



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ SI FARMACIE
“CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI



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

MARKERI BIOLOGICI CU VALOARE PREDICTIVĂ ÎN COLECISTITA ACUTĂ
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ȘERBAN DRAGOȘ

Student-doctorand:

STOICA PAUL-LORIN

2024

Cuprins

Introducere.....	1
I. Partea generală.....	5
1. Anatomia chirurgicală a colecistului.....	5
1.1. Introducere.....	5
1.2. Noțiuni de embriologie cu importanță în chirurgia căilor biliare.....	5
1.3. Anatomia chirurgicală a căilor biliare.....	6
1.4. Aspecte anatomice importante în colecistectomia laparoscopică.....	10
2. Abordarea chirurgicală a pacientului cu colecistită acută.....	15
2.1. Colecistectomia clasică.....	15
2.2. Colecistectomia laparoscopică.....	16
2.3. Aspecte de fiziopatologie și de morfofpatologie în colecistita acută.....	20
2.4. Diagnosticul Colecistitei Acute.....	21
2.5. Tratamentul antibiotic în colecistita acută.....	22
II. Partea originală.....	25
3. Ipoteză de lucru și obiective generale.....	26
4. Metodologia generală a cercetării.....	29
5. Studiul 1 – Markerii biologici cu valoare predictivă în colecistita acută.....	34
5.1. Introducere.....	34
5.2. Pacienți și metode.....	35
5.3. Rezultate.....	36
5.4. Discuții.....	96
6. Studiul 2 – Anticiparea severității și complicațiilor la pacienții cu diagnosticul de colecistită acută litiazică utilizând valorile preoperatorii ale markerilor inflamatori.....	100
6.1. Introducere.....	100
6.2. Pacienți și metode.....	102
6.3. Rezultate.....	104
6.4. Discuții.....	117

7. Studiul 3 – Colecistectomia Laparoscopică dificilă în	
Colecistita Acută – Factori Predictivi.....	122
7.1. Introducere.....	122
7.2. Pacienți și metode.....	124
7.3. Rezultate.....	126
7.4. Discuții.....	131
8. Concluzii.....	133
Bibliografie.....	136

Spitalul Universitar de Urgență București este unul dintre cele mai mari spitale din sudul țării fiind cel care deservește capitala României cu aproape 2 milioane de locuitori [1].

În studiu nostru vom aborda colecistita acută litiatică, aceasta impunând de cele mai multe ori intervenție în urgență. Aceasta din urmă implică costuri mai ridicate prin riscul complicațiilor, formă care de cele mai multe ori este asociată cu inflamația mai ales la nivelul triunghiului Calot. Astfel timpul intervenției chirurgicale poate crește. Comorbiditățile pacientului mai ales cele neurologice, cardiovasculare, neoplazii, coagulopatii, tratamente anticoagulante, cresc și ele timpul de spitalizare. În unele cazuri costurile pot fi și mai mari din cauza stării pacientului care poate impune internarea în secția de Reanimare. Aici fiind nevoie de monitorizare, tratamente multidisciplinare, îngrijiri minuțioase.

După cum se observă colecistectomia în urgență crește resursele utilizate și costurile, aspect confirmat de literatura de specialitate. Colecistectomiile efectuate în ambulatoriu sunt mai ieftine cu până la 90% decât cele efectuate prin serviciul de urgență [2,3]. Diferențele de costuri între tehnica deschisă și cea laparoscopică reprezintă un subiect larg dezbătut în literatură. Un studiu arată că deși costurile logisticii utilizate pentru intervenția laparoscopică sunt mai mari, în final aceasta este mai ieftină cu 23% [4].

Importanța temei alese vine tocmai din dorința de a reuși ca de la primul contact cu pacientul chirurgul să poată anticipa cu ușurință severitatea cazului, și prin aceasta să poată alege metoda de tratament cea mai adecvată. Un alt aspect important este posibilitatea explicării la semnarea consimțământului pentru intervenția chirurgicală, cât mai clar, succint și obiectiv a gradului de severitatea și a posibilelor complicații ce pot apărea. Astfel atât chirurgul cât și pacientul au o evaluarea obiectivă a situației.

În literatura de specialitate au fost dezvoltate multiple scoruri cu scopul de a anticipa mortalitatea și morbiditatea pacienților internați în urgență [5,6]. În cazurile dificile în care există dubii acestea pot ajuta la luarea unei hotărâri. Aspectul menționat anterior este confirmat și în literatură că aceste scoruri ajută medicul să evalueze cât mai clar situația și astfel să aibă un mod obiectiv de a o expune [7-10].

Au fost dezvoltate mai multe scoruri dintre acestea vom menționa câteva, dat fiind faptul că nu acesta este obiectul studiului nostru .

Chirurgia de urgență este ramura de la care a pornit dezvoltarea scorurilor probabil din necesitatea de a putea prezice complicațiile și supraviețuirea [7,11], în cazul pacienților poli traumatizați. Pornind de la aceste scoruri s-au dezvoltat altele dintre care putem menționa: A.S.A. ,APACHE , II și III, , Indexul Goldman[5], Scorul A.P.G.A.R. pentru chirurgie, SOFA, qSOFA, scorul P.U.L.P [9].

Pentru colecistita acută s-au făcut mai multe încercări de a dezvolta scoruri cu rol în predictibilitatea severității și a dificultății intervenției chirurgicale . Dintre aceste merită menționate criteriile Tokio, care pentru diagnosticul de colecistită acută au dovedit că sunt necesare criterii clinice și paraclinice[12,13].

Pornind de la cele menționate scopul acestui studiu este determinarea variabilelor biologice care pot prezice atât gradul de severitatea al colecistitei acute cât și posibilitatea unei intervenții chirurgicale dificile în urgență.

Colecistectomia laparoscopică este una dintre cele mai efectuate intervenții chirurgicale, fiind tratamentul de elecție în litiaza biliară complicată[14,15].

Complicațiile colecistitei acute au implicații atât pentru chirurg cât și pentru pacient, fiind asociate cu malpraxis pentru primul și morbiditate și mortalitate pentru cel din urmă [16].

Pornind de la cele menționate în cadrul Spitalului Universitar de Urgență București colecistita acută este o patologie de întâlnită. De altfel și colecistectomia este frecvent efectuată. De cele mai multe ori aceasta este efectuată în urgență .

Considerăm că este necesar efectuare unui studiu având ca obiectiv determinarea markerilor biologici care pot avea valoare în managementul pacientului cu colecistită acută. Pe lângă această valoare este necesară și o valoare predictivă în ceea ce privește dificultatea intervenției și complicațiile postoperatorii.

Cu acordul comisiei de etică a cercetării am efectuat studiile retrospective pe o perioadă de 5 ani unde am inclus toți pacienții cu diagnosticul la internare de colecistită acută.

Utilizând programul InfoWorld am selectat pacienții internați cu diagnosticul de colecistită acută, și ulterior prin studierea dosarelor electronice și a protocoalelor operatorii am realizat o bază de date.

Astfel am realizat un lot principal de 314 pacienți. Am studiat markerii biologici care pot avea rol predictiv, pentru severitatea colecistitei acute, a dificultății intervenției

și a complicațiilor postoperatorii. Au fost incluși majoritatea pacienților indiferent de intervenția chirurgicală efectuată.

Am observat că pentru o valoare predictivă cât mai bună este nevoie de corelarea multiplă a variabilelor utilizate și cu rezultatele investigațiilor paraclinice.

Rezultatele obținute au fost corelate cu cele din literatura de specialitate în capitolul discuții iar în capitolul concluzii am enumerat noutățile obținute.

Pornind de la acest lot de pacienți am realizat o bază de date și am realizat primul studiul, acesta oferind o privire de ansamblu asupra pacienților internați cu diagnosticul de colecistită acută.

Pornind de la această bază de date din necesitatea unei specificități și sensibilități mai mari pe care am dorit să le ofer tezei de doctorat am realizat alte două studii.

Al doilea studiu a avut ca scop determinarea markerilor care pot avea valoare predictivă în severitatea și efectele adverse ale colecistitei acute , fiind un studiu retrospectiv realizat pe o perioadă de 3 ani.

Al treilea studiu a avut ca scop determinarea factorilor predictivi ai colecistectomiei laparoscopice dificile, fiind un studiu retrospectiv realizat pe o perioadă de 4 ani.

Pentru alcătuirea părți generale am realizat un studiu al literaturii de specialitate ce implică anatomia chirurgicală, fiziopatologie, tehnica operatorie și tratamentul colecistitei acute. Studiul anatomic s-a concentrat pe ideea că în cazul arborelui biliar variațiile anatomice sunt aproape o regulă [17]. Complicațiile ce pot apărea din interpretarea eronată a acestora au implicații majore atât pentru chirurg cât și pentru pacient.

Pentru realizarea studiilor a fost nevoie de o colaborare interdisciplinară. În cazul pacienților la care s-a intervenit chirurgical am colaborat cu medicul anestezist, această colaborare s-a extins în cazul pacienților cu stare generală gravă internați în cadrul secției de terapie intensivă. Piese excizate au fost conservate și transferate în departamentul de anatomie patologică după un protocol clar stabilit. Ulterior rezultatele au fost interpretate și transmise de către medicul anatomopatolog.

Studiile efectuate au fost retrospective nu au interferat și nu au influențat deciziile terapeutice. Pacienții incluși în studiu și-au dat acordul pentru participarea în cadrul studiilor.

Limitarea studiilor provine din faptul că sunt retrospective, unicentrice și realizate pornind de la un număr limitat de pacienți.

Variante de evoluție ulterioară sunt realizarea unui studiu la scară largă pornind de la rezultatele obținute și având experiența markerilor cu valoarea predictivă mai ales în cazul colecistectomiei laparoscopice dificile

În contextul avansului tehnologic și a disponibilității conexiunii la internet, sperăm pe viitor în crearea unui scor ce poate fi integrat sub forma unei aplicații și utilizat pe telefonul mobil pentru calculul gravității și riscului de colecistectomie grevată de complicații.

Cunoașterea anatomiei chirurgicale este importantă în efectuarea oricărei intervenții chirurgicale, dar mai ales în cazul chirurgie căilor biliare, unde este cunoscut faptul că interpretarea greșită a anatomiei cât și frecvența variațiilor anatomice contribuie la complicații postoperatorii grave reprezentate de leziunile căilor biliare. Aceste leziuni sunt o cauză frecventă de morbiditate și mortalitate, fiind generatoare de litigii pentru chirurgul generalist. Datorită faptului că în prezent colecistectomia laparoscopică a devenit procedura standard în tratamentul litiazei biliare, numărul leziunilor de căi biliare a crescut [18,19].

Variațiile anatomice sunt frecvent întâlnite în timpul colecistectomiei laparoscopice, iar diagnosticul acestora pre operator prin investigațiile comune este greu de realizat. În ultimul timp rata leziunilor iatrogene a scăzut considerabil, incidența acestora este în continuare crescută raportat la colecistectomie laparoscopică [20]. Injuriile iatrogene sunt între 0,3-0,5% [21]. Din cauza leziunilor biliovasculare rata de conversie la tehnica deschisă este între 0,1-1,9% [22].

Majoritatea leziunilor de căi biliare au loc în timpul disecției triunghiului hepatocistic și a expunerii ductului cistic și arterei cistice. De-a lungul timpului mai multe tehnici au fost dezvoltate pentru a evita leziunile de căi biliare. Dintre acestea putem enumera conceptului ”Critical View of Safety”, utilizarea intraoperatorie a fluoroscopului cu indocianină [23,24], utilizarea laparoscopului de 300 GRADE, disecția cât mai aproape de vezica biliară și evitarea utilizării electrocauterului în apropierea căi biliare principale [25,26]. Conform unui studiu din 2006, lezarea căilor biliare în timpul laparoscopiei a fost atribuită lipsei de orientare anatomică.

Variațiile anatomice întâlnite în cadrul chirurgie biliare creează confuzii. Acestea sunt mai accentuate în cadrul manevrelor de tracțiune efectuate în colecistectomie [27,28]. Cunoașterea acestui detaliu este foarte importantă, practic există o variație a reperelor

anatomice. Dar uneori operatorul pierde din vedere aceste detalii, de aici riscul de apariție al leziunilor de căi biliare.

Consensul Societății Americane a Chirurgilor Gastrointestinali și Endoscopici (”SAGES”) și conform indicațiilor ghidurilor Tokio 2018, obținerea peisajului critic (”C.V.S.= Critical View of Safety”) este o metodă bună de reducere a leziunilor de cai biliare în timpul colecistectomiei laparoscopice [29,30].

Obținerea CVS este unul dintre cei mai importanți timpi operatori în colecistectomia laparoscopică, fiind practic metoda eficientă de a evita leziunile de căi biliare. Practic CVS nu este o tehnică operatorie, este imaginea finală obținută după o disecție minuțioasă a triunghiului Calot.

- Abordarea mai întâi a fundului colecistului și ulterior a triunghiului Calot este o tehnică sigură în cazul riscului crescut de iatrogenitate din cauza inflamației sau fibrozei. Conform unui studiu această tehnică a avut o rată mai mică a leziunilor biliare comparativ cu debutul clasic al disecției [31];
- SAGES recomandă obținerea mai întâi a CVS pentru identificarea corectă a ductului cistic și a căii biliare [32];
- Un alt pas care poate fi utilizat pentru efectuarea unei colecistectomii sigure este identificarea șanțului Rouviere, acesta ajută la recunoașterea mai ușoară a planului căii biliare principale [33];
- Utilizarea colangiografiei intra operatorii este o altă strategie ce poate ajuta în caz de dubii [34];
- Ecografia laparoscopică intra operatorie este o altă metodă sigură pentru vizualizarea căii biliare ce nu crește neapărat timpul operator [35];
- Trebuie să avem în vedere și procedurile de tip ”bailout” care în traducere înseamnă ”abandonarea unei situații dificile”. Acestea sunt recomandate de criteriile Tokio și pot fi efectuate laparoscopic [36, 37];

Colecistectomia laparoscopică în urgență reprezintă o intervenție des întâlnită în cadrul clinicilor din spitalele de urgență. Provocarea majoră care poate apărea în această intervenție chirurgicală este reprezentată de aspectul intra-operator. Acesta poate varia de la inflamație ușoară până la inflamație și sindrom aderențial complex pericolecistic. În colecistectomia laparoscopică un pas important este explicarea clară înaintea intervenției

a complicațiilor ce pot rezulta, trebuie menționate riscul de leziuni biliare, conversia la colecistectomie clasică, drenajele, riscul de sângerare și nu în ultimul rând comorbiditățile, morbiditatea și recuperarea în caz de complicații [38, 39].

Pornind de la cele menționate o dată cu realizare acestor studii avem următoarele obiective.

Studiul pacienților cu colecistită acută care s-au prezentat la camera de gardă și caracteristicile acestora. Dintre caracteristici vom pune accent pe timpul scurs de la debutul simptomelor, demografie adică mediul de proveniență sex, vârstă. Factori de risc asociați pentru boala litiazică, comorbidități. Caracteristicile examenului clinic, prezența semnelor de însoțire, febră, icter . Modificările apărute pe hemoleucogramă, markeri de inflamație, elemente sugestive pentru suferința hepatică, afectarea renală Caracteristicile examenelor imagistice sugestive pentru colecistita acut, tipul de litiază, dilatația de căi biliare. Caracteristicile calculilor, prezența dublului contur, a lichidului.

Ulterior dorim să observăm ponderea elementelor de diagnostic conform ghidurilor de diagnostic în vigoare și încadrarea într-un grad de gravitate. Prezența complicațiilor litiazei biliare ce însoțesc colecistita acută, litiaza de căi biliare, angiocolita, pancreatita, tratamentul endoscopic. Elemente caracteristice intervenției chirurgicale, încadrarea într-o clasă de risc A.S.A., tipul de intervenție chirurgicală.

Referitor la intervenția chirurgicală avem ca scop determinarea modificărilor macroscopice intra operatorii ale colecistului. Un alt obiectiv este determinarea factorilor și motivelor de conversie în cazul colecistectomiei laparoscopice.

După determinarea acestor elemente se dorește formarea unei priviri de ansamblu a elementelor fiziopatologice la pacienții cu colecistită acută. Determinarea corelării acestor factori cu ghidurile de diagnostic în vigoare.

Elementele clinice și paraclinice care pot anticipa aspectul intra operator și riscul de complicații perioperatorii este iarăși reprezentată unul dintre scopurile importante ale studiului.

Primul studiu va fi o abordarea generală a tuturor pacienților cu colecistită acută. Dorim să avem o privire de ansamblu fără să ținem cont de tarele asociate, sau istoricul chirurgical recent. Ideea acestui prim studiu este reprezentată de faptul că în multe cazuri antecedentele pacienților pot influența mult atitudinea terapeutică și complicațiile

ulterioare la pacienții cu infecții intraabdominale . Mai ales un subiect demn de menționat este tabloul clinic care la acești pacienți poate fi atipic sau chiar polimorf.

Dat fiind faptul că în acest prim studiu criteriul de selecție va fi diagnosticul de colecistită acută pentru o acuratețe mai mare vom efectua alte două studii. Pentru ambele studii vom aplica criteriile de selecție exacte astfel încât să selectăm pacienții cei mai potriviți pentru a fi incluși în fiecare studiu, astfel acestea vor avea o specificitate mai mare.

În cel de-al doilea studiu vom avea ca scop calcularea biomarkerilor inflamatori sistemici N.L.R., P.L.R., S.I.I. Vom integra aceste valori în contextul clinic. Obiectivul este stabilirea rolului acestora în anticiparea unei forme severe de colecistită acută, a riscului de conversie și complicațiile postoperatorii care pot apărea.

În cel de-al treilea studiu vom avea ca scop descoperirea elementelor preoperatorii care vor anticipa dificultățile întâlnite în cadrul colecistectomiei laparoscopice. Am ales colecistectomia laparoscopică deoarece este una dintre cele mai efectuate intervenții chirurgicale, fiind standardul de aur în tratamentul litiazei biliare.

Prin analogiile realizate și determinările statistice avem ca scop identificarea elementelor cu valoare predictivă la pacienții cu alte tare la care litiaza biliară complicată poate fi secundară. Pe de altă parte dorim să testăm valorile markerilor biologici la pacienții cu diagnosticul exact de colecistită acută fără alte comorbidități ce pot influența valorile parametrilor biologici. Iar nu în ultimul rând dorim să determinăm elementele sugestive pentru o intervenție chirurgicală laparoscopică cu grad înalt de dificultate.

Ideea acestei abordări a pornit de la necesitatea de a avea o privire generală a patologiei colecistului dar mai ales din necesitatea de a selecta cu precizie pacienții care au o formă severă de colecistită acută și cei cu risc crescut complicații cauzate de o intervenție chirurgicală dificilă.

Prin aceste elemente doresc să aduc un plus de cunoștințe atât teoretice cât și practice utile mai ales celor la început de drum. Astfel doresc ca la finalul acestor studii să avem o privire clară asupra cazurilor severe dar mai ales să putem anticipa dificultatea intraoperatorie de la primele contacte cu pacientul.

Cred cu tărie că elementele prezentate sunt important pentru tinerii specialiști care vor avea posibilitatea să poată solicita prezența în sala de operație a unui chirurg experimentat încă de la evaluarea clinică și paraclinică a bolnavului.

Pentru colectarea datelor și redactarea tezei de doctorat s-au utilizat programele Microsoft Excel și Microsoft Word. Redactarea tezei s-a făcut în conformitate cu prevederile Școlii Doctorale din cadrul Universității de Medicină și Farmacie din București "Carol Davila". Pentru analiza datelor au fost folosite: IBM SPSS Statistics 22, Microsoft Excel și Med Calc® Statistical Software

În cadrul primului studiu lotul de pacienți este format din 65% femeie și 35% bărbați. Mediul de proveniență este predominant urban cu 40,4% de femei și 25,8% bărbați. La cealaltă extremă pacienții din mediul rural sunt prezenți în proporție de 33,8%.

am realizat o comparație între tipul de intervenție chirurgicală și durata perioadei postoperatorii și a zilelor de spitalizare. Dacă pentru C.L.: media zilelor de spitalizare fost de 6,00 aceasta crește la 6,254 C.L.C. și la 7,422 pentru C.C. Această creștere demonstrează că intervenția laparoscopică este mai ieftină luând în considerare perioada de spitalizare.

În cazul colecistostomei perioada de spitalizare 2,828 zile aspect explicat prin gravitatea mare a cazurilor la acești pacienți. Dat fiind faptul că așa cum am menționat colecistomia este o intervenție de salvare la pacienții în stare critică la care nu se poate intervenii chirurgical.

După cum se poate observa perioada postoperatorie cea mai scurtă este pentru C.L. fiind de 2,636 iar ce mai lungă este pentru C.C. 6,860. După cum se poate observa și din acest punct de vedere C.L. implică costuri mai mici.

În cadrul studiului nostru am realizat comparații între gradul de severitatea conform criteriilor Tokio și perioada de spitalizare respectiv perioada postoperatorie. Între gradele I și II nu au fost diferențe semnificative. Atât pentru zilele de spitalizare cât și pentru cele postoperatorii perioadele au fost asemănătoare. Între cele două și gradul 3 de severitate diferențele au fost semnificative acesta din urmă prezentând cele mai mari valori.

Am realizat cu ajutorul testului ANOVA o comparație între vârsta medie și criteriul de severitate TG13/TG18 [30] și am obținut diferențe semnificative statistic cu $p < 0,001$. În studiul nostru cele două variabile sunt direct proporționale, adică vârsta medie crește o dată cu gradul de severitate. Rezultatul obținut este semnificativ statistic confirmat prin testul de liniaritate cu un $p < 0,001$. În cadrul studiului nostru vârsta medie la gradul 3 de severitate a fost 66,79, extreme vârstă s-au situat între 23 și 91 de ani, practic putem spune că la noi în studiu vârsta medie care prezis un grad III de severitatea a fost de aproximativ

67 de ani. Acest rezultat poate fi pus pe seama faptului că majoritatea cazurilor s-au prezentat în urgență înaintea, în timpul pandemiei și după aceasta. Rezultatul din literatura de specialitate, în pandemiei intervențiile chirurgicale electivă au fost amânate, asta a dus la o creștere a severității colecistitei acute și la o scădere a vârstei medii de gravitate [40].

Putem spune că începând de la primul contact cu pacientul în care facem anamneza un prim factor care ne atrage atenția asupra unei colecistectomii dificile este vârsta.

Am realizat o comparație între sexul pacienților și gradul de gravitate încercând să găsim o corelație între acestea. Pentru aceasta am utilizat testul exact al lui Fisher obținând un $p < 0,001$. Concluzia este semnificativă din punct de vedere statistic, adică forma de severitate este mai mare pentru sexul masculin.

În clasa 2 de severitate procentul pentru sexul masculin și feminin este aproximativ egal în jurul valorii de 40%. Lucrurile stau diferit, pentru celelalte două clase, dacă în clasa 1 procentul feminin este de 43% , acesta descrește în clasa 3 de severitate la 17%. Pentru sexul masculin lucrurile se inversează procentul crește de la 24,5% în clasa 1 la 34% în clasa 3 de severitate.

Comparând cu rezultatele anterioare, deși colecistita acută este mai frecventă la femei severitatea acesteia este mai mare la bărbați, astfel putem considera sexul masculin un factor predictiv pentru colecistectomia dificilă. Practic facem abstracție de prevalența colecistitei acute mai mare la femei și punem pe primul loc severitatea acesteia mai mare la bărbați.

În cadrul lotului studiat majoritatea intervențiilor au fost realizate pe cale laparoscopică în procent de 83,1% pe locul doi s-au situat laparoscopiile convertite într-un procent de 8,9%, iar pe ultimele locuri intervențiile pe cale deschisă și cele cu viză exploratorie.

În gradul 1 de severitate predomină intervenția pe cale laparoscopică cu un procent de 42,9%.

În gradul 2 valorile sunt apropiate între intervenția pe cale laparoscopică și intervenția convertită la chirurgie deschisă.

În gradul 3 de severitate predomină intervenția pe cale clasică iar pe cel de-al doilea loc se situează intervențiile convertite la chirurgie deschisă.

Am demonstrat că procentul de C.L. are valoare minimă pentru gradul 3 de severitate. Un alt aspect evidențiat, creșterea gradului de severitate este direct proporțională cu frecvența de C.L.C. și C.C.

Am utilizat testul exact al lui Fisher pentru a analiza relația dintre examenul CT și gradul de severitate. Asocierea celor două variabile este semnificativă statistic cu un $p=0,001$, pentru pacienții din gradele de severitatea 2 și 3. La acești pacienți examenul CT s-a efectuat mai des.

Am utilizat testul exact al lui Fisher și am obținut un rezultat semnificativ statistic cu un $p=0,014$ pentru corelația dintre dilatației C.B.I.H și gradele de severitate.

Am utilizat testul ANOVA și testul de dependență liniară, pentru acestea două am obținut că diametrul C.B.P. depinde de criteriul de severitatea.

Grosimea peretelui este direct proporțională cu gradul de severitate. Pentru evaluarea semnificației statistice am utilizat testul ANOVA și testul pentru dependență liniară. Rezultatele au fost semnificative statistic cu un $p<0,001$.

În cadrul studiului nostru semnul ecografic de dublu contur a fost prezent la 35,4% din numărul de pacienți. La pacienții din categoria 3 de severitate semnul a fost prezent la de 60,3% dintre aceștia.

În cadrul studiului am observat că prezența crescută a sludge-ului se corelează cu gradul de severitate mai mare, aspect confirmat printr-un $p<0,001$.

Acest rezultat ne duce cu gândul la ideea că prezența sludge-ului crește gradul de severitate al bolii.

În cadrul studiului nostru am realizat comparații prin teste dependență liniară între prezența lichidului sau abcesului în jurul vezicii biliare și gradul de severitate conform criteriilor Tokio.

Am obținut un $p<0,005$, având un procent de 39,7% de prezență a lichidului în gradul 3 de severitate. Acest rezultat se pune pe seama cel mai probabil a disfuncțiilor de organ asociate la acești pacienți și/sau formei de colecistită acută.

Consider că acest aspect ecografic trebuie integrat în contextul clinic și nu poate fi utilizat pentru predicție

Prezența semnului Murphy ecografic a fost comparată cu gradul de severitatea al colecistitei acute. În cadrul studiului nostru a fost prezent în proporție de 21,9% la

pacienții cu gradul 3 de severitate. În cadrul studiului nostru a fost prezent în proporție de 21,9% la pacienții cu gradul 3 de severitate.

În cadrul studiului nostru steatoza hepatică a fost întâlnită la un procent de 20,5% la pacienții încadrați în gradul 3 de severitate și la 14,3% din numărul total de pacienți. Aceste rezultate reflectă pentru prima categorie ponderea mai mare a comorbidităților asociate la această categorie. Numărul mai mare de comorbidități determină un răspuns mai sever al organismului la procesul inflamator și/sau disfuncția de organ, prin urmare așa se explică prezența mai mare a acestor pacienți în această categorie.

În schimb numărul de leucocite a fost semnificativ statistic și a avut valoare predictivă pentru inflamația severă, disecția cu dificultate la nivelul triunghiului Calot, cu un $p < 0,001$.

Un rezultat important pentru practica chirurgicală cu semnificație statistică, $p = 0,006$, a fost obținut la compararea între sindromului aderențial necomplicat și inflamația severă, disecția cu dificultate a triunghiului Calot.

Rezultatul obținut are semnificație clinică, deoarece cele mai multe complicații intraoperatorii apar ca urmare a disecției triunghiului Calot.

Rezumând leucocitele pot fi utilizate în primul rând pentru diferențierea gradelor 1 și 2 de colecistită acută. Un număr mare de leucocite sugerează o severitate mai mare. O dată cu numărul de leucocite crește riscul de conversie și al unei colecistectomii dificile, la pacienții cu inflamație, disecție dificilă a triunghiului Calot [41].

Numărul leucocitelor este corelat cu colecistita gangrenoasă, fiind semnificativ statistic cu un $p = 0,02$. Numărul de leucocite s-a corelat semnificativ statistic având un $p = 0,012$, și pentru colecistita acută flegmonoasă

Neutrofilele și limfocitele joacă roluri importante în răspunsul imun la gazdei la infecție, acestea reprezentând două tipuri de sisteme imune, cel înăscut și cel adaptiv. Procentul de neutrofile și gradul de severitate sunt mărimi direct proporționale, fiind cel mai crescut în gradul 3. Procentul de limfocite și gradul de severitate sunt mărimi invers proporționale, procentul de limfocite fiind cel mai mic în gradul 3 de severitate.

Neutrofilele și limfocitele prin valorilor lor divergente au avut valoare predictivă pentru dificultatea intraoperatorie. Aceste rezultate au fost semnificative statistic pentru următoarele forme:

- Disecție dificilă a triunghiului Calot și inflamație **$p < 0,001$** ;

- Colecistită acută gangrenoasă, **p=0,002**;
- Colecistită acută flegmonoasă, **p=0,021**;
- Abces pericolecistic, **p=0,015**;
- Diferențierea dintre disecție ușoară și forma cu disecție dificilă a triunghiului Calot, a fost semnificativă statistic **p=0,020**;

Am realizat comparație între raportul neutrofile și limfocite și aspectul intra operator. Astfel am obținut următoarele rezultate cu semnificație statistică :

- Pentru disecția dificilă a triunghiului Calot $p=0,001$;
- Pentru colecistita acută gangrenoasă $p=0,001$;
- Pentru colecistită acută flegmonoasă $p=0,014$;
- Pentru abcesul pericolecistic $p=0,043$.

Valoarea medie a raportului a fost 5,168 , fiind în concordanță cu datele din literatura de specialitate. Conform acestora un raport mai mare de 3,0 sugerează prezența unui proces patologic cum ar fi inflamația, infecția.

Ulterior am comparat valoarea raportului cu gradul de gravitate al formei de colecistită acută.

Rezultatele obținute confirmă valoarea predictivă a raportului pentru severitate și prelungirea perioadei de spitalizare în colecistita acută [42].

Pentru formele semnificative statistic $p<0,05$, având valoare predictivă pentru :

- Sindrom aderențial cu disecția dificilă a triunghiului Calot;
- Colecistita acută gangrenoasă;
- Colecistita acută flegmonoasă;
- Abcesul pericolecitic;

Creșterea fibrinogenului o dată cu gradul de severitatea dar și o dată cu avansarea modificărilor fiziopatologice este o dovadă clară a valorii sale.

Pentru studiul nostru , valorile transaminazelor, I.N.R., trombocite și creatinină nu au fost nesemnificative statistic, se observă o ușoară creștere a acestora cu gradul de gravitate.

Pacienții diabetici reprezintă o categorie specială prin riscul mai mare de a dezvolta colecistită dar mai ales prin evoluția grevată de complicații a bolii.

Valorile leucocitelor au fost mai crescute la această categorie de pacienți din lotul nostru, cu un $p=0.023$, de asemenea și neutrofilele au avut valori mai mari semnificative statistic, $p=0,003$. Un alt marker de inflamație semnificativ statistic a fost fibrinogenul cu $p=0.001$, acesta corelându-se bine la pacienții diabetici.

În cel de al doilea studiu am avut ca obiectiv determinarea factorilor inflamatori cu rol în severitatea colecistitei acute și anticiparea complicațiilor.

Am realizat un studiu retrospectiv pe o perioadă de 3 ani, pornind de la lotul principal, datele au fost colectate din registrele electronice și din protocoalele operatorii. În urma criteriilor aplicate de includere și excludere am obținut un număr de 235 pacienți. Prezența bolii cardiace ischemice a fost semnificativă statistic cu $p=0,01$, asociere de asemenea mai frecventă în grupul de boală avansată. Dintre factorii de risc comuni pentru cele două boli putem menționa: sedentarismul, diabetul, obezitatea, sindromul metabolic dislipidemia [43]. Pe lângă acestea un factor de risc comun pentru cele două patologii este colesterolul prezent atât la nivelul plăcilor de aterom cât și în componența calculilor [43]. Din cele prezentate avem toate motivele să credem că prezența litiazei biliare poate fi asociată cu bolile cardiace. Rezultatele noastre arată o asociere mai mare la cei cu un grad mai avansat de colecistită acută, astfel putem spune ca mecanismul fiziopatologic comun dintre cele două este confirmat, de rezultatele noastre. Prezența insuficienței cardiace sau șocului au fost corelate cu grupul de colecistită acută avansată cu un $p=0,001$.

În cadrul studiului nostru s-a observat o ascensiune a gradului ASA în cadrul grupului de colecistită acută avansată, cu $p=0,008$ pentru chi-squared test și $p=0,0003$ pentru trendul ascendent la testul de asociere liniară. În contextul colecistitei acute un risc ASA crescut este asociat cu o colecistectomie dificilă, risc de complicații postoperatorii, creșterea timpului de operație cât și a celui de spitalizare.

Boala hepatică cronică a fost corelată cu grupul de colecistită avansată fiind semnificativă statistic cu un $p=0,002$. Litiaza CBP și/sau sau angiocolita a fost observată mai frecvent în grupul de colecistită acută avansată, $p=0,013$.

Am observat o creștere progresivă a markerilor de inflamație N.L.R., P.L.R. și SII o dată cu creșterea gradului de severitatea conform criteriilor Tokio. Pentru aceste determinări am utilizat testul Scheffe și Chi-squared. Modificarea acestor biomarkeri reprezintă răspunsul fiziopatologic al organismului prin modificări specifice inflamației.

Acest aspect este confirmat de diferențele constatate la testul Scheffé, acesta sugerează ca fiecare biomarker caracterizează modificări specifice în procesul inflamator.

Dintre aceștia 3 cel mai bine face diferențe între gradele de severitate, S.I.I., o explicație în acest sens este dată prin formula de calcul a acestuia.

Inflamația locală are ecou la nivel sistemic prin creșterea P.L.R., în formele severe de colecistită acută. Acest fenomen confirmând mecanismul fiziopatologic ce stă la baza evoluției inflamației, când acesta începe să aibă efecte sistemice.

În schimb în ceea ce privește formele ușoară și medie observăm o creștere a N.L.R. între aceste două forme, putând face diferența între acestea două.

Am utilizat curbele R.O.C. pentru a testa valoarea markerilor inflamatori menționați alături de leucocite și criteriile TG13/18 pentru a prezice formele avansate de colecistită acută. Astfel am dorit să testăm sensibilitatea și specificitatea. Dintre aceștia N.L.R. a avut valoare predictivă cu $AUC=0,824$.

După clasificarea Clavien-Dindo [44] am centralizat complicațiile postoperatorii întâlnite.

Dintre acestea infecțiile nozocomiale și complicațiile postoperatorii de plagă au fost statistic semnificative pentru grupul de colecistită acută avansată, $p=0,043$ respectiv $p=0,007$. Pacienții din acest grup pot avea un parcurs cu o rată mai mare a intervențiilor deschise, al conversiilor și o perioadă mai lungă de spitalizare. Am observat că în grupul de colecistită acută avansată au fost mai dese complicațiile ce au necesitate admisie în secția de terapie intensivă, $p=0,002$, incluzând dintre acestea sepsisul $p=0,004$ și hipertensiunea postoperatorie malignă $p=0,043$.

Ulterior am studiat existența corelațiilor între tipul de intervenție chirurgicală și biomarkerii inflamatori, conform .Astfel am observat că S.I.I. și P.L.R. au avut valori medii mai mari pentru rata de conversie dar nu au fost semnificative statistic. În schimb N.L.R. și T.G.13/T.G.18 au avut semnificație și s-au asociat bine cu tipul de intervenție, $p=0,001$ respectiv $p<0,0001$

Complicațiile postoperatorii au reprezentat o altă arie de interes pentru studiul nostru, astfel am studiat rolul parametrilor inflamatori pentru corelația cu cele dintâi. Potrivit testului ANOVA biomarkerii studiați , criteriile T.G.13/T.G.18 s-au corelat bine cu perioadă postoperatorie (N.L.R. $p<0,001$; P.L.R. $p<0,001$; S.I.I. $p<0,001$;T.G.13/18

p=0,008) și perioada de spitalizare de la momentul internării (N.L.R. p=0,002;P.L.R. p<0,001; S.I.I. p<0,001; T.G.13/18 p=0,001).

În cadrul celui de al treilea studiu am avut ca obiectiv determinarea factorilor care prevăd o colecistectomie laparoscopică dificilă.

Litiaza biliară are ca indicație chirurgicală colecistectomia laparoscopică, aceasta din urmă putând fi efectuată în regim de elecție sau în urgență [32,45,46]. Leziunile biliare reprezintă una dintre complicațiile colecistectomiei laparoscopice, fiind din ce în ce mai dese o dată cu adoptarea acesteia din urmă la nivel mondial[45-50]. Leziunile biliare sunt o complicație debilitantă pentru pacient atât din punct de vedere fizic cât și psihologic [51].

Termenul de laparoscopie dificilă este greu de definit, deoarece nivelul de aptitudini chirurgicale diferă de la operator la operator. Pe de altă parte condițiile locale, starea echipamentului, îndemânarea cameramanului, a ajutorului care manipulează colecistul sunt alți factori care influențează parcursul intervenției chirurgicale.

În cadrul lotului de 255 de pacienți, aceștia s-au situat între extremele de vârstă, respectiv între 19 ani și 90 de ani.

În grupul pacienților colecistectomie laparoscopică cu grad mare de dificultate, media de vârstă a fost mai mare fiind 57,1 comparativ cu grupul colecistectomia laparoscopică unde a fost 52,4. Această diferență fiind semnificativă statistic cu un nivel de încredere reprezentat prin valoarea p=0,009.

În studiul nostru sexul masculin a avut o distribuție mai mare în cadrul grupului de colecistectomie dificilă cu un p=0,0032. Sexul masculin este printre factorii de risc în colecistectomia dificilă și printre cei în riscul de conversie al colecistectomiei.

În grupul de colecistectomia cu grad de dificultate mare, diabetul zaharat a fost întâlnit la 22,8% dintre pacienți comparativ cu 11,3% în grupul colecistectomia laparoscopică., diferența semnificativă statistic reprezentată de p=0.02.

Debutul simptomelor mai mare de 72h a fost asociat cu o colecistectomie dificilă fiind semnificativ statistic cu un p=0,03.

În cadrul studiului examenul paraclinic a confirmat suspiciunea clinică prin următoarele modificări în cadrul grupului colecistectomia cu grad de dificultate mare. Numărul de leucocite a fost mai mare în grupul din urmă cu un p<0,001. Neutrofilia și raportul crescut N.L.R. au fost semnificative statistic cu un p<0,001 confirmând astfel

caracterul inflamator mai accentuat în grupul colecistectomia cu grad de dificultate mare. În grupul din urmă și fibrinogenul a fost semnificativ statistic cu un $p < 0,001$. Elementele prezentate sugerează faptul că dificultatea colecistectomiei laparoscopice crește proporțional cu gradul de inflamație în colecistita acută litiatică. Nivelurile crescute de fibrinogen au fost asociate cu o dificultate crescută a colecistectomiei laparoscopice [52].

Cu un $p < 0,001$ rezultatele noastre au fost semnificative statistic pentru aplicarea criteriilor Tokio în grupul colecistectomia cu grad de dificultate mare, iar majoritatea pacienților sunt incluși în gradul 2.

Examenul ecografic a relevat următoarele modificări în lotul de colecistectomie cu grad mare de dificultate. Grosimea peretelui vezicii biliare a fost de 6 mm fiind semnificativă statistic cu un $p < 0,001$, de asemenea dublul contur ecografic al vezicii biliare a fost prezent în 48,5% din cazuri fiind semnificativ statistic cu un $p < 0,001$. Diametrele vezicii biliare au fost mai mari în acest grup și au avut semnificație statistică. Semnul Murphy și prezența lichidului în jurul vezicii biliare au fost și ele semnificative statistic cu un $p = 0,002$ respectiv $p < 0,001$. Un aspect ce trebuie menționat că semnul Murphy ecografic este subiectiv iar prezența acestuia poate fi diminuată de administrarea analgezicelor opioide.

Complicațiile postoperatorii au fost mai mari în grupul colecistectomia cu grad de dificultate mare dar dintre acestea infecțiile de plagă postoperatorie au fost mai frecvente. Acest fenomen poate fi explicat pe de-o parte prin severitatea mai mare a colecistitei acute în acest grup. Aspect confirmat de numărul mai mare de leucocite, neutrofile. Iar o altă explicație poate fi rata mai mare a C.L.C. rezultând că acești pacienți sunt mai predispuși la infecții de plagă. Comparativ cu C.L.S. riscul este mai mare dat fiind faptul că mărimea plăgilor este mai mică la pacienții cu C.L.S.

În cadrul studiului nostru complicațiile postoperatorii au fost mai frecvente la grupul colecistectomia cu grad de dificultate mai mare dar dintre acestea au lipsit cele din gradele 4 și 5 dar au fost semnificative statistic cele din gradele 1,2 și 3, cu $p = 0,06$, $p = 0,01$ și $p = 0,03$. Tratamentul a fost conservator pentru complicațiile de gradele 1 respectiv 2 intervențional pentru cele de gradul 3. Ulterior nu au mai existat alte complicații.

Ulterior a fost evaluată relația dintre modificările anumitor parametrii pre operator și colecistectomia cu grad de dificultate mai mare, prin aplicarea unei analize de regresie

logistică. După încercări succesive modelul cel mai predictiv a fost o combinație între fibrinogen, grosimea peretelui și diametrul transvers.

Dintre toate variabilele utilizate valoarea predictivă cea mai bună a avut-o scorul Tongyoo [53], cu un $p=0.857$, sensibilitatea de 67,6%, specificitate de 88%, valori predictive apropiate 79,7% pentru cea pozitivă, respectiv 79,3% pentru cea negativă.

Modelul de regresie logică alcătuit din fibrinogen, diametrul transversal al vezicii biliare și grosimea peretelui vezicii biliare nu a fost semnificativ statistic cu un $p=0,802$, sensibilitate de 60,5%, specificitate de 86,6% valori predictive foarte apropiate.

În cadrul studiului nostru am ajuns la următoarele concluzii. În partea generală am realizat o revizuire literaturii referitoare la anatomia chirurgicală cu utilitate practică în intervențiile la nivelul colecistului.

În partea specială am efectuat 3 studii ce au pus accent pe : caracterele clinice și paraclinice la pacienții cu colecistită acută incluzând aici și pe cei cu patologii asociate; gradul de severitatea al colecistitei și aici ne-am concentrat pe factorii predictivi; dificultatea colecistitei laparoscopice definiție și factori predictivi.

Concluziile noastre sunt următoarele:

- Colecistectomia laparoscopică este una dintre cele mai efectuate intervenții chirurgicale la nivel mondial. De aici importanța complicației ei principale și anume leziunile iatrogene vasculo-bilioase. Acestea din urmă nu au crescut semnificativ o dată cu dezvoltarea laparoscopiei datorită adoptării unor algoritmi care să crească siguranța intervenției; Lipsa accesului larg la resurse educaționale sau training ca și colecistectomia laparoscopică dificilă, să fie abordată individual . Astfel fiecare autor propune tehnici adoptate populației zonale;
- Majoritatea leziunilor sunt provocate de recunoașterea eronată a anatomiei, astfel trebuie dezvoltate metode pentru aplicarea cunoștințelor în plagă mai ușor;
- Reperle anatomice au fost sintetizate în funcție de importanță și principiile chirurgicale; Am pus accent în special pe variațiile anatomice și obținerea C.V.S.;

- Utilizarea metodelor intra operatorii de confirmare a anatomiei având indicații precise ajută la scăderea leziunilor;
- Dintre marker-ii inflamatori studiați în colecistita acută au valoare N.L.R., P.L.R., S.I.I.;
- Dintre aceștia N.L.R. este un marker util, cu o valoare mai mare decât P.L.R. și S.I.I. și numărul total de leucocite;
- Comparativ cu T.G.13/T.G.18 are avantajul de a fi ușor determinat și mai ales faptul că este o variabilă continuă;
- Valoarea mai mare a N.L.R. decât 4,19 sugerează prezența inflamației severe;
- Sepsisul post-operator este sugerat de o valoare a N.L.R. mai mare de 8,54;
- În schimb P.L.R. și S.I.I. nu se corelează bine cu severitatea colecistitei acute și riscul de conversie;
- Acestea reprezintă bine răspunsul inflamator al organismului și pot sugera severitatea inflamației și răsunetul sistemic al acesteia;
- Întotdeauna pentru chirurg indiferent de gradul de experiență colecistectomia dificilă este o provocare , și asta indiferent de metoda de abordare;
- În urma studiului colecistectomia în această situație este asociată cu un grad mai mare de morbiditate și o perioadă mai lungă de spitalizare;
- Factorii care pot anticipa o colecistectomie dificilă trebuie să fie cunoscuți chirurgului și evaluați preoperator. Acest aspect este cu atât mai important înaintea explicării consimțământului informat;
- Fibrinogenul este un marker important al predicției unei colecistectomii dificile alături de rezultatele imagistice ecografice și anume modificările de la nivelul peretelui vezicii biliare;
- În studiul nostru pentru evaluarea colecistectomiei în urgență am observat utilitatea scorului Tongyoo; Acesta din urmă având o bună specificitate ;
- Vârsta înaintă este un factor predictiv pentru un caz sever de colecistită acută și o intervenției chirurgicale dificilă;
- Colecistita acută este mai frecventă la femei ;

- Gradul de severitate este mai mare la bărbați;
- Posibilitatea conversiei colecistectomiei laparoscopice sau abordul clasic per primam este direct proporțională cu gradul de severitatea;
- Necesitatea examenului C.T. este cu atât mai mare cu cât gradul de severitate este mai mare ;
- Semnul de dublu contur ecografic are rol predictiv în dificultatea colecistectomiei;
- Variabilele paraclinice sangvine au rol prognostic în colecistectomia dificilă cât și pentru severitate;
- Limitarea studiilor noastre provine din următoarele: studii unicentrice, efectuate pe loturi fixe de pacienți, retrospective.

Bibliografie

1. Teodorescu RF, Tudor VC. Demographic analysis of the Bucharest-ilfov region [Internet]. Usamv.ro. [cited 2024 Mar 8]. Available from: <https://managementjournal.usamv.ro/index.php/scientific-papers/2030-demographic-analysis-of-the-bucharest-ilfov-region>
2. Chen SL, Comstock MC, Taheri PA. The added cost of urgent cholecystectomy to health systems. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2003 [cited 2024 Mar 8];197(1):16–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12831919/>
3. Wu Y-T, Lin Y-N, Cheng C-T, Fu C-Y, Liao C-H, Hsieh C-H. Diagnosis-Related Group (DRG)-Based Prospective Hospital Payment System can be well adopted for Acute Care Surgery: Taiwanese Experience with Acute Cholecystitis. *World J Surg* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 8];45(4):1080–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33454793/>
4. Charlo Dupont T, Fernández Martín M, Tejido Sánchez C. A cost analysis of laparoscopic cholecystectomy compared with the open technic. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 1995 [cited 2024 Mar 8];87(6):449–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7612367/>
5. Galland. Severity scores in surgery: what for and who needs them? *Langenbecks Arch Surg* [Internet]. 2002 [cited 2024 Mar 8];387(1):59–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11981686/>
6. Jones HJS, de Cossart L. Risk scoring in surgical patients. *Br J Surg* [Internet]. 2003 [cited 2024 Mar 8];86(2):149–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10100780/>
7. Havens JM, Columbus AB, Seshadri AJ, Brown CVR, Tominaga GT, Mowery NT, et al. Risk stratification tools in emergency general surgery. *Trauma Surg Acute Care Open*

- [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 8];3(1):e000160. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29766138/>
8. Gawande AA, Kwaan MR, Regenbogen SE, Lipsitz SA, Zinner MJ. An Apgar score for surgery. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2007 [cited 2024 Mar 8];204(2):201–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17254923/>
 9. Moonesinghe SR, Mythen MG, Das P, Rowan KM, Grocott MPW. Risk stratification tools for predicting morbidity and Mortality in adult patients undergoing major surgery. *Anesthesiology* [Internet]. 2013 [cited 2024 Mar 8];119(4):959–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24195875/>
 10. Chand M, Armstrong T, Britton G, Nash GF. How and why do we measure surgical risk? *J R Soc Med* [Internet]. 2007 [cited 2024 Mar 8];100(11):508–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1258/jrsm.100.11.508>
 11. Sangji NF, Bohnen JD, Ramly EP, Yeh DD, King DR, DeMoya M, et al. Derivation and validation of a novel Emergency Surgery Acuity Score (ESAS). *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2016 [cited 2024 Mar 8];81(2):213–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27032007/>
 12. Nag DS. Assessing the risk: Scoring systems for outcome prediction in emergency laparotomies. *BioMedicine (Taipei)* [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 8];5(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26615537/>
 13. Helgeland J, Skyrud K, Lindahl AK, Keller D, Augestad KM. Benchmarking of abdominal surgery: a study evaluating the HARM score in a European national cohort. *BJS Open* [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 8];4(4):637–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/bjs5.50284>
 14. Manuel-Vázquez A, Latorre-Fragua R, Alcázar C, Requena PM, de la Plaza R, Blanco Fernández G, et al. Reaching a consensus on the definition of “difficult”

- cholecystectomy among Spanish experts. A Delphi project. A qualitative study. *Int J Surg* [Internet]. 2022;102(106649):106649. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2022.106649>
15. Carbotta G, Panebianco A, Laforgia R, Pascazio B, Balducci G, Bianchi FP, et al. A new clinical-ultrasound score to predict difficult videolaparocholecystectomies: A prospective study. *Ann Med Surg (Lond)* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 8];35:59–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2018.09.015>
 16. Filiberto AC, Efron PA, Frantz A, Bihorac A, Upchurch GR Jr, Loftus TJ. Personalized decision-making for acute cholecystitis: Understanding surgeon judgment. *Front Digit Health* [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 8];4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36339515/>
 17. Jarrar MS, Masmoudi W, Barka M, Chermiti W, Zaghoulani H, Youssef S, et al. Anatomic variations of the extrahepatic biliary tree. A monocentric study and review of the literature. *La Tunisie medicale* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 8];99(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35244918/>
 18. Nagral S. Anatomy relevant to cholecystectomy. *J Minim Access Surg* [Internet]. 2005 [cited 2024 Mar 8];1(2):53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206646/>
 19. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* [Internet]. 1995 [cited 2024 Mar 8];180(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8000648/>
 20. Carbajo MA, del Omo JC M, Blanco JI, Cuesta C, Martín F, Toledano M, et al. Congenital malformations of the gallbladder and cystic duct diagnosed by laparoscopy: high surgical risk. *JLS* [Internet]. 1999 [cited 2024 Mar 8];3(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10694079/>

21. Lamah M, Karanjia ND, Dickson GH. Anatomical variations of the extrahepatic biliary tree: Review of the world literature. *Clin Anat* [Internet]. 2001 [cited 2024 Mar 8];14(3):167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11301462/>
22. Gupta R, Kumar A, Hariprasad CP, Kumar M. Anatomical variations of cystic artery, cystic duct, and gall bladder and their associated intraoperative and postoperative complications: an observational study. *Ann Med Surg (Lond)* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 8];85(8):3880–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37554913/>
23. Ambe PC, Plambeck J, Fernandez-Jesberg V, Zarras K. The role of indocyanine green fluoroscopy for intraoperative bile duct visualization during laparoscopic cholecystectomy: an observational cohort study in 70 patients. *Patient Saf Surg* [Internet]. 2019 [cited 2024 Mar 8];13(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13037-019-0182-8>
24. Hiwatashi K, Okumura H, Setoyama T, Ando K, Ogura Y, Aridome K, et al. Evaluation of laparoscopic cholecystectomy using indocyanine green cholangiography including cholecystitis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 8];97(30):e11654. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000011654>
25. Hunter JG. Avoidance of bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* [Internet]. 1991 [cited 2024 Mar 8];162(1):71–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1829588/>
26. Machado NO. Biliary complications post laparoscopic cholecystectomy: Mechanism, preventive measures, and approach to management: A review. *Diagn Ther Endosc* [Internet]. 2011 [cited 2024 Mar 8];2011:1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21822368/>

27. Alius C, Serban D, Bratu DG, Tribus LC, Vancea G, **Stoica PL**, et al. When critical view of safety fails: A practical perspective on difficult laparoscopic cholecystectomy. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 8];59(8):1491. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37629781/>
28. Gündüz N, Doğan MB, Alacagöz M, Yağbasan M, Orhan Söylemez UP, Atalay B. Anatomical variations of cystic duct insertion and their relationship with choledocholithiasis: an MRCP study. *Egypt J Radiol Nucl Med* [Internet]. 2021;52(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s43055-021-00579-x>
29. Pucher PH, Brunt LM, Fanelli RD, Asbun HJ, Aggarwal R. SAGES expert Delphi consensus: critical factors for safe surgical practice in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 8];29(11):3074–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25669635/>
30. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 8];25(1):41–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032636/>
31. Cengiz Y, Lund M, Jänes A, Lundell L, Sandblom G, Israelsson L. Fundus first as the standard technique for laparoscopic cholecystectomy. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [cited 2024 Mar 9];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31822771/>
32. Brunt LM, Deziel DJ, Telem DA, Strasberg SM, Aggarwal R, Asbun H, et al. Safe cholecystectomy multi-society practice guideline and state of the art consensus conference on prevention of bile duct injury during cholecystectomy. *Ann Surg* [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 9];272(1):3–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404658/>

33. Jha A, Dewan R, Bhaduria K. Importance of Rouviere's sulcus in laparoscopic cholecystectomy. *Ann Afr Med* [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 9];19(4):274. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243952/>
34. The SAGES safe cholecystectomy program [Internet]. SAGES. SAGES - Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons; 2014 [cited 2024 Mar 9]. Available from: <https://www.sages.org/safe-cholecystectomy-program/>
35. Bezzi M, Merlino R, Orsi F, Silecchia GF, Materia A, Maccioni F, et al. Laparoscopic ultrasonography in laparoscopic surgery and diagnosis. *Radiol Med* [Internet]. 1995 [cited 2024 Mar 9];89(1–2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7716317/>
36. Shimoda M, Kuboyama Y, Suzuki S. Laparoscopic bailout surgery effective procedure for patients with difficult laparoscopic cholecystectomy. *Updates Surg* [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 9];74(5):1611–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35266106/>
37. Függer R. Challenging situations in cholecystectomy and strategies to overcome them. *Eur Surg* [Internet]. 2021;53(3):106–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10353-020-00687-4>
38. Lucocq J, Radhakishnan G, Scollay J, Patil P. Morbidity following emergency and elective cholecystectomy: a retrospective comparative cohort study. *Surg Endosc* [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 9];36(11):8451–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35201423/>
39. Serban D, Spataru RI, Vancea G, Balasescu SA, Socea B, Tudor C, et al. Informed consent in all surgical specialties: From legal obligation to patient satisfaction. *Rom J Leg Med* [Internet]. 2020;28(3):317–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.4323/rjlm.2020.317>

40. Tóth I, Ábrahám S, Karamya Z, Benkő R, Matuz M, Nagy A, et al. Multidisciplinary management of acute cholecystitis during the COVID-19 pandemic. *Sci Rep* [Internet]. 2023;13(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-43555-3>
41. Er S, Özden S, Çelik C, Yüksel BC. Can we predict severity of acute cholecystitis at admission? *Pak J Med Sci Q* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 10];34(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30344594/>
42. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim S-J. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surg* [Internet]. 2014 [cited 2024 Mar 10];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428640/>
43. Su W, Zhu J-G, Li W-P, Chen H, Li H-W. Gallstone disease and the risk of cardiac mortality in patients with acute coronary syndrome. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 10];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36505391/>
44. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* [Internet]. 2004 [cited 2024 Mar 10];240(2):205–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15273542/>
45. de'Angelis N, Catena F, Memeo R, Coccolini F, Martínez-Pérez A, Romeo OM, et al. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 10];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34112197/>
46. Alexander HC, Bartlett AS, Wells CI, Hannam JA, Moore MR, Poole GH, et al. Reporting of complications after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review. *HPB (Oxford)* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 10];20(9):786–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650299/>

47. Kapoor VK. Bile duct injury during cholecystectomy. *Rozhl Chir* [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 10];94(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26395953/>
48. Hogan NM, Dorcaratto D, Hogan AM, Nasirawan F, McEntee P, Maguire D, et al. Iatrogenic common bile duct injuries: Increasing complexity in the laparoscopic era: A prospective cohort study. *Int J Surg* [Internet]. 2016 [cited 2024 Mar 10];33:151–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512909/>
49. Pulvirenti E, Toro A, Gagner M, Mannino M, Di Carlo I. Increased rate of cholecystectomies performed with doubtful or no indications after laparoscopy introduction: a single center experience. *BMC Surg* [Internet]. 2013 [cited 2024 Mar 10];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23724992/>
50. Fletcher R, Cortina CS, Kornfield H, Varelas A, Li R, Veenstra B, et al. Bile duct injuries: a contemporary survey of surgeon attitudes and experiences. *Surg Endosc* [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 10];34(7):3079–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31388804/>
51. Perera MTPR, Silva MA, Shah AJ, Hardstaff R, Bramhall SR, Issac J, et al. Risk factors for litigation following major transectional bile duct injury sustained at laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* [Internet]. 2010 [cited 2024 Mar 9];34(11):2635–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20645094/>
52. Di Buono G, Romano G, Galia M, Amato G, Maienza E, Vernuccio F, et al. Difficult laparoscopic cholecystectomy and preoperative predictive factors. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 10];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33510220/>
53. Tongyoo A, Chotiyasilp P, Sriussadaporn E, Limpavitayaporn P, Mingmalairak C. The pre-operative predictive model for difficult elective laparoscopic cholecystectomy: A

modification. *Asian J Surg* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 10];44(4):656–61.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349555/>

Listă cu lucrări științifice publicate

- Alius C, Serban D, Bratu DG, Tribus LC, Vancea G, **Stoica PL**, et al. When critical view of safety fails: A practical perspective on difficult laparoscopic cholecystectomy. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 8];59(8):1491. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37629781/>
- Serban D, **Stoica PL**, Dascalu AM, Bratu DG, Cristea BM, Alius C, et al. The significance of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic inflammatory index (SII) in predicting severity and adverse outcomes in acute calculous cholecystitis. *J Clin Med* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 10];12(21):6946. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37959411/>
- **Stoica PL**, Serban D, Bratu DG, Serboiu CS, Costea DO, Tribus LC, et al. Predictive factors for difficult laparoscopic cholecystectomies in acute cholecystitis. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2024;14(3):346. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics14030346>