

## Rezumatul tezei de doctorat

# APLICAREA TEHNICII ÎNTRERUPERII FLUXULUI PENTRU STUDIUL FUNCȚIEI PULMONARE LA COPILUL CU ASTM BRONȘIC

Conducător științific  
Prof. Dr. Mircea NANULESCU

Doctorand  
Simona Alexandra TĂTAR

## CUPRINS

	<b>Introducere.....</b>	<b>4</b>
	<b>Abrevieri.....</b>	<b>7</b>
<b>I</b>	<b>Stadiul actual al cunoașterii în domeniul temei abordate.....</b>	<b>8</b>
	1. Epidemiologia bolilor respiratorii la copil.....	8
	2. Importanța evaluării funcției pulmonare la copii.....	9
	3. Metode de evaluare a funcției pulmonare la copilul preșcolar.....	11
	A. Spirometria.....	12
	B. Aria de sub curba flux-volum (Aex).....	15
	C. Peak-flow-metria.....	16
	D. Tehnica oscilațiilor forțate.....	17
	E. Pletismografia.....	19
	F. Tehnici bazate pe diluția gazului (MBW-multiple breath washout).....	22
	4. Rezistența în sistemul respirator.....	23
	5. Tehnica întreruperii fluxului.....	27
<b>II</b>	<b>Contribuții personale asupra explorării funcționale respiratorii la copiii astmatici, prin tehnica întreruperii fluxului.....</b>	<b>32</b>
	<b>1. Introducere.....</b>	<b>33</b>
	1.1 Obiective.....	33
	1.2 Lotul de studiu.....	34
	1.3 Metodă .....	34
	1.4 Analiza statistică a datelor.....	38
	<b>2. Aspecte de standardizare a tehnicii.....</b>	<b>40</b>
	2.1 Influența susținerii obrazilor asupra rezultatelor rezistenței respiratorii determinate prin tehnica întreruperii fluxului.....	40
	2.1.1 Obiectiv.....	40
	...	
	2.1.2 Metodă.....	40
	2.1.3 Rezultate.....	42
	2.1.4 Discuții.....	47
	2.1.5 Concluzii.....	49
	2.2 Exprimarea valorilor ca medie sau mediană.....	50
	2.2.1 Obiectiv .....	50

	2.2.2	Metodă.....	50
	2.2.3	Rezultate.....	51
	2.2.4	Discuții.....	55
	2.2.5	Concluzii.....	56
2.3		Variabilitatea pe termen scurt a rezistenței respiratorii determinată prin tehnica întreruperii fluxului.....	57
	2.3.1	Obiectiv.....	58
	2.3.2	Metodă.....	58
	2.3.3	Rezultate.....	58
	2.3.4	Discuții.....	61
	2.3.5	Concluzii.....	62
<b>3.</b>		<b>Corelații între tehnica întreruperii fluxului și spirometrie.....</b>	<b>63</b>
3.1.		Corelații între valorile bazale ale Rocc și spirometrie.....	63
	3.1.1	Obiectiv.....	63
	3.1.2	Metodă.....	63
	3.1.3	Rezultate.....	64
	3.1.4	Discuții.....	67
	3.1.5	Concluzii.....	68
3.2		<b>Evaluarea răspunsului bronhodilatator prin tehnica întreruperii fluxului – corelații cu spirometria.....</b>	<b>69</b>
	3.2.1	Obiectiv.....	69
	3.2.2	Metodă.....	69
	3.2.3	Rezultate.....	70
	3.2.4	Discuții.....	76
	3.2.5	Concluzii.....	78
<b>4.</b>		<b>Aspecte de fezabilitate ale tehnicii întreruperii fluxului.....</b>	<b>79</b>
4.1		Fezabilitate comparativ cu spirometria la copiii de 7-8 ani.....	79
	4.1.1	Obiectiv.....	79
	4.1.2	Metodă.....	79
	4.1.3	Rezultate.....	80
	4.1.4	Discuții.....	83
	4.1.5	Concluzii.....	85
4.2		Fezabilitatea tehnicii întreruperii fluxului în exacerbările astmatice.....	86
	4.2.1	Obiectiv.....	86
	4.2.2	Metodă.....	87
	4.2.3	Rezultate.....	89
	4.2.4	Discuții.....	93
	4.2.5	Concluzii.....	94
<b>III</b>		<b>Discuții generale.....</b>	<b>95</b>
<b>IV</b>		<b>Contribuții originale.....</b>	<b>98</b>
<b>V</b>		<b>Concluzii.....</b>	<b>100</b>
<b>VI</b>		<b>Referințe.....</b>	<b>102</b>

**Cuvinte cheie : rezistența respiratorie, tehnica întreruperii fluxului, astm bronșic, copii**

## **PARTEA I – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII**

În **partea generală** sunt sintetizate datele actuale din literatură referitoare la testarea funcțională respiratorie la copil, cu referire în special asupra tehnicii întreruperii fluxului pentru măsurarea rezistenței respiratorii.

Partea generală este structurată în 5 subcapitole. Primele 2 oferă o imagine asupra epidemiologiei astmului la copil, cu accentuarea tendinței de creștere a prevalenței astmului în ultimii ani, în întreaga lume. Este evidențiată importanța testării funcționale la copilul cu simptome respiratorii și rolul acesteia atât în diagnosticul, cât și în tratamentul afecțiunilor respiratorii la copil.

Al 3-lea subcapitol descrie principalele tehnici de explorare funcțională respiratorie aplicabile în pediatrie: spirometria, aria de sub curba flux-volum, peak-flow-metria, tehnica oscilațiilor forțate și pletismografia.

Al 4-lea subcapitol definește și descrie noțiunile legate de rezistența în sistemul respirator, iar în ultima parte este descrisă pe larg tehnica întreruperii fluxului, pentru determinarea rezistenței respiratorii. Este explicat principiul tehnicii, aplicarea acesteia și modul de interpretare a rezultatelor. În acest ultim subcapitol sunt analizate principalele studii din literatură ce au ca subiect această tehnică. La finalul părții generale este prezentat un tabel sugestiv, ce conține o sinteză a principalelor tehnici de măsurare a funcției respiratorii la copil, cu avantajele și dezavantajele fiecăreia.

## **PARTEA A II-A – CERCETĂRI PERSONALE**

Obiectivele urmărite în această parte a tezei au fost: 1) analiza unor aspecte ce țin de standardizarea tehnicii: efectul de reducere a complianței cailor respiratorii superioare prin susținerea obrazilor în timpul efectuării tehnicii și stabilirea metodei optime de exprimare a rezultatului Rocc, medie sau mediană, a ultimelor 5 măsurători relativ constante; 2) evaluarea variabilității pe termen scurt a rezistenței respiratorii determinată prin metoda întreruperii fluxului; 3) corelații ale tehnicii întreruperii fluxului cu o metodă standardizată-spirometria: analiza corelației între valorile bazale ale Rocc și cele înregistrate cu metoda spirometrică standard și evaluarea răspunsului bronhodilatator măsurat prin metoda întreruperii fluxului TIF și prin spirometria standard; 4) evaluarea fezabilității metodei în

situațiile în care din motive de colaborare limitată, spirometria nu este posibilă în condiții optime.

Au fost incluse în studii grupe diferite de pacienți în funcție de obiectivele propuse. Astfel, au existat loturi de pacienți astmatici în afara exacerbării, pacienți astmatici ce se aflau în timpul unei exacerbări la momentul studiului, și loturi de copii sănătoși. Studiile ce au presupus și efectuarea spirometriei au inclus doar copii cu vârste de peste 5 ani, capabili să efectueze manevre expiratorii forțate.

Măsurătorile spirometrice și tehnica întreruperii fluxului au fost aplicate folosind spirometrul FlowscreenPro, iar peak-flow-metria s-a realizat cu ajutorul peak-flow-metrelor Vitalograph. În situațiile în care s-a urmărit și răspunsul bronhodilatator, s-au respectat recomandările din ghidurile internaționale, respectiv s-au administrat 4 puffuri de salbutamol inhalator, determinările repetându-se la 20 de minute interval.

Obiectivele propuse fiind structurate pe teme diferite, partea specială este prezentată în 4 capitole.

După un prim capitol cu noțiuni introductive, **capitolul 2** cuprinde studiile în care s-au încercat abordarea unor aspecte de standardizare a tehnicii întreruperii fluxului. S-a arătat, astfel, că înregistrarea Rocc în condițiile susținerii obrazilor indică valori mai mari față de cele obținute în absența susținerii obrazilor. Aceasta se datorează limitării complianței căilor respiratorii superioare, ce ar putea oferi valori fals scăzute ale rezistenței respiratorii. Evaluarea răspunsului bronhodilatator prin metoda întreruperii fluxului pare de asemenea mai fidelă în condițiile înregistrării cu obrazii susținuți. În ceea ce privește stabilirea variantei optime de exprimare a rezultatelor deși există diferențe minime între media și mediana celor 5 măsurători consecutive ale Rocc, aceste diferențe nu sunt semnificative statistic. S-a arătat totuși că diferențele dintre media și mediana celor 5 măsurători ale Rocc se accentuează la vârste mai mici (sub 6 ani), fără a avea însă semnificație statistică. Exprimarea rezistenței respiratorii ca mediană a celor 5 determinări consecutive ar fi preferabilă, dar aparatele complet automate (cum este Flowscreen Pro) nu permit selectarea valorilor care sunt tehnic acceptabile. Într-un al 3-lea studiu s-a urmărit variabilitatea metodei pe termen scurt, respectiv 2 determinări la 20 de minute interval, fără nici o intervenție între cele examinări. U fost inclus atât copii astmatici, cât și copii sănătoși s-a arătat că Rocc, determinată prin tehnica întreruperii fluxului este o măsurătoare relativ stabilă pe termen scurt. Limitele acestui ultim studiu sunt loturile mici de pacienți luați în studiu (fiind necesari subiecți sănătoși), fapt ce trebuie avut în vedere în interpretarea rezultatelor.

*Al 3-lea capitol* din cercetările personale este dedicat evaluării corelațiilor dintre tehnica întreruperii fluxului și o metodă standardizată de măsurare a funcției respiratorii, autoarea alegând spirometria. Studiul a demonstrat că la copiii astmatici, în stadiul asimptomatic, există o corelație semnificativă între valorile rezistenței respiratorii, determinate prin tehnica întreruperii fluxului și valorile FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF, MEF<sub>50</sub> obținute prin spirometrie [(r = - 0,81, p<0.001), (r = - 0,79 p<0.001), (r = - 0,76 p<0.001) și respectiv (r = - 0,76 p<0.001)]. În cazul răspunsului bronhodilatator determinat prin metoda întreruperii fluxului, acesta se corelează semnificativ cu  $\Delta$ FEV<sub>1</sub> și  $\Delta$ MEF<sub>50</sub>, determinate prin spirometrie. Valoarea prag, stabilită de pe curba ROC, la care se poate afirma pozitivitatea unui test de reversibilitate bronșică, aplicând tehnica întreruperii fluxului, este de -25% scădere a Rocc după administrarea de bronhodilatator, față de valorile bazale.

Ultimul capitol, *capitolul IV*, tratează teme ce țin de fezabilitatea tehnicii atunci când spirometria nu este posibilă, demonstrând utilitatea acesteia și în alte situații, nu doar cele legate de limita de vârstă. Astfel, la copii de 7-8 ani, nefamiliarizați anterior cu spirometria și în absența unor softuri de animație, fezabilitatea spirometriei este de doar 50,8%. Fezabilitatea spirometriei a fost evaluată prin capacitatea subiecților de a efectua un expir suficient de lung pentru înregistrarea FEV<sub>1</sub>. Metoda întreruperii fluxului oferă deci o alternativă pentru aprecierea răspunsului bronhodilatator, atunci când FEV<sub>1</sub> nu se poate obține prin spirometrie. Un studiu original prezentat în această parte vizează aplicarea acestei tehnici în stadiul de exacerbare a bolii astmatice, situație în care indiferent de vârstă, testarea funcțională respiratorie este dificilă din cauza obstrucției bronșice prezente în momentul examinării. Am arătat că tehnica întreruperii fluxului are o fezabilitate superioară spirometriei sau peak-flow-metriei atunci când se aplică la copiii cu astm bronșic, în timpul unei exacerbări astmatice. În afara de aprecierea fezabilității, s-a încercat și evaluarea corelației dintre valorile parametrilor respiratori înregistrați și un scor clinic validat. Valorile bazale ale rezistenței respiratorii determinate prin tehnica întreruperii fluxului, se corelează foarte bine cu parametri clinici de evaluare a severității crizei. În ceea ce privește corelația Rocc cu parametri clinici, s-a înregistrat o bună corelație între Rocc bazal și frecvența (r=0,73, p<0,0001), între Rocc și alura ventriculară (r=0,5, p=0,0076) și între Rocc și scorul clinic utilizat. (r=0,78, p<0,0001).

Teza fiind structurată pe subcapitole, cu studii diferite, discuțiile se regăsesc la nivelul fiecărei studiu prezentat, comparându-se rezultatele cu datele existente în literatură, subliniindu-se raritatea studiilor referitoare la anumite teme abordate, legate de tehnica

întreruperii fluxului. După cum am menționat, în ceea ce privește aplicarea Rocc în acutizările astmatice, studiul prezentat în această teză este primul care abordează acest aspect.

Teza conține și un capitol de **discuții generale** în care sunt sintetizate rezultatele studiilor prezentate în teză și se accentuează necesitatea continuării eforturilor pentru standardizarea acestei tehnici.

**Contribuțiile originale** se regăsesc în demonstrarea utilitatea acestei tehnici și în alte situații în care spirometria nu este fezabilă, în afara limitelor legate de vârstă. Astfel am arătat că la vârsta de 7-8 ani, doar aproximativ 50% dintre sunt capabili să efectueze corect o spirometrie, cu obținerea FEV<sub>1</sub>, în condițiile în care aceștia sunt neantrenați și nu se utilizează softuri de animație. În aceste situații, când în ciuda eforturilor repetate, spirometria nu poate fi efectuată, TIF se dovedește o alternativă foarte bună pentru aprecierea funcției pulmonare.

Aplicarea TIF la copilul cu astm bronșic în timpul exacerbării, nu a fost regăsită în literatura de specialitate, deși tehnici similare (tehnica oscilațiilor forțate) au fost utilizate cu succes în timpul unei exacerbări astmatice. Indiferent de vârstă, în timpul unei exacerbări astmatice este foarte dificil de efectuat o manevră de expir forțat, din cauza obstrucției bronșice existente. Cunoașterea gradului de afectare a funcției pulmonare în timpul unei exacerbări este foarte important. Am demonstrat că fezabilitatea TIF în timpul exacerbărilor astmatice este net superioară spirometriei și peakflowmetriei.

În **concluzie** teza aduce contribuții importante într-un domeniu de mare actualitate, respectiv testarea funcțională respiratorie la copil, dezvoltând o tehnică alternativă spirometriei, respectiv tehnica întreruperii fluxului. S-a demonstrat o bună corelație cu spirometri, fiind fezabilă în toate situațiile în care spirometria clasică nu e posibilă datorită lipsei de cooperare. Rezultatele studiului au implicații practice oferind posibilitatea testării funcției respiratorii la copilul mic, crescând acuratețea diagnosticului de astm bronșic și îmbunătățind monitorizarea tratamentului.

## CURRICULUM VITAE

### *Date personale*

**Data și locul nașterii:** 20 ianuarie 1978, Bistrița

**Domiciliu:** Cluj-Napoca, Str. Petuniei, Nr. 3, Ap. 37, jud. Cluj

**e-mail:** [simonatatar@gmail.com](mailto:simonatatar@gmail.com)

**Telefon:** 0040-7299958052

**Naționalitate :** română

**Stare civilă:** necăsătorită

### *Educație*

1996 – 2002	Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca Facultatea de Medicină Generală
1992 – 1996	Liceul teoretic „Liviu Rebreanu” Bistrița, profil – matematică fizică

### *Experiență profesională*

din 10.2007-prezent	asistent universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca Facultatea de Medicină Generală – Catedra Pediatrie III
din 02.2008-prezent	medic specialist pediatrie – Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca, Clinica Pediatrie III
10.2009 – 10.2010	medic specialist pediatrie – Serviciul de Pediatrie și Neonatologie – Centre Hospitalier Wissembourg, Franța
01. 2003-09.2007	medic rezident în specialitatea Pediatrie - Spitalul Clinic de Copii Cluj-Napoca, Clinica Pediatrie III

### *Activitate științifică*

- *Articole publicate – in extenso*

1. Cherecheș-Panța P, Butnariu A, Gheban D, **Tătar S**, Nanulescu MV. *Paucitate de ducte biliare asociată cu malformație cardiacă congenitală - considerații pe marginea unui caz.* Revista Medico-Chirurgicală 2003;107:189-192.
2. Angela Butnariu, **Simona Tătar**. *Progrese în terapia insuficienței cardiace a copilului: Carvedilolul.* Terapeutică Farmacologie și Toxicologie clinică 2005; vol IX(2):52-55.

3. Dumitrașcu D, Arion D, **Tătar S**. *The trend of atopic disease in Transylvania, Romania*. Journal of Allergy and Clinical Immunology;117(2):S138
4. Man SC, **Tătar SA**, Nanulescu MV. *Variabilitatea pe termen scurt a rezistenței respiratorii determinate prin întreruperea fluxului la copii astmatici și non-astmatici* [abstract]. Pneumologia 55 (1S);15, 2006.
5. Man SC, **Tătar SA**, Nanulescu MV. *Rezistența respiratorie măsurată prin întreruperea fluxului: media sau mediana celor 5 măsurători?* Revista Medico-Chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași. 109 (4, supliment 2), 6 pagini, 2005.
6. **Tătar SA**, Man SC. *Determinarea rezistenței respiratorii prin metoda întreruperii fluxului: fezabilitate comparativ cu spirometria la vârsta de 7-8 ani*. Pediatru.ro. 5/2007: 58-62;
7. Vălean C, **Tătar S**, Nanulescu M, Leucuța A, Ichim G. *Relația dintre astm și obezitate la copiii de vârstă școlară*. Pneumologia, vol 58, Nr. 1/2009, pag. 55-58
8. Vălean C, **Tătar S**, Nanulescu M, Leucuța A, Ichim G. *Prevalence of obesity and overweight among school children in Cluj-Napoca*. Acta Endocrinologica (Buc), vol. V, no. 2, p. 213 - 219, 2009
9. Fufezan Otilia, **Tătar Simona**, Asăvoaie Carmen, Cobzac G, Cherecheș M. *The role of ultrasonography in the assessment of congenital hydronephrosis*. Medical Ultrasonography, vol 11(3):19-27, 2009.
10. **Simona Tătar**, Sorin Man. *The interrupter technique: feasibility in children in acute asthma*. Maedica vol 5(1):7-12, 2010.
11. **Simona Tătar**, Sorin Man. *Evaluarea răspunsului bronhodilatator utilizând tehnica întreruperii fluxului la copiii cu astm bronșic*. Ro J Pediatr, vol LIX (2):121-125, 2010.

#### *Lucrări publicate în volume de rezumate*

1. Mariana Mureșan, Paraschiva Cherecheș-Panța, Otilia Fufezan, **Simona Tătar**, Mircea V Nanulescu. *Litiază biliară la copil: considerații clinice și terapeutice*. – poster Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. 2-5 decembrie 2003
2. Man SC, Hodor T, **Tătar S**, Nanulescu MV. *Efectul compresiunii obrazilor asupra rezistenței respiratorii măsurate prin întreruperea fluxului la copiii astmatici*. -poster Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. 6-9 decembrie 2004
3. Filip M, Butnariu A, **Tătar SA**. *Statusul ventilator al copiilor cu fibroză chistică tratați cu alfa-dornază*.- poster Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. 4-8 decembrie 2006-12-10
4. P. Chereches-Panta, M. V. Nanulescu, **S. Tatar** (Cluj Napoca, Romania) *FeNO and asthma control test (ACT) in children between 4 and 11 years of age*; European Respiratory Society Congress –**Berlin 2008**
5. S. C. Man, C. Tiboc, C. Sabau, M. Jebril, **S. A. Tatar** (Cluj-Napoca, Romania) *Parental expectations and satisfaction concerning antibiotic treatment in children with acute respiratory tract symptoms* European Respiratory Society Congress – **Viena 2009**



- **Participare la manifestări științifice naționale**
  - Conferința Națională de Pneumologie Pediatrică – Cluj-Napoca 2005, 2007
  - Conferința Națională de Alergologie și Imunologie Clinică. 24-26 martie 2006 Cluj-Napoca
  - Congresul Național de Pediatrie- Galați, 2007
  - Conferința Națională de Fiziopatologie Respiratorie – Brasov, 2010
- **Participare la manifestări științifice internaționale**
  - EUROPEDIATRICALS – Nice, Franța -2008
  - International Congress of Pediatric Pulmonology- Viena, Austria -2010
  -
- **Membri societăți științifice**
  - **European Association of Allergology and Clinical Immunology-** junior member din 2006
  - **Societatea Română de Pneumologie** –din 2007

*Granturi (membru în echipa de cercetare)*

**1. Titlu : Cercetari privind diagnosticul și controlul bolilor utilizand biomarkeri**

Sursa de finanțare : VIASAN, Durata : 3 ani (2006-2008)

**2. Titlu : Studii asupra obezității și relația acesteia cu astmul bronșic. Eficiența unui program educațional pentru profilaxia obezității la copilul de vârstă școlară – finanțare CNCSIS 2007-2010**

*Cunoștințe lingvistice:* engleza –bine; franceză – f. bine

## Doctoral thesis abstract

# APPLYING THE INTERRUPTER TECHNIQUE IN THE STUDY OF LUNG FUNCTION IN CHILDREN WITH ASTHMA

Research coordinator:

PhD Student:

Prof. Dr. Mircea Nanulescu

Simona Alexandra TĂTAR

## CONTENTS

	<b>Introduction.....</b>	4
	<b>Abbreviations.....</b>	7
<b>I</b>	<b>The current state of knowledge in the field</b>	8
	1. Epidemiology of respiratory diseases in children.....	8
	2. The importance of evaluating lung function in children.....	9
	3. Pulmonary lung function tests used in preschool children.....	11
	A. Spirometry.....	12
	B. Aria under the maximum expiratory flow-volume curve(Aex).....	15
	C. Peakflowmetry.....	16
	D. Forced oscillations technique.....	17
	E. Plethysmography.....	19
	F. MBW-multiple breath washout techniques.....	22
	4. Resistance in the respiratory system.....	23
	5. The interrupter technique.....	27
<b>II</b>	<b>PERSONAL CONTRIBUTIONS.....</b>	32
	<b>1. Introduction.....</b>	33
	1.1 Objectives.....	33
	1.2 Study groups.....	34
	1.3 Methods.....	34
	1.4 Statistical data analysis.....	38
	<b>2. Standardisation of technical aspects.....</b>	40
	2.1 The influence of cheeks support on the respiratory resistance's values using the interrupter technique.....	40
	2.1.1 Objective.....	40
	2.1.2 Methods.....	40
	2.1.3 Results.....	42

	2.1.4	Discussion.....	47
	2.1.5	Conclusion.....	49
2.2		Expressing Rocc as a mean or median of the 5 measurements.....	50
	2.2.1	Objective .....	50
	2.2.2	Methods.....	50
	2.2.3	Results.....	51
	2.2.4	Discussion.....	55
	2.2.5	Conclusion.....	56
2.3		Short-term variability of the respiratory resistance determined by the interrupter technique.....	57
	2.3.1	Objective.....	58
	2.3.2	Methods.....	58
	2.3.3	Results.....	58
	2.3.4	Discussion.....	61
	2.3.5	Conclusion.....	62
<b>3.</b>		<b>Correlations between the interrupter technique and spirometry.....</b>	<b>63</b>
	3.1.	Correlations between basal values of Rocc and spirometric values.....	63
	3.1.1	Objective.....	63
	3.1.2	Methods.....	63
	3.1.3	Results.....	64
	3.1.4	Discussion.....	67
	3.1.5	Conclusion.....	68
	3.2	<b>Evaluation of bronchodilator response by the interrupter technique-correlation with spirometry.....</b>	<b>69</b>
	3.2.1	Objective.....	69
	3.2.2	Methods.....	69
	3.2.3	Results.....	70
	3.2.4	Discussion.....	76
	3.2.5	Conclusion.....	78
<b>4.</b>		<b>Feasibility of the interrupter technique.....</b>	<b>79</b>
	4.1	Feasibility comparing with spirometry in 7-8 years age children	79
	4.1.1	Objective.....	79
	4.1.2	Methods.....	79
	4.1.3	Results.....	80
	4.1.4	Discussion.....	83
	4.1.5	Conclusion.....	85
	4.2	Feasibility of the interrupter technique in acute asthma.....	86
	4.2.1	Objective.....	86
	4.2.2	Methods.....	87
	4.2.3	Results.....	89
	4.2.4	Discussion.....	93
	4.2.5	Conclusion.....	94
<b>III</b>		<b>General discussions.....</b>	<b>95</b>
<b>IV</b>		<b>Original contributions.....</b>	<b>98</b>
<b>V</b>		<b>Conclusions.....</b>	<b>100</b>
<b>VI</b>		<b>References.....</b>	<b>102</b>

**Keywords: respiratory resistance, interrupter technique, asthma, children**

## **PART I - CURRENT KNOWLEDGE**

The current data from literature in the field of respiratory function testing in children are summarized, with particular reference to the interrupter technique for measuring the respiratory resistance.

The general part is divided into five chapters. The first two offers an insight into the epidemiology of asthma in children, focusing the trend of increasing prevalence of asthma in recent years throughout the world. It is highlighted the importance of functional testing in children with respiratory symptoms and its role both in diagnosis and treatment of respiratory diseases in children.

The 3rd section describes the main techniques currently applied in pediatric functional respiratory exploration: spirometry, the area under the flow-volume curve, peakflowmetry, forced oscillation technique and plethysmography.

The 4th chapter defines and describes the concepts related to the respiratory system resistance and the latter one describes in detail the flow interrupter technique (IT) for determining the respiratory resistance (R<sub>oc</sub>). It is explained the principle of the technique, its application and how to interpret the results. In this last chapter the main studies in the literature on the subject of this technique are analyzed. At the end of the general part there is suggestive table that contains a summary of the main techniques for measuring respiratory function in children with advantages and disadvantages of each.

## **PART II - PERSONAL RESEARCH**

The objectives in this part were: 1) analysis of issues related to standardization of the technique: the effect of reducing the compliance of the upper airway during performance by cheeks support and finding the best way to express the results of R<sub>oc</sub>, as a mean or median of the relatively constant last 5 measurements, 2) the short-term variability assessment of respiratory resistance determined by the interrupter technique, 3) establishing the correlations between the flow interrupter technique and a standardized method-spirometry: analysis of the correlation between basal values or those recorded after bronchodilator administration with the standard spirometry results 4) assessing the feasibility of the method in situations where

for reasons of limited cooperation, spirometry is not possible under optimum conditions.

Different groups of patients were included in the studies in according to the objectives. Thus, there were lots of patients outside the exacerbation of asthma, asthmatic patients who were at the time of an exacerbation during the study, and lots of healthy children. In conducting the studies that have assumed spirometry only children aged over five years were included, capable to perform forced expiratory maneuvers.

Spirometry and the interrupter technique were performed using the FlowscreenPro spirometer and peakflowmetry was performed using the Vitalograph peakflowmeter. In situations in which the bronchodilator response was intended the recommendations of international guidelines were followed, by repeating measurements at 20 minutes interval after receiving 4 puffs of inhaled salbutamol.

The proposed objectives are structured around different themes and presented in four chapters.

After a first chapter with introductive terms, **Chapter 2** includes studies that have attempted to address issues of the standardization of the technique. Higher values of Rocc were obtained when cheeks are supported during the examination than those obtained in the absence of cheek support. This limitation is due to upper airway compliance, which could give false low values of respiratory resistance. Assessment of bronchodilator response by the interrupter technique also seems fair in terms of registration with the cheeks supported. Regarding the establishment of an optimal variant of expressing the results differences between the average and median of five consecutive measurements Rocc, are not statistically significant. It is noted, however, that differences between mean and median of five measurements of Rocc is increasing at younger ages (under 6 years), but without statistical significance. Expression of the respiratory resistance as median would be preferable, but fully automated devices (such as Flowscreen Pro) do not allow the selection of values that are not technically acceptable. In a 3rd study the short-term variability of the interrupter technique is assessed by performing 2 determinations within 20 minutes, without any interference between the examinations. Both asthmatic and healthy children were included and it is showed that Rocc determined by the interrupter technique is a relatively stable measure in the short term. The limits of this writing are small groups of patients included in the study (healthy subjects are required), which should be considered in interpreting the results.

**The 3rd chapter** of personal research is focused on the evaluation of correlations between the interrupter technique and a standardized method for measuring respiratory

function, spirometry respectively. The study showed that in children with asthma, in asymptomatic stage, there is a significant correlation between the values of respiratory resistance, determined by the interrupter technique and values of FVC, FEV1, PEF, obtained by spirometry MEF50 [(r = - 0.81, p <0.001 ) (r = - 0.79 p <0.001), (r = - 0.76 p <0.001) and (r = - 0.76 p <0.001)]. Also, the bronchodilator response determined by the interrupter technique, it is significantly related to  $\Delta$ FEV1 and  $\Delta$ MEF50, determined by spirometry. Threshold value established by ROC curve, which may be asserted as a positive bronchial reversibility test, applying the interrupter technique, is 25% decrease of Rocc from basal values after administration of bronchodilator.

In the last chapter, **Chapter IV**, dealing with issues related to feasibility of the technique when spirometry is not possible, it is demonstrated its usefulness in other situations, not just those related to age limit. Thus, in children of 7-8 years, previously unfamiliar with spirometry, in the absence of animation software, the feasibility of spirometry is only 50.8%. Feasibility of spirometry was assessed by the subjects' capacity to carry out an exhale long enough to record FEV1. The interrupter technique gives an alternative for assessing bronchodilator response when FEV1 can not be obtained by spirometry. An original study presented in this part concerns the application of this technique in children with acute asthma, in which regardless of age, respiratory function testing is difficult because of bronchial obstruction present at the time of examination. It is shown that the interrupter technique has a definitely higher feasibility than spirometry or peakflowmetry when applied to children with asthma during an asthma exacerbation. Apart from assessing the feasibility, the objective was also to test and assess the correlation between the registered values of Rocc and a validated clinical score for assessing the severity of asthma. Basal values of respiratory resistance measured by the IT correlated well with clinical parameters to assess the severity of the crisis. Regarding the correlation with clinical parameters, there was a good correlation between basal Rocc and respiratory rate (r = 0.73, p <0.0001), between Rocc and heart rate (r = 0.5, p = 0, 0076) and between Rocc and clinical score used. (R = 0.78, p <0.0001).

The thesis is divided into subsections, with different studies, so discussions are found in each study presented, comparing the results with existing data in the literature, emphasizing the rarity of studies on specific themes related to the flow interrupter technique. As mentioned before regarding the the application of the technique in exacerbations of asthma, the study presented in this thesis is the first to address this issue.

The thesis contains a *general discussion* chapter summarizing the results of studies presented in the paper and emphasizes the need for continued efforts to standardize this technique.

*Original contributions* are found to demonstrate the usefulness of this technique in other situations where spirometry is not feasible, outside the boundaries of age. Thus it was shown that in children 7-8 years of age, only about 50% are able to correctly perform spirometry and obtaining

FEV1 to obtain the conditions under which they are untrained and do not use animation software. In these situations, when despite repeated efforts, spirometry can not be done, IT is proving a very good alternative for assessing lung function.

IT application in children with asthma during exacerbation was not found in the literature, although similar techniques (forced oscillation technique) were successfully used during an asthma exacerbation. Regardless of age, during an asthma exacerbation is very difficult to perform a forced expiratory maneuver, because the existing bronchial obstruction. Knowing the degree of impaired lung function during an exacerbation is very important. It was demonstrated that the feasibility of IT during asthma exacerbations is superior to peakflowmetry and spirometry.

In *conclusion*, the results of these studies make important contributions in an area of great interest, in the field of respiratory function testing in children by developing a technical alternative to spirometry, flow interrupter technique respectively. Aa good correlation with spirometry was shown, IT being feasible in all situations where conventional spirometry is not possible due to lack of cooperation. The findings have practical implications for allowing young children respiratory function testing, increasing accuracy of diagnosis of asthma and improving treatment monitoring.

## CURRICULUM VITAE

### *Personal details:*

**Date and place of birth:** 20 January 1978, Bistrița

**Home address:** Cluj-Napoca, Petuniei street, Nr. 3, Ap. 37

**e-mail:** [simonatatar@gmail.com](mailto:simonatatar@gmail.com)

**Mobile:** 0040-7299958052

**Nationality :** romanian

**Marital status:** unmarried

### *Education/qualifications*

1996 – 2002	University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” of Cluj-Napoca, Romania
1992 – 1996	High school „Liviu Rebreanu” Bistrița, mathematics and physics profile

### *Work experience*

from 10.2007 to present	teaching assistant University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” of Cluj-Napoca, Romania -3 <sup>rd</sup> Pediatric Chair
from 02.2008 to present	specialist doctor Paediatrics- Emergency Hospital for Children – 3 <sup>rd</sup> Pediatric Department
10.2009 – 10.2010	pediatric specialist doctor – Service of Pediatrics and Neonatology – Centre Hospitalier Wissembourg, France
01. 2003-09.2007	resident doctor Paediatrics Emergency Hospital for Children – 3 <sup>rd</sup> Pediatric Department

### *Scientific activity*

- *Published articles – in extenso*

1. Cherecheș-Panța P, Butnariu A, Gheban D, **Tătar S**, Nanulescu MV. *Paucitate de ducte biliare asociată cu malformație cardiacă congenitală - considerații pe marginea unui caz.(Paucity of biliary ducts associated with congenital heart defect-case report)* Revista Medico-Chirurgicală 2003;107:189-192.
2. Angela Butnariu, **Simona Tătar**. *Progrese în terapia insuficienței cardiace a copilului: Carvedilolul.(Progresses in treatment of heart failure in children:carvedilol)* Terapeutică Farmacologie și Toxicologie clinică 2005; vol IX(2):52-55.
3. Dumitrașcu D, Arion D, **Tătar S**. *The trend of atopic disease in Transylvania, Romania.* Journal of Allergy and Clinical Immunology;117(2):S138
4. Man SC, **Tătar SA**, Nanulescu MV. *Variabilitatea pe termen scurt a rezistenței respiratorii determinate prin întreruperea fluxului la copii astmatici și non-astmatici*



[abstract].(Short-term variability of the respiratory resistance measured by the interrupter technique in asthmatic and non-asthmatic children) *Pneumologia* 55 (1S);15, 2006.

5. Man SC, **Tătar SA**, Nanulescu MV. *Rezistența respiratorie măsurată prin întreruperea fluxului: media sau mediana celor 5 măsurători? (Respiratory resistance measured by the interrupter technique: mean or median of the 5 measurements)* Revista Medico-Chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași. 109 (4, supliment 2), 6 pagini, 2005.
6. **Tătar SA**, Man SC. *Determinarea rezistenței respiratorii prin metoda întreruperii fluxului: fezabilitate comparativ cu spirometria la vârsta de 7-8 ani.(The interrupter technique : feasibility versus spirometry in 7-8 years old children)* *Pediatru.ro*. 5/2007: 58-62;
7. Vălean C, **Tătar S**, Nanulescu M, Leucuța A, Ichim G. *Relația dintre astm și obezitate la copiii de vârstă școlară (The relation between asthma and obesity in school children).* *Pneumologia*, vol 58, Nr. 1/2009, pag. 55-58
8. Vălean C, **Tătar S**, Nanulescu M, Leucuța A, Ichim G. *Prevalence of obesity and overweight among school children in Cluj-Napoca.* *Acta Endocrinologica (Buc)*, vol. V, no. 2, p. 213 - 219, 2009
9. Fufezan Otilia, **Tătar Simona**, Asăvoaie Carmen, Cobzac G, Cherecheș M. *The role of ultrasonography in the assessment of congenital hydronephrosis.* *Medical Ultrasonography*, vol 11(3):19-27, 2009.
10. **Simona Tătar**, Sorin Man. *The interrupter technique: feasibility in children in acute asthma.* *Maedica* vol 5(1):7-12, 2010.
11. **Simona Tătar**, Sorin Man. *Evaluarea răspunsului bronhodilatator utilizând tehnica întreruperii fluxului la copiii cu astm bronșic. (Bronchodilator response by using the interrupter technique in children with asthma)* *Ro J Pediatr*, vol LIX (2):121-125, 2010.

*Papers published as abstracts :*

1. Mariana Mureșan, Paraschiva Cherecheș-Panța, Otilia Fufezan, **Simona Tătar**, Mircea V Nanulescu. *Litiază biliară la copil: considerații clinice și terapeutice (Biliary stones in children :clinical and therapeutichal aspects).* – Scientific annual manifestation of University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. 2-5 december 2003
2. Man SC, Hodor T, **Tătar S**, Nanulescu MV. *Efectul compresiunii obrazilor asupra rezistenței respiratorii măsurate prin întreruperea fluxului la copiii astmatic. – (The effect of cheek support on the respiratory resistance values measured by the interrupter technique) -* Scientific annual manifestation of University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. 4-8 december 2006
3. Filip M, Butnariu A, **Tătar SA**. *Statusul ventilator al copiilor cu fibroză chistică tratați cu alfa-dornază.-* Scientific annual manifestation of University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. 4-8 december 2006
4. P. Chereches-Panta, M. V. Nanulescu, **S. Tatar** (Cluj Napoca, Romania) *FeNO and asthma control test (ACT) in children between 4 and 11 years of age; European Respiratory Society Congress –Berlin 2008*
5. S. C. Man, C. Tiboc, C. Sabau, M. Jebril, **S. A. Tatar** (Cluj-Napoca, Romania) *Parental expectations and satisfaction concerning antibiotic treatment in children with acute respiratory tract symptoms ERS Congress –Viena 2009*

- ***National scientific events participation***
  - *National Conference of Pediatric Pulmonology – Cluj-Napoca 2005, 2007*
  - *National Conference of Clinica Allergology and Immunology - Cluj-Napoca 2006*
  - *National Congress of Pediatrics- Galați, 2007*
  - *National Conference of Respiratory Physiopathology – Brasov, 2010*
- ***International congress participation***
  - *EUROPEDIATRICS – Nice, France -2008*
  - *International Congress of Pediatric Pulmonology- Vienna, Austria -2010*
  -
- ***Member of scientific societies***
  - **European Association of Allergology and Clinical Immunology-** junior member from 2006
  - **Romanian Pulmonology Society** – from 2007

*Grants (member of the research team)*

**1. Title : Researches in diagnosis and control of diseases by using biomarkers. Financial founs : VIASAN, Duration : 3 years (2006-2008)**

**2. Title : Studies of obesity and its relation with asthma. The efficiency of an educational program for preventing obesity in school children. Financial founs: CNCSIS, duration: 2007-2010**

*Languages : english-well, french-very well*