10.1016/j.bioactmat.2020.09.010
13. Phillips B. Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions. *Open Access Surg.*, 9:5-14, 2016 doi:10.2147/OAS.S54936.
14. Choudhuri AH, Uppal R, Kumar M. Influence of non-surgical risk factors on anastomotic leakage after major gastrointestinal surgery: Audit from a tertiary care teaching institute. *Int J Crit Illn Inj Sci.*,3(4):246-249, 2013. doi:10.4103/2229-5151.124117
15. Teixeira Farinha, H., Melloul, E., Hahnloser, D. et al. Emergency right colectomy: which strategy when primary anastomosis is not feasible?. *World J Emerg Surg*, 11:19, 2016. doi:10.1186/s13017-016-0073-6.
16. Moschetti L et al. Fluorescent test accurately predicts leak of ischemic colon anastomosis in rats. *Acta Cir. Bras.*, 32(6): 440-448, 2017.
17. Budin C, Ilco A, Vasile D, Georgescu DE, Staniloaie D. "Fistula Score" as a Predictive Instrument for Anastomotic Leak. *Chirurgia (Bucur).*, 116(5):591-598, 2021. doi: 10.21614/chirurgia.116.5.591.
18. Lavanya NR, Janardhana T. A prospective study to understand the risk factors for anastomotic leak in small bowel anastomosis. *J. Evolution Med. Dent. Sci.*, 9(19):1549-1553, 2020. doi: 10.14260/jemds/2020/338.
19. Leggat PA, Smith DR, Kedjarune U. Surgical applications of cyanoacrylate adhesives: a review of toxicity. *ANZ J Surg.*, 77: 209–213, 2007.
20. García Cerdá D, Ballester AM, Aliena-Valero A, Carabén-Redaño A, Lloris JM. Use of cyanoacrylate adhesives in general surgery. *Surg Today.*, 45:939–956, 2015. 10.1007/s00595-014-1056-4.
21. Güngör G, Demiral G, Şenol M, Bayraktar B, Çelik Y, Bölük S. Cyanoacrylate application on colonic anastomosis: is it safe or not?. *Prz Gastroenterol.*, 11(3):206-210, 2016. doi:10.5114/pg.2016.57737

## LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. Năstăsescu T, **Budin C**, Băleanu V, Voiculescu D. Sindrom subocluziv prin invaginație de ileon terminal – prezentare de caz. Congresul Național de Chirurgie Ed XXVII, 21 - 24 mai 2014, Sinaia (sesiunea "Postere").
2. Grigoriu M, Năstăsescu T, Lutic C, Pană S, **Budin C**, Vasile D. Litiaza CBP restantă după colecistectomie. Abord minim invaziv (ERCP) în 104 cazuri Congresul Național de Chirurgie Ed XXVII, 21 - 24 mai 2014, Sinaia (sesiunea "Chirurgie Hepatică").
3. Năstăsescu T, Manda AL, **Budin C**. Polipoza adenomatoasă non-familială – prezentare de caz Congresul Național de Chirurgie Ed XXVII, 21 - 24 mai 2014, Sinaia (sesiunea "Postere").
4. Nastasescu T, Davitoiu D, **Budin C**, Bodean O. Hydatid cyst located in the main bile duct - a rare differential diagnosis of obstructive jaundice in pregnancy. Res Sci Today Suppl 2014; 3: 92-99.
5. Ilco A, Voiculescu D, Manda AL, **Budin C**, Tanase A, Dima AL, Vasile D. Leiomiiosarcom retroperitoneal voluminos prezentat ca stenoză digestivă înaltă. Conferința Națională de Chirurgie, Iași, 2017 (sesiunea "Postere").
6. Manda AL, Băleanu V, **Budin C**, Dima AL, Voiculescu D, Davițoiu D. Asspergillus spp. – cauză rară de apendicită acută. Conferința Națională de Chirurgie, Iași, 2017 (sesiunea "Postere").
7. Vasile D, Ilco A, **Budin C**, Lutic C, Davitoiu DV. Large pancreatic pseudocyst spontaneously fistulized to the duodenum. Res Sci Today, 2017; 13: 172-183.
8. Use of Local Anesthetic in Open Surgery of the Abdominal Wall Defects, Baleanu, V., Manda, A.L., Dima, A.L., **Budin, C.**, Davițoiu, D., Voiculescu, D.; Proceedings of The 14th National Congress of Urogynecology and the National Conference of The Romanian Association for the Study of Pain:293-296; 2017.
9. Grigoriu M, Lutic C, **Budin C**, Trandafir A. Aspecte bacteriologice cu implicații în severitatea colangitei acute. Congresul Național de Chirurgie, Sinaia, 2018.
10. Grigoriu M, Lutic C, **Budin C**, Trandafir A. Colangita acută – posibilități și limite de rezolvare minim-invazivă prin ERCP Congresul Național de Chirurgie, Sinaia, 2018.



11. Ilco A, **Budin C**, Stăniloai D, Tănase A, Ammar T, Vasile D. Complicațiile hemoragice ale pseudochistului pancreatic. Congresul Național de Chirurgie, Sinaia, 2018 (sesiunea "Postere").
12. Ilco A, **Budin C**, Stăniloai D, Tănase A, Ammar T, Lăzăroiu A, Vasile D. Sepsis cu punct de plecare din metastaze de adenocarcinoma cu origine pulmonară abcedate paravertebral stâng în loja mușchilor psoas stâng și obturator stâng. Congresul Național de Chirurgie, Sinaia, 2018 (sesiunea "Postere").
13. **Budin C**, Staniloaie D, Ilco A, Tanase A, Ammar T, Seceleanu A, Vasile D. Impactul financiar al complicațiilor fistuloase în chirurgia tubului digestiv. Conferința Națională de Chirurgie, Craiova, 2019, sesiunea "Postere".
14. **Budin C**, Staniloaie D, Vasile D, Ilco A, Balan DG, Popa CC, Stiru O, Tulin A, Enyedi M, Miricescu D, Georgescu DE, Georgescu TF, Badiu DC, Mihai DA. Hypocalcemia: A possible risk factor for anastomotic leak in digestive surgery. *Exp Ther Med*. 2021 May;21(5):523. doi: 10.3892/etm.2021.9955. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33815596; PMCID: PMC8014963.
15. **Budin C**, Ilco A, Vasile D, Georgescu DE, Staniloaie D. "Fistura Score" as a Predictive Instrument for Anastomotic Leak. *Chirurgia (Bucur)*. 2021 Oct;116(5):591-598. doi: 10.21614/chirurgia.116.5.591. PMID: 34749855.
16. Staniloaie D, **Budin C**, Vasile D, Iancu G, Ilco A, Voiculescu DI, Trandafir AF, Ammar T, Suliman E, Suliman E, Dragoș D, Tanasescu MD. Role of methylene blue in detecting the sentinel lymph node in colorectal cancer: *In vivo* vs. *ex vivo* technique. *Exp Ther Med*. 2022 Jan;23(1):72. doi: 10.3892/etm.2021.10995.