

PREDICȚIA PREOPERATORIE MULTIDIMENSIONALĂ A REZULTATULUI ANATOMOPATOLOGIC ÎN APENDICITA ACUTĂ

*Multidimensional preoperative prediction of anatomo-pathologic result
in acute appendicitis*

Adriana Nica¹, Cristian Brănescu², Dragoș Șerban¹, Costel Șavlovschi¹, Ahed El Khatib²,
Corneliu Tudor², Geta Vancea¹, Ana-Maria Dascălu¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

²Spitalul Universitar de Urgență București

REZUMAT

Lucrarea își propune ca, pornind de la variabile preoperatorii clinice și paraclinice, să identifice cele mai eficiente modele de predicție multidimensională a rezultatului anatomopatologic în apendicita acută.

S-a efectuat un studiu prospectiv pe 147 de pacienți operați pentru apendicită acută. Setul de predictorii potențiali luați în considerare în vederea selecției este următorul: IL6, LBP, Scorul Alvarado, bilirubina totală, neutrofilia, numărul de leucocite, toate dozate preoperator, la internare. Pentru analiza datelor s-a utilizat o variantă secvențială a unui model clasic de Analiză de Discriminare bazat pe Metoda Funcțiilor Liniare de Discriminare a lui Fisher (programul SPSS).

Cele mai eficiente modele statistice, cu o precizie a clasificării de 100%, s-au obținut pornind de la variabilele: IL6 preoperator, LBP preoperator și numărul de leucocite la internare (modelul 1) și respectiv IL6 preoperator, LBP preoperator și scorul Alvarado (modelul 2).

Aceste observații ne conduc la convingerea că elaborarea unei proceduri de diagnostic preoperator al tipului de apendicită este realizabilă. Definirea, validarea și evaluarea fiabilității unei astfel de proceduri impun însă continuarea cercetării pe eșantioane cu un volum mai mare și care să fie reprezentative atât pentru patologia de apendicită, cât și pentru populația cu apendicită acută.

Cuvinte cheie: apendicită acută, predicție, modele statistice, anatomopatologie, markeri biologici

ABSTRACT

The study aims that, starting from preoperative clinical and laboratory variables, to identify the most effective predictive multidimensional models for anatomopathological result in acute appendicitis.

A prospective study was performed on 147 patients operated for acute appendicitis. The set of potential predictors considered for the selection is as follows: IL6, LBP, Alvarado score, total bilirubin, neutrophils count and WBC, all determined preoperatively. For data analysis we used a variant of a classic sequential analysis discrimination based on linear functions of Discrimination method of Fisher (SPSS).

The most effective statistical models with an accuracy of classification of 100% were obtained from the variables: IL6 preop, LBP preop and WBC on admission Model 1) and IL6 preop, LBP preop and score Alvarado (Model 2).

These observations lead us to believe that developing a procedure for preoperative diagnosis of appendicitis type is achievable. Defining, validating and assessing the reliability of such a procedure however require further research on a larger volume samples and are representative of both the pathology of appendicitis and population with acute appendicitis.

Keywords: acute appendicitis, prediction, statistic models, anatomopathology, biological markers

Adresa de corespondență:

Dragoș Șerban, Spitalul Universitar de Urgență București, Splaiul Independenței nr. 169, sector 5, cod poștal 050098, București
E-mail: dr.dragos.serban@gmail.com

INTRODUCERE

Apendicita acută este o patologie extrem de frecventă în chirurgia de urgență, întâlnită la orice vârstă, de la copil și adolescent, la vârste înaintate. Afecțiunea, relativ simplă de tratat, mai ales dacă este diagnosticată și tratată precoce, se caracterizează printr-un polimorfism impresionant ca tablou clinic și evoluție și incidență a complicațiilor cu rată mare de impredictibilitate. O simptomatologie moderată, cu leucocite la limita de sus a valorilor normale, poate ascunde frecvent un proces inflamator flegmonos sau gangrenos. Invers, o simptomatologie dureroasă marcată poate asocia o apendicită catarală.

Alături de testele clasice de inflamație (leucocitoză cu neutrofilie, VSH, fibrinogen), noi molecule au fost studiate ca posibili markeri diagnostici și prognostici în apendicită: interleukina 6 (IL-6), proteina care leagă LPS, numită LPB și bilirubina. Totuși, nici unul dintre acești markeri biologici nu a arătat o capacitate clară de discriminare între normal și diferitele forme anatomopatologice de apendicită acută (1-6).

Aceste observații au constituit imboldul pentru inițierea prezentului studiu, în încercarea de a găsi un model integrat de calcul statistic bazat pe date clinice și paraclinice preoperatorii cu rol predictiv asupra severității procesului inflamator și evoluției în apendicită acută.

MATERIALE ȘI METODĂ

Lucrarea prezintă un studiu prospectiv, realizat pe un lot de 147 de pacienți internați și operați în urgență pentru apendicită acută în clinica noastră, în perioada 1 octombrie 2009 – 15 ianuarie 2012. Setul de predictorii potențiali luați în considerare în vederea selecției este următorul: IL6, LBP, Scorul Alvarado, bilirubina totală, neutrofilia, numărul de leucocite, toate dozate preoperator, la internare. Confirmarea severității inflamației a fost obținută prin examenul anatomopatologic postoperator, lotul de studiu fiind împărțit în 3 categorii: cataral (C), flegmonos (F) și gangrenos (G).

Pentru a obține o predicție multidimensională a rezultatului anatomopatologic și a studia „puterea predictivă” a variabilelor disponibile, s-a utilizat o variantă secvențială a unui model clasic de Analiză de Discriminare bazat pe Metoda Funcțiilor Liniare de Discriminare a lui Fisher, așa cum a fost ea implementată de pachetul software SPSS. Această procedură selectează exclusiv predictorii care contribuie semnificativ la mărirea acurateții predicției.

După stabilirea setului de predictorii potențiali, procedura îl selectează pe primul, cel care oferă maximum de informație relevantă pentru discriminare. Apoi îl selectează pe al doilea, cel care oferă maximum de informație suplimentară relevantă pentru discriminare și așa mai departe, până când setul este epuizat sau predictorii rămași nu mai pot oferi nici o informație semnificativă pentru discriminare.

REZULTATE

În urma analizei valorilor pentru setul de predictorii luați în calcul și a modului în care aceștia se asociază cu rezultatul anatomopatologic preoperator, s-au elaborat 2 modele de predicție cu o rată de clasificare corectă de 100% a apendicitei acute în cele 3 grupe: cataral, flegmonos și gangrenos. Aceste modele se bazează exclusiv pe date paraclinice preoperatorii, și anume:

În **Modelul 1** au fost folosite ca predictorii următoarele variabile, evaluate la internare: LBP Preop, IL6 Preop și Numărul_leucocitelor_internare. Cele 2 funcții canonice discriminante (Function 1 și Function 2) permit separarea pacienților cu apendicită acută din lotul de studiu în funcție de severitatea rezultatului anatomo-patologic, astfel: se definește câte un scor de clasificare pentru fiecare variantă de diagnostic (cataral, flegmonos și gangrenos), urmând ca pacientul să fie alocat în clasa pentru care valoarea obținută este maximă (Tabelul 1).

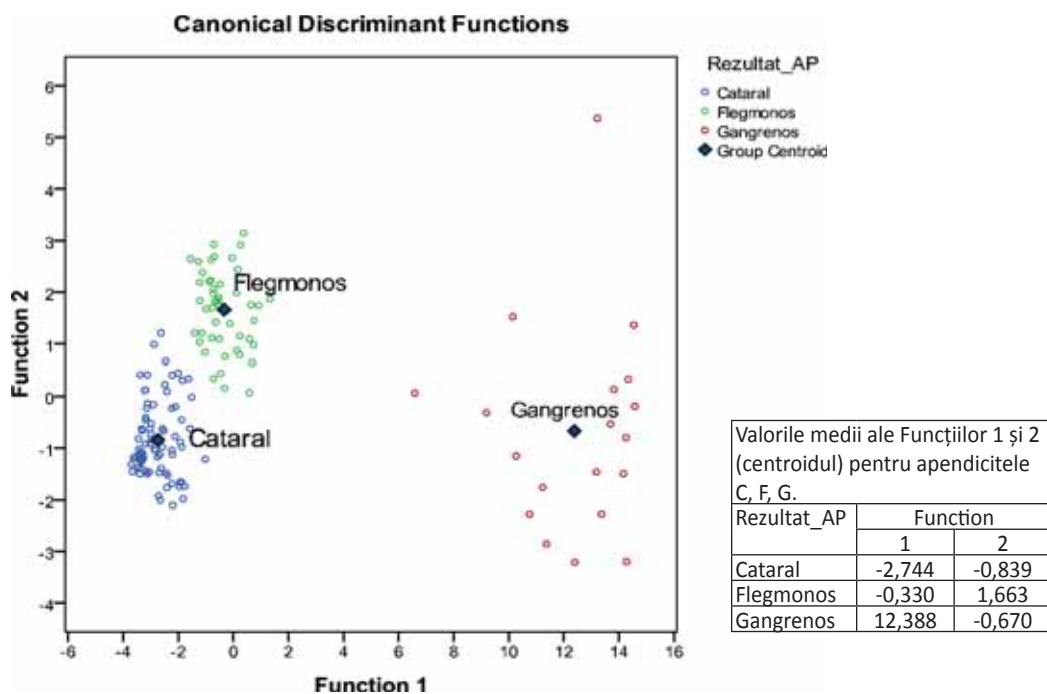
TABELUL 1. Definierea scorurilor de clasificare (câte unul pentru fiecare variantă de diagnostic)

Sc_Clasif_Cataral = 0.729 x IL6Preop + 0.379 x LBPPreop + 0.00079 x Nr_Leucocite_internare - 6.126
Sc_Clasif_Flegmonos = 2.213 x IL6Preop + 0.877 x LBPPreop + 0.00120 x Nr_Leucocite_internare - 21.388
Sc_Clasif_Gangrenos = 2.164 x IL6Preop + 6.671 x LBPPreop + 0.00205 x Nr_Leucocite_internare - 148.525

Repartiția pacienților din lotul de studiu este prezentată în Graficul 1.

Se observă faptul că cele trei grupe diagnostice se separă bine în acest spațiu. Este evident, de exemplu, faptul că, dacă Function1 >4, atunci este vorba despre apendicită gangrenoasă. Graficul 1 pune în evidență și centrul de greutate (mediile valorilor pentru Function 1 și 2) al fiecărei clase (apendicită C, F sau G).

Pentru compararea importanței pentru discriminare a fiecărei variabile au fost calculate valorile standardizate ale coeficienților funcțiilor canonice de discriminare. Aceste valori țin seama de scala și abaterea medie pătratică a fiecărei variabile (Tabelul 2).



GRAFICUL 1. Reprezentarea eșantionului în spațiul funcțiilor canonice de discriminare Function 1 și Function 2 definite de Modelul 1

TABELUL 2. Coeficienții funcțiilor canonice de discriminare: valori standardizate pentru Modelul 1

	Function	
	1	2
IL6Preop	0,163	0,929
LBPPreop	0,936	-0,458
Nr Leucocite internare	0,277	0,279

Se observă că Function1 descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate pozitiv în principal cu LBP (coeficientul corespunzător are valoarea maximă: 0,936) dar, cu ponderi mai mici, și cu Nr_Leucocite și IL6. Function2 descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate pozitiv în principal cu IL6 dar, cu ponderi mai mici, și cu Nr_Leucocite_internare. În plus, aceste procese fiziologice sunt negativ asociate cu LBP (coeficientul corespunzător are valoare negativă: -0,458). Variabilele preoperatorii cu cea mai mare putere de predicție a rezultatului anatomopatologic sunt LBP și IL6.

Validarea **Modelului 1**. Procedura de predicție a fost definită exclusiv pe baza eșantionului nostru de 147 de cazuri. Precizia clasificării este maximă: rata de clasificare corectă (estimată conform metodei de validare „leave-one-out”) este pentru eșantionul nostru de 100%!

Faptul că funcțiile canonice de discriminare au luat în considerare doar variabilele IL6 Preop, LBP Preop și Nr_Leucocite_internare nu înseamnă că celelalte variabile considerate în model nu au nicio valoare predictivă. Variabilele BilirubinaTotală_

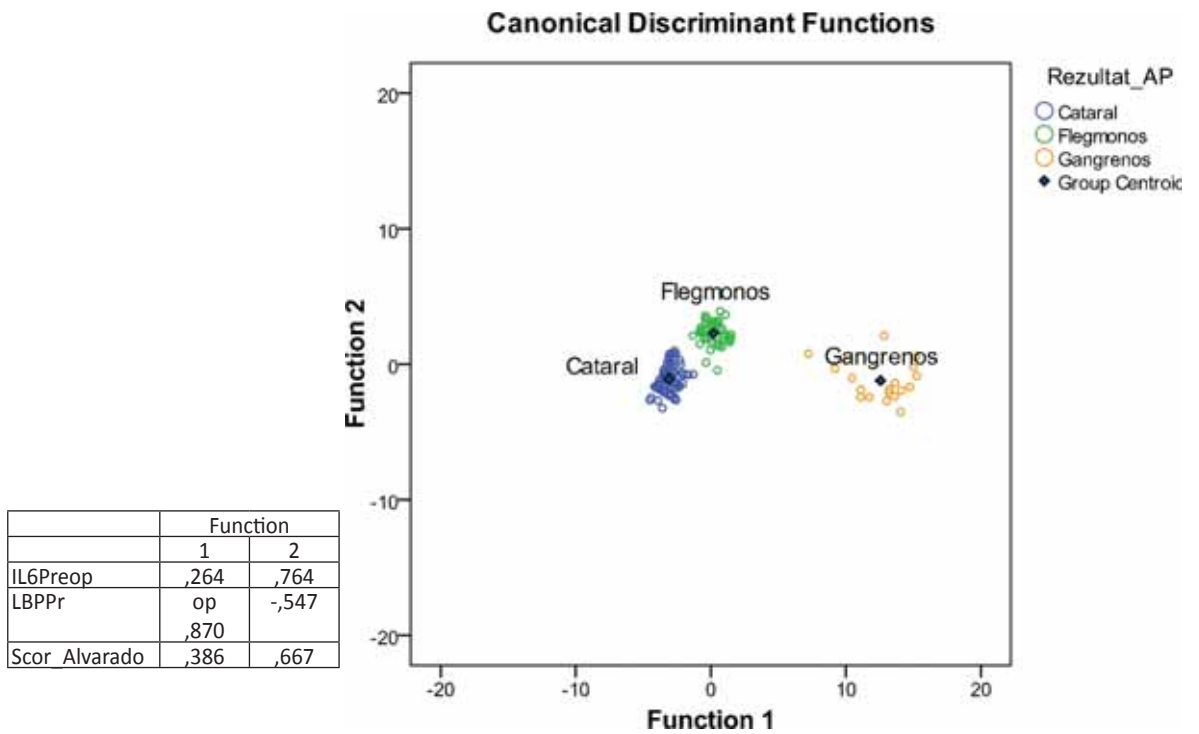
internare, Scor_Alvarado, Leucocitoza_1000 și Neutrofile au fost ignorate de model pentru că informația furnizată de ele este redundantă pentru discriminare. Păstrarea lor în model ar fi fost nejustificată din punct de vedere teoretic.

Un model similar (**Modelul 2**), la fel de eficient ca și capacitate predictivă (100%), a fost obținut folosind ca predictorii variabilele la internare LBP, IL6 și Scorul_Alvarado (Graficul 2).

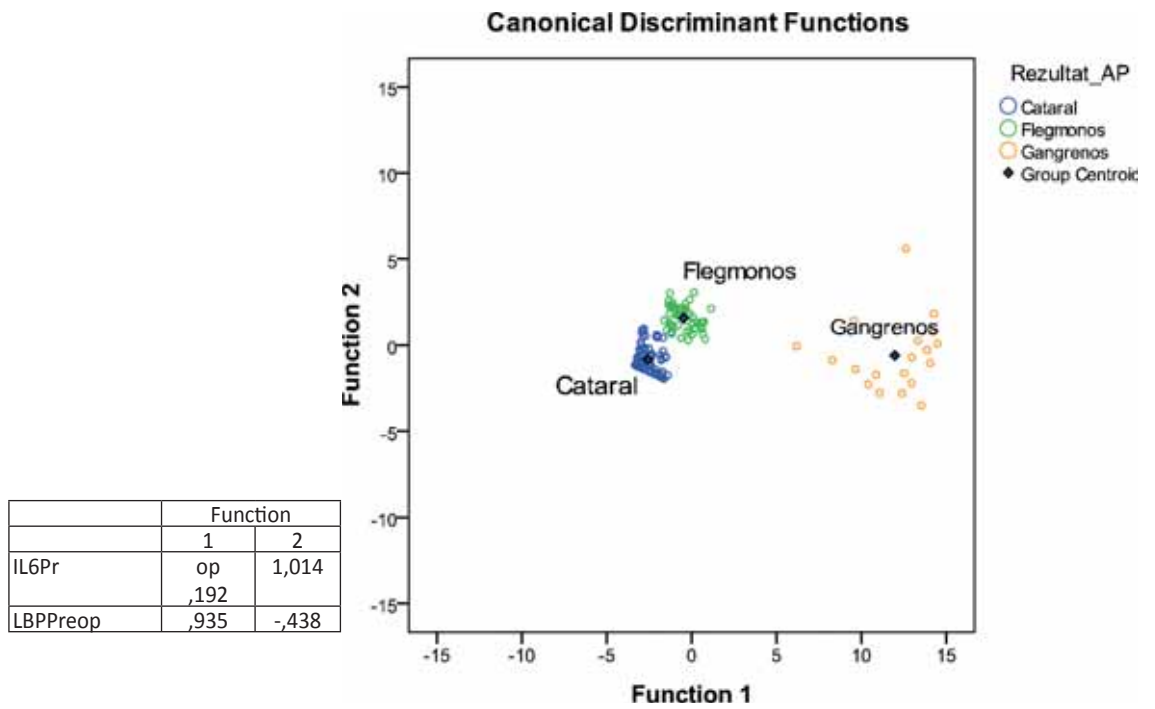
Se observă că **Function 1** descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate pozitiv în principal cu LBP (coeficientul corespunzător are valoarea maximă: 0,870) dar, cu ponderi mai mici, cu IL6 și Scorul_Alvarado. **Function 2** descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate pozitiv cu IL6 și Scorul_Alvarado. În plus, aceste procese fiziologice sunt negativ asociate cu LBP. Variabilele preoperatorii cu cea mai mare putere de predicție a rezultatului anatomopatologic sunt, și în acest caz, LBP și IL6.

Având în vedere aceste observații, ne-am propus să calculăm care ar fi capacitatea de predicție a unui model în care să fie utilizați doar cei doi predictorii: variabilele LBPPreop și IL6Preop: Modelul 3 (Graficul 3).

Se observă că **Function 1** descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate pozitiv în principal cu LBP (coeficientul corespunzător are valoarea maximă: 0,935) dar, cu pondere semnificativ mai mică, și cu IL6. **Function 2** descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate pozitiv



GRAFICUL 2. Modelul 2 – Coeficienții funcțiilor canonice de discriminare (valori standardizate) și reprezentarea eșantionului în spațiul funcțiilor canonice de discriminare (Function 1 și Function 2)



GRAFICUL 3. Modelul 3 – Coeficienții funcțiilor canonice de discriminare (valori standardizate) și reprezentarea eșantionului în spațiul funcțiilor canonice de discriminare (Function 1 și Function 2)

cu IL6 și negativ cu LBP (coeficientul corespunzător are valoare negativă: -0,438).

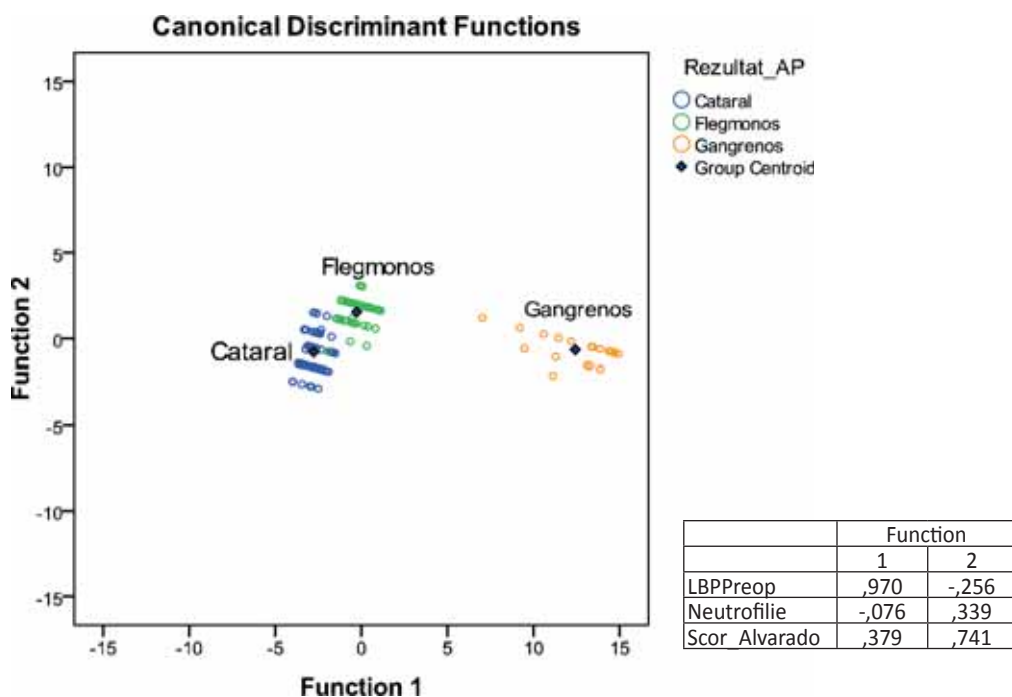
Validarea **Modelului 3**. Performanțele și acuratețea Modelului 3 sunt remarcabile, dar nu maxime. Precizia clasificării, descrisă de rata de clasificare corectă (estimată conform metodei de validare „leave-one-out“) este pentru eșantionul nostru de 99,3%. Mai precis, a fost clasificat eronat un singur pacient: pacientul a fost inclus în clasa apendicită flegmonoasă deși, în realitate, conform rezultatului anatomopatologic, aparține clasei apendicită catarală. În concluzie, tandemul preoperator IL6-LBP are o mare „putere“ de discriminare între clasele de apendicită catarală, flegmonoasă și gangrenoasă.

În **modelul 4**, s-a analizat răspunsul la următoarea întrebare: „Cât de importantă pentru predicție este variabila IL6Preop“. În acest scop vom încerca să obținem o acuratețe rezonabilă a clasificării în absența variabilei IL6Preop. Evident, va trebui să suplinim absența variabilei IL6 prin căutarea unor noi predictorii.

Concluzia este următoarea: absența variabilei IL6Preop poate fi suplinită cu succes de Neutrofilie și Scorul_Alvarado, cu o pierdere relativ mică a ratei de clasificare corectă: de la 99,3% la 96,6%. Graficul 4 prezintă valorile standardizate ale coeficienților funcțiilor canonice de discriminare, iar Tabelul 3 prezintă rezultatele clasificării (Graficul 4).

Function 1 descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate pozitiv în principal cu LBP și, cu pondere semnificativ mai mică, cu Scorul_Alvarado. **Function 2** descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate pozitiv cu Scorul_Alvarado și cu o pondere semnificativ mai mică cu Neutrofilia. În plus, aceste procese fiziologice sunt negativ asociate cu LBP (coeficientul corespunzător are o valoare negativă, egală cu -0,256).

Validarea **Modelului 4**. Performanțele și acuratețea Modelului 4 sunt remarcabile, dar inferioare Modelului 3. Precizia clasificării, descrisă de rata de clasificare corectă (estimată conform metodei de validare „leave-one-out“) este pentru eșantionul



GRAFICUL 4. Modelul 4 – Coeficienții funcțiilor canonice de discriminare (valori standardizate) și reprezentarea eșantionului în spațiul funcțiilor canonice de discriminare Function 1 și Function 2 definite de model

TABELUL 3. Evaluarea rezultatelor clasificării pentru Modelul 4

	Rezultat AP	Predicția Conform modelului 4			Total	
		Cataral	Flegmonos	Gangrenos		
Validare încrucișată	Nr	Cataral	76	4	0	80
		Flegmonos	1	47	0	48
		Gangrenos	0	0	19	19
	%	Cataral	95,0	5,0	0	100,0
		Flegmonos	2,1	97,9	0	100,0
		Gangrenos	0	0	100,0	100,0

nostru de 96,6%. Tabelul 3 prezintă erorile de clasificare: 5% dintre apendicitele catarale sunt considerate flegmonoase și 2% dintre apendicitele flegmonoase sunt considerate catarale (Tabelul 3).

Modelul 5 pleacă de la următoarea întrebare: „Cât de importantă pentru predicție este variabila LBPPreop?”. În acest scop vom încerca să obținem o acuratețe rezonabilă a clasificării în absența variabilei LBPPreop prin căutarea unor noi predictorii eficienți.

Concluzia este următoarea: absența variabilei LBPPreop poate fi suplinită cu succes, cu o pierdere mică a ratei de clasificare corectă: de la 99,3% la 98%. Dar este nevoie de adăugarea a patru noi variabile-predictor în locul variabilei LBPPreop: Bilirubina Totală, Nr_Leucocite_internare, Neutrofilie și Scorul_Alvarado (Graficul 5).

Function 1 descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate pozitiv în principal cu IL6 și Scorul_Alvarado. **Function 2** descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate în principal cu BilirubinaTotală_internare și Nr_Leucocite_internare și negativ asociate cu Neutrofilia și Scorul_Alvarado.

Procentul de 2% al erorilor de clasificare se referă la confuzia dintre apendicita flegmonoasă și gangrenoasă. Apendicita catarală este 100% corect clasificată.

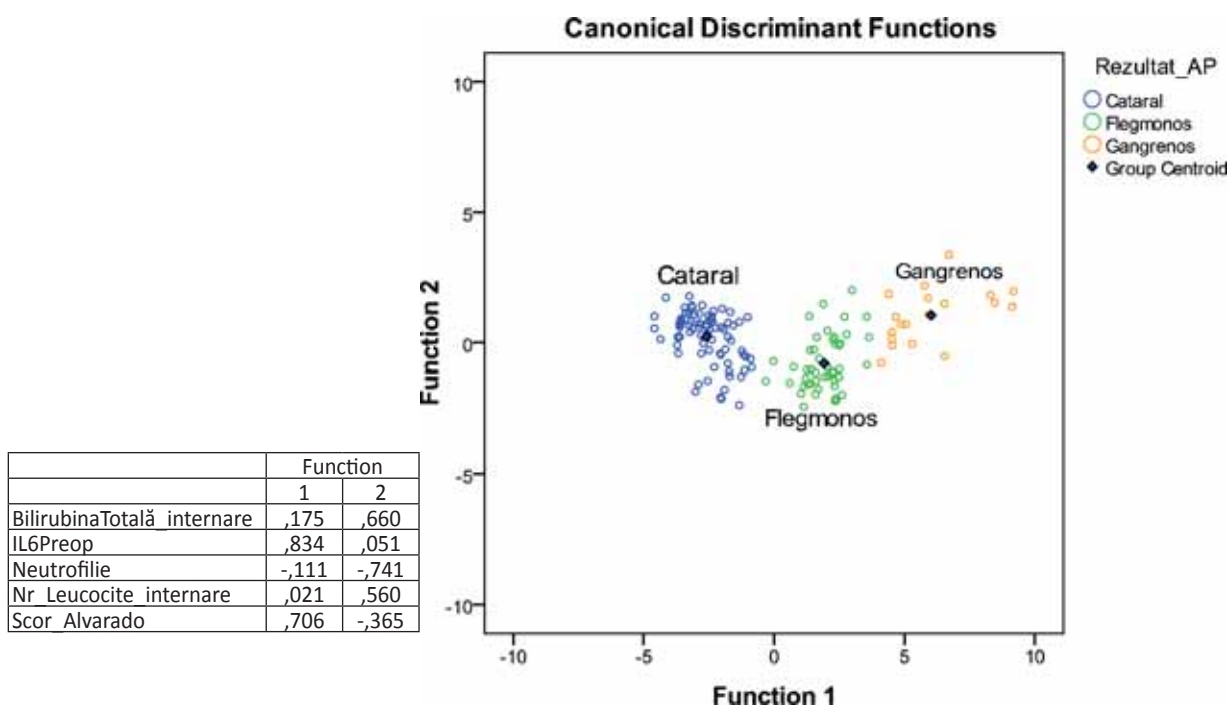
În **Modelul 6** se analizează următoarea întrebare: „Care este acuratețea maximă pe care se poate

atinge și care sunt predictorii utilizați de procedura de clasificare respectivă, în cazul în care procedura nu are acces la variabilele IL6 Preop și LBPPreop?”.

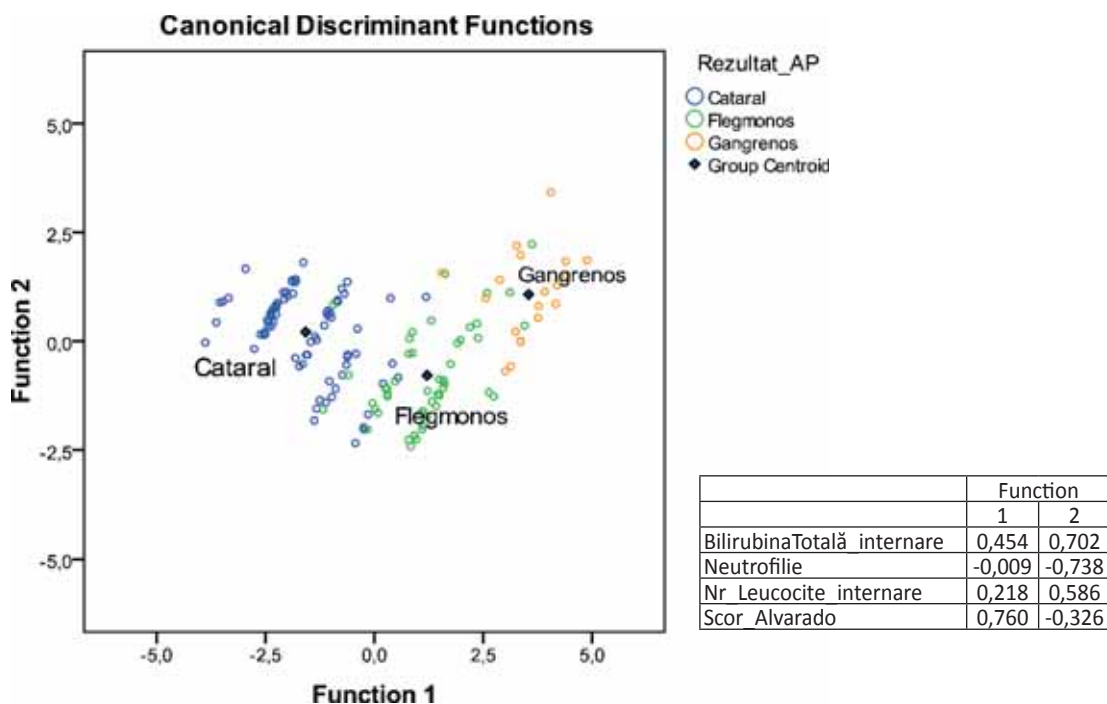
Concluzia este următoarea: absența variabilelor IL6Preop și LBPPreop poate fi suplinită cu oarecare succes prin înlocuirea cu Bilirubina Totală_internare, Neutrofilia, Nr_Leucocite_internare și Scorul_Alvarado. Diminuarea ratei de clasificare corectă este semnificativă, dar acceptabilă: de la 99,3% la 85% (Graficul 6).

În acest model, **Function 1** descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate pozitiv în principal cu Scor_Alvarado și cu ponderi semnificativ mai mici cu BilirubinaTotală_internare și Nr_Leucocite_internare. **Function 2** descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate pozitiv cu BilirubinaTotală_internare și Nr_Leucocite_internare (coeficienții corespunzători sunt 0,702 și 0,586). În plus, aceste procese fiziologice sunt asociate negativ cu Neutrofilia și Scor_Alvarado.

Performanțele și acuratețea Modelului 6 sunt rezonabile, dar semnificativ inferioare Modelului 3. Doar 85% din cazuri sunt corect clasificate. **Tabelul 4** prezintă erorile de clasificare: aproximativ 10% dintre apendicitele catarale sunt considerate flegmonoase; aproximativ 10% dintre apendicitele gangrenoase sunt considerate flegmonoase; numai 77% dintre apendicitele flegmonoase sunt corect clasificate: aproximativ 6% sunt considerate catarale și 17% gangrenoase (Tabelul 4).



GRAFICUL 5. Modelul 5 – Coeficienții funcțiilor canonice de discriminare (valori standardizate) și reprezentarea eșantionului în spațiul funcțiilor canonice de discriminare (Function 1 și Function 2)



GRAFICUL 6. Modelul 6 – Coeficienții funcțiilor canonice de discriminare (valori standardizate) și reprezentarea eșantionului în spațiul funcțiilor canonice de discriminare Function 1 și Function 2 definite de model

TABELUL 4. Evaluarea rezultatelor clasificării pentru Modelul 6

	Rezultat AP	Predicția apartenenței la grupe conform modelului 6			Total	
		Cataral	Flegmonos	Gangrenos		
Validare încrucișată	nr	Cataral	71	9	0	80
		Flegmonos	3	37	8	48
		Gangrenos	0	2	17	19
	%	Cataral	88,8	11,3	0	100,0
		Flegmonos	6,3	77,1	16,7	100,0
		Gangrenos	0	10,5	89,5	100,0

TABELUL 5. Tabel sinoptic al modelelor de predicție preoperatorie a tipului de apendicită

Model	Predictorii modelului	Rata de clasificare corectă	Precizări
M1	IL6 preop LBPPreop Nr_Leucocite internare	100%	Acuratețea modelului poate fi mărită exclusiv prin introducerea Scorului Alvarado: efectul este eliminarea Nr_Leucocite și obținerea soluției modelului M2.
M2	IL6Preop LBPPreop Scorul Alvarado	100%	Acuratețea modelului nu poate fi mărită prin introducerea unui predictor suplimentar.
M3	IL6Preop LBPPreop	99,3%	Acuratețea modelului poate fi mărită prin introducerea predictorului suplimentar Nr_Leucocite internare sau Scorul Alvarado. Se obține M1 sau M2.
M4	LBPPreop Scor Alvarado Neutrofilie	96,6%	Variabila IL6 Preop a fost exclusă intenționat din model. Nici un predictor, cu excepția IL6Preop, nu poate ameliora modelul.
M5	IL6Preop BilirubinaTotală_internare Neutrofilia, Scorul_Alvarado, Nr_Leucocite_internare	98%	Variabila LBPPreop a fost exclusă intenționat din model. Nici un predictor, cu excepția LBPPreop, nu poate ameliora modelul.
M6	BilirubinaTotală_internare Neutrofilia, Scorul_Alvarado, Nr_Leucocite_internare	85%	Variabilele IL6Preop și LBPPreop au fost excluse intenționat. Modelul nu mai poate fi ameliorat.

Tabelul 5 prezintă succint concluziile desprinse din examinarea celor 6 modele de discriminare liniară aplicate pentru clasificarea preoperatorie a apendicitelor (Tabelul 5).

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

În urma studiului efectuat, predictorii tipului de apendicită pot fi ierarhizați astfel, în funcție de puterea lor de a discrimina între apendicitele catarale, flegmonoase și gangrenoase:

- IL6Preop și LBPPreop au cea mai mare putere de discriminare, inclusiv în cazul absenței altor predictorii;
- Scorul_Alvarado are o mare putere de discriminare, dar trebuie completat cu alți predictorii;
- Neutrofilia și Nr_Leucocite_internare au o putere de discriminare semnificativă;
- BilirubinaTotală_internare are o mare putere de discriminare în absența variabilei LBPP preop. În cazul prezenței variabilei LBPPreop utilitatea pentru discriminare a variabilei BilirubinaTotală_internare dispare.

Aceste observații ne conduc la convingerea că elaborarea unei proceduri de diagnostic preoperator al tipului de apendicită este realizabilă.

Majoritatea chirurgilor consideră că inevitabil un procent de circa 30% de apendicectomii sunt

„negative“, justificabil prin riscul complicațiilor evolutive ale unei potențiale apendicite acute nediagnosticate sau cu indicația chirurgicală amânată (1, 2,8).

În ultimii ani, previziunea evoluției bolii, bazată clasic pe analiza simptomelor sau agentului patogen, a fost preluată de analiza cât mai exactă a markerilor de inflamație, a căror variabilitate devine un criteriu de predicție pentru diagnostic (2,3,4,6). Dezvoltarea aplicațiilor software și de biostatistică medicală permite elaborarea unor scoruri de diagnostic rapide și eficiente, bazate pe calcul statistic, cu rol diagnostic și predictiv, ușor de utilizat în practica clinică.

Definirea, validarea și evaluarea fiabilității unei astfel de proceduri impun însă continuarea cercetării. Va trebui luată în considerare posibilitatea includerii între predictorii și a altor variabile. Vor trebui analizați predictorii din punctul de vedere al costurilor implicate de recoltare, al fiabilității procedurilor de recoltare și analiză a probelor. Toate concluziile vor trebui verificate pe alte eșantioane, cu un volum mai mare și care să fie reprezentative atât pentru patologia de apendicită, cât și pentru populația (ansamblul pacienților) cu apendicită acută.

BIBLIOGRAFIE

1. **Yildirim O., Solak C., Kocer B., et al.** – The role of serum inflammatory markers in acute appendicitis and their success in preventing negative laparotomy. *J Invest Surg.* 2006; 19(6):345-352
2. **Shogilev D.J., Duus N., Odom S.R., Shapiro N.I.** – Diagnosis appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *West J Emerg Med.* 2014; 15(7):859-871
3. **Brănescu C., Șerban D., Dascălu Ana Maria, Oprescu S.M., Șavlovschi C.** – Interleukin 6 and Lipopolysaccharide Binding Protein – Markers of Inflammation in Acute Appendicitis, *Chirurgia (Bucur).* 2013 Mar-Apr;108(2):206-14
4. **Groselj-Grenc M., Repse S., Dolenc-Strazar Z., Hojker S., Derganc M.** – Interleukin-6 and lipopolysaccharide-binding protein in acute appendicitis in children. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007; 67(2):197-206
5. **Zweigner J., Schumann R.R., Weber J.R.** – The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. *Microbes and Infection.* 2006:946–952
6. **Brănescu C., Șerban D., Șavlovschi C., Dascălu A.M., Kraft A.** – Lipopolysaccharide binding protein (L.B.P.)—an inflammatory marker of prognosis in the acute appendicitis. *J Med Life.* 2012; 5:342–347
7. **Sand Michael, Bechara Falk G., Holland-Letz Tim, Sand Daniel, Mehnert Gudrun, Mann Benno** – Diagnostic value of hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *The American Journal of Surgery* (2009) 198:193-198
8. **Brănescu C.** – Lipopolysaccharide binding protein, immunoglobulina 6 și bilirubina – factori de prognostic în apendicita acută – Teza de doctorat (2012)