

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
OF TIMIȘOARA**

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT XIV – HYGIENE

BORCA IOAN-CIPRIAN



PhD Thesis

**RISK FACTORS IN PEDIATRIC SURGERY
IN CHILDREN AND**

ABSTRACT

Scientific Coordinators:

**PROF. UNIV. DR. VLAICU BRIGITHA
ASSOC. PROF. DR. DAVID VLAD-LAURENȚIU**

**Timișoara
2026**

INTRODUCTION

Pediatric surgery is a specialized branch of medicine dedicated to the diagnosis, treatment, and management of surgical conditions in children and adolescents. Unlike adult patients, the pediatric population presents anatomical, physiological, and developmental particularities that significantly influence both surgical procedures and postoperative outcomes. These differences require an adapted perioperative approach and careful evaluation of risk factors that may affect surgical success and patient safety.

The epidemiology of surgical complications in pediatric patients highlights the importance of identifying and effectively managing these risk factors. According to global health data, millions of children worldwide require surgical interventions each year, ranging from correction of congenital malformations and trauma treatment to oncological or gastrointestinal conditions. Despite advances in surgical techniques and perioperative care, postoperative complications remain a major concern, increasing morbidity and mortality, prolonging hospitalization, and placing a significant burden on healthcare systems.

Acute appendicitis is, without question, the most common abdominal surgical emergency in childhood and adolescence. Prompt diagnosis and treatment remain central objectives of emergency surgery, while unfavorable evolution—particularly appendiceal perforation and generalized peritonitis—is associated with significant morbidity and high healthcare costs. Mortality rates related to acute appendicitis, particularly in the context of diagnostic delays and limited access to specialized care, underline the need for precise clinical risk stratification tools.

This thesis focuses on identifying and analyzing risk factors associated with pediatric surgical interventions, with special emphasis on acute appendicitis in children and adolescents. Through a comprehensive evaluation of clinical, biological, demographic, and economic variables, this research contributes to a better understanding of factors influencing surgical outcomes in pediatric populations, with the ultimate goal of supporting evidence-based strategies to improve patient care.

The research methodology combines a retrospective observational approach, conceptual analysis, and empirical studies, integrating interdisciplinary and transdisciplinary elements. It employs quantitative, qualitative, and mixed methods approaches.

The thesis is structured into a General Part and a Special Part. The General Part presents the characteristics of pediatric patients in surgical contexts, epidemiological data on pediatric surgery, the pathophysiology of acute appendicitis, its classification and severity, and documented risk factors. The Special Part includes two original studies with clear objectives and direct impact on clinical practice and health policy.

Keywords: pediatric surgery, acute appendicitis, risk factors, inflammatory biomarkers, hospitalization costs, diagnostic stratification

GENERAL PART

The General Part is structured into 5 distinct chapters and provides specific data regarding:

- The particularities of the pediatric patient in the surgical context — anatomical, physiological, immunological, and response to surgical stress;
- Epidemiological data regarding pediatric surgical interventions at a global level and the specifics of pediatric acute appendicitis;
- The pathophysiology of acute appendicitis and disease progression toward complicated forms;
- Classification and severity of pediatric appendicitis according to international WSES and EAES guidelines;
- Risk factors in pediatric appendicitis — demographic, clinical, nutritional, biological, and systemic..

1. Particularities of the pediatric patient in the surgical context

The pediatric patient is not considered a miniature adult, but an organism in continuous development, with its own anatomo-physiological, immunological, and metabolic characteristics, which evolve continuously from birth to maturity. Understanding these particularities is fundamental for optimizing perioperative care and reducing the risk of postoperative complications.

The cardiovascular system of the newborn is characterized by a transition from fetal to postnatal circulation, and surgical stress or hypoxia may determine a return to the fetal circulatory pattern. The respiratory system of the child presents small-caliber airways, with increased flow resistance and reduced functional residual capacity. The central nervous system is undergoing maturation in the first years of life, and the liver and kidneys reach full functional maturity only at the age of 6–12 months.

Fluid and electrolyte management in the pediatric surgical patient represents one of the major challenges of the specialty. Fluid requirements relative to body weight are significantly higher than in adults, and the newborn kidney has a limited capacity to concentrate urine. Perioperative hypothermia represents a

major risk in young children, influencing drug metabolism, coagulation, and post-anesthetic recovery.

The response to surgical stress in the pediatric patient presents particularities related to the immaturity of the immune system, the different composition of the intestinal microbiota, and age-specific reactivity. Newborns and infants present a more pronounced tendency toward an exaggerated inflammatory response, with increased risk of progression to severe sepsis and septic shock.

2. Epidemiological data — Pediatric acute appendicitis

Acute appendicitis represents the most frequent abdominal surgical emergency of childhood, with an annual incidence of approximately 70–100 cases per 100,000 children. In the United States, acute appendicitis affects approximately 70,000–80,000 children under 18 years annually. In Romania, available estimates indicate an annual incidence of approximately 80–100 cases per 100,000 children, with a significant proportion of delayed or complicated presentations, especially in rural areas.

Age distribution presents important particularities: children under 5 years represent a high-risk group, with perforation rates frequently exceeding 80–90%. The highest incidence is recorded in the 10–14-year age group. In adolescents, differential diagnosis with gynecological pathology in girls may delay recognition of appendicitis.

Geographical and socio-economic variability in access to pediatric emergency surgical services represents one of the most important global public health issues. Studies from Romania show that patients from rural areas travel significantly longer distances to reach pediatric surgery centers, with higher rates of postoperative complications.

3. Pathophysiology of acute appendicitis

Acute appendicitis represents the result of a complex pathogenic chain in which luminal obstruction, inflammation, ischemia, and necrosis succeed and amplify each other. The initiating event in the vast majority of cases is obstruction

of the appendiceal lumen — by fecaliths, lymphoid follicle hyperplasia, parasites, or foreign bodies.

Intraluminal bacterial proliferation triggers a local inflammatory response of progressive intensity, with the release of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and neutrophilic infiltration. Progression toward phlegmonous appendicitis, gangrene, and perforation occurs in the absence of prompt surgical treatment.

The pediatric population presents anatomo-physiological particularities that accelerate disease progression: the greater omentum is short and thin in young children, with reduced capacity for peritoneal compartmentalization; the appendiceal wall has lower mechanical resistance; the immature immune system favors exaggerated inflammatory response. In children under 5 years, the interval from onset to perforation may be only 12–24 hours.

4. Classification and severity of pediatric appendicitis

According to definitions proposed by EAES (2015) and WSES (2020), uncomplicated appendicitis refers to acute inflammation of the appendix without macroscopic perforation, without generalized peritonitis, and without abscess formation. Complicated appendicitis is defined as any form involving appendiceal perforation, presence of peritonitis, or extensive transmural necrosis.

The incidence of complicated appendicitis in children is significantly higher compared to adults, reaching values of 20–30% in contemporary series and exceeding 40–50% in children under 5 years. Proper severity stratification has major prognostic implications: postoperative complication rates increase 3–5 times, hospitalization duration is prolonged, and care costs multiply.

5. Risk factors in pediatric appendicitis

Identification of risk factors associated with unfavorable evolution of appendicitis in children represents one of the fundamental objectives of contemporary research. These form a complex network of interactions between individual and systemic variables.

Demographic factors: Age under 5 years represents the most consistent risk factor, with reported odds ratios between 2.5 and 6.0 for complicated appendicitis. Male sex is associated with a slightly higher incidence of the disease.

Clinical factors: Duration of symptoms from onset to surgical intervention has the strongest association with severity. The risk of perforation increases significantly after 24–36 hours from symptom onset. Comorbidities — immunosuppression, diabetes mellitus, neuromuscular diseases — significantly modify clinical presentation and postoperative evolution.

Nutritional factors: Underweight (BMI below the 5th percentile) is associated with a more unfavorable evolution, due to diminished nutritional and immunological reserves. Hypoalbuminemia is associated with increased postoperative complication rates. Combined nutritional indices, such as the Prognostic Nutritional Index (PNI), have demonstrated superior predictive capacity compared to individual parameters.

Inflammatory and biological factors: C-reactive protein (CRP) is the best validated biomarker for diagnosing complicated appendicitis. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and the systemic immune-inflammatory index (SII) provide complementary diagnostic value. Multivariable integration of these markers improves diagnostic accuracy compared to individual markers.

System factors: Diagnostic delay, limited access to quality imaging, variability in clinical practice between centers, and socioeconomic disparities significantly mediate clinical evolution. Centers with specific expertise in pediatric surgery report significantly lower postoperative complication rates.

SPECIFIC PART

The Special Part includes an introductory chapter regarding the motivation and research directions, followed by two original studies with distinct, well-defined objectives and major impact in the field of clinical research and health policy.

The studies were conducted at the **Louis Turcanu Emergency Children's Hospital in Timișoara, Romania**, using electronic medical records. The research included 1,535 cases diagnosed with acute appendicitis between 2016 and 2025, in patients aged from a few months to 18 years.

STUDY I — Routine biomarkers in pediatric appendicitis stratification: Which add diagnostic value? A retrospective cohort study

Motivation and objectives

The main objective of this study was to evaluate the diagnostic utility of routine inflammatory markers — CRP, NLR (neutrophil/lymphocyte ratio), PLR (platelet/lymphocyte ratio), MLR (lymphocyte/monocyte ratio), and SII (systemic immune-inflammatory index) — in differentiating between uncomplicated and complicated appendicitis in pediatric patients. As a secondary objective, the study evaluated whether fibrinogen provides independent predictive value compared to established markers.

Material and methods

Retrospective observational study conducted at the Louis Turcanu Emergency Children's Hospital in Timișoara, using electronic medical records from January 1, 2018 to December 31, 2025.

Initial screening identified 1,518 records using relevant ICD-10 codes (K35.9, K36, K37, K38.8). After deduplication and diagnostic validation, the final analytical cohort included 1,132 patients.

Complicated appendicitis was defined according to the EAES 2015 consensus conference as any form with gangrenous appendix, perforation, intra-abdominal abscess, periappendicular phlegmon, or free purulent fluid.

Analyzed laboratory parameters included: leukocytes, hemoglobin, neutrophils, lymphocytes, monocytes, platelets, INR, CRP, and fibrinogen, obtained as part of routine blood tests at admission.

Statistical analysis used the Mann–Whitney U test for continuous variables with non-normal distribution, chi-square test for categorical variables, multivariable logistic regression with class weighting, cross-validation, and ROC analysis with AUC calculation.

Data analysis was performed in Python 3.13.2 (pandas) and IBM SPSS Statistics version 26.

Results

The final analytical cohort of 1,132 patients included 620 cases of complicated appendicitis (54.8%) and 512 uncomplicated cases (45.2%). The median age was 11.12 years, with male predominance (63.5%). Patients with complicated appendicitis were significantly younger (median 10.67 vs. 11.50 years; $p=0.010$) and had significantly longer hospitalizations (median 8 vs. 4 days; $p<0.001$).

The inflammatory biomarker profile demonstrated clear differences between groups. Patients with complicated appendicitis presented: median CRP values of 75.39 mg/L compared to 15.04 mg/L in those with uncomplicated form; median fibrinogen of 433 mg/dL compared to 345 mg/dL; NLR of 10.38 compared to 5.38; SII of 3,094.92 compared to 1,560.39. All differences reached statistical significance ($p<0.001$).

ROC analysis demonstrated that CRP recorded the highest univariable AUC (0.785), followed by fibrinogen (0.744). The final multivariable model — integrating CRP, NLR, SII, age and sex — achieved a discriminative performance of AUC 0.812–0.813. The addition of fibrinogen to this model marginally improved overall fit, but with an incremental AUC gain in cross-validation below 0.01, confirming its redundancy in the presence of CRP and SII.

Operational clinical thresholds were derived: the balanced threshold (probability 0.448) achieved sensitivity 0.719, specificity 0.756 and overall accuracy 0.736; the high-sensitivity threshold (probability 0.303) achieved sensitivity 0.900 and specificity 0.494, suitable for the strategy of ruling out complicated disease; the high-specificity CRP threshold (≥ 92.24 mg/L) achieved specificity 0.943 and positive predictive value 0.900.

Conclusions

The study demonstrates that routine inflammatory markers available from the complete blood count and standard biochemical tests provide a reliable preoperative stratification of the severity of pediatric appendicitis. The combination CRP + NLR + SII approaches the practical performance ceiling achievable from laboratory data at admission. Fibrinogen, although significantly associated with complicated disease in univariable analysis, is redundant in multivariable models that already include CRP and SII — a consequence of the overlap of upstream biological pathways through shared IL-6/JAK-STAT3 signaling.

The proposed model may reduce dependence on computed tomography in borderline cases, contributing to a reduction in exposure to ionizing radiation in children. The derived thresholds must be prospectively validated in independent cohorts before routine clinical adoption.

STUDIUL II — Hospitalization costs for pediatric acute appendicitis in the western region: a retrospective monocentric study

Motivation and objectives

The aim of the study was to quantify the direct hospitalization costs generated by pediatric acute appendicitis in western Romania and to evaluate the contribution of the main clinical factors to the increase of these costs. The research analyzed the influence of disease severity, hospitalization duration, and associated complications on admission expenditures, starting from the hypothesis that complicated forms determine a significantly higher consumption of medical resources.

Material and method

Retrospective observational monocentric study conducted at the Louis Turcanu Children's Hospital in Timișoara, over a period of 10 years (January 1, 2016 – December 31, 2025). The final database included 1,535 hospitalizations for acute appendicitis, identified through ICD-10 codes K35, with manual verification for compliance with inclusion criteria: age under 18 years, confirmed diagnosis of acute appendicitis, and appendectomy during hospitalization.

The data were collected from the hospital's electronic database, including cost sheets structured into 6 categories: hospitalization costs, nutrition,

medications, medical supplies, laboratory investigations, and additional investigations. Costs were analyzed in Romanian lei (RON) and additionally reported in euros (1 RON = 0.198 EUR, average exchange rate 2025). Statistical analysis used R v4.5.1 with appropriate nonparametric tests, K-means clustering analysis, and multivariable linear regression on log-transformed cost.

Results

Out of the total of 1,535 hospitalizations, 32.6% were classified as complicated appendicitis. The male proportion was 63.3%, the overall median age was 11.08 years, and the median duration of hospitalization was 6 days. Complicated appendicitis had substantially higher median total costs compared to the uncomplicated form: 3,364 RON vs. 1,710 RON, with a median marginal cost of 1,654 RON (doubling of costs). The duration of hospitalization was prolonged by 60% in complicated forms (8 vs. 5 days; $p < 0.001$).

Clustering analysis identified four distinct profiles of hospital resource utilization. Cluster 1 (N=311; 83.7% uncomplicated) with a median cost of 1,390 RON; Cluster 2 (N=685; 73.9% uncomplicated) with a median cost of 1,876 RON; Cluster 4 (N=667; 46.2% complicated) with a median cost of 3,141 RON; Cluster 3 (N=46; 65.0% complicated, median age 8.08 years) with the highest median cost of 3,810 RON. The profile with the highest resource intensity corresponded to a group of younger patients, highlighting the synergy between young age and clinical severity.

The largest contributor to the incremental cost difference was hospitalization itself (35.1% of the additional expenditure), followed by medications (25.6%), laboratory investigations (20.6%), and surgical materials (17.0%). Postoperative complications significantly increased costs: sepsis was associated with a median cost of 3,805 RON, multiple complications with 3,892 RON, compared to 1,806 RON in the absence of complications. In the adjusted multivariable model, sepsis ($p < 0.001$), ileus/obstruction ($p < 0.001$), and postoperative anemia ($p = 0.018$) remained independent predictors of increased cost.

The total hospital expenditure for appendicitis hospitalizations over the study period was estimated at approximately 4.26 million RON (843,000 EUR). The burden of excess cost of complicated appendicitis was estimated at 967,932 RON

(191,651 EUR), representing 22.7% of the total expenditure. Scenario analyses demonstrated that a relative reduction of 5–10% in complicated cases would generate gross savings of 48,396–96,793 RON, with a break-even cost of the intervention of 32–193 RON per patient.

Conclusions

Complicated appendicitis nearly doubles direct hospitalization costs and prolongs hospitalization duration by 60% compared to the uncomplicated form. Disease severity and hospitalization duration are the main determinants of cost. Clustering analysis confirmed that young age and clinical severity act synergistically in amplifying resource consumption. Modest reductions in the proportion of complicated cases, achievable through structured diagnostic protocols, could generate significant net savings at the institutional and systemic level.

CONCLUSIONS AND ORIGINAL CONTRIBUTIONS

- The multivariable stratification model based exclusively on routine laboratory markers (CRP, NLR, SII, age and sex) provides good diagnostic performance (AUC 0.812) for differentiating complicated from uncomplicated appendicitis in children, without additional testing costs.
- Fibrinogen, although significantly associated with complicated disease in univariable analysis, is redundant as an additional predictive marker in models that already include CRP and SII — a formal demonstration with direct implications for laboratory test prescribing practices.
- The combination of three markers (CRP + NLR + SII) approaches the practical performance ceiling achievable from laboratory data at admission. The high-specificity CRP threshold (≥ 92.24 mg/L) provides a simple single-biomarker alternative for rapid confirmation of complicated disease in emergency settings that do not have access to multivariable computation.
- Complicated appendicitis nearly doubles direct hospitalization costs (median 3,364 vs. 1,710 RON) and prolongs hospitalization duration by 60% compared to the uncomplicated form, with an additional economic burden estimated at 967,932 RON (191,651 EUR) over the 10-year study period.
- Clustering analysis identified four distinct profiles of hospital resource utilization. The highest-intensity profile corresponded to a group of younger patients (median age 8.08 years), with a high proportion of complicated forms, demonstrating that young age and clinical severity act synergistically in amplifying resource consumption.
- Sepsis, postoperative ileus/obstruction, and postoperative anemia remain independent predictors of increased cost after multivariable adjustment, with adjusted independent increases of 9.5%, 8.8%, and respectively 5.3%.
- The break-even cost of potential preventive interventions (structured diagnostic protocols, standardized clinical scores, ultrasound as first-line investigation) varies between 32 and 193 RON per patient, which suggests that relatively low-cost interventions could generate significant net savings at the institutional level.

- Geographic and socioeconomic disparities in access to pediatric emergency surgical services contribute significantly to higher rates of complicated forms, especially in rural areas. Reducing these inequalities requires both optimization of clinical protocols and systemic investments in medical transport and health education.
- The implemented methodology — electronic deduplication, manual review of surgical and histopathological documentation, classification according to EAES 2015 criteria, construction of derived inflammatory indices through a Python pipeline — generated an analytical database with potential for reuse in external validation studies or for training artificial intelligence models.
- Prospective and multicentric validation of the stratification model, decision-analytic evaluation of the proposed thresholds, and cost-effectiveness studies of early diagnostic interventions represent priority directions for further research, with direct potential impact on pediatric health policies in Romania.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XIV – IGIENĂ**

BORCA IOAN-CIPRIAN



TEZĂ DE DOCTORAT

**FACTORI DE RISC ÎN CHIRURGIA PEDIATRICĂ
LA COPII ȘI ADOLESCENȚI**

R E Z U M A T

Coordonatori Științifici:

**PROF. UNIV. DR. VLAICU BRIGITHA
CONF. UNIV. DR. DAVID VLAD-LAURENȚIU**

**Timișoara
2026**

INTRODUCERE

Chirurgia pediatrică reprezintă o ramură specializată a medicinei dedicată diagnosticului, tratamentului și managementului afecțiunilor chirurgicale la copii și adolescenți. Spre deosebire de pacienții adulți, populația pediatrică prezintă particularități anatomice, fiziologice și de dezvoltare care influențează semnificativ atât procedurile chirurgicale, cât și evoluția postoperatorie. Aceste diferențe impun o abordare perioperatorie adaptată și o evaluare atentă a factorilor de risc care pot afecta succesul intervențiilor chirurgicale și siguranța pacientului.

Epidemiologia complicațiilor chirurgicale la pacienții pediatrici evidențiază importanța identificării și gestionării eficiente a acestor factori de risc. Conform datelor globale din domeniul sănătății, milioane de copii din întreaga lume necesită anual intervenții chirurgicale, variind de la corectarea malformațiilor congenitale și tratamentul traumatismelor până la afecțiuni oncologice sau gastrointestinale. În ciuda progreselor în tehnicile chirurgicale și în îngrijirea perioperatorie, complicațiile postoperatorii rămân preocupări majore, crescând morbiditatea și mortalitatea, prelungind durata spitalizării și generând o povară semnificativă asupra sistemelor de sănătate.

Apendicita acută reprezintă, fără echivoc, cea mai frecventă urgență chirurgicală abdominală a copilăriei și adolescenței. Diagnosticul și tratamentul prompt al apendicitei acute pediatrice rămân obiective centrale ale chirurgiei de urgență, iar evoluția nefavorabilă — cu precădere perforația apendiculară și peritonita generalizată — este asociată cu morbiditate semnificativă și costuri ridicate de îngrijire. Rata mortalității standardizate prin apendicită acută, asociată cu întârzieri diagnostice și acces limitat la servicii medicale specializate, subliniază necesitatea unor instrumente clinice precise de stratificare a riscului.

Această teză se concentrează asupra identificării și analizei factorilor de risc asociați intervențiilor chirurgicale pediatrice, cu focalizare specială pe apendicita acută la copii și adolescenți. Printr-o evaluare cuprinzătoare a variabilelor clinice, biologice, demografice și economice, cercetarea contribuie la o mai bună înțelegere a factorilor care influențează rezultatele chirurgicale în populația pediatrică, cu scopul final de a sprijini dezvoltarea unor strategii bazate pe dovezi pentru îmbunătățirea îngrijirii pacienților.

Metodologia cercetării combină o abordare observațională retrospectivă, analiza conceptuală și studiile empirice, luând în considerare elementele inter- și transdisciplinare necesare pentru abordarea unei probleme atât de complexe: metode cantitative, metode calitative și metode mixte cu o combinație de abordări cantitative și calitative.

Lucrarea este structurată într-o Parte Generală și o Parte Specială. Partea Generală prezintă particularitățile pacientului pediatric în context chirurgical, datele epidemiologice privind intervențiile chirurgicale pediatrice, fiziopatologia apendicitei acute, clasificarea și severitatea acesteia, precum și factorii de risc documentați în literatura de specialitate. Partea Specială cuprinde două studii originale cu obiective clare și impact direct în practica clinică și în politicile de sănătate.

Cuvinte cheie: chirurgie pediatrică, apendicită acută, factori de risc, biomarkeri inflamatori, costuri de spitalizare, stratificare diagnostică

PARTEA GENERALĂ

Partea Generală este structurată în 5 capitole distincte și aduce date specifice despre:

- Particularitățile pacientului pediatric în context chirurgical — anatomice, fiziologice, imunologice și de răspuns la stres chirurgical;
- Date epidemiologice privind intervențiile chirurgicale pediatrice la nivel global și specificul apendicitei acute pediatrice;
- Fiziopatologia apendicitei acute și progresia bolii spre forme complicate;
- Clasificarea și severitatea apendicitei pediatrice conform ghidurilor internaționale WSES și EAES;
- Factorii de risc în apendicita pediatrică — demografici, clinici, nutriționali, biologici și sistemici.

1. Particularitățile pacientului pediatric în context chirurgical

Pacientul pediatric nu este considerat un adult în miniatură, ci un organism în permanentă dezvoltare, cu trăsături anatomo-fiziologice, imunologice și metabolice proprii, care evoluează continuu de la naștere până la maturitate. Înțelegerea acestor particularități este fundamentală pentru optimizarea îngrijirii perioperatorii și reducerea riscului de complicații postoperatorii.

Sistemul cardiovascular al nou-născutului se caracterizează printr-o tranziție de la circulația fetală la cea postnatală, iar stresul chirurgical sau hipoxia pot determina revenirea la modelul circulator fetal. Sistemul respirator al copilului prezintă căi aeriene de calibru mic, cu rezistență crescută la flux și capacitate reziduală funcțională redusă. Sistemul nervos central se află în plină maturare în primii ani de viață, iar ficatul și rinichii ating maturitatea funcțională completă abia la vârsta de 6-12 luni.

Managementul hidric și electrolitic al pacientului pediatric chirurgical constituie una dintre provocările majore ale specialității. Necesarul de fluide raportat la greutatea corporală este semnificativ mai mare decât la adult, iar rinichiul nou-născutului are o capacitate limitată de concentrare a urinei. Hipotermia perioperatorie reprezintă un risc major la copiii mici, influențând metabolismul medicamentelor, coagularea și recuperarea post-anestezică.

Răspunsul la stres chirurgical la pacientul pediatric prezintă particularități care țin de imaturitatea sistemului imun, de compoziția diferită a microbiotei intestinale și de reactivitatea specifică fiecărei vârste. Nou-născuții și sugarii prezintă o tendință mai pronunțată către răspuns inflamator exagerat, cu risc crescut de tranziție către sepsis sever și șoc septic.

2. Date epidemiologice — Apendicita acută pediatrică

Apendicita acută reprezintă cea mai frecventă urgență chirurgicală abdominală a copilăriei, cu o incidență anuală de aproximativ 70–100 de cazuri la 100.000 de copii. În Statele Unite, apendicita acută afectează anual aproximativ 70.000–80.000 de copii sub 18 ani. În România, estimările disponibile indică o incidență anuală de aproximativ 80–100 de cazuri la 100.000 de copii, cu o proporție semnificativă de prezentări întârziate sau complicate, mai ales în mediul rural.

Distribuția pe vârste prezintă particularități importante: copiii sub 5 ani reprezintă un grup cu risc particular, cu rate de perforație ce depășesc frecvent 80–90%. Incidența maximă se înregistrează în intervalul 10–14 ani. La adolescenți, diagnosticul diferențial cu patologia ginecologică la fete poate întârzia recunoașterea apendicitei.

Variabilitatea geografică și socio-economică în accesul la servicii chirurgicale pediatrice de urgență constituie una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică la nivel global. Studii din România arată că pacienții din mediul rural parcurg distanțe semnificativ mai mari până la centrele de chirurgie pediatrică, cu rate mai mari de complicații postoperatorii.

3. Fiziopatologia apendicitei acute

Apendicita acută reprezintă rezultatul unui lanț patogen complex, în care obstrucția luminală, inflamația, ischemia și necroza se succedă și se amplifică reciproc. Evenimentul inițiator în marea majoritate a cazurilor este obstrucția lumenului apendicular — prin fecaliți, hiperplazia foliculilor limfoizi, paraziți sau corpi străini.

Proliferarea bacteriană intraluminală declanșează un răspuns inflamator local de intensitate progresivă, cu eliberare de citokine pro-inflamatorii (IL-1 β , IL-

6, TNF- α) și infiltrare neutrofilică. Progresia spre apendicită flegmonoasă, gangrenă și perforație survine în absența tratamentului chirurgical prompt.

Populația pediatrică prezintă particularități anatomo-fiziologice ce accelerează progresia bolii: omentul mare este scurt și subțire la copiii mici, cu capacitate redusă de compartimentare peritoneală; peretele apendicular are rezistență mecanică mai mică; sistemul imun imatur favorizează răspunsul inflamator exagerat. La copiii sub 5 ani, intervalul de la debut la perforație poate fi de doar 12–24 de ore.

4. Clasificarea și severitatea apendicitei pediatrice

Conform definițiilor propuse de EAES (2015) și WSES (2020), apendicita necomplicată desemnează inflamația acută a apendicelui fără semne de perforație macroscopică, fără peritonită generalizată și fără formare de abces. Apendicita complicată este definită ca orice formă ce implică perforația apendicelui, prezența peritonitei sau necroza transmurală extinsă.

Incidența apendicitei complicate la copii este semnificativ mai mare comparativ cu adulții, atingând valori de 20–30% în seriile contemporane și depășind 40–50% la copiii sub 5 ani. Stratificarea corectă a severității are implicații prognostice majore: rata complicațiilor postoperatorii crește de 3–5 ori, durata spitalizării se prelungește, iar costurile de îngrijire se multiplică.

5. Factorii de risc în apendicita pediatrică

Identificarea factorilor de risc asociați cu evoluția nefavorabilă a apendicitei la copil reprezintă unul dintre obiectivele fundamentale ale cercetării contemporane. Aceștia formează o rețea complexă de interacțiuni între variabile individuale și sistemice.

Factori demografici: Vârsta sub 5 ani reprezintă cel mai consistent factor de risc, cu odds ratio raportate între 2,5 și 6,0 pentru apendicita complicată. Sexul masculin este asociat cu o incidență ușor mai mare a bolii.

Factori clinici: Durata simptomelor de la debut până la intervenția chirurgicală are cea mai puternică asociere cu severitatea. Riscul de perforație crește semnificativ după 24–36 de ore de la debutul simptomelor. Comorbiditățile — imunosupresia, diabetul zaharat, bolile neuromusculare — modifică semnificativ tabloul clinic și evoluția postoperatorie.

Factori nutriționali: Subponderea (IMC sub percentila 5) este asociată cu o evoluție mai nefavorabilă, prin rezerve nutriționale și imunologice diminuate. Hipoalbuminemia se asociază cu rate crescute de complicații postoperatorii. Indicii nutriționali combinați, precum Prognostic Nutritional Index (PNI), au demonstrat capacitate predictivă superioară față de parametrii individuali.

Factori inflamatori și biologici: Proteina C reactivă (CRP) este cel mai bine validat biomarker pentru diagnosticul apendicitei complicate. Raportul neutrofile/limfocite (NLR) și Indexul sistemic imuno-inflamator (SII) oferă valoare diagnostică complementară. Integrarea multivariabilă a acestor markeri îmbunătățește acuratețea diagnostică față de markerii individuali.

Factori de sistem: Întârzierea diagnostică, accesul limitat la imagistică de calitate, variabilele de practică clinică între centre și disparitățile socioeconomice mediază semnificativ evoluția clinică. Centrele cu expertiză specifică în chirurgie pediatrică raportează rate semnificativ mai mici de complicații postoperatorii.

PARTEA SPECIALĂ

Partea Specială include un capitol introductiv privind motivația și direcțiile de cercetare, urmat de două studii originale cu scopuri distincte, bine definite și cu impact major în sfera cercetării clinice și a politicilor de sănătate.

Studiile au fost desfășurate la Spitalul de Urgență pentru Copii Louis Turcanu din Timișoara, România, utilizând dosare medicale electronice. Cercetarea a inclus 1.535 de cazuri diagnosticate cu apendicită acută între 2016 și 2025, la pacienți cu vârste între câteva luni și 18 ani.

STUDIUL I — Biomarkeri de rutină în stratificarea apendicitei pediatrice: Care adaugă valoare diagnostică? Un studiu de cohortă retrospectiv

Motivație și obiective

Obiectivul principal al acestui studiu a fost evaluarea utilității diagnostice a markerilor inflamatori de rutină — CRP, NLR (raportul neutrofile/limfocite), PLR (raportul trombocite/limfocite), MLR (raportul limfocite/monocite) și SII (indicele sistemic imuno-inflamator) — în diferențierea dintre apendicita necomplicată și cea complicată la pacienții pediatrici. Ca obiectiv secundar, s-a evaluat dacă fibrinogenul oferă valoare predictivă independentă față de markerii consacrați.

Material și metodă

Studiu observațional retrospectiv, realizat la Spitalul de Urgență pentru Copii Louis Turcanu din Timișoara, utilizând dosare medicale electronice din perioada 1 ianuarie 2018 – 31 decembrie 2025. Screeningul inițial a identificat 1.518 înregistrări utilizând codurile ICD-10 relevante (K35.9, K36, K37, K38.8). După protocolul de deduplicare și validarea diagnostică, cohorta analitică finală a cuprins 1.132 de pacienți.

Apendicita complicată a fost definită conform conferinței de consens EAES 2015 ca orice formă cu apendice gangrenat, perforație, abces intraabdominal, flegmon periapendicular sau lichid purulent liber. Parametrii de laborator analizați au inclus: leucocite, hemoglobină, neutrofile, limfocite, monocite, trombocite, INR, CRP și fibrinogen, obținuți ca parte a analizelor de sânge de rutină la internare.

Analiza statistică a utilizat testul Mann–Whitney U pentru variabilele continue cu distribuție non-normală, testul chi-pătrat pentru variabilele categoricale, regresie logistică multivariată cu ponderarea claselor, validare încrucișată și

analiza ROC cu calculul AUC. Analiza datelor a fost realizată în Python 3.13.2 (pandas) și IBM SPSS Statistics versiunea 26.

Rezultate

Cohorta analitică finală de 1.132 de pacienți a cuprins 620 de cazuri de apendicită complicată (54,8%) și 512 de cazuri necomplicate (45,2%). Vârsta mediană a fost de 11,12 ani, cu predominanță masculină (63,5%). Pacienții cu apendicită complicată au fost semnificativ mai tineri (mediană 10,67 vs. 11,50 ani; $p=0,010$) și au avut spitalizări semnificativ mai lungi (mediană 8 vs. 4 zile; $p<0,001$).

Profilul biomarkerilor inflamatori a demonstrat diferențe clare între grupuri. Pacienții cu apendicită complicată au prezentat: valori mediane de CRP de 75,39 mg/L față de 15,04 mg/L la cei cu formă necomplicată; fibrinogen median de 433 mg/dL față de 345 mg/dL; NLR de 10,38 față de 5,38; SII de 3.094,92 față de 1.560,39. Toate diferențele au atins semnificație statistică ($p<0,001$).

Analiza ROC a demonstrat că CRP a înregistrat cel mai mare AUC univariabil (0,785), urmat de fibrinogen (0,744). Modelul multivariabil final — integrând CRP, NLR, SII, vârsta și sexul — a atins o performanță discriminativă de AUC 0,812–0,813. Adăugarea fibrinogenului la acest model a îmbunătățit marginal adecvarea generală, dar cu un câștig incremental al AUC în validarea încrucișată sub 0,01, confirmând redundanța sa în prezența CRP și SII.

Au fost derivate praguri clinice operaționale: pragul echilibrat (probabilitate 0,448) a atins sensibilitate 0,719, specificitate 0,756 și acuratețe totală 0,736; pragul cu sensibilitate înaltă (probabilitate 0,303) a atins sensibilitate 0,900 și specificitate 0,494, adecvat pentru strategia de excludere a bolii complicate; pragul CRP cu specificitate înaltă ($\geq 92,24$ mg/L) a atins specificitate 0,943 și valoare predictivă pozitivă 0,900.

Concluzii

Studiul demonstrează că markerii inflamatori de rutină disponibili din hemograma completă și testele biochimice standard oferă o stratificare preoperatorie fiabilă a severității apendicitei pediatrice. Combinația CRP + NLR + SII se apropie de plafonul practic de performanță realizabil din datele de laborator la internare. Fibrinogenul, deși asociat semnificativ cu boala complicată în analiza

univariabilă, este redundant în modelele multivariabile care conțin deja CRP și SII — o consecință a suprapunerii căilor biologice upstream prin semnalizarea IL-6/JAK-STAT3 partajată.

Modelul propus poate reduce dependența de tomografia computerizată în cazurile de graniță, contribuind la scăderea expunerii la radiații ionizante la copii. Pragurile derivate trebuie validate prospectiv în cohorte independente înainte de adoptarea clinică de rutină.

STUDIUL II — Costurile de spitalizare pentru apendicita acută pediatrică în vestul țării: un studiu retrospectiv monocentric

Motivație și obiective

Scopul studiului a fost cuantificarea costurilor directe de spitalizare generate de apendicita acută pediatrică în vestul României și evaluarea contribuției principalilor factori clinici la creșterea acestor costuri. Cercetarea a analizat influența severității bolii, a duratei spitalizării și a complicațiilor asociate asupra cheltuielilor de internare, pornind de la ipoteza că formele complicate determină un consum semnificativ mai mare de resurse medicale.

Material și metodă

Studiu retrospectiv observațional monocentric realizat la Spitalul de Copii Louis Turcanu din Timișoara, pe o perioadă de 10 ani (1 ianuarie 2016 – 31 decembrie 2025). Baza de date finală a inclus 1.535 de internări pentru apendicită acută, identificate prin codurile ICD-10 K35, cu verificare manuală pentru respectarea criteriilor de includere: vârsta sub 18 ani, diagnostic confirmat de apendicită acută și apendicectomie pe durata internării.

Datele au fost colectate din baza de date electronică a spitalului, incluzând fișele de cheltuieli structurate în 6 categorii: cheltuieli de spitalizare, alimentație, medicamente, materiale sanitare, investigații de laborator și investigații suplimentare. Costurile au fost analizate în lei românești (RON) și raportate suplimentar în euro (1 RON = 0,198 EUR, cursul mediu 2025). Analiza statistică a utilizat R v4.5.1 cu testele neparametrice adecvate, analiză de clustering K-means și regresie liniară multivariată pe costul logaritmat.

Rezultate

Din totalul de 1.535 de internări, 32,6% au fost clasificate ca apendicită complicată. Proporția masculină a fost de 63,3%, vârsta mediană globală de 11,08

ani, iar durata mediană a spitalizării de 6 zile. Apendicita complicată a avut costuri totale mediane substanțial mai mari față de forma necomplicată: 3.364 RON vs. 1.710 RON, cu un cost marginal median de 1.654 RON (dublarea costurilor). Durata spitalizării a fost prelungită cu 60% în formele complicate (8 vs. 5 zile; $p<0,001$).

Analiza de clustering a identificat patru profiluri distincte de utilizare a resurselor spitalicești. Clusterul 1 (N=311; 83,7% necomplicate) cu cost median de 1.390 RON; Clusterul 2 (N=685; 73,9% necomplicate) cu cost median 1.876 RON; Clusterul 4 (N=667; 46,2% complicate) cu cost median 3.141 RON; Clusterul 3 (N=46; 65,0% complicate, vârstă mediană 8,08 ani) cu cel mai mare cost median de 3.810 RON. Profilul cu cea mai mare intensitate a resurselor a corespuns unui grup de pacienți mai tineri, subliniind sinergia între vârsta mică și severitatea clinică.

Cel mai mare contribuitor la diferența de cost incremental a fost spitalizarea propriu-zisă (35,1% din cheltuiala suplimentară), urmată de medicamente (25,6%), investigații de laborator (20,6%) și materiale chirurgicale (17,0%). Complicațiile postoperatorii au crescut semnificativ costurile: sepsisul a fost asociat cu un cost median de 3.805 RON, complicațiile multiple cu 3.892 RON, față de 1.806 RON în absența complicațiilor. În modelul multivariabil ajustat, sepsisul ($p<0,001$), ileusul/obstrucția ($p<0,001$) și anemia postoperatorie ($p=0,018$) au rămas predictori independenți ai costului crescut.

Cheltuiala totală a spitalului pentru internările cu apendicită pe parcursul perioadei de studiu a fost estimată la aproximativ 4,26 milioane RON (843.000 EUR). Povara costului excesiv al apendicitei complicate a fost estimată la 967.932 RON (191.651 EUR), reprezentând 22,7% din cheltuiala totală. Analizele de scenarii au demonstrat că o reducere relativă de 5–10% a cazurilor complicate ar genera economii brute de 48.396–96.793 RON, cu un cost de echilibru al intervenției de 32–193 RON per pacient.

Concluzii

Apendicita complicată aproape dublează costurile directe de spitalizare și prelungește cu 60% durata spitalizării față de forma necomplicată. Severitatea bolii și durata spitalizării sunt principalii determinanți ai costului. Analiza de clustering a confirmat că vârsta mică și severitatea clinică conlucrează sinergic în amplificarea

consumului de resurse. Reduceri modeste ale proporției de cazuri complicate, realizabile prin protocoale diagnostice structurate, ar putea genera economii nete semnificative la nivel instituțional și sistemic.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII

- Modelul de stratificare multivariabil bazat exclusiv pe markeri de laborator de rutină (CRP, NLR, SII, vârstă și sex) oferă o performanță diagnostică bună (AUC 0,812) pentru diferențierea apendicitei complicate de cea necomplicată la copii, fără costuri suplimentare de testare.
- Fibrinogenul, deși semnificativ asociat cu boala complicată în analiza univariabilă, este redundant ca marker predictiv suplimentar în modele care conțin deja CRP și SII — o demonstrație formală cu implicații directe pentru practicile de prescriere a testelor de laborator.
- Combinația de trei markeri (CRP + NLR + SII) se apropie de plafonul practic de performanță realizabil din datele de laborator la internare. Pragul CRP cu specificitate înaltă ($\geq 92,24$ mg/L) oferă o alternativă simplă cu un singur biomarker pentru confirmarea rapidă a bolii complicate în urgențele care nu dispun de calcul multivariabil.
- Apendicita complicată aproape dublează costurile directe de spitalizare (mediană 3.364 vs. 1.710 RON) și prelungește cu 60% durata spitalizării față de forma necomplicată, cu o povară economică suplimentară estimată la 967.932 RON (191.651 EUR) pe parcursul perioadei de 10 ani de studiu.
- Analiza de clustering a identificat patru profiluri distincte de utilizare a resurselor spitalicești. Profilul cu cea mai mare intensitate a corespuns unui grup de pacienți mai tineri (vârstă mediană 8,08 ani), cu proporție ridicată de forme complicate, demonstrând că vârsta mică și severitatea clinică conlucrează sinergic în amplificarea consumului de resurse.
- Sepsisul, ileusul/obstrucția postoperatorie și anemia postoperatorie rămân predictorii independenți ai costului crescut după ajustare multivariabilă, cu creșteri independente ajustate de 9,5%, 8,8% și respectiv 5,3%.
- Costul de echilibru al potențialelor intervenții preventive (protocoale diagnostice structurate, scoruri clinice standardizate, ecografie ca primă investigație) variază între 32 și 193 RON per pacient, ceea ce sugerează că intervențiile cu costuri relativ mici ar putea genera economii nete semnificative la nivel instituțional.

- Disparitățile geografice și socioeconomice în accesul la servicii chirurgicale pediatrice de urgență contribuie semnificativ la ratele crescute de forme complicate, mai ales în mediul rural. Reducerea acestor inegalități necesită atât optimizarea protocoalelor clinice, cât și investiții sistemice în transportul medical și educația pentru sănătate.
- Metodologia implementată — deduplicare electronică, revizuire manuală a documentației chirurgicale și histopatologice, clasificare conform criteriilor EAES 2015, construcția indicilor inflamatori derivați prin pipeline Python — a generat o bază de date analitică cu potențial de reutilizare pentru studii de validare externă sau pentru antrenarea modelelor de inteligență artificială.
- Validarea prospectivă și multicentrică a modelului de stratificare, evaluarea decizional-analitică a pragurilor propuse și studiile de cost-eficacitate a intervențiilor de diagnostic precoce reprezintă direcțiile prioritare de continuare a cercetării, cu potențial direct de impact în politicile de sănătate pediatrică din România.