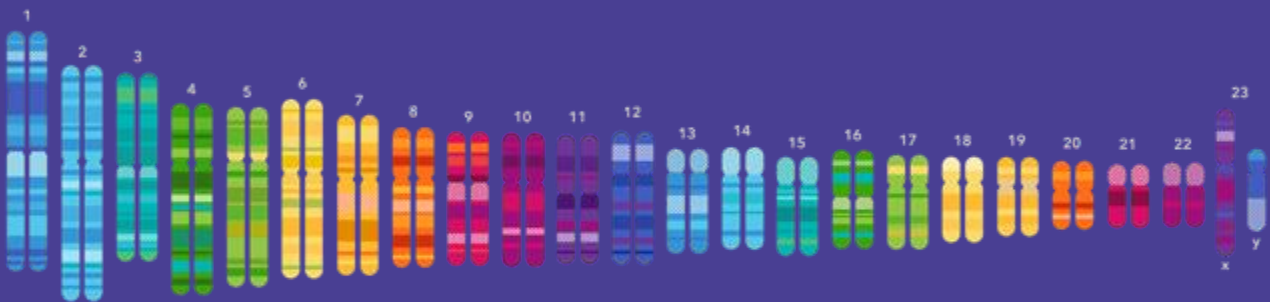




**UNIVERSITATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT



Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. EMILIA SEVERIN

Doctorand

DR. MOLDOVEANU GEORGE GABRIEL

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



TEZĂ DE DOCTORAT

**EVALUAREA PREOPERATORIE A GRADULUI DE
INTUBAȚIE DIFICILĂ LA PACIENȚII CU
SINDROM DOWN**

Rezumat

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. EMILIA SEVERIN

Doctorand:

DR. MOLDOVEANU GEORGE GABRIEL

București

2018

In loc de prefață

În primul rând, doresc să-mi exprim întreg respectul și recunoștința față de doamna Prof. Univ. Dr. Emilia Severin, îndrumătorul științific al tezei de doctorat pentru tot sprijinul și încrederea acordate pe parcursul celor patru ani de studii doctorale. Dânsa a fost o sursă de inspirație pentru orientarea către domeniul cercetării științifice și un model de rigurozitate și devotament față de explorarea sferei de cunoaștere.

Totodată, doresc să-i mulțumesc domnului Conf. Univ. Dr. Dan Corneci, care cu devotare și profesionalism, mi-a ghidat pașii în descoperirea specialității de Anestezie și Terapie Intensivă. De asemenea, sfaturile oferite m-au ajutat să îmbin cercetarea din domeniul geneticii cu cea din practica medicală.

Un suport deosebit a fost oferit din partea doamnei dr. Cristina Corneci, coordonatorul Secției de A.T.I. din cadrul Institutului Național de Endocrinologie "C.I. Parhon", care m-a înțeles și sprijinit necondiționat în ultima parte de redactare a tezei.

Personal, doresc să le mulțumesc colegilor, prietenilor și colaboratorilor care mi-au fost alături în perioada desfășurării activității de doctorat. Totodată, îmi exprim întreaga recunoștință față de părinții mei, care m-au sprijinit pe tot parcursul anilor de studiu, iar fratelui meu pentru inspirația oferită pentru alegerea acestei meserii.

În final, aș vrea să-i mulțumesc celei mai importante persoane din viața mea, Andreea pentru sursa de putere și entuziasm oferite pe parcursul celor patru ani de doctorat. Pot să spun că numai determinarea și sprijinul ei m-au făcut să nu mă abat de la drumul lung și anevoios străbătut și să văd, în cele din urmă, acest proiect finalizat.

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

LISTA FIGURILOR.....	5
LISTA TABELELOR.....	9
ABREVIERI.....	11
INTRODUCERE.....	12
PARTEA I : STADIUL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU – FUNDAMENTAREA ȘTIINȚIFICĂ A CERCETĂRII.....	16
Capitolul 1. Sindromul Down - generalități.....	17
1.1 Istoric sindrom Down.....	17
1.2 Incidența sindromului Down.....	18
1.3 Cauze și tipuri de sindrom Down.....	20
1.3.1 Trisomie 21 completă (liberă/omogenă).....	21
1.3.2 Translocatie robertsoniană.....	21
1.3.3 Trisomie 21 în mozaic.....	22
1.3.4 Alte cauze de apariție a sindromului Down.....	22
1.4 Fenotip sindrom Down.....	24
1.5 Speranța de viață la sindromul Down.....	26
1.6 Factori de risc asociați sindromului Down.....	27
1.7 Screeningul și diagnosticul sindromului Down.....	28
1.8 Patologia asociată sindromului Down.....	30
1.8.1 Patologie neurologică.....	30
1.8.2 Patologie oftalmologică.....	30
1.8.3 Patologie ORL.....	31
1.8.4 Patologie endocrină.....	32
1.8.5 Patologie hematologică.....	32
1.8.6 Patologie cardiacă.....	33
1.8.7 Patologie respiratorie.....	35

1.8.8	Patologie gastro-intestinală.....	35
1.8.9	Patologie musculoscheletală.....	36
1.8.10	Patologie dentară.....	36
1.8.11	Alte patologii asociate.....	37
Capitolul 2. Caracteristici generale ale intubației dificile.....		39
2.1	Anatomia căilor aeriene.....	39
2.2	Intubația traheală.....	42
2.3	Intubația dificilă – date generale.....	44
2.4	Elemente de predicibilitate a intubației dificile.....	46
2.5	Dispozitive de protezare a căilor aeriene.....	49
2.6	Dispozitive utilizate în intubație.....	54
Capitolul 3. Trăsături de intubație dificilă la pacienții cu sindrom Down.....		55
3.1	Patologii asociate sindromului Down cu influență asupra actului anestezic.....	55
3.2	Elemente de intubație dificilă la pacienții cu sindrom Down.....	57
PARTEA A II-A: CONTRIBUȚII PERSONALE.....		60
Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării.....		61
4.1	Introducere.....	61
4.2	Scopul cercetării. Motivația studiului doctoral.....	62
4.3	Obiectivele cercetării.....	62
4.4	Dir ecții de cercetare. Beneficii estimate. Limitări.....	63
4.5	Materialul de studiu.....	65
4.6	Metode de lucru.....	67
Capitolul 5. Studiu privind experiența medicilor în intubația orotraheală la pacienții cu sindrom Down.....		69
5.1	Introducere.....	69
5.2	Obiective.....	70
5.3	Material și metodă.....	71
5.4	Rezultate.....	73

5.5	Discuții.....	94
5.6	Concluzii.....	96
Capitolul 6. Studiu clinic privind analiza gradului de intubație dificilă la sindromul		
	Down.....	97
6.1.	Introducere.....	97
6.2	Obiective.....	98
6.3.	Material și metodă.....	99
6.4.	Rezultate.....	104
6.5.	Discuții.....	121
6.6.	Concluzii.....	124
Capitolul 7. Studiu paraclinic privind analiza gradului de intubație dificilă la sindromul		
	Down.....	125
7.1.	Introducere.....	125
7.2.	Obiective.....	126
7.3.	Material și metodă.....	126
7.4	Rezultate.....	130
7.6	Discuții.....	134
7.6.	Concluzii.....	137
Capitolul 8. Concluzii generale și contribuții personale. Direcții de cercetare viitoare.		
138		
8.1.	Concluzii generale și contribuții personale. Elementele de noutate și originalitate ale studiului.....	138
8.2	Dir ecții de cercetare viitoare.....	141
BIBLIOGRAFIE.....		142
ANEXE.....		159
Anexa 1– Chestionar privind experiența medicilor legată de sindromul Down și		
intubația dificilă.....		
		160
Anexa 2– Fișa de evaluare a subiecților.....		
		164

Anexa 3 – Formularul pentru Consimțământ Informat.....	166
Anexa 4 – Activitate de cercetare desfășurată pe parcursul pregătirii doctorale.....	168

INTRODUCERE

Sindromul Down este o anomalie genetică, frecvent întâlnită în populația generală, care presupune existența unui cromozom în plus în perechea 21. S-a observat că fenotipul specific sindromului Down este condiționat de prezența unui grup de gene pe brațul lung al cromozomului 21 suplimentar (21q22).

Teza de doctorat este structurată în două părți. Prima conține o sinteză a datelor din literatura de specialitate având drept scop creionarea unei imagini de ansamblu asupra problematicii generale. Astfel, sunt surprinse elemente legate de sindromul Down, de intubația dificilă și de analiza căii aeriene dificile la indivizii cu trisomie 21. A doua parte este alcătuită din trei studii de cercetare, care se concretizează în aprofundarea unor aspecte ce țin de intubația endotraheală la pacienții cu sindrom Down.

Partea I. STADIUL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU – FUNDAMENTAREA ȘTIINȚIFICĂ A CERCETĂRII

Capitolul 1. Sindromul Down - generalități

Incidența sindromului Down în populația generală este de 0.15% (9). Statisticile din diferite studii efectuate în SUA și în Europa arată că incidența sindromului Down variază de la 1/600 la 1/1000 de noi născuți vii. În România nu există o statistică oficială a numărului de persoane cu SD, dar se estimează că sunt peste 30.000 de persoane cu trisomie 21.

Sindromul Down poate fi cauzat de o anomalie de structură (translocație, dublicație, mutații genetice) care apare la nivelul cromozomilor din perechea 21 sau de o anomalie de număr (trisomie liberă sau mozaicism).

Trisomia completă se regăsește în peste 95% din tipurile de SD, fiind caracterizată de existența a 47 de cromozomi în toate celulele organismului (21). O a doua cauză, din punct de

vedere al frecvenței de apariție, este translocția robertsoniană (fuziunea între doi cromozomi neomologi acrocentrici), care apare în aproximativ 4% din cazuri. În restul de 1% din situații, se întâlnește mozaicismul (celule cu 46 de cromozomi și celule cu 47 de cromozomi, parte a aceluiași organism) (21).

Nu toți indivizii cu sindrom Down au aceleași caracteristici, ele variind în funcție de afectarea genetică, diagnosticul de certitudine fiind obligatoriu realizat pe baza cariotipului (3) (**Figura 1.1**).

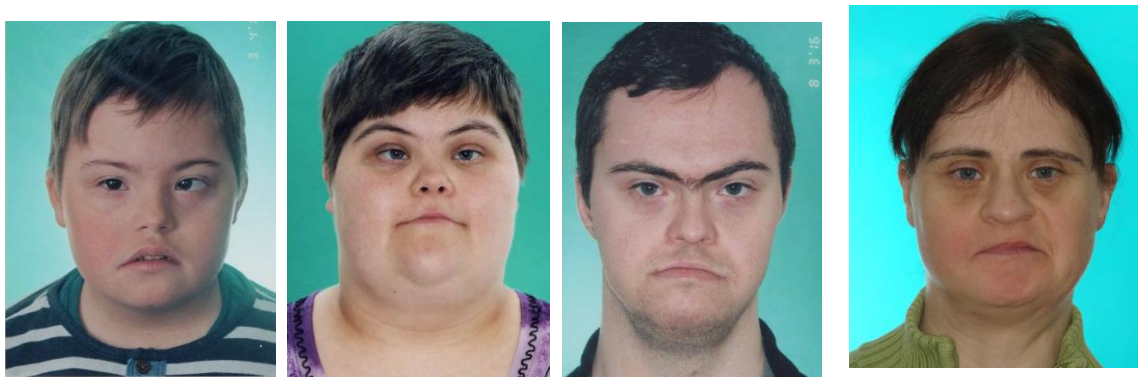


Figura 1.1 – Aspectul fenotipic la nivel facial al sindromului Down (din cazuistica personală)

Trisomia 21 se poate asocia cu o serie de patologii, printre care afectări neurologice, oculare, ORL, endocrine, hematologice, malformații cardiace, patologii respiratorii, gastro-intestinală, musculoscheletală, etc. Aceste condiții patologice se întâlnesc într-un procent variabil, după unii autori, incidența acestora fiind de aproximativ 1 la 100 de copii cu SD (44).

Capitolul 2. Caracteristici generale ale intubației dificile

Intubația traheală, frecvent întâlnită în practica medicului de medicină de urgență și a celui anestezist, reprezintă procedura care, în urma pregătirii atente a pacientului, presupune introducerea unui tub la nivelul traheei. Aceasta se poate realiza atât prin introducerea unei

sondei pe calea nazală, situație în care avem o intubație nazotraheală, cât și pe calea orală, atunci când vorbim de o intubație oro-traheală.

Pe lângă o serie de boli congenitale, cum ar fi Sindromul Down, Pierre Robin, Kippel-Feil, Goldenhar, Marfan, diverse sindroame care sunt însoțite de dismorfii cranio-faciale, mai sunt și alți factori, care pot crește dificultatea intubației, precum: tumori, traumatisme (ruptura de laringe, fracturi de mandibulă, maxilar), infecții, abcese, arsuri, chirurgie, radioterapie în sfera buco-maxilo-facială, poliartrită reumatoidă, spondilita anchilozantă, afecțiuni ale coloanei cervicale sau a articulației temporo-mandibulare, obezitatea, etc (87).

Există o serie de elemente clinice și paraclinice care au ca scop identificarea, prin evaluări simple și într-un timp scurt, a unei posibile căi aeriene dificile în vederea abordării optime a fiecărui caz. Totuși, niciuna dintre aceste măsurători nu prezintă sensibilitate și specificitate de 100%, iar însumarea mai multor elemente de predictibilitate a intubației dificile crește rata de rezultate fals pozitive sau fals negative. În literatura de specialitate sunt descrise mai multe măsurători, scoruri și elemente care au rolul de a furniza datele necesare pentru pregătirea pacientului în vederea realizării intubației.

Printre acestea se numără gradul de extensie a capului, deschiderea maximă a gurii, edentațiile sau anodonțiile, prognastimul mandibular, testul Patil, testul Savva, clasificarea Mallampati, clasificarea Cormack&Lehane, scorul Wilson, scorul LEMON, ventilația dificilă pe masca facială, testul de propulsie al mandibulei, unghiul lui Delegee, spațiul atlanto-occipital (C0-C1) / atlas-axis (C1-C2) sau lungimea efectivă a mandibulei.

Capitolul 3. Trăsături de intubație dificilă la pacienții cu sindrom Down

Printre patologiile asociate sindromului Down cu influență asupra actului anestezic se numără *dizabilitatea intelectuală* (113), aceasta având un impact negativ asupra stării de sănătate generală. Principala patologie întâlnită la SD este *malformația cardiacă*. În timpul realizării inducției anestezice, au loc o serie de modificări la nivelul căii aeriene superioare. In

cazul celor cu trisomie 21, acestea se suprapun peste o serie de *patologii ale sistemului respirator*, cea mai frecvent întâlnită fiind SAS (69).

O altă patologie mai puțin studiată este cea renală (119). Unii autori estimează că incidența *malformațiilor renale* (obstrucție, dilatație, hipoplazie renală, etc) la pacienții cu SD este de până la 21,4% (120). *Instabilitatea de la nivelul articulațiilor din zona cervicală* reprezintă o afecțiune frecvent întâlnită la persoanele cu SD. Aceasta apare atât la nivelul articulației atlanto-occipitale, cât și la nivelul celei dintre vertebra C1 și C2.

De asemenea, există o serie de alte elemente generale care contribuie la intubația dificilă a pacienților cu sindrom Down. *Obezitatea* la persoanele cu SD este un element des întâlnit, cu implicații inclusiv în ceea ce privește actul anestezic. *Nasul* prezintă o *formă atipică* la populația downiană, este de dimensiuni mici și prezintă anomalii ale morfologiei interne. Din punct de vedere anestezic, aceste modificări influențează ventilația prin îngreunarea pasajului aerian.

Frecvent la persoanele cu SD sunt prezente o serie de *modificări la nivel dentar* (edentații, anodonții, malpoziții, protruzii, mobilitate anormală), care vor influența într-un mod negativ manevra de ventilare a bolnavului cu ajutorul unei măști faciale, dar și dificultăți la intubația oro-traheală a pacientului.

În ceea ce privește *forma mandibulei*, la persoanele cu SD, aceasta este hipoplazică, dar datorită modificărilor care apar la nivelul bazei craniului (29), ea prezintă un anumit grad de prognatism, ceea ce constituie un alt element de intubație dificilă întâlnit la acești pacienți.

Majoritatea persoanelor cu SD prezintă *macroglosie* (130,131), dar aceasta este secundară (132) deoarece mărimea limbii este normală, dar apare mărită de volum în raport cu maxilarele hipoplazice. Macroglosia determină protruză dentară inferioară și influențează dezvoltarea mandibulară. Toate aceste modificări sunt elemente ce se pot identifica cu o cale aeriană dificilă.

La indivizii cu trisomie 21, s-a observat prezența unei *respirații de tip oral*, care se datorează anomaliilor de la nivelul căii aeriene nazale, vegetațiilor adenoide și macroglosiei. Respirația orală determină apariția unor modificări la nivel cognitiv, de atenție,

comportamentale și complicații la nivelul sistemului respirator (130). Aceste aspecte negative vor influența colaborarea medic-pacient, ceea ce, în cazul medicului anestezist, se vor concretiza prin dificultăți privind pregătirea preanestezică (stabilirea unui acces venos, montarea electrozilor de EKG, etc).

Un studiu comparativ privind dezvoltarea *palatului dur* a fost realizat între un lot de copii cu SD și un lot martor. Rezultatele au arătat că modul de creștere, forma și mărimea acestuia la persoanele cu trisomie 21 sunt diferite (133). Anomaliile la nivelul acestei structuri osoase vor îngreuna manevrele de intubație și de montare a unei măști laringiene.

Circumferința gâtului este un element care poate influența intubația orotraheală. La persoanele cu trisomie 21, frecvent gâtul prezintă o circumferință mărită, care se datorează prezenței unui panicul adipos. Acest lucru reduce gradul de mobilitate a gâtului, ceea ce limitează posibilitatea alinierii axei faringo-laringiene.

Lungimea gâtului influențează manevra de intubație. La pacienții cu SD, se întâlnește frecvent un gât scurt, care limitează gradul de mobilitate a capului și, deci, efectuarea laringoscopiei și a intubației. Pe de altă parte, un gât lung se asociază cu o poziționare atipică a laringelui, făcând dificilă vizualizarea glotei.

Partea a II-a. CONTRIBUȚII PERSONALE

Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării

4.1 Scopul cercetării. Motivația studiului doctoral

Tema prezentei lucrări se concentrează asupra identificării elementelor clinice și paraclinice folosite pentru determinarea gradului de dificultate a intubației traheale la pacienții diagnosticați cu sindrom Down. Totodată, se are în vedere stabilirea utilității teleradiografiei de profil în analiza modificărilor care pot să apară la nivelul structurilor anatomice ale extremității cefalice.

Scopul cercetării rezidă în furnizarea unor informații legate de intubația traheală la pacienții cu sindrom Down în vederea îmbunătățirii actului anestezic, a reducerii numărului de incidente care apar în timpul manevrelor de instrumentare a căilor aeriene și limitarea complicațiilor perioperatorii.

Motivația alegerii acestei teme de cercetare constă în aprofundarea gradului de dificultate a intubației traheale la pacienții cu trisomie 21. Acest subiect se dovedește a fi unul de actualitate și de noutate în contextul în care, pe de o parte, adresabilitatea pacienților cu SD pentru tratamentele medicale este în continuă creștere și, pe de altă parte, existența unui număr limitat de cercetări în acest domeniu.

4.2 Obiectivele cercetării

Teza de doctorat are ca **obiectiv general** stabilirea gradului de dificultate a intubației endotraheale la pacienții cu SD, cu rolul final de a optimiza abordarea terapeutică a acestor cazuri complexe.

Obiectivele specifice ale cercetării sunt reprezentate de studierea unor parametri clinici și paraclinici necesari managementului intubației traheale. Astfel, au fost corelate o serie de măsurători clinice pentru a crește specificitatea testelor de evaluare a intubației dificile. Totodată, s-a stabilit ca obiectiv și analiza teleradiografiei de profil pentru măsurarea elementelor care influențează gradul de extensie al capului.

Primul studiu al cercetării doctorale a avut ca obiectiv analiza experienței medicilor din specialitățile A.T.I. și U.P.U. în ceea ce privește intubația oro-traheală la pacienții cu SD. De asemenea, s-au evaluat cunoștințele medicilor despre caracteristicile trisomiei 21 și modul de interacțiune cu pacienții downieni. În același timp, s-au examinat criteriile clinice și paraclinice utilizate de lotul luat în studiu pentru stabilirea dificultății căii aeriene.

Al doilea studiu și-a propus ca obiectiv măsurarea clinică a unor elemente ce țin de aspectul general (greutate, înălțime, circumferință abdominală). De asemenea, s-au evaluat o serie de parametri de la nivel cefalic, oro-faringian, dentar și de la nivelul gâtului. Aceste date au fost înregistrate atât pentru lotul de pacienți cu SD, cât și pentru cel martor și apoi analizate statistic și comparate cu elementele de referință și între ele.

Cel de-al treilea studiu reprezintă o continuare a cercetării precedente, bazându-se pe aceleași loturi de studiu. Obiectivul acestuia a fost de a realiza o analiză statistică a unor structuri de la nivel mandibular, faringian și cervical. Acești parametri au fost evaluați pe teleradiografia de profil și măsurătorile obținute au fost utilizate pentru corelații statistice.

4.3 Direcții de cercetare. Beneficii estimate. Limitări

Teza de doctorat a fost împărțită în trei direcții de cercetare, fiecare dintre acestea fiind în acord cu cerințele tipului de studiu realizat pentru atingerea obiectivelor propuse. Modele de studii cuprinse în această cercetare au fost următoarele:

A. Studiu de cohortă

- I. Analiza nivelului de cunoaștere a particularităților sindromului Down de către medicii din specialitățile A.T.I. și U.P.U.;
- II. Evaluarea gradului de experiență al lotului studiat în ceea ce privește intubația orotraheală la pacienții cu trisomie 21;
- III. Determinarea elementelor clinice și paraclinice utilizate de medicii chestionați în identificarea căii aeriene dificile;

B. Studiu clinic caz-control

- I. Stabilirea criteriilor de selecție a celor două loturi de subiecți incluși în studiu;
- II. Evaluarea și măsurarea parametrilor clinici pentru determinarea gradului de dificultate al intubației orotraheale;
- III. Analiza statistică a valorilor înregistrate în fișa de evaluare;

C. Studiu paraclinic caz-control

- I. Includerea unor noi criterii de selecție pentru cele două loturi de subiecți luate în studiu;
- II. Identificarea punctelor și planurilor pe teleradiografia de profil;
- III. Măsurarea parametrilor paraclinici cefalometrici;
- IV. Analiza statistică a elementelor măsurate.

Se estimează că în urma cercetărilor stabilite se vor aprofunda o serie de elemente necesare stabilirii nivelului de dificultate a căii aeriene la pacienții cu sindrom Down. De

asemenea, se dorește determinarea parametrilor cu cel mai înalt grad de predictibilitate a intubației dificile pentru trasarea unor recomandări utile în practica clinică. În acest context, beneficiul final al cercetării constă în creșterea calității actului anestezic prin diminuarea incidentelor și complicațiilor perioperatorii, cu impact asupra îmbunătățirii speranței de viață a pacienților cu SD.

Studiile întreprinse în cadrul acestei cercetări au întâmpinat o serie de *limitări* care au depins de mai mulți factori, printre care:

- necesitatea unui eșantion mai mare a subiecților din lotul de pacienți diagnosticați cu SD;
- realizarea altor tipuri de investigații imagistice (CT, RMN), care să aducă informații suplimentare despre elementele paraclinice utilizate pentru intubația dificilă;
- continuarea studiilor prin confirmarea gradului de dificultate a căii aeriene în urma realizării manevrei de intubație traheală;
- necesitatea de fonduri financiare suplimentare în vederea completării și extinderii cercetărilor.

4.5 Materialul de studiu

Elementul central de analiză al cercetării a fost reprezentat de sindromul Down. În cadrul studiilor clinice și paraclinice realizate a fost selectat un eșantion de persoane cu SD în vederea efectuării screeningului intubației dificile la această categorie de pacienți.

Selecția subiecților s-a realizat în două faze distincte. În etapa preliminară, indivizii au fost examinați clinic pentru identificarea trăsăturilor fenotipice caracteristice SD. Astfel, s-a observat că în majoritatea cazurilor, aceștia prezentau o talie mică asociată cu o masă corporală crescută.

La nivelul extremității superioare, s-a evidențiat prezența faciesului cu aspect mongoloid și a microcefaliei cu aplatizarea proeminenței occipitale. De asemenea, s-a remarcat forma specifică a ochilor cu unghiul extern orientat superior și exterior, iar cel intern obstruat de prezența epicantusului. Au fost identificate malpoziția pavilionului urechii, nasul de mici

dimensiuni, prezența microstomiei asociată cu o limbă mărită de volum și protruzivă. La nivel dentar, s-au regăsit numeroase anomalii de formă, de volum și de poziție, precum și diverse grade de afectare gingivală și parodontală. La nivelul gâtului s-au observat multiple pliuri cutanate datorate prezenței paniculilor adipoși, iar la nivel palmar a fost identificat pliul unic transversal.

Toate aceste trăsături fizice au fost completate cu un grad variabil de afectare neuro-psihică, ceea ce a îngreunat comunicarea cu subiectul și a impus prezența tutorelui în cadrul examinării.

A doua etapă de selecție a lotului de pacienți cu SD a constat în examinarea rapoartelor citogenetice (cariotipurile) (**Figura 4.1**). Au existat situații în care pacienții cu SD nu prezentau analiza citogenetică, iar pentru aceștia s-a propus realizarea cariotipului într-un laborator de genetică medicală pentru confirmarea diagnosticului de trisomie 21.

După stabilirea lotului de pacienți cu SD, demararea propriu-zisă a studiului a presupus realizarea anamnezei pe baza informațiilor obținute de la tutore. De asemenea, s-au colectat o serie de informații legate de ceilalți membri ai familiei pentru realizarea arborelui genealogic (**Figura 4.2**) în vederea stabilirii modului de apariție a anomaliei genetice.

A urmat apoi realizarea măsurătorilor clinice, iar datele obținute au fost incluse într-o Fișă de evaluare individuală (Anexa 2). Pentru completarea elementelor clinice, a fost realizat un al doilea studiu care a urmărit evidențierea unor parametri paraclinici mășurați pe teleradiografia de profil a pacienților cu trisomie 21.

4.6 Metode de lucru

Primul studiu al tezei de doctorat este reprezentat de o cercetare analitică, care a constat în aplicarea unui chestionar pe un grup de respondenți format din medici din specialitățile A.T.I. și U.P.U.

Chestionarul utilizat pentru acest studiu a fost structurat în două părți. În prima parte au fost prezentate date despre cercetător, scopul și obiectivul studiului și acordul de confidențialitate privind datele furnizate de respondent. De asemenea, au fost colectate o serie

de date generale (vârstă și sex) și de ordin profesional (specialitatea medicală, anii de experiență, apartenența la mediu universitar).

Cea de-a doua parte a chestionarului a fost reprezentat de un număr de cincisprezece întrebări grupate în trei categorii de interes: nivelul de informare al medicilor în ceea ce privește sindromul Down, gradul de experiență în ceea ce privește intubația persoanelor diagnosticate cu trisomie 21 și stabilirea celor mai importante elemente clinice și paraclinice utilizate pentru identificarea intubației dificile.

În structura chestionarului propriu-zis se regăsesc atât întrebări cu răspuns închis, cât și cu răspuns deschis. În cazul primului tip, respondenții au avut de ales o singură variantă din două sau mai multe răspunsuri oferite. Totodată, au fost incluse și întrebări la care se putea opta pentru mai multe variante de răspuns. În cazul întrebărilor cu răspuns deschis, respondenții au enumerat cele mai folosite elemente utilizate în recunoașterea căilor aeriene dificil de intubat.

Al doilea studiu a constatat în analiza elementelor clinice implicate în evaluarea gradului de dificultate a intubației la sindromul Down

Examenul clinic are o importanță deosebită în practica medicală. Studiile bazate pe cercetări clinice oferă dovezi de un înalt nivel științific, fiind deseori utilizate în elaborarea recomandărilor și ghidurilor de specialitate.

În cadrul acestui studiu, examenul clinic a constatat într-o serie de măsurători clinice, printre care: greutatea, înălțimea, circumferința capului, a gâtului și a abdomenului, lățimea și înălțimea nasului, distanța tiro-mentonieră și cea sterno-mentală, deschiderea maximă a gurii și mobilitatea dentară. De asemenea, s-a realizat inspecția zonei oro-faringiene cu scopul de a identifica scorul Mallampati. Materialul necesar realizării acestor măsurători a fost reprezentat de un cântar electronic, o bandă metrică, un compas antropometric și rigle de diverse mărimi.

Cel de-al treilea studiu a avut ca obiectiv analiza paraclinică a gradului de intubație dificilă la sindromul Down. Acest studiu a constatat în realizarea unor teleradiografii de profil ale celor două loturi de subiecți.

Teleradiografia de profil reprezintă un mijloc imagistic frecvent utilizat în analiza extremității cefalice, a maxilarului, mandibulei, a căii aeriene, a coloanei cervicale și a osului hioidian. Pentru examenul preanestezic, toate aceste elemente sunt deosebit de importante datorită interdependenței care apare între acestea și structurile de la nivel oro-faringian. Totodată, măsurătorile cefalometrice vin să completeze examenul clinic, oferind date suplimentare pentru stabilirea unui diagnostic complex.

În cadrul acestui studiu au fost mășurați o serie de parametri cefalometrici implicați în evaluarea dificultății de protezare a căilor aeriene. Printre elementele măsurate se numără lungimea mandibulară efectivă, distanța de la gaura occipitală până la prima vertebră cervicală (spațiul atlanto-occipital), lungimea dintre procesul spinos al atlasului și al axisului (spațiul atlanto-axial) și unghiul format de planul bazal maxilar și axa faringiană.

Capitolul 5. Studiu privind experiența medicilor în intubația orotraheală la pacienții cu sindrom Down

Obiective

Prezentul studiu a avut ca **obiectiv principal** determinarea gradului de experiență a medicilor din specialitățile A.T.I. și U.P.U. în ceea ce privește intubația pacienților diagnosticați cu sindrom Down.

Pornind de la acest aspect, **obiectivele specifice** ale studiului sunt următoarele:

1. analiza nivelului de cunoaștere de către medicii chestionați a fenotipului unei persoane cu SD;
2. evaluarea nivelului de informare a medicilor cu privire la incidența SD în România;
3. determinarea experienței medicilor în ceea ce privește tratamentul acordat pacienților cu SD;
4. evaluarea modului de interacțiune între medici și persoanele cu trisomie 21;

5. analiza gradului de experiență al medicilor cu privire la numărul de pacienți cu SD intubați atât pentru intervenții electivă, cât și pentru cele în urgență;
6. determinarea experienței lotului analizat cu privire la vârsta pacienților cu SD intubați;
7. evaluarea percepției medicilor asupra gradului de dificultate a intubației oro-traheale la pacienții cu SD;
8. analiza principalelor elemente clinice utilizate de medicii chestionați în vederea stabilirii gradului de dificultate al intubației;
9. evaluarea mijloacelor imagistice utilizate de lotul luat în studiu pentru analiza preoperatorie a căilor aeriene;
10. determinarea gradului de cunoaștere a utilității teleradiografiei de profil în analiza intubației endotraheale de către medici;
11. determinarea principalelor trei elemente utilizate de către medicii din A.T.I. și U.P.U. pentru stabilirea gradului de dificultate al intubației.

Rezultate

Chestionarul a fost distribuit unui număr de 121 de medici, iar dintre aceștia doar 79 de subiecți (65.3%) au dorit să participe la acest studiu. Vârsta medie a medicilor care au răspuns la acest chestionar a fost de 31.63 ani. Raportat la distribuția acestora pe grupe de vârstă se observă că aproximativ 82% dintre respondenți au vârsta între 25 și 34 de ani.

Din punct de vedere al raportului pe sexe, din cei 79 de medici care au răspuns la chestionar, 73% sunt de sex masculin și 27% de sex feminin. De asemenea, s-a observat că majoritatea respondenților la chestionar sunt medici anesteziști (94%), iar restul de 6% medici din Secția U.P.U.

Din punct de vedere al experienței medicilor, 64% dintre respondenți prezintă între 3 și 5 ani de lucru în specialitate, 27% între 5 și 10 ani, în timp ce 9% au o experiență mai mare de 10 ani.

Raportat la tipul de spital în care lucrează, cei mai mulți dintre medicii chestionați își desfășoară activitatea într-un spital de urgență (84%). Dintre aceștia, 73% lucrează în spitale

universitare. Un procent de 16% dintre medicii chestionați activează în cadrul spitalelor de cronici, 50% dintre aceștia din urmă activând într-o clinică universitară de A.T.I. sau U.P.U.

Un alt criteriu de repartiție a medicilor, care au răspuns la chestionar, într-un anumit lot a fost gradul profesional. Cei mai mulți dintre aceștia erau rezidenți (64%), urmași de medicii specialiști (27%), iar cei mai puțini au fost din categoria medicilor primari (9%). Referitor la apartenența medicilor în mediul universitar, cei mai mulți dintre aceștia (94%) nu sunt cadre didactice, doar 6% dintre cei chestionați având activitate universitară.

Majoritatea (91%) subiecților chestionați au recunoscut caracteristicile care însoțesc fenotipul unei persoane cu SD. De asemenea, toți medicii U.P.U. au recunoscut fenotipul, în timp ce 7 medici A.T.I. nu l-au recunoscut. Cu toate acestea, nu există asociere între specialitate și gradul de recunoaștere a fenotipului SD (Pearson $\chi^2=0.52$, $p=0.47$). Nu există diferențe statistice semnificative între experiența profesională și recunoașterea SD (Pearson $\chi^2=0.92$, $p=0.63$).

Nu există diferențe statistice semnificative între cadrele didactice și medicii care nu sunt cadre didactice, și recunoașterea SD (Pearson $\chi^2=0.82$, $p=0.37$).

Din totalul celor care au completat chestionarul, peste jumătate dintre medici (58.22%) au afirmat faptul că sindromul Down nu este o boală rară în România, în timp ce 41.78% au susținut contrariul.

Recunoașterea fenotipului nu este asociată statistic semnificativ cu conștientizarea faptului că fenotipul este rar (Pearson $\chi^2=0.085$, $p=0.771$).

Sindromul Down, ca boală rară, nu este conștientizat statistic semnificativ între medicii ATI și UPU (Pearson $\chi^2=0.14$, $p=0.71$). De asemenea, nu este conștientizat statistic semnificativ între medicii de grade didactice diferite (Pearson $\chi^2=1.3$, $p=0.52$). Sindromul Down nu este conștientizat statistic semnificativ între medicii care sunt/nu sunt cadre didactice (Pearson $\chi^2=0.14$, $p=0.71$) din punct de vedere al clasificării ca boală rară.

Majoritatea medicilor care au completat chestionarul (79.74%) au fost de părere că pacienții cu trisomia 21 prezintă o medie de viață scăzută, în timp ce 20.26% consideră că

speranța de viață a unei persoane cu SD este normală. Referitor la durata medie de viață a pacienților cu SD, răspunsurile au fost similare raportat la experiența profesională (rezident, specialist, primar) (Pearson $\chi^2=1.1$, $p=0.58$).

Referitor la interacțiunea cu pacienții diagnosticați cu trisomie 21, s-a observat faptul că majoritatea medicilor (59%) nu au tratat astfel de indivizi.

Medicii specialiști UPU au tratat procentual mai mulți pacienți cu SD comparativ cu medicii ATI, dar diferența nu este statistic semnificativă (Pearson $\chi^2=3.2$, $p=0.07$).

În ceea ce privește gradul de experiență în intubația pacienților cu SD, un procent de 58% dintre cei chestionați nu a tratat niciodată un individ cu trisomie 21. Doar 5% dintre respondenți au interacționat cu un număr mai mare de zece pacienți cu SD.

Cu toate acestea, în număr absolut, medicii ATI au tratat mai mulți pacienți cu SD decât medicii din UPU, diferența fiind semnificativă statistic (Pearson $\chi^2=9.1$, $p=0.03$).

În cadrul studiului, cele mai multe intubații au fost realizate la pacienții cu trisomie 21 cu vârsta între 7 și 18 ani (17%), urmate de cele la indivizii de peste 18 ani (15%). Un procent de 10% din totalul intubațiilor traheale au fost realizate la downieni cu vârsta de sub 7 ani. Medicii ATI au tratat pacienți semnificativ mai în vârstă decât medicii urgențiști, diferența fiind statistic semnificativă (Pearson $\chi^2=8.98$, $p=0.03$).

În ceea ce privește comunicarea medic - pacient, 41.17% din cei care au interacționat cu subiecții downieni au afirmat că nu au existat probleme deosebite, iar în 35.29% din cazuri a fost nevoie de prezența tutorelui. Au existat și situații în care pacienții cu trisomie 21 au fost neccoperanți (14.7%), iar în cele mai puține cazuri (8.84%) comunicarea medic - pacient a decurs foarte bine.

Majoritatea medicilor (87%) chestionați au afirmat că pacienții cu SD sunt greu de intubat și doar un procent de 4% nu consideră că există dificultăți în protezarea căilor aerine. Un procent de 68% nu au putut preciza cauza apariției acestor dificultăți. Aproximativ 13% dintre medici sunt de părere că modificările de la nivelul căilor aerine sunt diferite în funcție de tipul de SD, iar 5% dintre aceștia au precizat că acestea sunt influențate de vârsta pacientului.

Dintre medicii chestionați, doar 27% au intubat pacienți cu sindrom Down. S-a observat că raportul între cei care au considerat intubația ca fiind dificilă (14%) și cei care nu au întâmpinat dificultăți (13%) a fost relativ egal.

Doar 7 medici nu au recunoscut fenotipul de SD și nici nu au intubat pacienți cu SD. Dintre cei ce au recunoscut fenotipul, majoritatea nu au intubat, iar dintre cei ce au intubat, a existat un număr relativ egal de intubări ușoare și dificile. Nu există asociere statistic semnificativă între cele două variabile (Pearson $\chi^2=2.8$, $p=0.25$).

În cazul în care interacțiunea cu pacientul cu SD a fost dificilă, manoperele realizate în cadrul intubației orotraheale s-au dovedit a fi îngreunate. De asemenea, în cazul în care interacțiunea cu pacientul a fost corespunzătoare, intubarea a avut un grad redus de dificultate. Asocierile sunt înalt semnificative statistic (Pearson $\chi^2=25.97$, $p=0.001$).

Un procent de 14% din respondenți a afirmat că au efectuat intubații endotraheale în urgență. Dintre aceștia, aproximativ 45% au concluzionat că manevrele au fost dificil de realizat, iar restul de 55% au fost de părere că protezarea căilor aeriene nu a prezentat un nivel ridicat de dificultate.

Majoritatea medicilor nu au intubat pacienți cu SD în urgență. De regulă, cei care au intubat pacienți cu SD au considerat că intubarea a fost fie ușoară, fie dificilă, indiferent de gradul de urgență. Asocierea între variabile este înalt semnificativă statistic (Pearson $\chi^2=76.5$, $p<0.001$).

În ceea ce privește evaluarea dificultății căii aeriene, cele mai frecvente elemente clinice utilizate de medicii chestionați sunt scorul Mallampati (88.6%), deschiderea maximă a gurii (84.81%), mobilitatea gâtului (79.74%) și distanța tiro-mentonieră (73.41%).

În grupul de medici chestionați, 84% nu utilizează elemente paraclinice în analiza gradului de dificultate a intubației. Dintre respondenți, 6% folosesc teleradiografia de profil pentru a identifica o cale aeriană dificil de instrumentat.

S-a observat o corelație statistic semnificativă între influența gradului de retrognatism mandibular asupra nivelului de dificultate a intubației orotraheale în condiții de urgență (Pearson $\chi^2=6.65$, $p=0.04$).

Intubarea în urgență a pacienților cu SD nu a fost influențată de:

- scorul Mallampati; $\text{Chi}^2=0,08$, $p=0,96$;
- mobilitatea gâtului: $\text{Chi}^2=0,41$, $p=0,81$;
- distanța tiromentonieră: $\text{Chi}^2=1,92$, $p=0,38$;
- distanța sternomentonieră: $\text{Chi}^2=2,0$, $p=0,37$;
- antecedentele personale patologice: $\text{Chi}^2=0,33$, $p=0,85$;
- deschiderea maximă a gurii: $\text{Chi}^2=5,13$, $p=0,08$;
- circumferința gâtului: $\text{Chi}^2=1,12$, $p=0,57$;
- greutate: $\text{Chi}^2=0,68$, $p=0,71$;
- prognatism mandibular: $\text{Chi}^2=0,16$, $p=0,92$;
- protruzia linguală: $\text{Chi}^2=0,16$, $p=0,92$;
- scorul Cormack&Lehane: $\text{Chi}^2=0,33$, $p=0,85$;
- protruzia dentară: $\text{Chi}^2=2,71$, $p=0,26$;
- elementele paraclinice: $\text{Chi}^2=0,16$, $p=0,92$.

Recomandarea de CT, teleradiografie și fibroscopie a fost făcută la fel de des de medicii ATI și UPU (Pearson $\text{Chi}^2=0,28$, $p=0,28$ pentru CT; $\text{Chi}^2=0,366$, $p=0,55$ pentru teleradiografie; $\text{Chi}^2=0,14$, $p=0,71$ pentru fibroscopie).

Cei mai mulți dintre respondenți (80%) au relatat faptul că nu au utilizat teleradiografia de profil ca metodă de stabilire a gradului de dificultate a intubației. De asemenea 9 % dintre medicii chestionați nu consideră că aceasta oferă informații utile.

Conștientizarea importanței teleradiografiei nu diferă în funcție de specialitatea medicului (Pearson $\text{Chi}^2=0,82$, $p=0,66$) sau de gradul profesional (Pearson $\text{Chi}^2=6,71$, $p=0,15$).

Cadrele didactice conștientizează semnificativ mai frecvent importanța teleradiografiei comparativ cu medicii care nu sunt cadre didactice (Pearson $\text{Chi}^2=12,6$, $p=0,002$).

Referitor la manifestările științifice de specialitate, un procent semnificativ (93.67%) dintre medicii chestionați nu a participat la prezentări în care au fost expuse cazuri de intubație dificilă la pacienții cu SD. Doar 6.33% au luat parte la astfel de prezentări.

La întrebarea referitoare la alcătuirea unei ierarhizări a primelor trei elemente clinice și paraclinice utilizate în stabilirea gradului de dificultate a intubației, cei mai mulți dintre medicii chestionați au menționat clasificarea Mallampati (65.82%), deschiderea maximă a gurii (58.22%), gradul de mobilitate a capului (53.16%) și distanța tiro-mentonieră (45.56%).

Capitolul 6. Studiu clinic privind analiza gradului de intubație dificilă la sindromul Down

Obiective

Studiul de față își propune ca obiectiv principal analiza gradului de dificultate a intubației oro-traheale la persoanele diagnosticate cu sindrom Down, utilizând o serie de determinări clinice.

Pornind de la această premisă, obiectivele specifice ale studiului pot fi enunțate astfel:

1. stabilirea unor parametri clinici pe baza cărora să se poată identifica gradul de dificultate al intubației oro-traheale;
2. analiza gradului de obezitate, ca factor de predicție al intubației dificile, prin prisma determinării indicelui de masă corporală și a circumferinței abdominale;
3. evaluarea gradului de mobilitate a capului, prin analiza circumferinței capului, circumferinței gâtului, distanței tiro-mentoniere și distanței sterno-mentoniere;
4. determinarea dimensiunii nasului, ca parametru al unei posibile ventilații dificile pe masca facială;
5. stabilirea gradului de mobilitate dentară a dinților frontali pentru analiza gradului de dificultate al intubației endotraheale;
6. evaluarea vizibilității structurilor oro-faringiene cu ajutorul clasificării Mallampati și a gradului de deschidere a cavității bucale;

7. stabilirea validității raportului între circumferința gâtului și deschiderea maximă a gurii, ca parametru util pentru determinarea dificultății intubației;
8. analiza raportului între distanța tiro-mentonieră și deschiderea maximă a gurii, ca element de noutate al stabilirii unei căi aeriene dificile;
9. preconizarea utilității raportului între circumferința gâtului și distanța tiro-mentonieră pentru evaluarea rapidă a nivelului de dificultate în instrumentarea căii aeriene;
10. stabilirea gradului de dificultate al intubației orotraheale pentru lotul de pacienți cu sindrom Down, luat în studiu.

Rezultate

Cele două loturi de subiecți luate în studiu sunt, în mare parte, echilibrate. Inițial, au fost selectați în studiu 51 de persoane cu SD conform criteriilor de includere, însă în final au participat la măsurători doar 38 de subiecți (45%). În funcție de acesta, a fost ales lotul martor, care a cuprins un număr de 47 de persoane (55%). În total, numărul subiecților luați în studiu a fost de 85 de persoane.

Vârsta medie a persoanelor cu trisomie 21 incluse în lotul de studiu a fost de 18.76 ani, 34.21% dintre aceștia aveau, la momentul examinării, vârsta cuprinsă între 11-15 ani. În cazul lotului martor, vârsta medie a fost de 20.79 ani, puțin mai mare față de cea a persoanelor din lotul de studiu. Cei mai mulți dintre indivizii fără afectare genetică aveau vârsta cuprinsă între 21 și 25 de ani (36.17%). Diferența dintre cele două loturi nu este semnificativă statistic (ANOVA, $F=1,2$, $p=0,28$), ceea ce înseamnă că loturile sunt omogene din punctul de vedere al vârstei medii.

În cazul lotului de persoane diagnosticate cu SD, 55% dintre acestea au fost de sex feminin și 45% de sex masculin. La nivelul indivizilor din grupul martor s-a constatat o predominanță (73%) a sexului masculin (Pearson $\chi^2=7,8$, $p=0,005$), ceea ce înseamnă că există o neomogenitate a loturilor în funcție de sex.

Greutatea pacienților cu SD este cu circa 2 kg mai mică decât a celor din lotul control (54,2 kg versus 56,1 kg), diferența nefiind una semnificativă statistic (ANOVA, $F=0,25$,

$p=0,62$). Prin urmare, cele două loturi au fost omogene din punctul de vedere al greutateii. În cazul lotului de martor, distribuția cazurilor funcție de greutate este relativ gaussiană, ușor leptokurtică, în timp ce în cazul lotului de studiu, distribuția este mult mai omogenă pe grupe de greutate, cu o dispersia este mult mai mare.

Referitor la înălțime există diferențe înalt statistic semnificative, pacienții cu SD având o medie de 147 cm, în timp ce cei din lotul de control au avut o înălțime medie de 162 cm (ANOVA, $F=28,8$, $p<0,001$) (**Figura 6.1**).

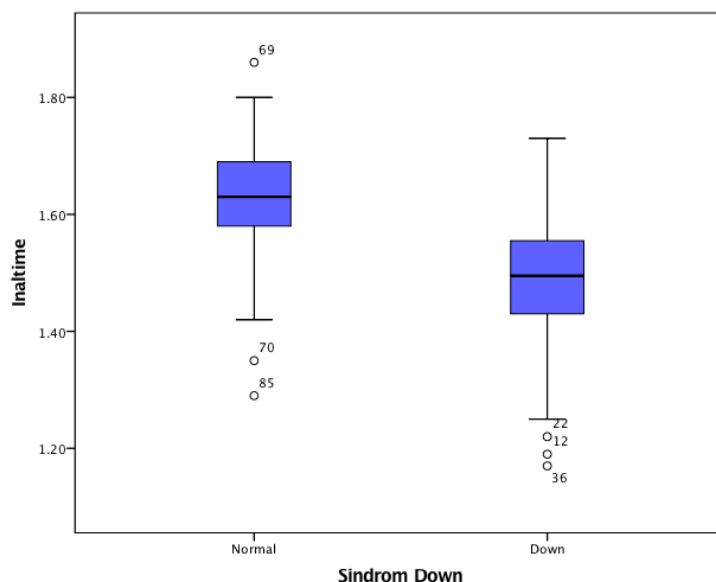


Figura 6.1 – Comparație între înălțimea pacienților cu sindrom Down și a celor din lotul martor

Indicele de masă corporală este semnificativ crescut în cazul pacienților cu SD (24,4 versus 21,1 kg/m^2), dar diferența nu este atât de evidentă ca în cazul înălțimii (ANOVA, $F=6,8$, $p=0,011$). Distribuția IMC este leptokurtică și asimetrică la stânga în cazul lotului de martor, și ușor asimetrică la stânga și relativ platikurtică în cazul lotului de studiu.

Există diferențe statistic semnificative în ceea ce privește circumferința capului între cele două loturi de studiu (ANOVA, $F=12,5$, $p=0,001$), pacienții cu SD având o circumferință semnificativ mai mică (50cm), raportat la lotul de studiu, în care circumferința medie a fost de 52,7cm). Utilizând analiza univariată a varianței, cu vârsta și IMC drept cofactori, a rezultat că ambii au avut o importanță semnificativ statistică în generarea rezultatului ($F=4,8$, respectiv

4,4 și $p=0,03$, respectiv 0,04); cu toate acestea, vârsta și IMC nu sunt singurele elemente care influențează statistic semnificativ diferența constatată (modelul corectat are o valoare F de 6,5, cu $p<0,001$). Circumferința gâtului nu diferă statistic semnificativ între lotul martor și lotul de studiu (ANOVA, $F=3,8$, $p=0,54$). Circumferința abdominală este semnificativ mai mare în cazul pacienților cu SD (80,3 versus 72,9cm)(ANOVA, $F=6,1$, $p=0,016$).

Lățimea nasului este cvasiidentică între cele două loturi de studiu (3,37 în cazul pacienților din lotul martor, respectiv 3,36 în cazul pacienților cu SD). Testul ANOVA are o valoare de 0,006, $p=0,936$. Lățimea nasului se corelează foarte puternic cu înălțimea și puternic cu lățimea nasului și circumferința capului. Cu toate acestea, deși între lățimea nasului și înălțime există o corelație Pearson puternică, variabilitatea distribuției este extrem de mare, astfel încât înălțimea este un predictor extrem de slab pentru lățimea nasului ($R^2=0,093$, ceea ce înseamnă că lățimea nasului poate fi estimată pe baza înălțimii în circa 9.3% din cazuri pe baza ecuației de regresie liniară lățime nas= $1,93+0,92*\text{înălțime}$ (**Figura 6.2**).

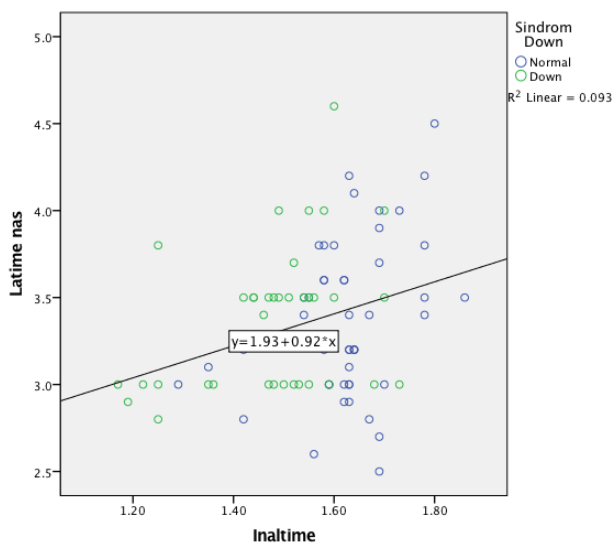


Figura 6.2 – Corelație între lățimea nasului și statura pacienților din lotul cu sindrom Down și din lotul martor

Dacă lățimea nasului nu era diferită în cele două loturi de studiu, nu același lucru se poate spune și despre înălțime care este semnificativ mai mică la pacienții cu SD (4,35,

comparativ cu 5). Diferența este înalt semnificativă statistic (ANOVA, $F=33,7$, $p<0,001$).

Distanța tiro-mentonieră este semnificativ mai mică la pacienții cu SD (7,7cm versus 9,2cm) (ANOVA, $F=16,58$, $p<0,001$). Aceasta se corelează extrem de puternic cu înălțimea (care este mult redusă în cazul pacienților cu SD) și cu distanța sterno-mentonieră.

Dacă se scoate din calcul factorul înălțime, analiza univariată ne arată faptul că între pacienții cu SD și cei fără afectare genetică, distanța tiro-mentonieră nu diferă semnificativ statistic ($F=8.1$, $p=0,06$).

Distanța sterno-mentonieră este semnificativ mai mare la pacienții din lotul martor decât la cei din lotul cu SD (19,6cm, respectiv 16cm) (ANOVA, $F=36,0$, $p<0,001$). Există o corelație extrem de puternică cu înălțimea și cu distanța tiro-mentonieră.

Chiar dacă se scoate din calcul factorul înălțime, analiza univariată ne arată faptul că între pacienții cu SD și cei fără afectare genetică, distanța sterno-mentonieră diferă semnificativ statistic ($F=11,6$, $p=0,001$), ceea ce poate însemna că aceasta este un element ce modifică dificultatea intubației orotraheale. Deschiderea maximă a gurii nu diferă semnificativ între cele două loturi (ANOVA, $F=0,8$, $p=0,37$).

Pacienții cu SD au o mobilitate dentară semnificativ crescută (Pearson $Chi^2=9,7$, $p=0,008$). În cazul persoanelor fără afectare genetică nu a fost înregistrat niciun caz de mobilitate, iar în grupul pacienților cu SD, 18.42% au prezentat un grad de mobilitate a dinților frontali.

În urma analizei aspectului oro-faringelui, scorul Mallampati clasa a III-a a fost înregistrat în 13.15% din cazurile cu SD, iar pentru lotul martor în 10.63% din situații. Pe de altă parte, clasa a IV-a Mallampati s-a regăsit în 28.94% din pacienții cu trisomie 21 și în 4.25% din subiecții fără afectare genetică.

Între clasificare Mallampati și Sindromul Down există o asocieră extrem de puternică, testul Pearson Chi^2 având o valoare de 25,23, și un $p<0,001$.

Scorul Mallampati este influențat în mod semnificativ de deschiderea maximă a gurii și de prezența SD, atunci când diferențele obținute anterior sunt controlate pentru toate variabilele

incluse în analiză.

Evaluând scorul Mallampati în funcție de deschiderea maximă a gurii nu se pot constata la modul general modificări statistice semnificative (ANOVA, $F=2.1$, $p=0,113$). Cu toate acestea, distanța interincisivă este mult mai mică atunci când se asociază cu clasa a IV-a Mallampati (3,9 comparativ cu valori de peste 4,7 în celelalte subloturi).

Din punct de vedere al semnificației statistice, elementele care au prezentat valori reprezentative pentru cele două loturi au fost înălțimea, IMC, circumferința capului, circumferința gâtului, circumferința abdominală, înălțimea nasului, distanța tiro-mentonieră, distanța sterno-mentonieră.

Capitolul 7. Studiu paraclinic privind analiza gradului de intubație dificilă la sindromul Down

Obiective

Cercetarea realizată în cadrul acestui studiu a avut ca obiectiv principal analiza gradului de dificultate al intubației endotraheale pe baza unor parametri paraclinici măsurați cu ajutorul teleradiografiei de profil.

Totodată, au fost trasate o serie de obiective specifice, printre care se numără:

1. stabilirea parametrilor craniali, mandibulari și cervicali care influențează gradul de dificultate al intubației orotraheale;
2. determinarea valorii unghiului maxilo-faringian, cu impact asupra alinierii axelor faringo-laringiene;
3. evaluarea lungimii mandibulare, cu implicații clinice atât în manevra de ventilație pe masca facială, cât și de intubație a pacientului;
4. analiza mobilității extremității cefalice prin măsurători efectuate la nivelul spațiilor atlanto-occipitale și atlanto-axiale;
5. realizarea unui material științific pentru documentarea utilității teleradiografiei de profil ca instrument de analiză a gradului de dificultate a intubației endotraheale.

Rezultate

Din totalul de 38 de persoane cu SD incluse în lotul de studiu, doar 31 au efectuat teleradiografia de profil, în schimb toți subiecții din lotul martor au realizat această investigație.

Analiza descriptivă a elementelor paraclinice luate în studiu la cele două loturi de pacienți este prezentată în **Tabelul 7.I**.

Tabel 7.I – Analiza descriptivă a elementelor paraclinice la pacienții cu sindrom Down și la lotul martor

Element paraclinic	Sindrom Down				Fără sindrom Down			
	Medie	Deviație standard	Min	Max	Medie	Deviație standard	Min	Max
KdlGn	103,96	8,02	86	121	103,06	10,14	87	125
C0C1	9,67	3,99	1	19	8,06	2,61	3	14
C1C2	7,45	3,66	2	16	5,08	2,40	2	11
MA-PA	90,96	8,30	72	117	94,26	7,67	75	112

Elementele paraclinice care au fost semnificative din punct de vedere statistic pentru lotul de pacienți cu sindrom Down sunt reprezentate de distanța C0-C1 și C1-C2 (**Tabelul 7.II**).

Tabel 7.II – Analiza comparativă a elementelor paraclinice la lotul cu sindrom Down

Elemente paraclinice	Coeficient de corelație Pearson	Semnificație statistică (p)
KdlGn	0,0474	0,66
C0C1	0,2365	0,02
C1C2	0,3630	0,0006
MA-PA	-0,2000	0,06

Lungimea mandibulei este cvasiidentică între cele două loturi (103,1 în cazul pacienților din lotul martor, 104 în cazul celor cu SD). Nu există asociere statistic semnificativă între cele două loturi (ANOVA, $F=0,2$, $p=0,68$).

Spațiul atlanto-occipital este semnificativ crescut în cazul pacienților cu SD (9,7cm versus 8,1cm) (ANOVA, $F=4,4$, $p=0,04$). Spațiul atlanto-axial este semnificativ crescut în cazul pacienților cu SD, diferența fiind înalt semnificativă statistic (ANOVA, $F=11,3$, $p=0,001$).

Unghiul maxilo-faringian nu diferă semnificativ statistic între cele două grupuri (94,3 în cazul pacienților din lotul martor, 91 în cazul celor cu SD) (ANOVA, $F=3,1$ $p=0,08$).

Introducând valorile parametrilor paraclinici într-o analiză univariată a rezultat că, după controlarea cu celelalte variabile și cu sexul, singura asociată statistic semnificativ cu SD este distanța atlanto-axoidiană ($F=1,4$, $p=0,027$).

Capitolul 8. Concluzii generale și contribuții personale. Direcții de cercetare viitoare

8.1. Concluzii generale și contribuții personale. Elementele de noutate și originalitate ale studiului

Cercetarea realizată în cadrul studiului doctoral și-a propus să analizeze un subiect de actualitate în domeniul medical și socio-politic și, anume, sindromul Down. Prima parte a tezei se concretizează într-o sinteză a tabloului clinic a trisomiei 21, care este abordată și în asociere cu elementele de intubație dificilă. Concluziile acestui studiu documentar demonstrează faptul că analiza căilor aeriene superioare este puțin dezbătută în literatura de specialitate, ceea ce imprimă lucrării o valoare științifică deosebită.

Partea specială a tezei se remarcă prin analiza plurivalentă a gradului de dificultate a intubației endotraheale la pacienții cu sindrom Down. Primul studiu personal a avut ca obiectiv determinarea nivelului de cunoaștere și al experienței medicilor cu privire la protezarea căilor aeriene la subiecții cu trisomie 21. Concluziile studiului de cohortă au servit ca punct de plecare pentru realizarea designului următoarelor două studii. Acestea au avut în vedere măsurarea unor parametri clinici și paraclinici la pacienții cu sindrom Down pentru a stabili nivelul de corelare a acestora cu intubația dificilă.

Concluziile studiilor realizate în cadrul tezei de doctorat pot fi structurate astfel :

1. Studiul de cohortă a arătat faptul că majoritatea medicilor au recunoscut fenotipul sindromului Down (91%) și faptul că acesta nu este o boală rară (58.22%).
2. În contextul în care speranța de viață a sindromului Down este într-o continuă creștere, majoritatea medicilor (79.74%) consideră că media de viață este scăzută.
3. Cei mai mulți dintre medicii chestionați (58%) nu au tratat pacienți cu trisomie 21, dar cei care au oferit suport terapeutic au avut subiecți cu vârsta între 7 și 18 ani (17%).
4. Deși este cunoscut faptul că persoanele cu sindrom Down au probleme comportamentale, medicii chestionați (41.17%) nu au întâmpinat probleme deosebite de comunicare cu aceștia.
5. Majoritatea medicilor (87%) luați în studiu au fost de acord că gradul de dificultate al intubației endotraheale la pacienții downieni este ridicat.
6. Procentul medicilor care au realizat manevre de protezare a căilor aeriene la indivizii cu sindrom Down este mic, acest lucru întâlnindu-se atât în condiții de urgență, cât și în condițiile realizării unei intervenții electiv.
7. Elementele clinice folosite cel mai des de medicii chestionați pentru evaluarea căii aeriene dificile sunt scorul Mallampati, deschiderea maximă a gurii, mobilitatea capului și distanța tiro-mentonieră.
8. Majoritatea respondenților (84%) nu consideră necesare examinările paraclinice pentru stabilirea gradului de dificultate a căii aeriene.
9. Teleradiografia de profil este rar utilizată de medicii chestionați, mai puțin de 7% dintre aceștia integrând acest mijloc imagistic în examinarea preanestezică.
10. În cadrul studiului de determinări clinice, s-a observat că înălțimea indivizilor cu sindrom Down nu a fost mai mică decât media celor din lotul martor.
11. Pe baza indicelui de masă corporală, subiecții cu trisomie 21 au fost încadrați într-o clasă ridicată de obezitate, care s-a asociat cu o circumferință abdominală mărită.
12. Circumferința capului, circumferința gâtului și indicele nazal nu au înregistrat modificări semnificative la lotul de indivizi cu sindrom Down în comparație cu lotul martor.

13. Distanțele tiro-mentonieră și sterno-mentonieră au avut valori mai mici decât valorile normale, ceea ce se corelează cu un grad ridicat de dificultate a intubației endotraheale.
14. În ceea ce privește deschiderea maximă a gurii, aceasta a înregistrat valori mai scăzute la persoanele cu trisomie 21.
15. Majoritatea subiecților downieni incluși în studiu nu a prezentat mobilitate dentară, dar au prezentat multiple zone de edentație și anodonție.
16. În urma examinării aspectului oro-faringelui, cei mai mulți dintre pacienții cu sindrom Down au fost încadrați în clasele a II-a și a IV-a Mallampati.
17. Studiul paraclinic a relevat faptul că lungimea mandibulară efectivă a înregistrat valori sub media normală în cadrul lotului de subiecți cu sindrom Down.
18. Măsurarea spațiilor atlanto-occipitale și atlanto-axiale pe teleradiografia de profil a relevat valori mai mari pentru grupul de downieni în comparație cu lotul martor.
19. Unghiul maxilo-faringian a semnalat o reducere a valorilor normale pentru indivii cu sindrom Down.
20. În concluzie, toate obiectivele studiilor realizate au fost atinse, iar în urma screening-ului gradului de dificultate a intubației se poate afirma că acesta prezintă un nivel de ridicat la persoanele cu sindrom Down.

Elementul de noutate al cercetării realizate este reprezentat de complexitatea problematicii abordate care se materializează într-un subiect pluridisciplinar. Acesta cuprinde două elemente frecvent dezbătute în literatura de specialitate, dar puțin asociate între ele. Astfel, sindromul Down, una din cele mai des întâlnite anomalii genetice, este abordat prin prisma celei mai frecvente proceduri anestezice – intubația endotraheală. Studiile în domeniu sunt puține, analiza gradului de dificultate a căii aeriene la persoanele cu trisomie 21 fiind prima cercetare de acest gen realizată în România.

Elementul de originalitate al tezei de doctorat constă în includerea teleradiografiei de profil ca mijloc de analiză a părții superioare a tractului respirator. Elementele care pot fi analizate la acest nivel vin în completarea datelor obținute prin examen clinic, ceea ce crește predictibilitatea rezultatelor obținute. Totodată, se pot identifica informații noi cu privire la

eventualele anomalii prezente la nivelul căii aeriene superioare. În final, toate aceste aspecte vor tinde către reducerea numărului de complicații și creșterea calității actului anestezic.

8.2 Direcții de cercetare viitoare

Cercetările realizate în cadrul tezei de doctorat își propun să fie un punct de plecare pentru studiile viitoare, care vor avea următoarele direcții de cercetare:

- extinderea studiilor pe un lot mai mare de subiecți cu sindrom Down în vederea generalizării datelor la nivel național;
- includerea în studiu a altor investigații paraclinice, precum CT-ul și RMN-ul, cu scopul de a vizualiza și alți parametri implicați în stabilirea dificultății căii aeriene;
- validarea rezultatelor obținute în urma măsurărilor clinice și paraclinice prin realizarea manevrei de laringoscopie și de intubație;
- realizarea unui scor de predicție a intubației dificile, pe baza asocierii elementelor clinice și paraclinice cu cel mai înalt grad de specificitate și sensibilitate. Acesta va avea în vedere realizarea sa inclusiv în situații de urgență, când cel mai important aspect este timpul limită în care trebuie să se realizeze intubația;
- elaborarea unui material științific care să orienteze medicul anestezist în situațiile în care este necesară intubația orotraheală la un pacient cu trisomie 21. Acesta va cuprinde atât patologia asociată sindromului Down cu influență asupra actului anestezic, cât și elementele de intubație dificilă întâlnite la acest grup de subiecți.

BIBLIOGRAFIE

1. Evans-Martin FF. What is Down Syndrome? In Down Syndrome. New York: Chelsea House; 2009. p. 7-18.
2. Roubertoux P, Kerdelhue B. Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation. Behav Genet. 2006 May; 36(3): p. 346-354.
3. Gorduza V, Popovici C, Panzaru M, Scrypnick C, Butnariu L, Rusu C, et al. Bolile cromozomiale. In Covic M, Stefanescu D, Sandovici I, Gorduza E. Genetica Medicala. 3rd ed. Iasi: Polirom; 2017. p. 346-350.
4. Down J. Observations on an Ethnic Classification of Idiots. London Hospital Reports. 1866; 3: p. 259-262.
5. Leshin L. DS Health. [Online]. [cited 2018 Febr. Available from: <http://www.ds-health.com/thyroid.htm>.
6. Eggermann T, Schwanitz G. Genetics of Down Syndrome. In Dey S. Genetics and Etiology of Down Syndrome. Rijeka: InTech; 2011. p. 3-22.
7. Deitz S, Blazek J, Solzak J, Roper R. Down Syndrome: A Complex and Interactive Genetic Disorder. In Dey S. Genetics and Etiology of Down Syndrome. Rijeka; 2011. p. 65-96.
8. California Down Syndrome Advocacy Coalition. CDADC. [Online]. [cited 2018 Febr. Available from: <http://www.cdadc.com>.
9. Evans-Martin FF. Genetic Diseases. In Down Syndrome. New York: Chelsea House; 2009. p. 43-48.
10. Lindee M. Chromosomal Disease. In Lindee M. Moments of Truth in Genetic Medicine.: JHU Press; Dec 2010. p. 126-127.
11. Carter K. Early conjectures that Down syndrome is caused by chromosomal nondisjunction. Bull Hist Med. 2002; 76(3): p. 528-563.
12. United Nations. UN. [Online]. [cited 2018 Febr. Available from: <http://www.un.org/en/events/downsyndromeday/>.
13. National Down Syndrome Society. NDSS. [Online]. [cited 2018 Ian. Available from: <http://www.ndss.org/about-down-syndrome/down-syndrome/>.
14. de Graaft G, Buckley F, Dever J, Skotko B. Estimation of live birth and population prevalence of Down syndrome in nine U.S. states. American Journal of Medical Genetics. Part A. 2017 oct; 173(10): p. 2710-2719.
15. Romero MCS, Hernandez EN, Serrano SC, Pablo AER, Hernandez JV. Prevalence of Down syndrome using certificates of live births and fetal deaths in México 2008-2011. Boletín Médico del Hospital Infantil de México . 2014 Sept - Oct; 71(5): p. 292-297.
16. Best K, Glinianaia S, Lingam R, Morris J, Rankin J. Projected number of children with isolated spina bifida or down syndrome in England and Wales by 2020. European Journal of Medical Genetics. 2018 May.
17. ANPD. ANPD. [Online]. [cited 2018 Ian. Available from: <http://anpd.gov.ro/web/transparenta/statistici/trimestriale/>.
18. Asociația Riana. Cap. 2 Descrierea proiectului. In Metode de educație nonformală pentru

- persoanele cu dizabilități. Piatra Neamț: Autograf; 2015. p. 12-14.
19. Riana A. Down Info Plus. [Online]. [cited 2018 Febr. Available from: <http://downinfoplus.ro/index.php/proiect/19-statistica-acap-5>].
 20. Severin E, Albu c, Albu F. Lucrarea practica nr. 4. In Severin E, Albu c, Albu F. Genetica umana. Concepte si aplicatii practice. 2nd ed. Bucuresti: Editura Medicala; 2004. p. 55-56.
 21. Pavarino E, Zampieri B, Biselli J, Bertollo E. Abnormal Folate Metabolism and Maternal Risk for Down Syndrome. In Dey S. Genetics and Etiology of Down Syndrome. Rijeka; 2011. p. 97-120.
 22. Selikowitz M. How Down syndrome comes about? In Selikowitz M. The Facts Down Syndrome. New York: Oxford university Press; 2008. p. 33-42.
 23. Capkova P, Misovicova N, Vrbicka. Partial trisomy and tetrasomy of chromosome 21 without Down Syndrome phenotype and short overview of genotype-phenotype correlation. A case report. Biomed Pap. 2014 Jun; 158(2).
 24. Lee K, Hsu C, Kuo P, Chen J, Jiang Y, Liu I. The identification of a spontaneous 47, XX, +21/46, XY chimeric fetus with male genitalia. BMC Med Genet. 2012 Sep; 13.
 25. Hall B. Mongolism in newborn infants. An examination of the criteria for recognition and some speculations on the pathogenic activity of the chromosomal abnormality. Clin Pediatr (Phila). 1966 Jan; 5(1): p. 4-12.
 26. Allareddy V, Ching N, Macklin E, Voelz L, Weintraub G, Davidson E, et al. Craniofacial features as assessed by lateral cephalometric measurements in children with Down syndrome. Prog Orthod. 2016 Nov; 17.
 27. Kieser J, Townsend G, Quick A. The Down syndrome patient in dental practice, part I: Pathogenesis and general and dental features. N Z Dent J. 2003 Mar; 99(1): p. 5-9.
 28. Chin C, Khami M, Husein M. A general review of the otolaryngologic manifestations of Down Syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014 Jun; 78(6): p. 899-904.
 29. Korayem M, AlKofide E. Characteristics of Down syndrome subjects in a Saudi sample. Angle Orthod. 2014 Jan; 84(1): p. 30-37.
 30. Gorduza E, Covic M, Stoica O, Volosciuc M, Angheloni T, Butnariu L, et al. Clinical, epidemiological and cytogenetic studies on 221 patients with Down syndrome. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2007; 111(2): p. 363-372.
 31. Klingel D, Hohoff A, Kwiecien R, Wiechmann D, Stamm T. Growth of the hard palate in infants with Down syndrome compared with healthy infants—A retrospective case control study. PLoS One. 2017 Aug; 12(8).
 32. Kruszka P, Porras A, Sobering A, Ikolo F, La Qua S, Shotelersuk V, et al. Down syndrome in diverse populations. Am J Med Genet A. 2017 Jan; 173(1): p. 42-53.
 33. Vautier-Rit S, Subtil D, Vaast P, Dufour P, Valat A, Bourgeot P, et al. Echographic signs of trisomy 21 in the second trimester of pregnancy: actual value after analysis of the literature. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2000 Sep; 29(5): p. 445-453.
 34. Versacci P, Di Carlo D, Digilio M, Marino B. Cardiovascular disease in Down syndrome. Curr Opin Pediatr. 2018 Jul.
 35. Moldoveanu GG. Integrarea socială a persoanelor cu Sindrom Down. 2018..

36. Selikowitz M. Future pregnancies. In *The Facts Down Syndrome*. New York: Oxford University Press; 2008. p. 185-194.
37. Loane M, Morris J, Addor M, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2013 Jan; 21(1): p. 27-33.
38. Wøjdemann K, Christiansen M, Sundberg K, Larsen S, Shalmi A, Tabor A. Quality assessment in prospective nuchal translucency screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Dec; 18(6): p. 641-644.
39. Severin E, Albu C, Albu F. Integrarea cunoștințelor genetice în practica medicală. In Severin E, Albu C, FD A. *Genetica umana. Concepte și aplicații practice*. II ed. București: Editura Medicală; 2004. p. 152-168.
40. Vicic A, Hafner T, Vlatkovic I, Korac P, Habek B, Stipoljev F. Prenatal diagnosis of Down syndrome: A 13-year retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017 Dec; 56(6): p. 731-735.
41. Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Sirivatanapa P. Prenatal sonographic markers of trisomy 21. *J Med Assoc Tha*. 2001 Feb; 84(2): p. 274-280.
42. Souter V, Nyberg D, El-Bastawissi A, Zebelman A. Correlation of ultrasound findings and biochemical markers in the second trimester of pregnancy in fetuses with trisomy 21. *Prenat Diagn*. 2002 Mar; 22(3): p. 175-182.
43. Hussamy D, Herrera C, Twickler D, Mcintire D, Dashe J. Number of Risk Factors in Down Syndrome Pregnancies. *Am J Perinatol*. 2018 Jul; 35(9).
44. Selikowitz M. Your child's health. In *The Facts Down Syndrome*. New York: Oxford University Press; 2008. p. 65-84.
45. Galdzicki Z, Siarey R. Understanding mental retardation in Down's syndrome using trisomy 16 mouse models. *Genes, Brain and Behavior*. 2003 Jun; 2(3): p. 167-178.
46. Davidson Y, Robinson A, Prasher V, Mann D. The age of onset and evolution of Braak tangle stage and Thal amyloid pathology of Alzheimer's disease in individuals with Down syndrome. *Acta Neuropathol Commun*. 2018 Jul; 6(1).
47. Head E, Powell D, Schmitt F. Metabolic and Vascular Imaging Biomarkers in Down Syndrome Provide Unique Insights Into Brain Aging and Alzheimer Disease Pathogenesis. *Front Aging Neurosci*. 2018 Jun 21;10:19. 2018 Jun.
48. Wiseman F, Al-Janabi T, Hardy J, Karmiloff-Smith A, Nizetic D, Tybulewicz V, et al. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Sept; 16(9): p. 564-574.
49. Hartley D, Blumenthal T, Carrillo M, DiPaolo G, Esralew L, Gardiner K, et al. Down syndrome and Alzheimer's disease: Common pathways, common goals. *Alzheimers Dement*. 2015 Jun; 11(6): p. 700-709.
50. Sinai A, Hassiotis A, Rantell K, Strydom A. Assessing Specific Cognitive Deficits Associated with Dementia in Older Adults with Down Syndrome: Use and Validity of the Arizona Cognitive Test Battery (ACTB). *PLoS One*. 2016; 11(5).
51. Head E, Powell D, Gold B, Schmitt F. Alzheimer's Disease in Down Syndrome. *Eur J Neurodegener Dis*. 2012 Dec; 1(3): p. 353-364.
52. Weiss A, Kelly J, Phillips J. Infantile Nystagmus and Abnormalities of Conjugate Eye

- Movements in Down Syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016 Mar; 57(3).
53. Li E, Chan T, Lam N, Jhanji V. Cataract surgery outcomes in adult patients with Down's syndrome. *Br J Ophthalmology*. 2014 Sep; 98(9): p. 1273-1276.
 54. Moldoveanu G, Severin E, Păun A. Endotracheal intubation in a Down syndrome adult undergoing cataract surgery - a multidisciplinary approach. *Maedica - a Journal of Clinical medicine*. 2017; 12(2).
 55. BOptom T, Robertson K, Jacobs R. Refractive error, binocular vision and accommodation of children with Down syndrome. *Clinical and experimental optometry*. 2015 Jan; 98(1).
 56. Altun A, Altun G, Kurna S, Olcaysu O, Aki S. Unilateral morning glory optic disc anomaly in a case with Down syndrome. *BMC Ophthalmol*. 2014 Apr.
 57. Knowlton R, Marsack J, Leach N, Herring R, Anderson H. Comparison of Whole Eye versus First-Surface Astigmatism in Down Syndrome. *Optometry and Vision Science*. 2015 Jul; 92(7): p. 804-814.
 58. Culp-Hill R, Zheng C, Reisz J, Smith K, Rachubinski A, Nemkov T, et al. Red blood cell metabolism in Down syndrome: hints on metabolic derangements in aging. *Blood advances*. 2017 Dec; 1(27): p. 2776-2780.
 59. Brodwall K, Greve G, Leirgul E, Klungsøyr k, Holmstrøm H, Vollset S, et al. The five-year survival of children with Down syndrome in Norway 1994–2009 differed by associated congenital heart defects and extracardiac malformations. *Acta paedriatica*. 2018 May; 107(5).
 60. Moldoveanu G, Severin E, Păun A. Anesthetic Management of a Down Syndrome Patient with Subocclusive Syndrome. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine*. 2018; 13(2): p. 159-165.
 61. Selikowitz M. The heart. In Selikowitz M. *The Facts Down Syndrome*. New York: Oxford University Press; 2008. p. 85-92.
 62. Tajima K, Honda K, Yuzaki M, Kunimoto H, Okada Y, Nishimura Y, et al. Congenital mitral regurgitation with Down syndrome. *Asian cardiovascular and thoracic annals*. 2018 Feb; 26(2).
 63. Isaiah A, Kiss E, Olomu P, Koral K, Mitchell R. Characterization of upper airway obstruction using cine MRI in children with residual obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy. *Sleep Med*. 2017 Nov; 50: p. 79-86.
 64. Lee C, Lee C, Hsueh W, Lin M, Kang K. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children With Down Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2018 May; 14(5): p. 867-875.
 65. Trucco F, Chatwin M, Semple T, Rosenthal M. Sleep disordered breathing and ventilatory support in children with Down syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2018 Jul.
 66. Rodman R, Pine H. The otolaryngologist's approach to the patient with Down syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012 Jun; 45(3): p. 599-629.
 67. Skotko B, Macklin E, Muselli M, Voelz L, McDonough M, Davidson E, et al. A predictive model for obstructive sleep apnea and Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017 Apr; 173(4): p. 889-896.

68. Aksakalli S, Ileri Z. Management of dental - orthopedic problems in down syndrome. *Eur J Gen Dent.* 2012; 1(1): p. 58-62.
69. Jayaratne Y, Elsharkawi I, Macklin E, Voelz L, Weintraub G, Rosen D, et al. The facial morphology in Down syndrome: A 3D comparison of patients with and without obstructive sleep apnea. *Am J Med Genet A.* 2017 Nov; 173(11): p. 3013-3021.
70. Thomas N, Mukkada R, Jalal M, Narayanankutty N. Esophageal Web in a Down Syndrome Infant—A Rare Case Report. *Children (Basel).* 2018 Jan; 5(1).
71. Harley E, Collins M. Neurologic sequelae secondary to atlantoaxial instability in Down syndrome. Implications in otolaryngologic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994 Feb; 120(2): p. 159-165.
72. Schut P, Ten Broek C, Cohen-Overbeek T, Bugiani M, Steegers E, Eggink A, et al. Increased prevalence of abnormal vertebral patterning in fetuses and neonates with trisomy 21. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Jan.
73. van der Linden M, Vucic S, van Marrewijk D, Ongkosuwito E. Dental development in Down syndrome and healthy children: a comparative study using the Demirjian method. *Orthod Craniofac Res.* 2017 May; 20(2): p. 65-70.
74. Hashizume L, Schwertner C, Moreira M, Coitinho A, Faccini L. Salivary secretory IgA concentration and dental caries in children with Down syndrome. *Spec Care Dentist.* 2017 May; 37(3): p. 115-119.
75. de Moraes M, de Moraes L, Dotto G, Dotto P, dos Santos L. Dental anomalies in patients with Down syndrome. *Braz Dent J.* 2007; 18(4): p. 346-350.
76. Singh A, Bhatia H, Sharma N. Coexistence of fusion and concrescence of primary teeth: in a child with Down syndrome. *Spec Care Dentist.* 2017 May; 37(3): p. 147-149.
77. Ghaith B, Al Halabi M, Kowash M. Dental Implications of Down Syndrome (DS): Review of the Oral and Dental Characteristics. *JSM Dent.* 2017; 5(2).
78. Ryu S, Lee G, Baik C, Shim S, Kim J, Lee J. Down-Turner syndrome (45,X/47,XY,+21): case report and review. *Korean J Lab Med.* 2010 Apr; 30(2): p. 195-200.
79. Madan V, Williams J, Lear J. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Sep; 31(5): p. 623-629.
80. Sarafoleanu C. Patologie rinosinuzală. In Sarafoleanu C. *Otorinolaringologie.* Bucuresti: Ed. Universitară "Carol Davila"; 2004. p. 1-15.
81. Sarafoleanu C. Patologie faringiană. In Sarafoleanu C. *Otorinolaringologie.* Bucuresti: Ed. Universitară "Carol Davila"; 2004. p. 61-100.
82. Ferner H, Staubesand J. Cavite orale, dents, systeme masticateur. In Ferner H, Staubesand J. *Sobotta atlas d'anatomie humaine.* 18th ed. Paris: Urban&Schwarzenberg; 1985. p. 161-188.
83. Ferner H, Staubesand J. Pharynx. In Ferner H, Staubesand J. *Sobotta atlas d'anatomie humaine.* 18th ed. Paris: Urban&Schwarzenberg; 1985. p. 189-196.
84. Sarafoleanu C. Patologia laringo-traheală. In Sarafoleanu C. *Otorinolaringologie.* Bucuresti: Ed. Universitară "Carol Davila"; 2004. p. 101-123.
85. Ferner H, Staubesand J. Larynx. In Ferner H, Staubesand J. *Sobotta atlas d'anatomie humaine.* 18th ed. Paris: Urban&Schwarzenberg; 1985. p. 197-210.

86. Agur A. The neck. In Agur A. Grant's Atlas of anatomy. 9th ed. USA: Williams&Wilkins; 1991. p. 549-606.
87. Aszalos S, Biro P. Abordarea căii respiratorii. In Acalovschi I. Anestezie clinică. 3rd ed. Cluj-Napoca: Clusium; 2015. p. 371-388.
88. Niculescu C, Niță C. Aparatul respirator. In Niculescu C, Voiculescu B, Niță C, Cărmăciu R, Sălăvăstru C, Ciornei C. Anatomia și fiziologia omului. Bucuresti: Corint; 1999. p. 311-333.
89. Ferner H, Staubesand J. Visceres thoraciques. In Ferner H, Staubesand J. Atlas d'anatomie humaine. 18th ed. Paris: Urban&Schwarzenberg; 1985. p. 71-106.
90. Angur A. The Thorax. In Angur A. Grant's Atlas of anatomy. 9th ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1991. p. 1-76.
91. Litarczek G. Tehnici de anestezie generală. In Acalovschi I. Anestezie clinică. 3rd ed. Cluj-Napoca: Clusium; 2015.
92. Poroșnicu M, Cotaia N, Hârșan R, Kundnani N, Bedreag O, Păpurică M. Evaluarea și managementul căilor respiratorii. In Allman K, Wilson I, editors. Oxford ghid practic de anestezie. 4th ed.: Hipocrate; 2017. p. 941-976.
93. Miculescu A. Fiziologie maternă și neonatală. In Acalovschi I. Anestezie clinică. 3rd ed. Cluj-Napoca: Clusium; 2015. p. 119-132.
94. Boron W, Boulpaep E, Zăgrean L. Sistemul reproductiv. In Fiziologie Medicală. 3rd ed. București: Hipocrate; 2017. p. 1072-1168.
95. Amza A, Dumbuleu C, Dulău A, Kundnani N, Bedreag O. Anestezie în chirurgia bariatrică. In Bedreag O, Păpurică M, Săndesc D. Oxford ghid practic de anestezie. 4th ed.: Hipocrate; 2017. p. 543-562.
96. Sunanda G, Rajesh S, Dimpel J. Airway Assessment: Predictors of Difficult Airway. Indian J Anaesth. 2005; 49(4): p. 257-262.
97. Soyuncu S, Eken C, Cete Y, Bektas F, Akcimen M. Determination of difficult intubation in the ED. Am J Emerg Med. 2009 Oct; 27(8): p. 905-910.
98. Shah P, Sundaram V. Incidence and predictors of difficult mask ventilation and intubation. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2012 Oct; 28(4): p. 451-455.
99. Gupta K, Gupta P. Assessment of Difficult Laryngoscopy by Electronically Measured Maxillo-pharyngeal Angle on Lateral Cervical Radiograph: A prospective Study. Saudi J Anaesth. 2010 Sep; 4(3): p. 158-162.
100. Mitre C. Particularitățile căii aeriene dificile la copil. Jurnalul Român de Anestezie Terapie Intensivă. 2009; 16(2): p. 140-146.
101. Kyung T, Seung H, Cheol H, Mun C, Kang H. Anatomical Factors to Discriminate Difficult Tracheal Intubation in Micrognathia. Korean J Anesthesiol. 1998; 35(1): p. 40-49.
102. Merino G, Marcos V, García P, Díez B, España F, Bermejo G. Evaluation of a protocol for predicting difficult airway in routine practice: interobserver agreement. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2010 Oct; 57(8): p. 473-478.
103. Acalovshi I. Anestezie în chirurgia toracică. In Acalovschi I. Anestezie clinică. 3rd ed. Cluj-Napoca: Clusium; 2015. p. 655-668.

104. Bușu B, Mihuț K, Kundnani N, Bedreag O. Chirurgie toracică. In Allman K, Wilson I, editors. Oxford ghid practic de anestezie. 4th ed.: Hipocrate; 2017. p. 355-388.
105. Stoica R, Corneci D, Cadar G, Ion I, Tudose A. Anestezia pe un singur plămân. Recomandări. In Recomandări și Protocoale în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență; 2009; Timișoara. p. 135-147.
106. Miclea I. Traheostomia percutana in terapia intensiva sub control videolarinoscopic. In Recomandări și Protocoale în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență; 2009; Timișoara. p. 315-320.
107. Suljević I, Beharić S, Surković I. Complications in preserving the airway in intensive care unit patients. *Acta Clin Croat.* 2012 Sep; 51(3): p. 519-524.
108. Mitre C. Ghiduri de management al situațiilor de criza în anestezie. Calea respiratorie dificilă. In Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicina de urgență; 2007; Timișoara. p. 142-146.
109. Andruszkiewicz P, Dec M, Kański A, Becler R. Fiberoptic intubation in awake patients. *Anestezjol Intens Ter.* 2010 Oct-Dec; 42(4): p. 194-196.
110. Brenman S, Gupta S, Tseeng S. Successful Retrograde Intubation After Failed Fiberoptic Intubation and Percutaneous Cricothyrotomy. *J Emerg Med.* 2017 Oct; 53(4): p. 550-553.
111. Tremblay M, Williams S, Robitaille A, Drolet P. Poor visualization during direct laryngoscopy and high upper lip bite test score are predictors of difficult intubation with the GlideScope videolarinoscope. *Anesth Analg.* 2008 May; 106(5): p. 1495-1500.
112. Borland L, Colligan J, Brandom B. Frequency of anesthesia-related complications in children with Down syndrome under general anesthesia for noncardiac procedures. *Paediatr Anaesth.* 2004 Sep; 14(9): p. 733-738.
113. Sauna-Aho O, Bjelogrić-Laakso N, Siren A, Arvio M. Signs indicating dementia in Down, Williams and Fragile X syndromes. *Mol Genet Genomic Med.* 2018 Jul.
114. Ng N, Flygare W, Ahlström G. Mortality patterns and risk among older men and women with intellectual disability: a Swedish national retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2017 Nov; 17(1).
115. Pfitzer C, Helm P, Rosenthal L, Berger F, Bauer U, Schmitt K. Dynamics in prevalence of Down syndrome in children with congenital heart disease. *Eur J Pediatr.* 2018 Jan; 177(1): p. 107-115.
116. Mahmoud M, Ishman S, McConnell K, Fleck R, Shott S, Mylavarapu G, et al. Upper Airway Reflexes are Preserved During Dexmedetomidine Sedation in Children With Down Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2017 May; 13(5): p. 721-727.
117. Best J, Mutchnick S, Ida J, Billings K. Trends in management of obstructive sleep apnea in pediatric patients with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Jul; 110: p. 1-5.
118. Rosen D. Management of obstructive sleep apnea associated with Down syndrome and other craniofacial dysmorphologies. *Curr Opin Pulm Med.* 2011 Nov; 17(6): p. 431-436.
119. Henriksen K, Chang A, Bayliss G. Kidney Transplant Outcomes in 2 Adults With Down Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018 mar; 3(4): p. 979-984.
120. Kute V, Vanikar A, Shah P, Gumber M, Patel H, Engineer D, et al. Down Syndrome with

- End-Stage Renal Disease. *Indian J Clin Biochem.* 2013 Oct; 28(4): p. 429–432.
121. Said S, Cornell L, Sethi S, Fidler M, Al Masri O, Marple J, et al. Acquired glomerular lesions in patients with Down syndrome. *Hum Pathol.* 2012 Jan; 43(1): p. 81–88.
 122. El-Khoury M, Mourão M, Tobo A, Battistella LR L, Herrero C, Riberto M. Prevalence of atlanto-occipital and atlantoaxial instability in adults with Down syndrome. *World Neurosurg.* 2014 Jul-Aug; 82(1-2): p. 215-218.
 123. Fernandes M, Faria N, Gonçalves T, Santos B. Anesthesia for tonsillectomy in a child with Klippel-Feil Syndrome associated with Down Syndrome. Case report. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010 May-Jun; 60(3): p. 315-320.
 124. King B, Baker M, Braitman L, Seidl-Friedman J, Schreiner M. Endotracheal tube selection in children: a comparison of four methods. .
 125. Walia H, Ruda J, Tobias J. Sevoflurane and bradycardia in infants with trisomy 21: A case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Jan; 80: p. 5-7.
 126. Kanamor G, Witter M, Brown J, Williams-Smith L. Otolaryngologic manifestations of Down syndrome. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000 Dec; 33(6): p. 1285-1292.
 127. Shapiro N, Huang R, Sangwan S, Willner A, Laks H. Tracheal stenosis and congenital heart disease in patients with Down syndrome: diagnostic approach and surgical options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000 Aug; 54(2-3): p. 137-142.
 128. Abedini N, Parish M, Farzin H, Pourfathi H, Akhsham M. The Determination of an Appropriate Time for Placement of the Classic Laryngeal Mask Airway in Patients Undergoing General Anesthesia. *Anesth Pain Med.* 2018 Apr; 8(2).
 129. Langeron O, Masso E, Huraux C, Guggiari M, Bianchi A, Coriat P, et al. Prediction of difficult mask ventilation. *Anesthesiology.* 2000 May; 92(5): p. 1229-1236.
 130. Ihringer K, Russ N, Walther A, Schiff J. Anesthesiological considerations for patients with trisomy 21 (Down syndrome). *Anaesthetist.* 2013 May; 62(5): p. 407-419.
 131. Shukla D, Bablani D, Chowdhry A, Thapar R, Gupta P, Mishra S. Dentofacial and cranial changes in down syndrome. *Osong Public Health Res Perspect.* 2014 Dec; 5(6): p. 339-344.
 132. Guimaraes C, Donnelly L, Shott S, Amin R, Kalra M. Relative rather than absolute macroglossia in patients with Down syndrome: implications for treatment of obstructive sleep apnea. *Pediatr Radiol.* 2008 Oct; 38(10): p. 1062-1067.
 133. Klingel D, Hohoff A, Kwiecien R, Wiechmann D, Stamm T. Growth of the hard palate in infants with Down syndrome compared with healthy infants-A retrospective case control study. *PLoS One.* 2017 Aug; 12(8).
 134. Riad W, Vaez M, Raveendran R, Tam A, Quereshy F, Chung F, et al. Neck circumference as a predictor of difficult intubation and difficult mask ventilation in morbidly obese patients: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2016 Apr; 33(4): p. 244-249.
 135. Riad W, Ansari T, Shetty N. Does neck circumference help to predict difficult intubation in obstetric patients? A prospective observational study. *Saudi J Anaesth.* 2018 Jan-Mar; 12(1): p. 77-81.
 136. Kalezić N, Sabljak V, Stevanović K, Milicić B, Marković D, Tošković A, et al.

PREDICTORS OF DIFFICULT AIRWAY MANAGEMENT IN THYROID SURGERY: A FIVE-YEAR OBSERVATIONAL SINGLE-CENTER PROSPECTIVE STUDY. *Acta Clin Croat.* 2016 Mar; 55: p. 9-18.

137. Eiamcharoenwit J, Itthisompai boon N, Limpawattana P, Suwanpratheap A, Siriussawakul A. The performance of neck circumference and other airway assessment tests for the prediction of difficult intubation in obese parturients undergoing cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth.* 2017 Aug; 31: p. 45-50.
138. Honarmand A, Savafi M, Yaraghi A, Attari M, Khazaei M, Zamani M. Comparison of five methods in predicting difficult laryngoscopy: Neck circumference, neck circumference to thyromental distance ratio, the ratio of height to thyromental distance, upper lip bite test and Mallampati test. *Adv Biomed Res.* 2015 Jun; 4.
139. Han Y, Tian Y, Xu M, Ni C, Li M, Wang J, et al. Neck circumference to inter-incisor gap ratio: a new predictor of difficult laryngoscopy in cervical spondylosis patients. *BMC Anesthesiol.* 2017 Apr; 17(1).
140. Bevilacqua S, Nicolini A, Del Sarto P, Genovesi M, Moschetti R, Scebba L, et al. Difficult intubation in paediatric cardiac surgery. Significance of age. Association with Down's syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 1996 Jul-Aug; 62(7-8): p. 259-264.
141. Landry W3, Nossaman B. Airway risk factors for the Miller laryngoscope blade. *J Clin Anesth.* 2016 Sep; 33: p. 62-67.
142. Ambesh S, Singh N, Rao P, Gupta D, Singh P, Singh U. A combination of the modified Mallampati score, thyromental distance, anatomical abnormality, and cervical mobility (M-TAC) predicts difficult laryngoscopy better than Mallampati classification. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2013 Jun; 51(2): p. 58-62.
143. Song J, Chung K. Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Dec; 126(6): p. 2234-2242.
144. Mann C. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J.* 2003; 20: p. 54-60.
145. Bartram J, Rigby A, Baxter P. The "Lasso-o" tape: stretchability and observer variability in head circumference measurement. *Arch Dis Child.* 2005 Aug; 90(8): p. 820-821.
146. Joshipura K, Munoz-Torres F, Vergara J, Palacios C, Perez C. Neck Circumference May Be a Better Alternative to Standard Anthropometric Measures. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: p. 1-8.
147. Kuczmarski R. What is Obesity? Definitions Matter. In Kumanyika S, Brownson R. *Handbook of Obesity Prevention. A Resource for Health Professionals.*: Springer; 2007. p. 30-34.
148. Severin E, Albu C, Albu D. Caractere cefalometrice. In Severin E, Albu C, Albu D. *Genetică umană Concepte și aplicații practice.* II ed. București: Editura Medicală; 2004. p. 127-137.
149. Patel B, Khandekar R, Diwan R, Shah A. Validation of Modified Mallampati Test with Addition of Thyromental Distance and Sternomental Distance to Predict Difficult Endotracheal Intubation in Adults. *Indian J Anaesth.* 2014;: p. 171-175.
150. Mogoșeanu A, Săndesc D. Evaluarea preoperatorie și premedicația. In Acalovschi I. *Anestezie clinică.* Cluj-Napoca: Clusium; 2015. p. 329-338.

151. Gulabivala K, Yuan-Ling N. Diagnosis of Endodontic Problems. In Endodontics.: Elsevier Health Sciences; 2014. p. 98-99.
152. Grințescu I. Anestezia în urgență. In Congres SRATI 2010 - Subiecte și lectori pentru cursurile EDA; 2010; Sinaia. p. 297-309.
153. Martin S, Mathur R, Marshall I, Douglas N. The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J.* 1997 Sep; 9(10): p. 2087-2090.
154. Bertapelli F, Martin J, Gonçalves E, de Oliveira Barbeta V, Guerra-Júnior G. Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice. *Am J Med Genet A.* 2014 Mar; 164A(3): p. 844-847.
155. Myrelid A, Gustafsson J, Ollars B, Annerén G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child.* 2002 Aug; 87(2): p. 97-103.
156. Kobel M, Creighton R, Steward D. Anaesthetic considerations in Down's syndrome: experience with 100 patients and a review of the literature. *Can Anaesth Soc J.* 1982 Nov; 29(6): p. 593-599.
157. Bernstein S, Saller D, Catov J, Canavan T. Ultrasonography estimates of fetal growth in fetuses affected by trisomy 21. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Jun; 133(3): p. 287-290.
158. Zemel B, Pipan M, Stallings V, Hall W, Schadt K, Freedman D, et al. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics.* 2015 Nov; 136(5): p. 1204-1211.
159. Matthiesen N, Agergaard P, Henriksen T, Bach C, Gaynor J, Hjørtdal V, et al. Congenital Heart Defects and Measures of Fetal Growth in Newborns with Down Syndrome or 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Pediatr.* 2016 Aug; 175: p. 116-122.
160. Styles M, Cole T, Dennis J, Preece M. New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down's syndrome in the UK and Republic of Ireland. *Arch Dis Child.* 2002 Aug; 87(2): p. 104-108.
161. Farkas L, Katic M, Forrest C, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg.* 2001 Jul; 12(4): p. 373-379.
162. Hiremath A, Hillman D, James A, Noffsinger W, Platt P, Singer S. Relationship between difficult tracheal intubation and obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 1998 May; 80(5): p. 606-611.
163. Morgan GJ, Mikhail M, Murray M. *Clinical Anesthesiology.* 4th ed.: McGraw-Hill Medical; 2005.
164. Muller L. Points, Lignes et Plans. In: *Céphalométrie et Orthodontie.* In Muller L. Points, Lignes et Plans. In: *Céphalométrie et Orthodontie.* Paris; 1979. p. 40-51.
165. Wang S, Li H, Zou B, Zhang W. A novel contour-based registration of lateral cephalogram and profile photograph. *Comput Med Imaging Graph.* 2018 Jan; 63: p. 9-23.
166. Bosch C, Athanasiou A. Landmarks, Variables, Analyses and Norms In: *Orthodontic Cephalometry.* In Athanasiou A. Landmarks, Variables, Analyses and Norms In: *Orthodontic Cephalometry.* 1st ed. London: Mosby; 1995. p. 269-270.
167. Matheus R, Ramos-Perez F, Menezes A, Ambrosano G, Haiteir-Neto F, Bóscolo F, et al. The relationship between temporomandibular dysfunction and head and cervical posture.

- J Appl Oral Sci. 2009 May-June; 17(3): p. 204-208.
168. Bagić I, Verzak Z. Craniofacial anthropometric analysis in Down's syndrome patients. *Coll Antropo.* 2003; 27: p. 23-30.
 169. Allareddy V, Ching N, Macklin E, Voelz L, Weintraub , Davidson E, et al. Craniofacial features as assessed by lateral cephalometric measurements in children with Down syndrome. *Prog Orthod.* 2016 Dec; 17(1).
 170. Kumar S, Thailavathy V, Srinivasan D, Loganathan D, Yamini J. Comparison of Orthopantomogram and Lateral Cephalogram for Mandibular Measurements. *J Pharm Bioallied Sci.* 2017 Nov; 9: p. 92-95.
 171. Narayanan A, Faizal B. Correlation of Lateral Cephalogram and Flexible Laryngoscopy with Sleep Study in Obstructive Sleep Apnea. *Int J Otolaryngol.* 2015 Nov.
 172. Chou H, Wu T. Mandibulothyoid distance in difficult laryngoscopy. *Br J Anaesth.* 1993 Sep; 71(3): p. 335-339.
 173. Kohjitani A, Miyawaki T, Miyawaki S, Nakamura N, Iwase Y, Nishihara K, et al. Features of lateral cephalograms associated with difficult laryngoscopy in Japanese children undergoing oral and maxillofacial surgery. *Paediatr Anaesth.* 2013 Nov; 23(11): p. 994-1001.
 174. Bronoosh P, Khojastepour L. Analysis of Pharyngeal Airway Using Lateral Cephalogram vs CBCT Images: A Cross-sectional Retrospective Study. *Open Dent J.* 2015 Jul; 9(2): p. 263–266.
 175. Kaur S, Rai S, Kaur M. Comparison of reliability of lateral cephalogram and computed tomography for assessment of airway space. *Niger J Clin Pract.* 2014 Sep-Oct; 17(5): p. 629-636.
 176. Boseley M, Link D, Shott S, Fitton C, Myer C, Cotton R. Laryngotracheoplasty for subglottic stenosis in Down Syndrome children: the Cincinnati experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001 Jan; 57(1): p. 11-15.
 177. Shajpal A, Siddiqui F. Screening for Down syndrome. *Obstetrics Gynaecology & Reproductive Medicine.* 2017; 27(11): p. 333-337.
 178. Aprodu G, Mihăilă D, Botez C, Nedelcu D, Munteanu V, Gavrilăscu S. Diagnosticul și tratamentul megacolonului congenital prin metode clasice. *Jurnalul de Chirurgie.* 2007; 3(2).
 179. Grințescu I. *Politrauma - compendiu de anestezie și terapie intensivă București: Ed. Universitară "Carol Davila"; 2014.*
 180. Walia H, Ruda J, Tobias J. Sevoflurane and bradycardia in infants with trisomy 21: A case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Jan; 80: p. 5-7.
 181. King B, Baker M, Braitman L, Seidl-Friedman J, Schreiner M. Endotracheal tube selection in children: a comparison of four methods. *Ann Emerg Med.* 1993 Mar; 22(3): p. 530-534.
 182. Isaiah A, Kiss E, Olomu P, Koral K, Mitchell R. Characterization of upper airway obstruction using cine MRI in children with residual obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy. *Sleep Med.* 2017 Nov; 50: p. 79-86.

Activitate de cercetare desfășurată pe parcursul pregătirii doctorale

A. Lucrări comunicări orale/ poster

1. *“Intraoral and Extraoral Evaluation of a Patient with Down Syndrome in Order to Assess the Difficulty of Endotracheal Intubation”* – G. Moldoveanu, E. Severin, A. Păun – Poster Presentation, WAMM, Dublin, Ireland, 12-14 noiembrie 2015
2. *“Evaluarea multidisciplinară a intubației endo-traheale la pacientul cu sindrom Down”* - G. Moldoveanu, E. Severin, C. Funieru, A.Păun – Poster, Al 10-lea Congres Anual al Asociației Medicale Române, București, România, 25-27 aprilie 2016
3. *“Using the lateral cephalogram radiograph as a predictor of difficult airway in a Down Syndrome patient”* - G. Moldoveanu, E. Severin, C. Funieru, A.Păun – Poster, Al 4-lea Congres al Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București, România, 2-4 iunie 2016
4. *“Oro-dental phenotypes among Down Syndrome population”* - E. Severin, A. Păun, R. Baltag, G. Moldoveanu, C. Funieru - Poster, Al 5-lea Congres al Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București, România, 29-31 mai 2017
5. *“Capillary Electrophoresis For The Evaluation Of The Carbonylation Pattern In Type 2 Diabetes Mellitus. Which Are The Premises?”* – Ines Dima, Carmen Purdel, Andrei Văleanu, Gabriel Moldoveanu, Mihaela Ilie - Prezentare orală, 4th International Conference on Interdisciplinary Management of Diabetes Mellitus and its Complications - InterDIAB 2018, București, România, 8-10 martie 2018
6. *“Prevalence and clinical heterogeneity of tooth agenesis in Down syndrome population”*- Andreea Păun, Ruxandra Baltag, George Gabriel Moldoveanu, Cristian Funieru, Emilia Severin - Poster, Al 6-lea Congres al Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București, România, 7-9 iunie 2018

B. Burse obținute

Bursă doctorală obținută în cadrul proiectului **POSDRU/187/1.5/S/155463**: “ Susținerea excelenței în cercetarea științifică doctorală interdisciplinară în domeniile economic, medical și al științelor sociale”; A.S.E., București

- Proiect de cercetare: “Evaluarea preoperatorie a gradului de intubație dificilă la pacienții diagnosticați cu sindrom Down”; Locul 2
- Manager de proiect: Prof. Univ. Dr. Mihai Roman
- Perioada de desfășurare a proiectului: 15.07.2015 – 15.12.2015

C. Articole publicate in-extenso

1. G. Moldoveanu, E. Severin, A. Păun - Anesthetic management of a Down syndrome patient with subocclusive syndrome, *Maedica – a Journal of Clinical Medicine (In English)*, 13(2):159-165, 2018; ISSN 1841-9038, e-ISSN 2069-6116, CNCSIS B+
2. G. Moldoveanu, E. Severin, A. Păun – Endotracheal Intubation in a Down Syndrome Adult Undergoing Cataract Surgery – a Multidisciplinary Approach, *Maedica – a Journal of Clinical Medicine (In English)*, 12(2):127-132, 2017; ISSN 1841-9038, e-ISSN 2069-6116, CNCSIS B+