

Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați
Școala Doctorală de Științe Biomedicale
Domeniul de doctorat: Medicină



Rezumat

TEZĂ DE DOCTORAT

Tulburările depresive la copiii cu tuberculoză

**Doctorand,
Cristea (Mihailov) Oana-Mariana**

Președinte Prof. univ. dr. Aurel Nechita
Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

**Conducător de
doctorat** Prof. univ. dr. Anamaria Ciubară
Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Referenți oficiali Prof. univ. dr. Nicu Gavriluță
Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” din Iași
Prof. univ. dr. Vasile Valeriu Lupu
Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași
Prof. univ. dr. Lucreția Anghel
Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Seria M: Medicină Nr. 4

Galați, 2024

Seriile tezelor de doctorat susținute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:

Domeniul fundamental **ȘTIINȚE INGINEREȘTI**

- Seria I 1: **Biotehnologii**
- Seria I 2: **Calculatoare și tehnologia informației**
- Seria I 3: **Inginerie electrică**
- Seria I 4: **Inginerie industrială**
- Seria I 5: **Ingineria materialelor**
- Seria I 6: **Inginerie mecanică**
- Seria I 7: **Ingineria produselor alimentare**
- Seria I 8: **Ingineria sistemelor**
- Seria I 9: **Inginerie și management în agricultură și dezvoltare rurală**

Domeniul fundamental **ȘTIINȚE SOCIALE**

- Seria E 1: **Economie**
- Seria E 2: **Management**
- Seria E 3: **Marketing**
- Seria SEF: **Știința sportului și educației fizice**
- Seria SJ: **Drept**

Domeniul fundamental **ȘTIINȚE UMANISTE ȘI ARTE**

- Seria U 1: **Filologie- Engleză**
- Seria U 2: **Filologie- Română**
- Seria U 3: **Istorie**
- Seria U 4: **Filologie - Franceză**

Domeniul fundamental **MATEMATICĂ ȘI ȘTIINȚE ALE NATURII**

- Seria C: **Chimie**

Domeniul fundamental **ȘTIINȚE BIOLOGICE ȘI BIOMEDICALE**

- Seria M: **Medicină**

Cuprins

Introducere

Capitolul I. Tuberculoza la pacientul pediatric

- 1.1. Scurt istoric
- 1.2. Tablou clinic
 - 1.2.1. Primoinfecția latentă
 - 1.2.2. Primoinfecția necomplicată
 - 1.2.3. Primoinfecția cu complicații benigne
 - 1.2.4. Primoinfecția cu complicații grave
 - 1.2.5. Meningita tuberculoasă
 - 1.2.6. Tuberculoza extrapulmonară
- 1.3. Etiologie și fiziopatologie
 - 1.3.1. Etiologie
 - 1.3.2. Patofiziologie
- 1.4. Diagnostic
- 1.5. Tratament
- 1.6. Date epidemiologice

Capitolul II. Tulburările depresive

- 2.1. Tulburările depresive
- 2.2. Tuberculoza și tulburările depresive
- 2.3. Mecanisme subiacente în depresie potențiale care cresc susceptibilitatea la TBC
 - 2.3.1. Răspunsuri inflamatorii crescute care mediază axa depresie-TBC
 - 2.3.2. Depresia suprimă imunitatea protectoare împotriva TBC
 - 2.3.3. Depresia influențează susceptibilitatea TBC prin modificări ale metabolismului lipidic

Partea a II-a. Rezultatele cercetării

Capitolul III. Tulburările depresive la pacientul pediatric cu TBC

- 3.1. Motivația și obiectivele cercetării
- 3.2. Managementul patologiilor de tip TBC la pacientul pediatric
- 3.3. Metodologia generală a cercetării
- 3.4. Scopul și obiectivele cercetării (principale și secundare)
- 3.5. Materiale și metode
 - 3.5.1. Caracteristici de includere și de excludere în studiu
 - 3.5.2. Metode statistice utilizate în analiza datelor

Capitolul IV. Particularități epidemiologice clinico-paraclinice și de tratament la pacienții înscriși în lotul de studiu

- 4.1. Introducere
- 4.2. Materiale și metode
- 4.3. Rezultate
 - 4.3.1. Distribuția lotului în funcție de datele socio-demografice: sex, vârstă, mediu de proveniență, greutate

- 4.3.2. Evaluarea numărului total de prezentări și a antecedentelor personale patologice
- 4.3.3. Evaluarea motivelor de prezentare în cadrul unității sanitare și metodele clinice și paraclinice utilizate
- 4.3.4. Evaluarea infecției TBC și complianța la tratament în cadrul lotului
- 4.3.5. Identificarea particularităților statistice de corelație între variabilele epidemiologice, de tratament și socio-demografice
 - 4.3.5.1. Tratamentul utilizat și variabilele epidemiologice și socio-demografice
 - 4.3.5.2. Tip de TBC și variabilele epidemiologice și socio-demografice
 - 4.3.5.3. Tip TBC regăsit în cadrul lotului și investigațiile utilizate
 - 4.3.5.4. Tipul de TBC și sindromului anemic și inflamator
- 4.4. Discuții
- 4.5. Concluzii

Capitolul V. Studiu asupra incidenței tulburărilor depresive la pacienții pediatrici cu TBC

- 5.1. Introducere
- 5.2. Materiale și metode
- 5.3. Rezultate
 - 5.3.1. Evaluarea incidenței de aplicabilitate a anamnezei, precum și determinarea spectrului de reevaluare
 - 5.3.2. Evaluarea incidenței tulburărilor depresive la momentul anamnezei T0, comparativ cu T1
 - 5.3.3. Evaluarea statistică a evoluției din punct de vedere al depresiei între cei doi timpi ai examinării
 - 5.3.4. Evaluarea scorului CDI
- 5.4. Discuții
- 5.5. Concluzii

Capitolul VI. Studiul factorilor de risc / potențial de influență a tulburărilor depresive la pacientul pediatric cu TBC

- 6.1. Introducere
- 6.2. Materiale și metode
- 6.3. Rezultate
- 6.4. Discuții
- 6.5. Concluzii

Capitolul VII. Concluzii și contribuții personale

- 7.1. Concluzii generale
- 7.2. Limitările cercetării
- 7.3. Perspective viitoare de cercetare
- 7.4. Contribuții personale - expunerea unui algoritm de management al pacientului pediatric

Bibliografie

Anexe

Tuberculoza (TBC) este o boală infecto-contagioasă cauzată de bacteriile din familia *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). În general, infecțiile cu MTB se localizează la nivel pulmonar, dar acestea pot afecta și alte părți ale organismului [1]. În plus, aceste bacterii pot produce infecții asimptomatice, cunoscute sub denumirea de tuberculoză latentă. Conform literaturii de specialitate, aproximativ 10% dintre infecțiile latente progresează la boală activă care, dacă este lăsată netratată, are o rată de mortalitate de aproximativ 50% [1]. Simptomele tipice prezente în infecțiile TBC active sunt reprezentate de următoarele: tuse cronică, asociată sau nu cu expectorație muco-sangvinolentă, febră, transpirații nocturne și scădere ponderală. Infecțiile MTB localizate la nivelul altor organe pot provoca o gamă variată de simptome [1, 2].

Tuberculoza prezintă transmitere aerogenă, de la o persoană infectată la alta. În cazul tuberculozei pulmonare active, transmiterea pe cale aerogenă are loc atunci când persoana infectată tușește, strănută, scuipă sau vorbește [3]. În schimb, persoanele care prezintă infecție cu MTB latentă nu răspândesc boala. Incidența infecției active este mai mare în cadrul persoanelor imuno-compromise, sero pozitive și fumătoare. Tuberculoza activă se diagnostichează în urma evaluărilor clinice și paraclinice sugestive pentru aceasta, precum: investigațiile imagistice fie prin intermediul radiografiilor sau a computer tomografiei, examinarea microscopică și pe cultură a fluidelor corporale (sputa) [3]. În schimb, tuberculoza latentă se diagnostichează pe baza intradermoreacției la tuberculină (IDR la 5UPPD) sau pe testele de sânge [4, 5].

Prevenirea tuberculozei implică screening-ul populației care prezintă un risc crescut de dezvoltare a tuberculozei, favorizând astfel depistarea precoce și, prin urmare, tratarea corespunzătoare a acesteia, precum și vaccinarea cu vaccinul bacil Calmette-Guérin (BCG) [4, 5].

În ciuda disponibilității de vaccinare și a chimioprofilaxiei de aproape 90 de ani, respectiv 60 de ani, tuberculoza rămâne principala cauză de deces la nivel mondial din cauza unui agent infecțios, depășind pentru prima dată virusul imunodeficienței umane/sindromul imunodeficienței dobândite (HIV/SIDA) [4, 5]. Organizația Mondială a Sănătății estimează că anual se înregistrează aproximativ 10,4 milioane de cazuri noi și 1,8 milioane de decese din cauza tuberculozei (TBC). O treime din aceste noi

cazuri, aproximativ 3 milioane, nu sunt înregistrate în cadrul sistemului de sănătate și, prin urmare, multe dintre acestea nu primesc tratament corespunzător.

Tratamentul TBC necesită multiple medicamente administrate pe parcursul mai multor luni. Aceste cure terapeutice lungi reprezintă o provocare atât pentru pacienți, cât și pentru sistemul de sănătate, în special în țările cu venituri mici și medii, unde povara bolii depășește adesea cu mult resursele locale. În plus, în unele zone, incidența tuberculozei rezistente la medicamente, care necesită regimuri de tratament mai lungi și cu medicamente mai scumpe și mai greu de tolerat, este în creștere.

Obiectivele de Dezvoltare Durabilă (ODD) urmăresc să pună capăt epidemiei de tuberculoză dar, din păcate, scăderea incidenței a fost dezamăgitoare. În ciuda progreselor realizate în tratamentul TBC, la momentul actual există lacune majore când vine vorba de eficiența acestuia. În plus, la momentul actual, ratele de infecție TBC multi rezistentă prezintă o creștere alarmantă la nivel global. Aceasta se definește prin rezistența la cele două medicamente majore asociate în tratamentul standard împotriva tuberculozei, izoniazida și rifampicina [4, 5].

Conform literaturii de specialitate, se estimează că în 2018 aproximativ un sfert din populația lumii prezintă infecție TBC latentă. De asemenea, aproximativ 1% din populație înregistrează infecții noi cu MTB anual [6].

În 2018, cele mai multe cazuri de TBC au fost înregistrate în următoarele regiuni; Asia de Sud-Est (44%), Africa (24%) și Pacificul de Vest (18%). Mai mult de 50% dintre cazuri fiind înregistrate în opt țări: India (27%), China (9%), Indonezia (8%), Filipine (6%), Pakistan (6%), Nigeria (4%) și Bangladesh (4%). Numărul de cazuri noi în fiecare an scade cu aproximativ 2% pe an [7, 6].

În plus, se estimează că 10 milioane de oameni au dezvoltat tuberculoză activă în 2020, ducând la 1,5 milioane de decese devenind astfel a doua cauză de deces cauzată de o boală infecțioasă, după COVID-19 [6].

Raportul Global Tuberculoza 2021 al OMS a arătat cum „incidența a scăzut din cauza întreruperilor serviciilor legate de pandemie” [8]. Potrivit estimărilor OMS, 10 milioane de oameni au dezvoltat tuberculoză în 2020, dar doar 5,8 milioane de cazuri au fost diagnosticate și raportate - o scădere cu 18% față de 2019, afectând în principal țările asiatice [9].

Articolul New England Journal of Medicine din ianuarie 2022 a raportat că, deși COVID-19 a avut efecte devastatoare asupra fiecărui aspect al sănătății globale, serviciile TBC au fost afectate în mod disproporționat, mortalitatea tuberculozei crescând la nivel mondial pentru prima dată în peste 10 ani. [9]

România a raportat cele mai ridicate rate de incidență în rândul copiilor sub 15 ani: la copii cu vârsta cuprinsă 0 și 4 ani rata de incidență a fost 14,1 de cazuri la 100.000, iar în rândul celor cu vârsta între 5 ani și 14 ani rata de incidență a fost de 26,7 cazuri la 100.000 de copii.

Perioada cuprinsă între 10 și 24 de ani reprezintă o perioadă cu rol critic în dezvoltarea biologică, dar și în tranzițiile ce au loc la nivel social [10]. Pe parcursul acestei perioade, indivizii dobândesc și dezvoltă resursele fizice, emoționale, cognitive, economice și sociale ce servesc drept fundație pentru bunăstarea lor pentru tot parcursul vieții. Tuberculoza și tratamentul acesteia pot avea un impact negativ asupra acestei perioade și prin urmare poate determina o deraiere de la creșterea și tranzițiile ce au loc în această etapă [11].

Tratamentul îndelungat, cel puțin 6 luni pentru tuberculoza susceptibilă la tratament sau 18-24 de luni pentru tuberculoza multi-drog rezistentă (MDR-TB), reacțiile adverse la medicamente, stigmatizarea și povara financiară a tuberculozei contribuie la neaderarea pacientului la tratament și totodată la rezultate nereușite ale tratamentului [12].

Perturbarea școlii, efectele fizice, psihologice și cognitive ale bolii și tratamentului, precum și sărăcia în gospodărie pot avea un impact asupra dezvoltării copilului, nivelului educațional și perspectivelor economice și de muncă pe parcursul vieții. În cel mai rău caz, un diagnostic de TBC poate duce o familie într-un ciclu de sărăcie, care poate fi perpetuat de-a lungul generațiilor [13].

Întregul studiu care stă la baza acestei lucrări, a fost realizat urmărind un model etapizat.

Prima etapă a presupus selecționarea pacienților cu vârste cuprinse între 7-18 ani cu diagnostic de tuberculoză. Toate informațiile subiecților au fost obținute din arhivele Spitalului de Pneumoftiziologie din Galați.

Eta următoare a presupus analiza lotului de pacienți, cu selecționarea finală a acestora, rezultând lotul de 190 de subiecți și urmărirea tuturor caracteristicilor socio-

demografice, de diagnostic (clinic și paraclinic), dar și terapeutice pentru definirea elementelor care pot avea o influență asupra evoluției acestora.

Etapa cu numărul 3 a presupus gruparea consecutivă a respondenților în subloturi de studiu, pe baza caracteristicilor particulare, în baza unei analize statistice de tip comparativ, caracteristicile clinice, paraclinice și terapeutice.

Utima etapă, reprezintă în fapt scopul final al acestei lucrări, și anume elaborarea unui algoritm de diagnostic, tratament, urmărire și prevenție pentru tulburările depresive la pacienții pediatrici, în funcție de vârsta acestora, de simptomatologie și de caracteristicile TB.

În această lucrare au fost efectuate 3 studii: studiul particularităților epidemiologice clinico-paraclinice și de tratament, studiu **asupra incidenței tulburărilor depresive la pacienții pediatrici cu TBC și studiul factorilor de risc / potențial de influență a tulburărilor depresive la pacientul pediatric cu TBC.**

Studiul particularităților epidemiologice clinico-paraclinice și de tratament la pacienții înscriși în lotul de studiu evaluează particularitățile epidemiologice prezente în cadrul lotului, atât din punct de vedere clinic cât și paraclinic. Prin urmare, se va evalua din punct de vedere statistic rata de utilizare a metodelor de investigație clinice și paraclinice, rezultatele oferite de acestea, antecedentele personale patologice, motivele prezentării, statutul vaccinal, stadiul bolii la momentul luării în evidență. De asemenea, s-a evaluat distribuția lotului de cercetare în funcție de particularitățile socio-demografice ale acestuia, precum:

- ❖ Distribuția pe sexe a lotului de cercetare
- ❖ Distribuția în funcție de mediul de proveniență
- ❖ Distribuția în funcție de grupe de vârstă
- ❖ Distribuția lotului în funcție de greutate.

Pentru o înțelegere mai facilă a concluziilor oferite de acest capitol, le voi trece în revistă pe cele mai importante, după cum urmează:

- ❖ Din punct de vedere al mediului de proveniență se va observa faptul că majoritatea (70.53%, n= 134) subiecților incluși în acest lot de studiu au provenit din mediul rural, în timp ce doar 29.47% (n=56) provin din mediul urban.

- ✧ Conform distribuției pe sexe a lotului de studiu, se va concluziona faptul că, majoritatea subiecților incluși în acest lot de studiu au fost de sex masculin (54,21 %, n=103), în timp ce restul de 45.79% (n=87) au fost de sex feminin, fapt care sugerează o distribuție cvasiegală vis a vis de raportarea la sexul acestora.
- ✧ Majoritatea subiecților (49.47%, n=94) incluși în acest lot de studiu au avut vârsta cuprinsă între 15 și 18 ani, 29.47% (n=56) au avut vârsta cuprinsă între 11 și 14 ani, iar 21.05% (n=40) au avut vârsta cuprinsă între 7 și 10 ani.
- ✧ O altă caracteristică socio-demografică de interes pentru cercetare a fost greutatea subiecților. Cu privire la acest parametru s-au concluzionat următoarele: greutatea medie a fost de 47.57 la care se asociază o deviație standard de 17.174; distribuția lotului în funcție de greutate este aproape gaussiană, cu un indice de asimetrie skewness de 0.608, ceea ce semnifică o asimetrie ușoară pozitivă, și un indice de boltire Kurtosis de 0.744, în cadrul histogramei curba este subtil leptocurtică.
- ✧ Efectuarea corelației Pearson la două capete a demonstrat și din punct de vedere statistic existența unei dependențe între variabila definită ca vârsta subiecților, respectiv greutatea acestora (cu o corelație de .72, indicând o mărime mare a efectului ($p < .001$, 95.00% CI = [.65, .79])).
- ✧ Majoritatea subiecților au de parcurs mai puțin de 50 de km pentru a avea acces la serviciile medicale.
- ✧ Majoritatea subiecților nu au prezentat APP, mai exact 73.2% (n=139).
- ✧ De asemenea, s-a urmărit identificarea cazurilor care s-au prezentat la unitatea sanitară în urma unui context epidemiologic, totalizând 95.79% (n=182).
- ✧ Unul dintre obiectivele acestei lucrări de cercetare a fost identificarea principalelor acuze care au dus la prezentarea subiecților în cadrul unităților sanitare. Prin urmare, se poate observa că principalul motiv de prezentare a fost un contact TBC (95.79%, n=182).
- ✧ Din punct de vedere al informațiilor paraclinice asociate lotului în cauză se observă faptul că 18.42% (n=35) dintre subiecți au prezentat sindrom inflamator, majoritatea subiecților nu au prezentat sindrom anemic (91.05%, n=173). Examenele de spută BK realizate în vederea identificării BK au fost realizate în 41.05% (n=78) din cazuri; majoritatea subiecților nu au fost supuși titrării ADA

(97.89%, n=186). Evaluarea din punct de vedere biochimic a lichidului de puncție pleurală a evidențiat prezența limfocitelor în proporție de 65% și 55% în 1.58% (n=3) din cazuri. De asemenea, lichidul de puncție a fost examinat din punct de vedere al prezenței BK, astfel, 1.58%(n=3) dintre subiecți au prezentat un rezultat Negativ BAAR. În cadrul lotului, intradermoreacția a fost utilizată în 85.8 % (n=163) din cazuri, situație în care se evidențiază următoarele: valoarea medie a IDR este de 11.14 cu o deviație standard de 5.553, curba de distribuție prezintă o deplasare spre dreapta, comparativ cu distribuția normală, gaussiană; distribuția în cadrul lotului este de tip platicuritic, iar cazurile sunt mai rare la baza curbei histogramei.

- ✧ Valoarea medie a prezentărilor este de 4.77 cu o deviație standard de 2.651; distribuția în cadrul lotului este de tip leptocurtic, iar cazurile sunt mai rare la baza curbei histogramei.
- ✧ Din punct de vedere imagistic, au fost utilizate examene radiologice de tip: radiografie toracică și CT toracic. Marea majoritatea (93.68%, n=178) a subiecților incluși în acest lot de studiu au efectuat cel puțin o radiografie toracică, în timp rata de utilizare a tomografiei computerizate a fost aproximativ invers proporțională cu rata de utilizare a radiografiei toracice. Mai exact, 94.21% (n=179) nu au efectuat CT.
- ✧ Un număr mic dintre subiecți au fost supuși puncției pleurale (2.63%, n=5). A fost efectuată o analiză a corelației Pearson între CT Toracic nr investigații și Nr. prezentări. Standardul lui Cohen a fost folosit pentru a evalua puterea relației, unde coeficienții între .10 și .29 reprezintă o dimensiune mică a efectului, coeficienții între .30 și .49 reprezintă o mărime moderată a efectului, iar coeficienții peste .50 indică o dimensiune mare a efectului. Rezultatul corelației a fost examinat pe baza unei valori alfa de .05. S-a observat o corelație pozitivă semnificativă între CT Toracic nr investigații și Nr prezentări, cu o corelație de .187, indicând o dimensiune redusă a efectului ($p = .010$, 95.00% CI = [.04, .31]). Acest lucru sugerează că pe măsură ce CT Toracic nr investigații crește, Nr prezentări tind să crească.
- ✧ Cea mai frecventă variație patologică a infecției TBC este TBC Primar ocultă, majoritatea subiecților prezentând acest tip de infecție (81.58%, n=155), urmat de

Tuberculoza secundară, într-un procent de 11.05% (n=21); Tuberculoza primară asociată cu adenopatie s-a regăsit în 5.26% (n=10) din cazuri, în timp ce doar 2.11 (n=4) au prezentat Pleurezie TBC.

- ❖ Majoritatea subiecților au fost incluși în acest lot de studiu la debutul bolii (98.95%, n=199).
- ❖ Din punct de vedere al tratamentului farmacologic, predominant s-a optat pentru tratamentul cu hidrazidă (81.58%, n=155). Următorul tratament cel mai utilizat a fost reprezentat DOT cat 1, utilizată în proporție de 16.84%(n=32) în cadrul lotului. 1.58% (n=3) au prezentat tratament în faza de continuare a DOT. Din cei 190 de subiecți, majoritatea au prezentat o complianță bună la tratament, 88.42% (n=168) dintre acești nu au abandonat tratamentul.
- ❖ Se observă faptul că mai mult de jumătate dintre subiecți (83%, n=157) au prezentat reevaluare completă (toate cele 3 întâlniri), în timp ce 11% (n=22) au prezentat reevaluarea incompletă (T0 și T1), 6% (n=6) au prezentat doar evaluarea T0, fără reevaluare.

Toate datele amintite anterior sunt informații generale cu privire la distribuția pacienților din lotul de cercetare. Un element de studiu extrem de important care a creionat particularitatea de cercetare a capitolului de față a fost reprezentat de identificarea particularităților statistice de corelație între variabilele epidemiologice, de tratament și socio-demografice.

De primă intenție, s-au analizat particularitățile tratamentului utilizat și a variabilelor epidemiologice, dar și socio-demografice, predominant prin efectuarea testelor de independență chi-pătrat.

A fost evaluată ipoteza unei interdependențe între vârsta subiecților și tratamentul optat, dar rezultatul a sugerat independența acestora.

Testul Chi-pătrat a fost utilizat pentru a demonstra dacă între variabilele Tipul de TBC și Mediul de proveniență există o relație de dependență, dar rezultatele testului Chi-pătrat nu au fost semnificative pe baza unei valori alfa de .05, $\chi^2(21) = 1.620$, $p = .660$, sugerând că variabila definită ca Tipul de TBC și Mediu nu prezintă corelații semnificative din punct de vedere statistic.

Același tip de test Chi-pătrat a fost utilizat, de asemenea, pentru a evalua gradul de dependență dintre tipul de TBC și sexul subiecților, dar rezultatele nu au fost

semnificative din punct de vedere statistic ($p = .173$). În schimb, este important de menționat faptul că s-au determinat semnificații statistice ($p < 0.001$) între tipul de TBC decelat la subiecți, respectiv APP ale acestora.

Ulterior s-a cercetat relația de cauzalitate existentă între tipul de tratament pentru care s-a optat și tipul de boală TBC identificat, rezultatele testului chi pătrat au fost semnificative pe baza unei valori alfa de 0,05, $\chi^2(63) = 202.700$, $p < 0,001$, sugerând că variabila Tratament și Tipul de TBC sunt legate între ele.

Ulterior s-a observat că abandonul tratamentului a survenit doar în cazul administrării tratamentului cu hidrazidă, rezultatele testului Chi-pătrat nu au fost semnificative pe baza unei valori alfa de .05, $\chi^2(3) = 5.618$, $p = .060$; sugerând că cele două variabile ar putea fi independente una față de cealaltă.

Întru coroborarea tuturor informațiilor prezentate anterior, s-a inițiat cercetarea centrată pe tipul de TBC regăsit în cadrul lotului și investigațiile utilizate. Datele obținute au fost centralizate după cum urmează:

- ✧ S-au decelat dependențe semnificative din punct de vedere statistic între tipul TBC și existența sindromului inflamator ($p = .000$), dar și a sindromului anemic ($p = .000$)
- ✧ Rezultatele testului Chi-pătrat au fost semnificative pe baza unei valori alfa de .05, $\chi^2(42) = 45.193$, $p = .000$, sugerând că Tipul de TBC și Spută BK sunt legate între ele.
- ✧ Rezultatele testului Chi-pătrat au fost semnificative pe baza unei valori alfa de .05, $\chi^2(21) = 39.046$, $p < .001$, sugerând că Tipul de TBC și Modificări linii hemoleucogramă sunt legate între ele.
- ✧ Rezultatele testului Chi-pătrat au fost semnificative pe baza unei valori alfa de 0,05, $\chi^2(20) = 47.059$, $p < 0,001$, sugerând că Tipul de TBC și ADA sunt legate între ele.
- ✧ Rezultatele testului Chi-pătrat au fost semnificative pe baza unei valori alfa de .05, $\chi^2(21) = 12.699$, $p = .005$, sugerând că Tipul de TBC și IDR sunt legate între ele din punct de vedere statistic.
- ✧ Rezultatele testului Chi-pătrat au fost semnificative pe baza unei valori alfa de .05, $\chi^2(42) = 33.424$, $p = .000$, sugerând că Tipul de TBC și SLT floră banală sunt legate între ele.

- ✧ Nu s-au decelat existența unor diferențe semnificative din punct de vedere statistic care să sugereze dependența între tipul de TBC al subiecților respectiv recoltarea/ rezultatele exsudatelor nazal și faringian. Valoarea $p < .001$ definește existența unor diferențe semnificative din punct de vedere statistic între tipul de afectare TBC și efectuarea puncției pleurale.
- ✧ În schimb, din punct de vedere al efectuării investigațiilor radiologice, s-a confirmat potrivit testului chi pătrat existența relațiilor de diferențiere statistică semnificativă între efectuarea CT toracic și tipul de patologie TBC (pe baza unei valori alfa de 0,05, $\chi^2(21) = 58.854$, $p < 0,001$), dar nu și cu efectuarea de radiografii toracice ($p = 0.352$).

Al doilea studiu efectuat este **asupra incidenței tulburărilor depresive la pacienții pediatrici cu TBC.**

Tulburarea depresivă majoră reprezintă o cauză principală a dizabilității cronice (și a mortalității la nivel mondial [205, 206]. Multe dintre consecințele asupra sănătății asociate cu depresia se datorează faptului că această tulburare predispune și exacerbează alte afecțiuni medicale cronice, inclusiv boli legate de simptomele vegetative ale depresiei, cum ar fi obezitatea și diabetul [207, 208]. Important este că simptomele vegetative de care aceste afecțiuni sunt cel mai strâns legate, și anume apetitul și modificarea greutateii, nu sunt împărtășite de toți pacienții cu depresie. Pacienții cu tulburare depresivă majoră prezintă o eterogenitate marcată a apetitului, aproximativ 48% dintre pacienții adulți depresivi prezentând scăderi ale apetitului legate de depresie, în timp ce aproximativ 35% prezintă creșteri ale apetitului legate de depresie [209].

Literatura clinică sugerează, de asemenea, că iritabilitatea ar putea fi o variabilă semnificativă de subtipizare în tulburările depresive majore, iar probabilitatea acestora este mai mare în cazul femeilor, tinerilor. De asemenea, acestea se asociază cu depresii mai severe, stare funcțională și calitate mai scăzută a vieții și să aibă antecedente de cel puțin o tentativă de sinucidere. Aceste diferențe ar putea fi de o importanță considerabilă, deoarece iritabilitatea cu atacuri de furie ar putea fi prezentă la mai mult de o treime dintre pacienții cu tulburare depresivă majoră [210, 211, 212].

Unul dintre cele mai frecvente simptome reziduale ale unei depresii parțial rezolvate este oboseala. Definite în linii mari, simptomele de oboseală pot afecta funcția fizică, cognitivă și emoțională, pot afecta performanța școlară și la locul de muncă, pot perturba relațiile sociale și familiale și pot crește utilizarea asistenței medicale. În plus, unele dintre medicamentele folosite pentru a trata tulburările depresive majore pot induce fatigabilitatea ca și efect secundar.

Mai multe studii au demonstrat caracteristicile subiacente de personalitate care sunt asociate cu pacienți cu tulburare afectivă în general și pacienți cu tulburare depresivă majoră în mod specific. Aceste studii au descris caracteristicile de personalitate asociate cu tulburarea depresivă majoră, inclusiv niveluri ridicate de nevroticism, extroversie scăzută (adică introversie crescută), evitarea crescută a răului, fatigabilitate crescută, trăsături histrionice, ostilitate, tendință către îngrijorare, încordare, timiditate, teamă, o rigiditate sau perspectivă legată de obiceiuri, intoleranță mai mare la ambiguitate, o tendință de a fi mișcat de sentimente, fiind predispus la vinovăție, perfecționist, sociabilitate scăzută, lipsit de încredere de sine, având o perspectivă pesimistă, stabilitate emoțională scăzută și obiectivitate scăzută [213, 214, 215]

Informațiile pe baza cărora s-au structurat tabelele centralizatoare, cuprind caracteristicile a 190 de pacienți cu vârste de 7–18 ani și diagnostic cert de TBC, investigați, tratați și urmăriți la Spitalul de Pneumoftiziologie din Galați și Dispensarele TBC Galați, Tecuci și Tg Bujor.

Totalitatea informațiilor obținute în urma centralizării fișelor de observație ale subiecților, au servit ca variabile în cadrul tabelului centralizator final. Astfel, au fost realizate liste de eșantionare prin excluderea cazurilor care nu respectau criteriile de includere și, ulterior, subdivizarea lotului principal în funcție de categoriile de vârstă, diagnostic principal, prezența afecțiunilor cardiace și a antecedentelor personale patologice, precum și date clinic referitoare la statusul funcțiilor vitale și atitudinea terapeutică. Datele astfel obținute au fost introduse într-un tabel centralizator, mai exact tabel Excel, din pachetul Microsoft Office 365, versiunea 2019. În cadrul acestui tabel, datele au fost filtrate în funcție de diferite criterii. Ulterior, analiza statistică realizată asupra acestor date a fost efectuată prin intermediul software-ului

SPSS varianta 24, cu ajutorul căruia au fost studiate relațiile de cauzalitate și corelațiile existente, între variabilele ce vor fi descrise ulterior în cadrul acestei lucrări.

Studiul statistic efectuat în cadrul acestei lucrări de doctorat a abordat aspecte atât din statistica descriptivă cât și din statistica analitică. Statistica descriptivă a fost utilizată pentru clasificarea și sintetizarea datelor obținute. Prin intermediul acesteia se concentrează informațiile existente, iar indicatorii statistici specifici acesteia exprimă caracteristicile și tendințele parametrilor studiați.

Au fost calculați și analizați indicatorii statistici descriptivi pentru toate variabilele unde această abordare de calcul s-a considerat utilă. Indicatorii utilizați în vederea elaborării acestui tip de analiză statistică sunt următorii: amplitudinea, dispersia, deviația standard, abaterea medie pătratică și dispersia, indicele Kurtosis, media, mediana, valoarea minimă și maximă.

Reprezentarea grafică realizată în cadrul acestei lucrări a fost realizată cu ajutorul graficelor de tip pie, histograme, scatter-plot, QQ plots..

Pentru a evalua relația statistică dintre diferitele variabile înregistrate în cadrul lotului au fost utilizate teste de dependență Chi-pătrat, corelații Pearson și teste ANOVA.

Acest subcapitol evaluează incidența tulburărilor depresive la pacienții pediatrici cu TBC. Concluziile reieșite în cadrul acestui capitol tratează distinct și etapizat pașii parcurși de către medicul curant în vederea stabilirii suspiciunii de tulburare depresivă la acest lot de subiecți. Inițial, cel mai important element de analiză statistică a fost definit de către evaluarea incidenței de aplicabilitate a anamnezei, precum și de determinarea spectrului de reevaluare al pacienților. Astfel, s-a observat faptul că un procentaj covârșitor de pacienți (99,5%) au beneficiat de anamneză detaliată la momentul prezentării în cadrul spitalului de Pneumoftiziologie Galați, dar și a dispensarelor arondate.

În analiza statistică a acestui capitol, s-a pornit de la premisa potrivit căreia depresia pediatrică ar trebui evaluată în contextul factorilor precipitanți, al factorilor de stres și al funcționării academice, sociale și familiale. Acești factori vor ghida intervenția adecvată, inclusiv un plan de tratament care vizează circumstanțele care mențin depresia și pun adolescentul la risc pentru episoade viitoare. Se va observa faptul că marea majoritate a subiecților ($n = 157$) a beneficiat de reevaluare

completă, aceasta semnificând efectuarea anamnezei detaliate inițiale, urmată de două reevaluări (la T1, respectiv în momentul efectuării CDI-ului).

Se va observa astfel faptul că 90% dintre subiecți sunt încadrați ca și pacient cu potențial de dezolare a unor tulburări depresive (de diferite grade și severități) din momentul diagnosticului (la momentul T0), până la finalizarea terapiei. La momentul T1 însă, de această dată, se poate observa faptul că nu mai există o predominanță de 100% a răspunsurilor afirmative la cele 10 întrebări. Rata de suspiciune a apariției tulburărilor depresive a pacienților la T1 este micșorată cu aproximativ 15,8% comparativ cu valoarea obținută la T0.

În vederea evaluării incidenței tulburărilor depresive în cadrul lotului, s-au evaluat parametri considerați semnificativi în dezvoltarea patologiei psihiatrice, atât individual cât și relațiile din acestea. Astfel, s-a creionat incidența tulburărilor depresive în mod comparativ, la momentul T0, respectiv T1.

Decelarea T0	Decelarea T1 (în evoluție)	Concluzii evolutive
majoritatea subiecților au prezentat alterarea stării generale sau dispoziție negativă (78.95%, n=150)	92.78% (n=167) dintre subiecți au prezentat alterarea stării generale sau dispoziție negativă	se poate observa o creștere a prevalenței a acestei manifestări între cei doi timpi ai evaluării
majoritatea subiecților au raportat probleme în viața personală și/sau de familie (91.58%, n=174)	35% (n=63) dintre subiecți au raportat aceste probleme	se observă o scădere a prevalenței în cazul problemelor din viața personală și/sau de familie
48.95% (n=93) dintre subiecți susțin că resimt ineficiență	52.78% (n=95) dintre subiecți prezintă această manifestare	Se observă o distribuție cvasiegală, cu discreta scădere a parametrului la T1
73.16% (n=139) prezintă stimă de sine scăzută	68.89% (n=124) au prezentat stimă de sine scăzută la momentul T1	Diminuarea cu aproximativ 6 % a simptomatologiei
majoritatea subiecților au prezentat iritabilitate la momentul T0 al examinării (84.21%, n=160)	45% (n=81) au prezentat iritabilitate	O scădere extrem de importantă a ratei de incidență a iritabilității (diminuarea cu aproximativ 50%)
la momentul T0 al evaluării, majoritatea subiecților au prezentat fatigabilitate (57.89%, n=110)	59.44% (n=107) au prezentat această manifestare	se observă o scădere a prevalenței fatigabilității în cadrul lotului
majoritatea subiecților au prezentat insomnia la momentul T0 (57.37%, n=109)	42.22% (n=76) au prezentat insomnia la reevaluare	scăderea prevalenței insomniilor cu aproximativ 20 de procente
au prezentat scăderea apetitului (70.53%, n=134)	57.22% (n=103) dintre subiecți au prezentat o scădere a apetitului	Diminuarea simptomatologiei cu aproximativ 20%
majoritatea subiecților (70%, n=133) nu au prezentat vicii sau consum de substanțe la momentul T0	0.56% (n=1) dintre subiecții au prezentat vicii sau consum de substanțe	Se observă o scădere semnificativă a prevalenței

Decelarea T0	Decelarea T1 (în evoluție)	Concluzii evolutive
la momentul T0, majoritatea subiecților au prezentat introverție (70.53%, n=134)	76.67% (n=138) au prezentat introverție sau semne care indică această trăsătură	se observă o ușoară creștere a prevalenței (de aproximativ 6%)
la 90.00% (n=171) dintre subiecți s-a identificat suspiciunea de apariție a tulburărilor depresive	suspiciunea de apariție a tulburărilor depresive s-a identificat la 74.21% (n=141) dintre subiecți ; la 5.26% (n=10) dintre subiecți nu a fost efectuată reevaluarea T1	Diminuarea suspiciunii de existență a tulburărilor depresive cu aproximativ 15%

În continuare, analiza statistică va fi centrată pe expunerea concluziilor semnificative din punct de vedere statistic, a evoluției subiecților din punct de vedere al incidenței depresiei, în mod comparativ, între cei doi timpi ai examinării (T0, respectiv T1). Pentru o expunere cât mai concisă a datelor, voi crea un tabel asemănător celui anterior, cu identificarea indicilor sig, precum și a concluziilor dependente de fiecare parametru analizat în cadrul acestor chestionare.

Denumirea item-ului analizat	Valoarea indicelui sig. (test chi pătrat)	Concluzia statistică
Stare generală afectată	p = .256	Nu există corelație semnificativă din punct de vedere statistic, nu există diferențe semnificative statistic între cele două grupuri
Probleme în viața personală	p = .203	Nu există corelație semnificativă din punct de vedere statistic, nu există diferențe semnificative statistic între cele două grupuri
Ineficiență	p = .475	Nu există corelație semnificativă din punct de vedere statistic, nu există diferențe semnificative statistic între cele două grupuri
Stimă de sine scăzută	p = .085	Nu există corelație semnificativă din punct de vedere statistic, nu există diferențe semnificative statistic între cele două grupuri
Iritabilitate	p = .229	Nu există corelație semnificativă din punct de vedere statistic, nu există diferențe semnificative statistic între cele două grupuri
Fatigabilitate	p = .846	Nu există corelație semnificativă din punct de vedere statistic, nu există diferențe semnificative statistic între cele două grupuri
Insomnii	p = .845	Nu există corelație semnificativă din punct de vedere statistic, nu există diferențe semnificative statistic între cele două grupuri
Scăderea apetitului	p = 0.034	Există diferențe semnificative statistic între cele două grupuri
Vicii/ consumul de substanțe	p = .500	Nu există corelație semnificativă din punct de vedere statistic, nu există diferențe semnificative statistic între cele două grupuri
Introverție	p = .655	Nu există corelație semnificativă din punct de vedere statistic, nu există diferențe semnificative statistic între cele două grupuri

Ca o concluzie finală a acestei analize statistice, s-a efectuat o analiză a corelației Pearson între numărul total de itemi prezenți în urma efectuării chestionarului T0, respectiv a T1. Standardul lui Cohen a fost folosit pentru a evalua puterea relației, unde coeficienții între .10 și .29 reprezintă o dimensiune mică a efectului, coeficienții între .30 și .49 reprezintă o mărime moderată a efectului, iar coeficienții peste .50 indică o dimensiune mare a efectului [186]. Rezultatul corelației a fost examinat pe baza unei valori alfa de .05. S-a observat o corelație pozitivă semnificativă între T0 *Număr itemi prezenți* și T1 *Număr timpi prezenți*, cu o corelație

de .249, indicând o mărime moderată a efectului ($p = .001$, 95.00% CI = [.37, .59]). Acest lucru sugerează că, pe măsură ce T0 *Număr itemi prezenți* crește, T1 *Număr timpuri prezenți* tinde să crească.

Număr itemi care au primit răspuns afirmativ (teste ANOVA)	Date analizate	T0	T1
Mediul de proveniență	Valoarea indicelui p	p=.391	p=.006
	Concluzie	Nu au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată	Au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată
APP	Valoarea indicelui p	p=.526	p=.000
	Concluzie	Nu au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată	Au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată
Sex	Valoarea indicelui p	p=.568	p=.738
	Concluzie	Nu au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată	Nu au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată
Grupe vârstă	Valoarea indicelui p	p=.061	p=.658
	Concluzie	Nu au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată	Nu au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată
Distanța față de serviciile medicale	Valoarea indicelui p	p = .406	p=.061
	Concluzie	Nu au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată	Nu au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată
Abandonul terapiei	Valoarea indicelui p	p=.002	p=.856
	Concluzie	Au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată	Nu au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată
Tipul de patologie TBC	Valoarea indicelui p	p=.003	p=.748
	Concluzie	Au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată	Nu au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată

Număr itemi care au primit răspuns afirmativ (teste ANOVA)	Date analizate	T0	T1
Tratament	Valoarea indicelui p	p=.024	p=.588
	Concluzie	Au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată	Nu au existat diferențe semnificative în funcție de nivelurile regăsite în variabila analizată

Din punct de vedere al evaluării deciziei de efectuarea a chestionarului CDI, prin raportare la concluziile obținute în urma calcului numărului de itemi afirmativi la T0, respectiv T1 se identifică următoarele concluzii:

- ✧ CDI a fost aplicat la 83,15% din totalul lotului de studiu, n = 158 de subiecți. Dintre aceștia marea majoritate a pacienților (n = 140) au prezentat suspiciune de dezvoltare ulterioară a tulburări depresive.
- ✧ Valoarea indicelui sig obținut în urma efectuării testului chi pătrat prin raportare la concluziile obținute la T0 (sig = .155) demonstrează faptul că nu există diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cei asupra cărora a planat suspiciunea dezvoltare a tulburărilor depresive la T0, respectiv cea de efectuare a CDI-ului.
- ✧ Concomitent, efectuarea testului chi pătrat relevă un indice sig mai mic decât valoarea de referință (sig = .000*), motiv pentru care se poate concluziona faptul că decizia medicului curant de efectuare a CDI-ului a fost dependentă (din punct de vedere statistic) de concluzia reevaluării T1.
- ✧ Decizia de efectuare CDI se corelează cu 8 dintre itemii T0, deci putem spune că dacă avem peste valoarea admisă la cei 7 itemi va exista un risc crescut de apariție a tulburărilor depresive, deci necesar de efectuare CDI.
- ✧ Decizia de efectuare CDI se corelează cu 4 dintre itemii T1, deci din punctul meu de vedere nu putem prezice efectuarea CDI DOAR după rezultatul T1, trebuie efectuată testarea etapizată (T0 apoi T1).

În studiul factorilor de risc / potențial de influență a tulburărilor depresive la pacientul pediatric cu TBC am folosit CDI-ul, un instrument valoros într-o multitudine de medii, printre care cel mai des întâlnit sunt școlile, clinicile, ambulatoriile, spitalele de psihiatrie, servicii de protecție a copilului, cabinete de practică privată. Studiile de specialitate confirmă faptul că acest chestionar poate fi folosit pentru numeroase scopuri, dintre care amintim următoarele: cercetarea clinică, dar și utilizarea acestuia ca screening, parte dintr-o evaluare comprehensivă.

Este important de amintit faptul că efectuarea acestui test, se supune cerințelor etice fundamentale privind acordarea consimțământului informat și feedback-ul ulterior testării. În situația cercetării clinice de față, am efectuat acest tip de testare, în prezența tutorilor legali, fiind vorba de o populație pediatrică. Testare a fost aplicată de către evaluator, după ce în prealabil s-a explicat motivul testării, respectiv s-a oferit informații generale despre implicațiile acestui test. Ulterior, s-au prezentat pacienților, respectiv tutorilor legali, rezultatele obținute, s-au oferit răspunsuri la întrebările sosite din partea acestora, precum s-au oferit indicații de management ulterior.

Children's Depression Inventory (CDI) [182] este citat în mod constant în literatură ca fiind unul dintre cele mai apreciate instrumente pentru a identifica simptomele depresive la copii și adolescenți [240, 241, 242].

Literatura de specialitate confirmă faptul că peste trei sferturi din studiile care utilizează măsuri de auto-raportare au utilizat CDI. Cu toate acestea, deși CDI este un bun indicator al suferinței auto-raportate la copii și a fost raportat ca o măsură bună de screening pentru depresie [243, 242], unele studii au demonstrat că nu are sensibilitatea și specificitatea adecvate ca și măsură de screening a depresiei [244, 245, 246, 247].

Studiile de specialitate, coroborate cu rezultatele obținute în urma efectuării testărilor / cercetărilor clinice din domeniu, confirmă faptul că o problemă cheie în evaluarea validității predictive a unui instrument (pentru o anumită tulburare) este definit de stabilirea punctului limită. Pentru CDI, Kovacs [182] sugerează utilizarea unui punct de limită de 12 sau 13 pentru probe omogene (de exemplu, clinice). Un punct limită care se regăsește sub această valoare, este susținut de mai multe studii citate de Kovacs [248, 249, 250].

Cu toate acestea, este important de amintit faptul că, într-un studiu format dintr-un lot total de 621 de adolescenți chinezi, Chan [240] a descoperit că un punct de limită de 20 era o opțiune mai bună pentru a identifica simptomele depresive în eșantionul său. O altă opțiune este prezentată de Donnelly [251] și Helsel și Matson [252] care au selectat subiecții depresivi pe baza unei abateri standard mai mare decât CDI-ul mediu.

În cadrul acestui studiu, cercetarea clinică de față, axată pe depistarea indicatorilor care posedă semnificație statistică, își dorește să expună factorii de risc, ori a celor cu potențial de influență asupra apariției ulterioare a tulburărilor depresive la pacientul pediatric diagnosticat cu tuberculoză pulmonară.

Voi expune corelațiile semnificative din punct de vedere statistic, prin raportare concomitentă la o serie de caracteristici individuale ale subiecților înscriși în lotul de studiu după cum urmează:

- ✧ particularități socio-demografice;
- ✧ variabile scalare de tipul greutatea subiectului la luarea în evidență, înălțimea acestora, precum și a indicilor de masă corporală;
- ✧ particularități ale depistării infecției cu tuberculoză dintre care amintim existența unui contact TBC în antecedente, sau chiar antecedente herederocolaterale de boli pulmonare;
- ✧ raportare la concluziile obținute în urma aplicării chestionarelor despre care am amintit anterior, atât la momentul preluării pacientului (T0), cât și la reevaluarea ulterioară la trei luni (T1).

Acest ultim studiu de analiză statistică are ca scop emiterea unor ipoteze / concluzii cu privire la factorii de risc sau care posedă potențial de influență asupra incidenței tulburărilor depresive la pacienții pediatrici diagnosticați cu TBC.

Children's Depression Inventory (CDI) [182] este citat în mod constant în literatură ca fiind unul dintre cele mai apreciate instrumente pentru a identifica simptomele depresive la copii și adolescenți [240, 241, 242]. Voi reaminti încă de la început faptul că studiile de specialitate confirmă faptul că acest chestionar poate fi folosit pentru numeroase scopuri, de tipul cercetărilor clinice, dar se remarcă și utilizarea acestuia ca screening, parte dintr-o evaluare comprehensivă:

- ✧ Din punct de vedere al indicatorului numit „scală dispoziție negativă”, se va observa faptul că la nivelul lotului se obține o VM de 4,18 puncte, cu o deviație standard asociată de 2,50.
- ✧ Problemele interpersonale sunt caracterizate de un scor mediu de 2.16 puncte cu SD egală cu 1.72 puncte.
- ✧ O valoare aproximativ egală este decelată în cazul variabilei care analizează gradul de ineficiență al subiecților (VM 3.01 puncte, cu o SD de 1.97 puncte).
- ✧ Anhedonia este definită de valori ale parametrilor descriptivi de tipul VM de 5.37, respectiv SD de 3.20.
- ✧ Stima de sine scăzută reprezintă o variabilă scalară definită ca VM de 2.77, SD 1.36.

Valoarea totală a punctelor obținute în urma efectuării CDI este caracterizată din punct de vedere al tendinței centrale de o VM egală cu 17.54 puncte, cu o mediană de 18 puncte. Dispersia este definită de o SD de 8.70 puncte, cu o distribuție amplă a valorilor între o minimă de 0 puncte, respectiv o valoare maximală de 44 puncte. Distribuția reprezentată prin histogramă, este și de această dată una cu caracter omogen, cu aspect de curbă normal gaussiană, cu baza largă de implantare, cu o distribuție cvasisimetrică a valorilor, de o parte și de alta a medianei. Peak-urile maxim incidentionale, de o parte și de alta a medianei, sunt situate în jurul valorii de 22 puncte, respectiv 11 puncte.

De observat faptul că din cei 158 de pacienți care au efectuat CDI, 146 de subiecți au prezentat (în urma calculului scorului final) semnificație clinică importantă pentru spectrul acestor tulburări psihiatrice.

Rezultatele obținute în urma efectuării corelațiilor bivariate cu indicator Pearson între două variabile de interes pentru analiza statistică în acest subcapitol (amintim aici cea denumită „decizia de efectuare a CDI” – codată sub indicatorii da/nu; respectiv „Semnificația clinică CDI”; dar și concluziile rezultate în urma colectării datelor de la chestionarele aplicabile la T0, respectiv T1:

- ✧ Se remarcă existența corelațiilor extrem de semnificative din punct de vedere statistic între deciziile de efectuare a CDI respectiv grupele de vârstă ale subiecților (sig = .000*), concluziile rezultate la chestionarele aplicate în cadrul

reevaluării (sig = .000*), dar și cu semnificația clinică a tulburărilor de tip depresiv, depistată în momentul interpretării rezultatelor CDI.

- ✧ Corelații extrem de semnificative din punct de vedere statistic între variabila definită ca și „Semnificație clinică CDI” respectiv: grupele de vârstă ale pacienților (sig = .001*), concluziile obținute la T1 (sig = .000*), respectiv decizia de efectuare a CDI-ului (sig= 0.000*).

În ceea ce privește decizia de efectuare a CDI se vor remarca următoarele:

- ✧ S-a efectuat predominant pentru subiecții proveniți din mediul rural (n – 110), cu o diferență procentuală de 39,24% comparativ cu subplotul pacienților proveniți din mediul urban.
- ✧ Efectuarea CDI-ului a fost majoritară la pacienții care locuiau la distanță mai mică de 10 km de unitatea sanitară de urmărire, dar acest lucru nu posedă semnificație statistică
- ✧ Distribuția cvasisimetrică a deciziilor de efectuare a CDI dependent de sexul pacienților (cu discreta predominanță în rândul subiecților de sex masculin, n = 84).
- ✧ Se va observa existența unei distribuții caracterizate de o pantă ascendentă, dependent de vârstele subiecților, cu predominanța consecutivă a CDI efectuat la cei cu vârste de 15-18 ani (n = 67).

Semnificația clinică a CDI, interpretarea rezultatelor obținute de către pacienți prezintă distribuții semnificative din punct de vedere statistic, dar și calitativ cu o serie de parametri analizați astfel:

- ✧ 36,98% diferență procentuală care indică asocierea valorilor CDI corespunzătoare unor scoruri cu semnificație clinică a tulburărilor afective, cu mediul de proveniență rural.
- ✧ Predominanța (n = 45) semnificației clinice la subiecții cu domiciliul aflat la mai puțin de 10 km față de US.
- ✧ Majoritar pacienții pediatrici de sex masculin prezintă scoruri CDI cu semnificație clinică (n = 80).
- ✧ Distribuțiile semnificațiilor clinice ale testelor CDI păstrează aceeași distribuție ascendentă prin raportare la grupele de vârstă ale pacienților, ca în cazul deciziilor de efectuare a Inventarului de depresie pentru Copii (amintit anterior).

Astfel se poate creiona profilul pacientului pediatric diagnosticat cu TBC, care prezintă cea mai mare rată de apariție a suspiciunii de tulburare depresivă, confirmată ulterior prin analiza semnificației chestionarului CDI. Acesta este definit după cum urmează: în cadrul perioadei amintite de derulare a studiului, majoritar se remarcă în cazul pacienților de sex masculin, proveniți din mediul rural (cu domiciliul aflat la mai puțin de 50 km de medicul curant – informație aflată sub limitarea dată de situația pandemică specială existentă la acel moment), respectiv cu vârste cuprinse între 15-18 ani.

Toate aceste date întăresc concluziile anterioare, dovedind prin analiza de statistică descriptivă faptul că din punct de vedere al valorilor incidenționale putem permite expunerea unor ipoteze de lucru definitorii pentru lotul analizat și anume:

- ✧ la nivelul grupului de 190 de subiecți inițial incluși în studiu este extrem de importantă cunoașterea caracteristicilor socio-demografice, dar și a vârstei acestora exprimată în ani împliniți (întrucât toți acești factori reprezintă in facto parametri de interes pentru cercetarea clinică de față);
- ✧ ulterior încadrării acestora în grupe de risc definite de parametri individuali amintiți anterior, se pot verifica variabile scalare de tipul greutatea exprimată în kg, respectiv diametru IDR exprimată în mm;
- ✧ la toți pacienții se vor efectua T0 și T1;
- ✧ se vor însuma punctele obținute și apoi se va efectua CDI.

Concluzii generale

În urma coroborării distribuției în funcție de mediul de proveniență și sexul subiecților, s-a observat faptul că în mediul rural, numărul subiecților de sex masculin a fost majoritar (40,10%, n=77), în timp ce doar 30,73% (n=59) au fost de sex feminin. În schimb, în mediul urban se poate observa o distribuție simetrică între cele două sexe, 14.74% (n=28) fiind de sex masculin, iar 14.74% (n=28) fiind de sex feminin.

În urma coroborării grupelor de vârstă cu mediul de proveniență, s-a observat faptul că în mediul rural majoritatea subiecților aveau vârsta cuprinsă între 15 și 18

ani (36,32%, n=69), 18.95% (n=36) între 11 și 14 ani, iar 15.26% (n=29) aveau vârsta cuprinsă între 7 și 10 ani. Pe de altă parte, distribuția în mediul urban a subiecților în funcție de grupa de vârstă a prezentat o cvasi simetrie între grupe de vârstă 15-18 și 11-14 ani, aceasta reprezentând 13,16% (n=25), respectiv 10.53% (n=20) din lotul studiat. Subiecții cu vârste între 7 și 10 ani din mediul urban au reprezentat cel mai mic procent din lotul de studiu (5.79%, n=11).

Există corelații între toți itemii de la T0 și toți cei de la T1, precum și între variabilele definite ca și Concluzii T0/T1, respectiv decizie efectuare CDI.

Faptul că la momentul T0 s-a remarcat predominanța răspunsurilor afirmative în proporție de 100 %, a determinat o serie de implicații ulterioare dintre care amintim următoarele:

- ✧ Există ipoteza potrivit căreia nu simpla expunere a diagnosticului de TBC pulmonar la pacientul pediatric este cea care determină (prin a fi direct și unic responsabilă) tulburarea depresivă.
- ✧ Deseori, se va observa faptul că izolarea/autoizolarea subiectului (anterior emiterii diagnosticului de certitudine), existența tulburărilor asociate (ineficiență, insomnie, scăderea apetitului), decelarea tulburărilor de dinamică familială, acești factori coroborați agravează statutul psihologic al pacientului.
- ✧ Faptul că aproximativ 90% dintre tineri (copii mari, pre-adolescenți, dar mai cu seamă adolescenți) sunt expuși riscului de apariție a tulburărilor depresive, deseori datorită particularităților individuale / de mediu cu care aceștia se confruntă zilnic.

În cazul chestionarului efectuat la T1, se remarcă o nouă distribuție, care permite emiterea din nou a unor ipoteze de lucru, după cum urmează:

- ✧ Se poate suspecta faptul că, la T1, mai exact, la distanță de 3 luni de la evaluarea inițială, o parte dintre pacienții înscriși în lotul de studiu au prezentat ameliorări (cel puțin din punct de vedere subiectiv) a tulburărilor de tip depresiv.
- ✧ Scăderea incidenței răspunsurilor afirmative, poate fi datorată și unui fapt extrem de simplu: așa cum este amintit în literatura de specialitate, simpla cunoaștere a unui diagnostic de certitudine, determină subiectul să capete materialele necesare pentru inițierea vindecării, cu ameliorarea consecutivă a simptomatologiei.

Din punct de vedere al suspiciunilor de apariție a tulburărilor afective la evaluarea inițială, respectiv la reevaluarea T1, se vor evidenția următoarele:

- ✧ vârsta medie exprimată în ani împliniți este de 14 ani, în ambele situații;
- ✧ pacienții au înregistrat un număr mediu de 5 prezentări la medicul curant pentru evaluare/reevaluare până la stabilirea acestor suspiciuni;
- ✧ greutatea medie a subiecților, exprimată în kg, a fost de 48 kg (pentru cei asupra cărora a planat suspiciunea de la efectuarea T0), respectiv de 59 kg (pentru cei cărora le-a fost efectuat și T1);
- ✧ valoarea medie a IDR exprimate în mm a fost de 11 mm pentru ambele categorii de pacienți;
- ✧ pentru ambele grupuri de subiecți s-au înregistrat un număr mediu de 2 radiografii cardio pulmonare efectuate, până la stabilirea acestei suspiciuni;
- ✧ saturațiile în oxigen, stabilite în aerul atmosferic au menținut o valoare medie de 98%
- ✧ numărul mediu de itemi care au fost identificați ca și răspunsuri afirmative, pentru chestionarele T0, respectiv T1 este de 6 itemi;
- ✧ valoarea totală (medie) a scorului CDI pentru pacienții care pot fi încadrați ca și subiecți ce pot prezenta riscul de apariție ulterioară a tulburărilor depresive a fost de 18 puncte distribuite astfel:
 - ◆ scală dispoziție negativă: VM de 4 puncte pentru ambele situații;
 - ◆ probleme interpersonale cu o VM de câte 2 puncte;
 - ◆ ineficiența ca și indicator a înregistrat o valoare medie de 3 puncte;
 - ◆ ahnedonia a fost definită de o valoare medie de 5 puncte pentru subgrupul celor care au efectuat T0, respectiv 6 puncte pentru cei din categoria T1;
 - ◆ stima de sine scăzută a fost definită ca deținând o valoare medie de câte 3 puncte pentru ambele situații discutate anterior.

Valoarea indicelui sig obținut în urma efectuării testului chi pătrat (T0 concluzie – decizie efectuare CDI) ($\text{sig} = .155$) demonstrează faptul că nu există diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cei asupra cărora a planat suspiciunea dezvoltare a tulburărilor depresive la T0, respectiv cea de efectuare a CDI-ului. Astfel, se poate emite la acest moment ipoteza nulă potrivit căreia

depistarea suspiciunii de dezvoltare ulterioară a tulburării depresive, la momentul luării pacientului în evidență, nu reprezintă o situație care să indice obligatoriu necesitatea efectuării / aplicării chestionarului de depresie pediatrică. Așa cum am amintit anterior, existența unei incidențe a răspunsurilor afirmative mai mare de 50% la T0, poate fi datorată în parte asocierii unor probleme reale existente în viața personală a pacientului, a unui teren atipic, a unor antecedente (heredocolaterale sau personale patologice) de boli psihiatrice/psihologice, sau pur și simplu datorită incertitudinii diagnosticului.

Concomitent, în momentul în care se face analiza statistică, din punct de vedere descriptiv, prin raportare la incidentele suspiciunii de apariția tulburării depresive, în momentul repetării chestionarului, se va observa faptul că de această dată decizia de efectuare a chestionarului de depresie licențiat a fost luată pentru un număr total de 158 de pacienți. Dintre aceștia, numai 121 (76,58%) au prezentat mai mult de jumătate de răspunsuri codate ca și “da” la aplicarea chestionarului individual. De această dată însă, efectuarea testului chi pătrat relevă un indice sig mai mic decât valoarea de referință (sig = .000*), motiv pentru care se poate concluziona faptul că decizia medicului curant de efectuare a CDI-ului a fost dependentă (din punct de vedere statistic) de concluzia reevaluării T1.

Astfel, în ceea ce privește decizia de efectuare a CDI (la cei 158 de subiecți, cu excluderea consecutivă a unui număr de 32 de pacienți) se vor observa următoarele detalii, care întăresc algoritmul de management al medicului curant:

- ✧ S-a efectuat predominant pentru subiecții proveniți din mediul rural (n – 110), cu o diferență procentuală de 39,24% comparativ cu subplotul pacienților proveniți din mediul urban. Acest lucru este justificabil în parte pornind de la premisa potrivit căreia pacienții proveniți din mediul rural nu au acces atât de facil la serviciile medicale (motiv pentru care urmărirea precară a acestora poate „pierde din vedere” o serie de semne clinice care să indice apariția tulburărilor depresive. De asemenea, este cunoscut faptul că mediul rural, datorită comunității restrânse de persoane, poate contribui la dorința de izolare socială, datorită stigmatizării asociate cu un diagnostic de acest tip. În timp, această izolare socială, coroborată cu pierderea activităților tipice zonei rurale (munca la câmp, grija pentru animale etc.) va accentua spectrul tulburărilor afective.

- ✧ Efectuarea CDI-ului a fost majoritară la pacienții care locuiau la distanță mai mică de 10 km de unitatea sanitară de urmărire. Deși nu există semnificație statistică cu privire la interacțiunea acestor două variabile, se poate emite o ipoteză de lucru potrivit căreia ținând cont de faptul că durata de derulare a studiului a cuprins inclusiv perioada pandemiei SARS CoV-2 (respectiv a stării de urgență), acest lucru a îngreunat urmărirea subiecților.
- ✧ Distribuția cvasisimetrică a deciziilor de efectuare a CDI dependent de sexul pacienților (cu discreta predominanță în rândul subiecților de sex masculin, $n = 84$).
- ✧ Anterior, am demonstrat faptul că grupele de vârstă ale pacienților reprezintă o variabilă ce determină o semnificație (la două capete) extrem de puternică din punct de vedere statistic cu decizia de efectuare a CDI. Astfel se va observa existența unei distribuții caracterizate de o pantă ascendentă, dependent de vârstele subiecților, cu predominanța consecutivă a CDI efectuat la cei cu vârste de 15-18 ani ($n = 67$).
- ✧ Se corelează cu 8 dintre itemii T0, deci putem spune că dacă avem peste valoarea admisă la cei 7 itemi va exista un risc crescut de apariție a tulburărilor depresive, deci necesar de efectuare CDI.
- ✧ Se corelează cu 4 dintre itemii T1, deci din punctul meu de vedere nu putem prezice efectuarea CDI DOAR după rezultatul T1, trebuie efectuată testarea etapizată (T0 apoi T1).

Semnificația clinică a CDI, interpretarea rezultatelor obținute de către pacienți prezintă distribuții semnificative din punct de vedere statistic, dar și calitativ cu o serie de parametri analizați astfel:

- ✧ 36,98% diferență procentuală care indică asocierea valorilor CDI corespunzătoare unor scoruri cu semnificație clinică a tulburărilor afective, cu mediul de proveniență rural.
- ✧ Predominanța ($n = 45$) semnificației clinice la subiecții cu domiciliul aflat la mai puțin de 10 km față de US.
- ✧ Majoritar pacienții pediatrici de sex masculin prezintă scoruri CDI cu semnificație clinică ($n = 80$).

- ✧ Distribuțiile semnificațiilor clinice ale testelor CDI păstrează aceeași distribuție ascendentă prin raportare la grupele de vârstă ale pacienților, ca în cazul deciziilor de efectuare a Inventarului de depresie pentru Copii (amintit anterior).
- ✧ Pe baza tabelelor centralizatoare subiacente am efectuat un scor de predicție a tulburărilor depresive ale pacientului pediatric diagnosticat cu o formă de tuberculoză. Scorul obținut reprezintă un punct de referință pentru cercetarea în cauză. Acesta stă la baza terapiei de management a pacienților cu TBC care sunt la risc de apariție a tulburărilor depresive.
- ✧ Este important de menționat faptul ca acest scor reprezintă o variantă preliminară, care va fi definită într-o formă finală, ca și perspectiva viitoare de cercetare, cu extinderea lotului de studiu.

Tabel centralizator cu distribuția pacienților din lotul de studiu dependent de răspunsurile obținute la T0 și T1

		T1 = stare generală afectată / dispoziție negativă		T1 = probleme in viața personală / viața de familie		T1 = ineficiența (așa cum este considerată de către pacient = muncă, învățat etc)		T1 = simță de sine scăzută		T1 = intabilitate		T1 = fatigabilitate		T1 = insomnii		T1 = scăderea apetitului		T1 = viciul consum de substanțe (alcool, tutun, droguri)		T1 = imroverire (dacă pacientul este unul introvertit, sau dacă prezintă capacitatea de a iniția/ purta dialoguri ; privirea in ochi)		Concluzie T1		
		Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu există suspiciunea de apariție a tulburărilor depresive	Se identifică suspiciunea de apariție a tulburărilor depresive	Nu s-a efectuat T1
T0=stare generală afectată/dis poziție negativă	Nu	4	30	30	4	24	10	9	25	20	14	15	19	29	5	11	23	34	0	12	22	13	21	6
	Da	9	137	87	59	61	85	47	99	79	67	58	88	75	71	66	80	145	1	30	116	26	120	4
T0 = probleme in viața personală / viața de familie	Nu	1	14	12	3	7	8	4	11	10	5	5	10	12	3	13	2	15	0	11	4	5	10	1
	Da	12	153	105	60	78	87	52	113	89	76	68	97	92	73	64	101	164	1	31	134	34	131	9
T0 = ineficiență (așa cum	Nu	5	89	80	14	42	52	28	66	56	38	33	61	48	46	39	55	93	1	19	75	20	74	3

Cristea (Mihailov) Oana-Mariana
Rezumatul tezei de doctorat
Tulburările depresive la copiii cu tuberculoză

		T1 = stare generală afectată / dispoziție negativă		T1 = probleme în viața personală / viața de familie		T1 = inerența (așa cum este considerată de către pacient = muncă, învățat etc)		T1 = stimă de sine scăzută		T1 = iritabilitate		T1 = fatigabilitate		T1 = insomnii		T1 = scăderea apetitului		T1 = vicii/ consum de substanțe (alcool, tutun, droguri)		T1 = introvertie (dacă pacientul este unul introvertit, sau dacă prezintă capacitatea de a iniția/ purta dialoguri ; privirea în ochi)		Concluzie T1		
		Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu există suspiciunea de aparitie a tulburărilor depresive	Se identifică suspiciunea de aparitie a tulburărilor depresive	Nu s-a efectuat T1
este considerată de către pacient = muncă, învățat etc)	Da	8	78	37	49	43	43	28	58	43	43	40	46	56	30	38	48	86	0	23	63	19	67	7
T0 = stimă de sine scăzută	Nu	2	47	32	17	38	11	20	29	27	22	17	32	24	25	23	26	48	1	14	35	16	33	2
	Da	11	120	85	46	47	84	36	95	72	59	56	75	80	51	54	77	131	0	28	103	23	108	8
T0 iritabilitate	Nu	2	27	16	13	16	13	17	12	13	16	9	20	13	16	15	14	29	0	10	19	7	22	1
	Da	11	140	101	50	69	82	39	112	86	65	64	87	91	60	62	89	150	1	32	119	32	119	9
T0 = fatigabilitate	Nu	5	73	55	23	32	46	23	55	57	21	31	47	44	34	35	43	78	0	13	65	17	61	2
	Da	8	94	62	40	53	49	33	69	42	60	42	60	60	42	42	60	101	1	29	73	22	80	8
T0 = insomnii	Nu	5	74	56	23	33	46	23	56	58	21	32	47	45	34	35	44	79	0	13	66	18	61	2
	Da	8	93	61	40	52	49	33	68	41	60	41	60	59	42	42	59	100	1	29	72	21	80	8
T0 scăderea apetitului	Nu	3	52	32	23	22	33	13	42	31	24	23	32	41	14	30	25	55	0	14	41	14	41	1
	Da	10	115	85	40	63	62	43	82	68	57	50	75	63	62	47	78	124	1	28	97	25	100	9
T0 = vicii/ consum de substanțe (alcool, tutun, droguri)	Nu	3	53	33	23	23	33	13	43	32	24	24	32	42	14	30	26	56	0	14	42	15	41	1
	Da	10	114	84	40	62	62	43	81	67	57	49	75	62	62	47	77	123	1	28	96	24	100	9
T0 = introvertie (dacă pacientul este unul introvertit, sau dacă prezintă capacitatea de a iniția/ purta dialoguri; privirea în	Nu	3	52	32	23	22	33	13	42	31	24	23	32	41	14	30	25	55	0	14	41	14	41	1
	Da	10	115	85	40	63	62	43	82	68	57	50	75	63	62	47	78	124	1	28	97	25	100	9

Cristea (Mihailov) Oana-Mariana
Rezumatul tezei de doctorat
Tulburările depresive la copiii cu tuberculoză

		T1 = stare generală afectată / dispoziție negativă		T1 = probleme în viața personală / viața de familie		T1 = inerența (așa cum este considerată de către pacient = muncă, învățat etc)		T1 = simț de sine scăzut		T1 = iritabilitate		T1 = fatigabilitate		T1 = insomnii		T1 = scăderea apetitului		T1 = vicii/ consum de substanțe (alcool, tutun, droguri)		T1 = imprevizibilitate (dacă pacientul este unul introvertit, sau dacă prezintă capacitatea de a iniția/ purta dialoguri ; privirea în ochi)		Concluzie T1		
		Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu există suspiciunea de aparitie a tulburărilor depresive	Se identifică suspiciunea de aparitie a tulburărilor depresive	Nu s-a efectuat T1
ochi)																								
Concluzie T0	Nu există suspectarea de apariție a tulburărilor depresive	1	17	15	3	10	8	7	11	11	7	6	12	14	4	12	6	18	0	10	8	6	12	1
	Se identifică suspectarea de apariție a tulburărilor depresive	12	150	102	60	75	87	49	113	88	74	67	95	90	72	65	97	161	1	32	130	33	129	9

Sursa: contribuția autoarei

Tabel centralizator al rezultatelor obținute la efectuarea CDI

		Decizie efectuare CDI		Semnificație clinică CDI		
		Nu s-a efectuat	S-a efectuat	Fără valori semnificative din punct de vedere clinic	Valorile obținute prezintă semnificație clinică	Nu s-a efectuat CDI
Concluzie T0	Nu există suspiciunea de apariție a tulburărilor depresive	1	18	3	15	1
	Se identifică suspiciunea de apariție a tulburărilor depresive	31	140	9	131	31
Concluzie T1	Nu există suspiciunea de apariție a tulburărilor depresive	2	37	8	29	2
	Se identifică suspiciunea de apariție a tulburărilor depresive	20	121	4	117	20
	Nu s-a efectuat T1	10	0	0	0	10
Concluzie T0	Nu există suspiciunea de apariție a		6	1	5	0
	Concluzie T1					
	Nu există suspiciunea de apariție a					

Cristea (Mihailov) Oana-Mariana
Rezumatul tezei de doctorat
Tulburările depresive la copiii cu tuberculoză

				Decizie efectuare CDI		Semnificație clinică CDI		
				Nu s-a efectuat	S-a efectuat	Fără valori semnificative din punct de vedere clinic	Valorile obținute prezintă semnificație clinică	Nu s-a efectuat CDI
	tulburărilor depresive		tulburărilor depresive					
			Se identifică suspiciunea de apariție a tulburărilor depresive	0	12	2	10	0
			Nu s-a efectuat T1	1	0	0	0	1
	Se identifică suspiciunea de apariție a tulburărilor depresive	Concluzie T1	Nu există suspiciunea de apariție a tulburărilor depresive	2	31	7	24	2
			Se identifică suspiciunea de apariție a tulburărilor depresive	20	109	2	107	20
			Nu s-a efectuat T1	9	0	0	0	9

Sursa: contribuția autoarei

Valoare totală = 9 puncte, valoare prag stabilită teoretic = 4 sau 5

La T0:

- ✧ sub 25% rezultate pozitive = 0 pct.;
- ✧ 25-50% rez pozitive = 1 pct.;
- ✧ 50-75% rez pozitive = 2 pct.;
- ✧ peste 75% rez pozitive = 3 pct.

La T1:

- ✧ sub 25% rezultate pozitive = 0 pct.;
- ✧ 25-50% rez pozitive = 1 pct.;
- ✧ 50-75% rez pozitive = 2 pct.;
- ✧ peste 75% rez pozitive = 3 pct.

CDI: 5 itemi în total

- ✧ dacă avem sub 2 itemi modificați = 1 pct.;
- ✧ 2-3 itemi modificați = 2 pct.;
- ✧ 4-5 itemi modificați = 3 pct.

Scor final: raportarea la cele 9 pct. totale

- ✧ dacă este valoarea sub 4 pct. = risc minor de apariție a tulburărilor afective;
- ✧ dacă valoarea este 4-6 pct. = risc mediu de apariție a tulburărilor afective;
- ✧ dacă valoarea este peste 6 pct. = risc sever de apariție a tulburărilor afective.

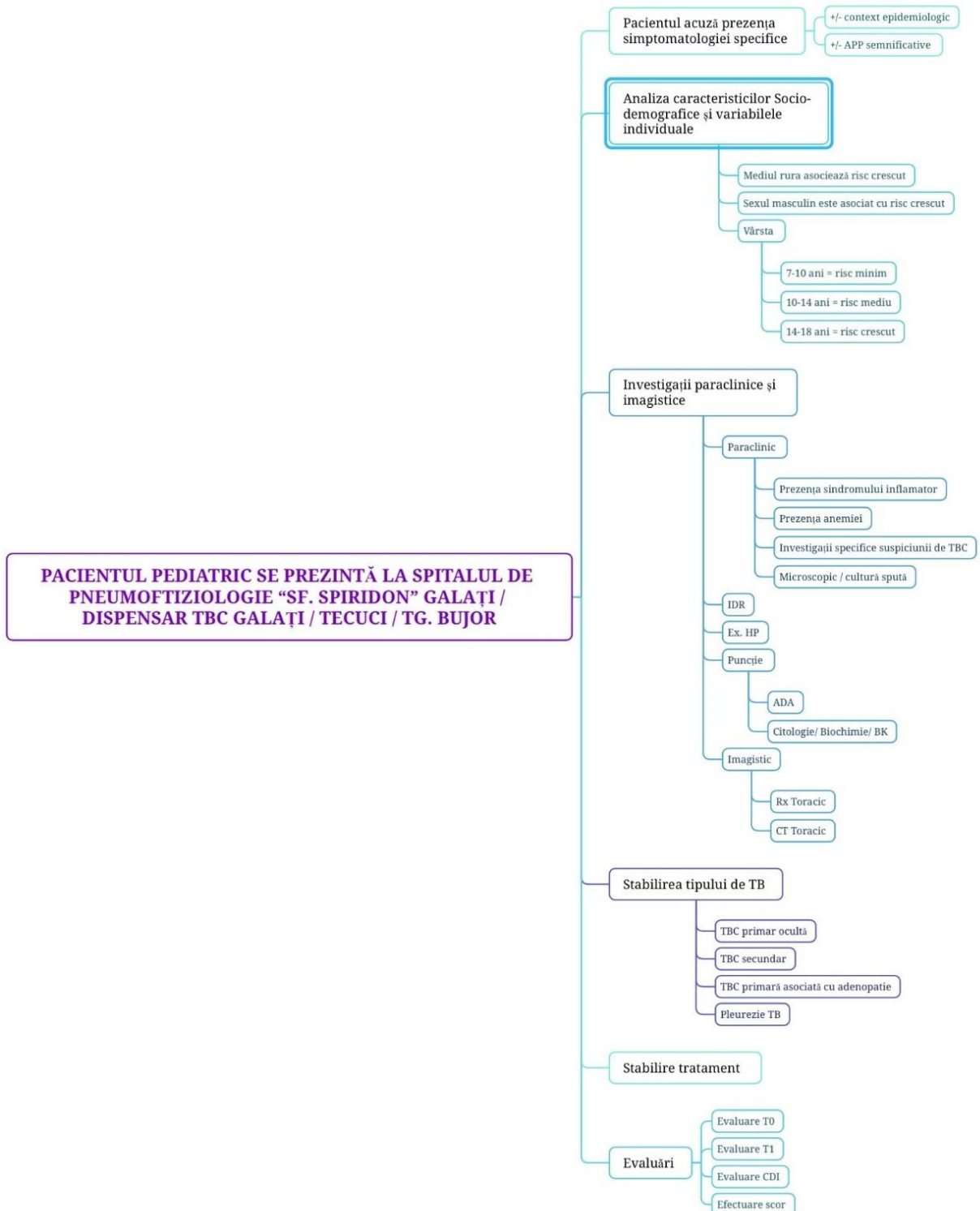
Astfel se poate creiona profilul pacientului pediatric diagnosticat cu TBC, care prezintă cea mai mare rată de apariție a suspiciunii de tulburare depresivă, confirmată ulterior prin analiza semnificației chestionarului CDI. Acesta este definit după cum urmează: în cadrul perioadei amintite de derulare a studiului, majoritar se remarcă în cazul pacienților de sex masculin, proveniți din mediul rural (cu domiciliul aflat la mai puțin de 50 km de medicul curant – informație aflată sub limitarea dată de situația pandemică specială existentă la acel moment), respectiv cu vârste cuprinse între 15-18 ani.

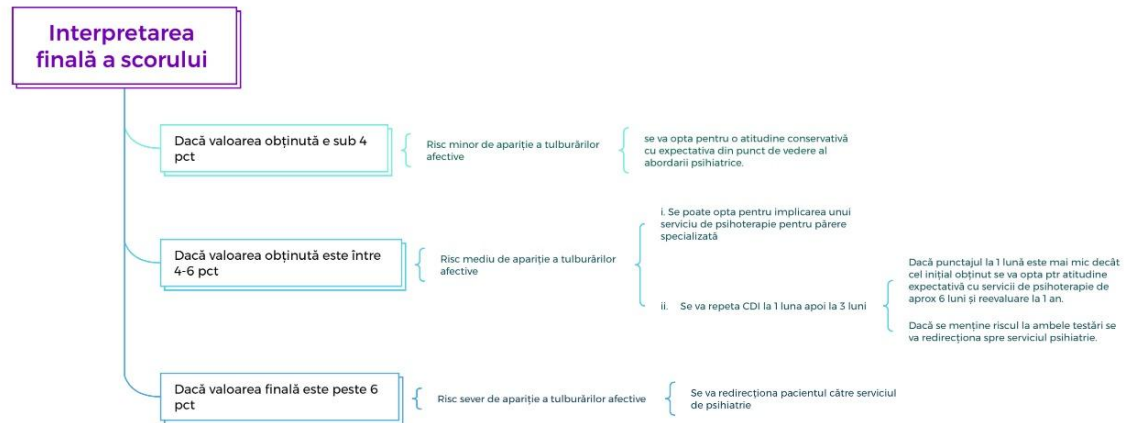
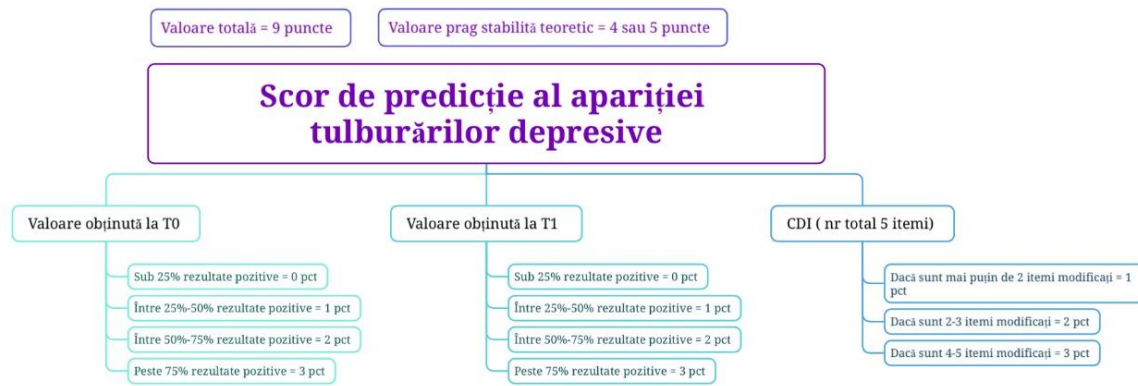
Toate aceste date întăresc concluziile anterioare, dovedind prin analiza de statistică descriptivă faptul că din punct de vedere al valorilor incidenționale putem permite expunerea unor ipoteze de lucru definitorii pentru lotul analizat și anume:

- ✧ la nivelul grupului de 190 de subiecți inițial incluși în studiu este extrem de importantă cunoașterea caracteristicilor socio-demografice, dar și a vârstei acestora exprimată în ani împliniți (întrucât toți acești factori reprezintă in facto parametri de interes pentru cercetarea clinică de față);
- ✧ ulterior încadrării acestora în grupe de risc definite de parametri individuali amintiți anterior, se pot verifica variabile scalare de tipul greutatea exprimată în kg, respectiv diametru IDR exprimată în mm;
- ✧ la toți pacienții se vor efectua T0 și T1;
- ✧ se vor însuma punctele obținute și apoi se va efectua CDI;
- ✧ dacă valoarea finală de scor are valorile:

- a. **sub 4 pct.** = risc minor de apariție a tulburărilor afective → se va opta pentru o atitudine conservativă cu expectativă din punct de vedere al abordării psihiatrice;
 - b. **4-6 pct.** = risc mediu de apariție a tulburărilor afective:
 - i. se poate opta pentru implicarea unui serviciu de psihoterapie pentru părere specializată;
 - ii. se va repeta CDI la 1 lună apoi la 3 luni:
 - dacă punctajul la 1 lună este mai mic decât cel inițial obținut, se va opta pentru atitudine expectativă, cu servicii de psihoterapie de aproximativ 6 luni și reevaluare la 1 an;
 - dacă se menține riscul la ambele testări, se va redirecționa spre serviciul psihiatrie;
 - c. **peste 6 pct.** = risc sever de apariție a tulburărilor afective, se va redirecționa pacientul către serviciul de psihiatrie;
- ✧ Cu toate aceste informații la îndemână se pot emite ipoteze preliminare încă de la luarea în evidență a subiecților. Deși bineînțeles este important de menționat faptul că una dintre limitările actuale ale cercetării este definită de dimensiunea lotului analizat.

Contribuții personale - expunerea unui algoritm de management al pacientului pediatric





Bibliografie

1. Ferri FF, 2010. *Ferri's differential diagnosis : a practical guide to the differential diagnosis of symptoms, signs, and clinical disorders*, 2nd ed.. Philadelphia, PA: Elsevier/Mosby. p. Chapter T.
2. Adkinson NF, Bennett JE, Douglas RG, Mandell GL, 2010. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 7th ed.. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier. p. Chapter 250
3. Konstantinos A, 2010,. "Testing for tuberculosis". *Australian Prescriber*. 33 (1),pp: 12–18.
4. Harris RE, 2013, *Epidemiology of chronic disease: global perspectives*. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning. p. 682
5. Hawn TR, Day TA, Scriba TJ, Hatherill M, Hanekom WA, Evans TG, et al., 2014. "Tuberculosis vaccines and prevention of infection". *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 78 (4), pp: 650–71
6. WHO, 2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
7. WHO, 2013, <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
8. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report*; WHO: Geneva, Switzerland, 2021.
9. Pai, M.; Kasaeva, T.; Swaminathan, 2022, S. COVID-19's Devastating Effect on Tuberculosis Care—A Path to Recovery. *N. Engl. J. Med.* 2022, 386, 1490–1493
10. Susan M Sawyer, Peter S Azzopardi, Dakshitha Wickremarathne, George C Patton, *The age of adolescence, The Lancet Child & Adolescent Health, Volume 2, Issue 3, 2018, Pages 223-228, ISSN 2352-4642*
11. Ross D.A., Hinton R., Melles-Brewer M., Engel D., Zeck W., Fagan L., Herat J., Phaladi G., Imbago-Jácome D., Anyona P., et al., 2020, *Adolescent Well-Being: A Definition and Conceptual Framework. J. Adolesc. Health.* 67:472–476.
12. Baral S, Karki D, Newell J, 2007, *Causes of stigma and discrimination associated with tuberculosis in Nepal: a qualitative study. BMC Public Health* 7: 211
13. Vanleeuw, L., Zembe-Mkabile, W., & Atkins, S., 2022. "I'm suffering for food": Food insecurity and access to social protection for TB patients and their households in Cape Town, South Africa. *Plos one*, 17(4), e0266356.
14. Lawn SD, Zumla AI, 2011. "Tuberculosis". *Lancet*. 378 (9785) pp: 57–72
15. Rothschild BM, Martin LD, Lev G, Bercovier H, Bar-Gal GK, Greenblatt C, et al. 2001. "Mycobacterium tuberculosis complex DNA from an extinct bison dated 17,000 years before the present". *Clinical Infectious Diseases*. 33 (3) pp: 305–11.
16. Pearce-Duvet JM, 2006. "The origin of human pathogens: evaluating the role of agriculture and domestic animals in the evolution of human disease". *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*. 81 (3) pp: 369–82.

17. Comas I, Gagneux S, 2009. Manchester M (ed.). "The past and future of tuberculosis research". *PLOS Pathogens*. 5 (10) p: e1000600.
18. Zink AR, Sola C, Reischl U, Grabner W, Rastogi N, Wolf H, et al., 2003, "Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNAs from Egyptian mummies by spoligotyping". *Journal of Clinical Microbiology*. 41 (1 pp): 359–67.
19. Konomi N, Lebwohl E, Mowbray K, Tattersall I, Zhang D, 2002. "Detection of mycobacterial DNA in Andean mummies". *Journal of Clinical Microbiology*. 40 (12) pp: 4738–40.
20. Sledzik PS, Bellantoni N, 1994. "Brief communication: bioarcheological and biocultural evidence for the New England vampire folk belief" (PDF). *American Journal of Physical Anthropology*. 94 (2) pp: 269–74.
21. Marten B, 1720. *A New Theory of Consumptions—More Especially a Phthisis or Consumption of the Lungs*. London, England: T. Knaplock. P. 51
22. Trail RR, 1970. "Richard Morton (1637-1698)". *Medical History*. 14 (2) pp: 166–74.
23. Schönlein JL, 1832. *Allgemeine und specielle Pathologie und Therapie [General and Special Pathology and Therapy]* (in German). vol. 3. Würzburg, (Germany): C. Etlinger. p. 103.
24. Jay SJ, Kırbıyık U, Woods JR, Steele GA, Hoyt GR, Schwengber RB, Gupta P, 2018. "Modern theory of tuberculosis: culturomic analysis of its historical origin in Europe and North America". *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 22 (11) pp: 1249–1257.
25. McCarthy OR, 2001. "The key to the sanatoria". *Journal of the Royal Society of Medicine*. 94 (8) pp: 413–417
26. Villemin JA, 1865. "Cause et nature de la tuberculose" [Cause and nature of tuberculosis]. *Bulletin de l'Académie Impériale de Médecine* (in French). 31 pp: 211–216
27. Burdon-Sanderson, John Scott., 1870, "Introductory Report on the Intimate Pathology of Contagion." Appendix to: Twelfth Report to the Lords of Her Majesty's Most Honourable Privy Council of the Medical Officer of the Privy Council [for the year 1869], *Parliamentary Papers* (1870), vol. 38, pp:229-256.
28. Koch, Robert, 1882. "Die Ätiologie der Tuberkulose" [The Etiology of Tuberculosis]. *Berliner Klinische Wochenschrift*. 19 pp: 221–30
29. Waddington K, 2004. "To stamp out 'so terrible a malady': bovine tuberculosis and tuberculin testing in Britain, 1890–1939". *Medical History*. 48 (1) pp: 29–48
30. Bonah C, 2005. "The 'experimental stable' of the BCG vaccine: safety, efficacy, proof, and standards, 1921–1933". *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 36 (4) pp: 696–721.
31. Comstock GW, 1994. "The International Tuberculosis Campaign: a pioneering venture in mass vaccination and research". *Clinical Infectious Diseases*. 19(3) pp: 528–40.
32. Bloom BR, 1994. *Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control*. Washington, DC: ASM Press

33. Zürcher, Kathrin; Zwahlen, Marcel; Ballif, Marie; Rieder, Hans L.; Egger, Matthias; Fenner, Lukas, 2016. "Influenza Pandemics and Tuberculosis Mortality in 1889 and 1918: Analysis of Historical Data from Switzerland". PLOS ONE. 11 (10) pp: e0162575
34. Persson S, 2010. Smallpox, Syphilis and Salvation: Medical Breakthroughs That Changed the World. ReadHowYouWant.com. p. 141.
35. Shields T, 2009. General thoracic surgery (7th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. p. 792. ISBN 978-0-7817-7982-1. Archived from the original on 6 September 2015
36. Laloo UG, Naidoo R, Ambaram A, 2006. "Recent advances in the medical and surgical treatment of multi-drug resistant tuberculosis". Current Opinion in Pulmonary Medicine. 12 (3) pp: 179–85
37. Frieden, T. R., Sterling, T. R., Munsiff, S. S., Watt, C. J. & Dye, C. 2003. Tuberculosis. Lancet, 362, pp: 887–899
38. World Health Organization (2004). TB/HIV. A Clinical Manual, 2nd Edn. Document WHO/HTM/TB/2004.329. Geneva: WHO.
39. Pedro-Botet, J., Gutierrez, J., Miralles, R., Coll, J. & Rubies-Prat, J. 1992. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients with normal chest radiographs. AIDS, 6, pp:91–93
40. Hargreaves, N. J., Kadzakumanja, O., Phiri, S., Nyangulu, D. S., Salaniponi, F. M. L., Harries, A. D. & Squire, S. B., 2001. What causes smearnegative pulmonary tuberculosis in Malawi, an area of high HIV seroprevalence? International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 5, pp:113–122.
41. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et al., 1994. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. Am J Respir Crit Care Med, 149(5) pp:1359-1374.
42. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al., 2003. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med . 167(4) pp:603-662
43. CDC, 1992, Control of tuberculosis in the United States. American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis. 146(6) pp:1623-1633.
44. CDC., 2000, Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. . 49(RR-6) pp:1-51.
45. Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM, et al., 2005. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 54(RR-12) pp:1-81
46. OMS, 2014. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. 2nd ed. World Health Organization.
47. Jacob JT, Mehta AK, Leonard MK, 2009. "Acute forms of tuberculosis in adults". The American Journal of Medicine. 122 (1) pp: 12–17.

48. Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens JP, 2012. "La tuberculose extrapulmonaire ". *Revue des Maladies Respiratoires*. 29 (4): pp:566–578.
49. Ketata W, Rekik WK, Ayadi H, Kammoun S, 2015,. "Les tuberculoses extrapulmonaires". *Revue de Pneumologie Clinique*. 71 (2–3) pp: 83–92.
50. Southwick F, 2007. "Chapter 4: Pulmonary Infections". *Infectious Diseases: A Clinical Short Course*, 2nd ed. McGraw-Hill Medical Publishing Division. pp. 104, 313–314
51. Jindal SK, 2011. *Textbook of Pulmonary and Critical Care Medicine*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. p. 525.
52. Niederweis M, Danilchanka O, Huff J, Hoffmann C, Engelhardt H , 2010. "Mycobacterial outer membranes: in search of proteins". *Trends in Microbiology*. 18 (3) pp: 109–116
53. Madison BM, 2001. "Application of stains in clinical microbiology". *Biotechnic & Histochemistry*. 76 (3) pp: 119–125.
54. Parish T, Stoker NG, 1999. "Mycobacteria: bugs and bugbears (two steps forward and one step back)". *Molecular Biotechnology*. 13 (3) pp: 191–200.
55. Kommareddi S, Abramowsky CR, Swinehart GL, Hrabak L, 1984. "Nontuberculous mycobacterial infections: comparison of the fluorescent auramine-O and Ziehl-Neelsen techniques in tissue diagnosis". *Human Pathology*. 15 (11) pp: 1085–1089.
56. van Lettow M, Whalen C, 2008. Semba RD, Bloem MW (eds.). *Nutrition and health in developing countries* (2nd ed.). Totowa, N.J.: Humana Press. p. 291.
57. Thoen C, Lobue P, de Kantor I, 2006. "The importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis". *Veterinary Microbiology*. 112 (2–4) pp: 339–45
58. Niemann S, Rüsck-Gerdes S, Joloba ML, Whalen CC, Guwatudde D, Ellner JJ, et al., 2002. "*Mycobacterium africanum* subtype II is associated with two distinct genotypes and is a major cause of human tuberculosis in Kampala, Uganda". *Journal of Clinical Microbiology*. 40 (9) pp: 3398–405.
59. Acton QA, 2011. *Mycobacterium Infections: New Insights for the Healthcare Professional*. ScholarlyEditions. p. 1968.
60. Pfyffer GE, Auckenthaler R, van Embden JD, van Soolingen D, 1998. "*Mycobacterium canettii*, the smooth variant of *M. tuberculosis*, isolated from a Swiss patient exposed in Africa". *Emerging Infectious Diseases*. 4 (4) pp: 631–634.
61. Panteix G, Gutierrez MC, Boschirolu ML, Rouviere M, Plaidy A, Pressac D, et al., 2010. "Pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium microti*: a study of six recent cases in France". *Journal of Medical Microbiology*. 59 (Pt 8) PP: 984–989
62. American Thoracic Society, 1997. "Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 156 (2 Pt 2) pp: S1–25
63. Skolnik R, 2011. *Global health* 101 (2nd ed.). Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning. p. 253

64. Mainous III AG, Pomeroy C, 2009. Management of antimicrobials in infectious diseases: impact of antibiotic resistance (2nd rev. ed.). Totowa, NJ: Humana Press. p. 74
65. Houben EN, Nguyen L, Pieters J, 2006. "Interaction of pathogenic mycobacteria with the host immune system". *Current Opinion in Microbiology*. 9 (1) pp: 76–85
66. Queval CJ, Brosch R, Simeone R, 2017. "Mycobacterium tuberculosis". *Frontiers in Microbiology*. 8 p: 2284
67. Khan, 2011. *Essence of Paediatrics*. Elsevier India. p. 401
68. Herrmann JL, Lagrange PH, 2005. "Dendritic cells and Mycobacterium tuberculosis: which is the Trojan horse?". *Pathologie-Biologie*. 53 (1) pp: 35–40.
69. Agarwal R, Malhotra P, Awasthi A, Kakkar N, Gupta D, 2005. "Tuberculous dilated cardiomyopathy: an under-recognized entity?". *BMC Infectious Diseases*. 5 (1) p: 29.
70. Grosset J, 2003. "Mycobacterium tuberculosis in the extracellular compartment: an underestimated adversary". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 47(3) pp: 833–836.
71. Bozzano F, Marras F, De Maria A, 2014. "Immunology of tuberculosis". *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 6 (1) p: e2014027
72. Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson; & Mitchell, Richard N., 2007. *Robbins Basic Pathology* (8th ed.). Saunders Elsevier. pp. 516-522
73. Burke and Parnell, 1948, Minimal Pulmonary Tuberculosis. *Canadian Medical Association Journal*. 59 p:348
74. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al., 2006. "Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review". *The Lancet. Infectious Diseases*. 6 (9) pp: 570–581
75. Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. 2007. "Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate". *Clinical Infectious Diseases*. 44 (11) pp: 1415–1420
76. Drobniewski FA, Caws M, Gibson A, Young D, 2003. "Modern laboratory diagnosis of tuberculosis". *The Lancet. Infectious Diseases*. 3 (3): 141–147
77. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, et al., 2006. "Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB". *The New England Journal of Medicine*. 355 (15) pp: 1539–1550
78. Rossi SE, Franquet T, Volpacchio M, Giménez A, Aguilar G, 2005. "Tree-in-bud pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview". *Radiographics*. 25(3) pp: 789–801
79. Nakamura RM, Einck L, Velmonte MA, Kawajiri K, Ang CF, Delasllagas CE, Nacy CA 2001. "Detection of active tuberculosis by an MPB-64 transdermal patch: a field study". *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 33 (6) pp: 405–407.
80. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al., 2007. "A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection". *Health Technology Assessment*. 11 (3) pp: 1–196.

81. Guerra RL, Hooper NM, Baker JF, Alborz R, Armstrong DT, Maltas G, et al., 2007. "Use of the amplified mycobacterium tuberculosis direct test in a public health laboratory: test performance and impact on clinical care". *Chest*. 132 (3) pp: 946–951
82. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al., 2011. "Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection". *The New England Journal of Medicine*. 365 (23) pp: 2155–2166
83. Ghid pentru managementul cazurilor de TB la copii, Bucuresti, 2017
84. Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, Lee LN, Liaw YS, Yang PC, Luh KT, et al., 2006. "Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas". *Thorax*. 61 (10) pp: 903–908.
85. David HL, 1970. "Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*". *Applied Microbiology*. 20 (5) pp: 810–814
86. Ghidul Național al PNPSCT, 2015
87. Ghidul OMS de Management al TBC la copii, ed. 2014
88. Iordăchescu F, Georgescu A, Miron I, Mărginean O, 2019, *Tratat de pediatrie*. Ed. ALL. 2019. Pag 1487-1489.
89. Hong Kong Chest Service Tuberculosis Research Centre, British Medical Research Council. 1989. "A controlled trial of 3-month, 4-month, and 6-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 5 years. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council". *The American Review of Respiratory Disease*. 139 (4 pp): 871–876
90. Jullien S, Ryan H, Modi M, Bhatia R, et al. (Cochrane Infectious Diseases Group), 2016. "Six months therapy for tuberculous meningitis". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 9 P: CD012091
91. World Health Organization, 2010. *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) : 2010 global report on surveillance and response*. World Health Organization (WHO)
92. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al., 2012. "Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010". *Lancet*. 380(9859) pp: 2095–2128
93. Douglas AS, Strachan DP, Maxwell JD, 1996 "Seasonality of tuberculosis: the reverse of other respiratory diseases in the UK". *Thorax*. 51 (9) pp: 944–946
94. Martineau AR, Nhamoyebonde S, Oni T, Rangaka MX, Marais S, et al., 2011. "Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108 (47) pp: 19013–19017.
95. Korthals Altes H, Kremer K, Erkens C, Van Soolingen D, Wallinga J, 2012. "Tuberculosis seasonality in the Netherlands differs between natives and non-natives: a role for vitamin D deficiency?". *Int J Tuberc Lung Dis*. 16 (5) pp: 639–644

96. Kuddus MA, McBryde ES, Adegboye OA, 2019. "Delay effect and burden of weather-related tuberculosis cases in Rajshahi province, Bangladesh, 2007-2012". *Scientific Reports*. 9 (1) pp: 12720
97. Griffith DE, Kerr CM, 1996. "Tuberculosis: disease of the past, disease of the present". *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 11 (4) pp: 240–245.
98. FitzGerald JM, Wang L, Elwood RK, 2000. "Tuberculosis: 13. Control of the disease among aboriginal people in Canada". *Canadian Medical Association Journal*. 162(3) pp: 351–355
99. OMS, 2020. Global tuberculosis report 2020. [online] Who.int. Available at: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>>[Accessed 11 December 2021].
100. OMS, 2021. Global Tuberculosis Report 2021. [online] Who.int. Available at: <<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>> [Accessed 11 December 2021].
101. Kennard BD, Silva SG, Tonev S, et al, 2009. Remission and recovery in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): Acute and long-term outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48(2) pp:186-195.
102. LeMoult J, Humphreys KL, Tracy A, et al, 2020. Meta-analysis: Exposure to early life stress and risk for depression in childhood and adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 59(7) pp 842-855
103. Dwyer JB, Bloch MH, 2019. Antidepressants for pediatric patients. *Curr Psychiatr* 8(9) pp:26-42F.
104. Allen CG, Kluger BM, Buard I, 2017 Safety of transcranial magnetic stimulation in children: A systematic review of the literature. *Pediatr Neurol* 68 pp:3-17
105. Donaldson AE, Gordon MS, Melvin GA, et al, 2014. Addressing the needs of adolescents with treatment resistant depressive disorders: A systematic review of rTMS. *Brain Stimul* 7(1) pp:7-12.
106. Kendall T, Morriss R, Mayo-Wilson E, et al, 2014. Assessment and management of bipolar disorder: Summary of updated NICE guidance.
107. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al, 2013. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2013. *Bipolar Disord* 15(1) pp:1-44.
108. Anamaria Ciubara, Roxana Chirita, Stefan Lucian Burlea, Ancuta Ignat, Smaranda Diaconescu, Ilinca Untu, Valeriu Vasile Lupu, 2015. Clinico-demographic patterns of depression and anxiety in children and adolescents
109. LeMoult, J., Humphreys, K. L., Tracy, A., Hoffmeister, J. A., Ip, E., & Gotlib, I. H., 2020, Meta-analysis: exposure to early life stress and risk for depression in childhood and adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 59(7), 842-855.
110. Mihailov, O., Rădulescu, I. D., Mihailov, R., & Ciubară, A., 2021, Depressive disorders and children with chronic illness. *European Psychiatry*, 64(S1), S219-S219.. doi:10.1192/j.eurpsy.2021.584

111. Burlea, A., Chiriță, V., Săcuiu, I., & Chiriță, R., 2010, Socioeconomic implications of underdiagnosing teenagers' depression. *Revista Medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 114(2), 391-398.
112. Luca, L., Ciubara, A. B., Fulga, I., Burlea, S. L., Terpan, M., & Ciubara, A., 2020, Social Implications for Psychiatric Pathology of Depressive and Anxiety Disorders, Alcohol Addiction and Psychotic Disorders during the COVID-19 Pandemic in Romania. Analysis of two Relevant Psychiatry Hospitals. *Revista de cercetare si interventie sociala*, 69.
113. Mihailov, O., Matei, L., Ciubara, A. B., Dragostin, M., Mihailov, R., & Ciubara, A. (2021). The Evolution of Depressive Disorders in Children with History of Tuberculosis (Clinical Study in the Context of COVID-19 Pandemic in Romania). *BRAIN. Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience*, 12(2), 222-236.
114. Bolos, A., Ciubara, A. M., & Chirita, R. (2012). Moral and ethical aspects of the relationship between depression and suicide. *Revista Romana de Bioetica*, 10(3).
115. Joshi R, Maharjan M, Mark D.Z., 2006. Tuberculosis Awareness Among TB Patients visiting in DOTS Clinic. *Saarc J, Tuberc, Lung Dis*, 3 pp:20-5
116. Adam J, Trenton BA, Glenn WC., 2001. Treatment of Co-morbid Tuberculosis and Depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* , 3(6) pp: 236–243
117. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucek J, Richardson P, Wray NP, Stanley MA, 2005. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* ; 127 pp: 1205-11.
118. Paschalides C, Wearden AJ, Dunkerley R, Bundy C, Davies R, Dickens CM, 2004. The associations of anxiety, depression and personal illness representations with glycaemic control and health-related quality of life in patients with tuberculosis. *J. Psychosom Res* ; 57 pp: 557-564.
119. Lin EH, Katon W, Rutter C, Simon GE, Ludman EJ, Von Korff M, Young B, Oliver M, Ciechanowski PC, Kinder L, Walker E, 2006. Effects of enhanced depression treatment on Diabetes self care. *Ann Fam Med*, ;4 pp:46-53.
120. Hussain MO, Dearman SP, Chaudhry IB, Rizvi N, Waheed W., 2008. The relationship between anxiety, depression and illness perception in tuberculosis patients in Pakistan. *Clin Pract Epidemil Mental Health*, 4 pp: 179-187
121. Mason PH, Sweetland AC, Fox GJ, Halovic S, Nguyen TA, Marks GB., 2016. Tuberculosis and mental health in the Asia-Pacific. *Australas Psychiatry.* ; 24 pp: 553- 555
122. Koyanagi A, Vancampfort D, Carvalho AF, et al., 2017. Depression comorbid with tuberculosis and its impact on health status: cross-sectional analysis of community-based data from 48 low- and middle-income countries. *BMC Med.* ; 15 p: 209.
123. Dasa TT, Roba AA, Weldegebreal F, et al., 2019. Prevalence and associated factors of depression among tuberculosis patients in Eastern Ethiopia. *BMC Psychiatry.* ; 19 p: 82.
124. Doherty AM, Kelly J, McDonald C, O'Dywer AM, Keane J, Cooney J., 2013. A review of the interplay between tuberculosis and mental health. *Gen Hosp Psychiatry.* 35 pp: 398- 406

125. Phillips AC, Carroll D, Der G, 2015. Negative life events and symptoms of depression and anxiety: stress causation and/or stress generation. *Anxiety Stress Coping.*, 28 pp: 357- 371
126. Koonsman JP, Parnet P, Dantzer R, 2002. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci.* 25 pp: 154- 159
127. van West D, Maes M., 1999. Activation of the inflammatory response system: a new look at the etiopathogenesis of major depression. *Neuro Endocrinol Lett.*; 20 pp: 11- 17
128. Miller AH, Maletic V, Aguglia E, Pariante CM.. 2009. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* ; 65: 732- 741.
129. Bufalino C, Hepgul N, Aguglia E, Pariante CM., 2013. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies. *Brain Behav Immun.*, 31 pp: 31- 47.
130. Mayer-Barber KD, Andrade BB, Oland SD, et al., 2014. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk. *Nature.* ; 511 pp: 99- 103
131. Vladimer GI, Marty-Roix R, Ghosh S, Weng D, Lien E., 2013. Inflammasomes and host defenses against bacterial infections. *Curr Opin Microbiol.* ; 16 pp: 23- 31
132. Martinon F, Burns K, Tschopp J., 2002. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell.* ; 10 pp: 417- 426.
133. Miao EA, Rajan JV, Aderem A., 2011. Caspase-1-induced pyroptotic cell death. *Immunol Rev.* ; 243 pp: 206- 214
134. Dorhoi A, Nouailles G, Jörg S, et al., 2012. Activation of the NLRP3 inflammasome by *Mycobacterium tuberculosis* is uncoupled from susceptibility to active tuberculosis. *Eur J Immunol.* ; 42 pp: 374- 384.
135. Wong KW., 2011. Critical role for NLRP3 in necrotic death triggered by *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Microbiol.* ; 13 pp: 1371- 1384.
136. Lowe DM, Redford PS, Wilkinson RJ, O'Garra A, Martineau AR. , 2012. Neutrophils in tuberculosis: friend or foe?. *Trends Immunol.* ; 33 pp: 14- 25
137. Mishra BB, Lovewell RR, Olive AJ, et al, 2017. Nitric oxide prevents a pathogen-permissive granulocytic inflammation during tuberculosis. *Nat Microbiol.* ; 2 p:17072.
138. Elkington PT, Friedland JS, 2006. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. *Thorax.* ; 61 pp: 259- 266.
139. Miller AH., 2010. Depression and immunity: a role for T cells. *Brain Behav Immun.* ; 24 pp: 1- 8
140. Kaufmann SH, Dorhoi A., 2013. Inflammation in tuberculosis: interactions, imbalances and interventions. *Curr Opin Immunol.* ; 25 pp: 441- 449.
141. Bloom J, Al-Abed Y., 2014. MIF: mood improving/inhibiting factor?. *J Neuroinflammation.* ; 11 p: 11
142. Gomez LM, Sanchez E, Ruiz-Narvaez EA, López-Nevot MA, Anaya JM, Martín J., 2007. Macrophage migration inhibitory factor gene influences the risk of developing tuberculosis in northwestern Colombian population. *Tissue Antigens.* ; 70 pp: 28- 33

143. Calandra T, Roger T, 2003. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* ; 3 pp: 791- 800
144. Fan H, Kao W, Yang YH, et al., 2014. Macrophage migration inhibitory factor inhibits the antiinflammatory effects of glucocorticoids via glucocorticoid-induced leucine zipper. *Arthritis Rheumatol.* ; 66 pp: 2059- 2070
145. Conboy L, Varea E, Castro JE, et al., 2011. Macrophage migration inhibitory factor is critically involved in basal and fluoxetine-stimulated adult hippocampal cell proliferation and in anxiety, depression, and memory-related behaviors. *Mol Psychiatry.* ; 16 pp: 533- 547
146. Das R, Koo MS, Kim BH, et al., 2013. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a critical mediator of the innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA.* ; 110 pp: E2997- E3006
147. Kaharuzza FM, Bunnell R, Moss S, et al., 2006. Depression and CD4 cell count among persons with HIV infection in Uganda. *AIDS Behav.* ; 10 pp: S105- S111.
148. Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H., 2001. Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* ; 251 pp: 90- 97
149. Haapakoski R, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M., 2016. Innate and adaptive immunity in the development of depression: an update on current knowledge and technological advances. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* ; 66 pp: 63- 72.
150. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, et al., 2001. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun.* ; 15 pp: 199- 226
151. Pavon L, Sandoval-Lopez G, Eugeniahernandez M, et al., 2006. Th2 cytokine response in major depressive disorder patients before treatment. *J Neuroimmunol.* ; 172 pp: 156- 165
152. Herrera MT, Torres M, Nevels D, et al., 2009. Compartmentalized bronchoalveolar IFN-gamma and IL-12 response in human pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis.* ; 89 pp: 38- 47.
153. Peyron P, Vaubourgeix J, Poquet Y, et al., 2008. Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for *M. tuberculosis* persistence. *PLoS Pathog.* ; 4 pp:e1000204.
154. Cotes K, Bakala N'goma J C, Dhouib R, et al., 2008. Lipolytic enzymes in *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol Biotechnol.* ; 78 pp: 741- 749
155. Singh G, Singh G, Jadeja D, Kaur J., 2010. Lipid hydrolizing enzymes in virulence: *Mycobacterium tuberculosis* as a model system. *Crit Rev Microbiol.* ; 36 pp: 259- 269.
156. Lee W, VanderVen BC, Fahey RJ, Russell DG., 2013. Intracellular *Mycobacterium tuberculosis* exploits host-derived fatty acids to limit metabolic stress. *J Biol Chem.* ; 288 pp: 6788- 6800
157. Rameshwaram NR, Singh P, Ghosh S, Mukhopadhyay S., 2018. Lipid metabolism and intracellular bacterial virulence: key to next-generation therapeutics. *Future Microbiol.* ; 13 pp: 1301- 1328
158. Oh J, Kim TS., 2017. Serum lipid levels in depression and suicidality: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2014. *J Affect Disord.* ; 213: 51- 58

159. Gui SW, Liu YY, Zhong XG, et al., 2018,. Plasma disturbance of phospholipid metabolism in major depressive disorder by integration of proteomics and metabolomics. *Neuropsychiatr Dis Treat.* ; 14 pp: 1451- 1461.
160. Peng R, Dai W, Li Y., 2018. Low serum free thyroxine level is correlated with lipid profile in depressive patients with suicide attempt. *Psychiatry Res.* ; 266 pp: 111- 115
161. Almeida PE, Silva AR, Maya-Monteiro CM, et al., 2009. Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin infection induces TLR2-dependent peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression and activation: functions in inflammation, lipid metabolism, and pathogenesis. *J Immunol.* ; 183 pp: 1337- 1345
162. Mahajan S, Dkhar HK, Chandra V, et al., 2012. Mycobacterium tuberculosis modulates macrophage lipid-sensing nuclear receptors PPARgamma and TR4 for survival. *J Immunol.* ; 188 pp: 5593- 5603.
163. Janeway CA, Jr, Medzhitov R., 2002. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* ; 20 pp: 197- 216.
164. Rosenberger K, Derkow K, Dembny P, Krüger C, Schott E, Lehnardt S., .2014 The impact of single and pairwise Toll-like receptor activation on neuroinflammation and neurodegeneration. *J Neuroinflammation.* ; 11 p: 166.
165. Lang UE, Beglinger C, Schweinfurth N, Walter M, Borgwardt S., 2015. Nutritional aspects of depression. *Cell Physiol Biochem.* ; 37 pp: 1029- 1043.
166. Fernandes MF, Mutch DM, Leri F., 2017. The relationship between fatty acids and different depression-related brain regions, and their potential role as biomarkers of response to antidepressants. *Nutrients.* ; 9 p: E298
167. Marventano S, Kolacz P, Castellano S, et al., 2015. A review of recent evidence in human studies of n-3 and n-6 PUFA intake on cardiovascular disease, cancer, and depressive disorders: does the ratio really matter. *Int J Food Sci Nutr.* ; 66 pp: 611- 622
168. Dietzold J, Gopalakrishnan A, Salgame P., 2015. Duality of lipid mediators in host response against Mycobacterium tuberculosis: good cop, bad cop. *F1000Prime Rep.* ; 7 p: 29
169. Chen M, Divangahi M, Gan H, et al., 2008. Lipid mediators in innate immunity against tuberculosis: opposing roles of PGE2 and LXA4 in the induction of macrophage death. *J Exp Med.* ; 205 pp: 2791- 2801
170. Divangahi M, Behar SM, Remold H., 2013. Dying to live: how the death modality of the infected macrophage affects immunity to tuberculosis. *Adv Exp Med Biol.* ; 783 pp: 103- 120
171. Lee JY, Jung YW, Jeong I, et al., 2015. Immune parameters differentiating active from latent tuberculosis infection in humans. *Tuberculosis.* ; 95 pp: 758- 763.
172. Del Castillo-Barrientos, H., Centeno-Luque, G., Untiveros-Tello, A., Simms, B., Lecca, L., Nelson, A. K., ... & Shin, S., 2014. Clinical presentation of children with pulmonary tuberculosis: 25 years of experience in Lima, Peru. *The international journal of tuberculosis and lung disease*, 18(9), 1066-1073.

173. Puryear, S., Seropola, G., Ho-Foster, A., Arscott-Mills, T., Mazhani, L., Firth, J., ... & Steenhoff, A. P., 2013, Yield of contact tracing from pediatric tuberculosis index cases in Gaborone, Botswana. *The International journal of tuberculosis and lung disease*, 17(8), 1049-1055.
174. Blount, R. J., Tran, B., Jarlsberg, L. G., Phan, H., Thanh Hoang, V., Nguyen, N. V., ... & Nahid, P., 2014, Childhood tuberculosis in northern Viet Nam: a review of 103 cases. *PLoS One*, 9(5), e97267.
175. Chisti, M. J., Salam, M. A., Shahid, A. S., Shahunja, K. M., Das, S. K., Faruque, A. S. G., ... & Ahmed, T., 2017, Diagnosis of Tuberculosis Following World Health Organization–Recommended Criteria in Severely Malnourished Children Presenting With Pneumonia. *Global Pediatric Health*, 4, 2333794X16686871.
176. Jaganath, D., & Mupere, E., 2012, Childhood tuberculosis and malnutrition. *The Journal of infectious diseases*, 206(12), 1809-1815.
177. DHS, M. (2011). Population Division Ministry of Health and Population Ramshah Path, Kathmandu Nepal.
178. Chisti, M. J., Graham, S. M., Duke, T., Ahmed, T., Ashraf, H., Faruque, A. S. G., ... & Salam, M. A. (2014). A prospective study of the prevalence of tuberculosis and bacteraemia in Bangladeshi children with severe malnutrition and pneumonia including an evaluation of Xpert MTB/RIF assay. *PloS one*, 9(4), e93776.
179. Meshram, H. S., Ali, S. M., & Shehab, T. (2017). Spectrum of co-morbidities in severe acute malnutrition with unexpected dyselectrolytemia in diarrhea. *Tuberculosis*, 39(13), 10-18231.
180. Centers for Disease Control and Prevention. (2019). Data and statistics on children's mental health, CDC.
181. Kovacs M., 2003, *Children's Depression Inventory: Technical manual update*. Toronto, ON: Multi-Health Systems, Inc.
182. Kovacs M., 1992, *Children's Depression Inventory CDI Manual*. New York: Multi-Health Systems. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems, Inc.
183. Cho, S. C., & Lee, Y. S., 1990, Development of the Korean form of the Kovacs' Children's Depression Inventory. *J Korean Neuropsychiatr Assoc*, 29(4), 943-956.
184. Yang, J. W., Kim, Y. J., Kim, H. S., Shin, K. M., & Shin, Y. M., 2012, Difference between children's self-reports on depression and parents' assessment of children's behaviors. *Journal of the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 23(2), 76-81.
185. McHugh, ML (2013). Testul chi-pătrat al independenței. *Biochemia Medica*, 23(2), 143-149. <https://doi.org/10.11613/BM.2013.018>
186. Cohen, J. (1988). *Analiza statistică a puterii pentru științele comportamentului* (ed. a II-a). Editura de Vest.
187. Conover, WJ și Iman, RL (1981). Clasați transformările ca o punte între statisticile parametrice și neparametrice. *The American Statistician*, 35(3), 124-129. <https://doi.org/10.1080/00031305.1981.10479327>

188. María José Mellado Peñaa, Begoña Santiago Garcíaa, Fernando Baquero-Artigaoa, David Moreno Péreza, Roi Piñeiro Péreza, Ana Méndez Echevarríaa, José Tomás Ramos Amadora, David Gómez-Pastrana Durána, Antoni Noguera Juliana, Working Group on Tuberculosis and Other Mycobacterial Infections of the Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases: Tuberculosis treatment for children: An update. 01 January 2018. Vol. 88. Issue 1. pages 52.e1-52.e12
189. Center for Disease Control and Prevention. TB in Children
190. Thee S, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55:5560–5567
191. McIlleron H, et al. Isoniazid plasma concentrations in a cohort of South African children with tuberculosis: implications for international pediatric dosing guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(11):1547–1553
192. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatric Reports*. 2011;3(2):e16
193. WHO G. Global tuberculosis report 2020. *Glob. Tuberc. Rep.* 2020 Oct 21
194. Seddon JA, Jenkins HE, Liu L et al., 2015, Counting children with tuberculosis: why numbers matter. *Int J Tuberc Lung Dis*. 19: 9-16
195. Menzies HJ, Winston CA, Holtz TH, Cain KP, Mac Kenzie WR, 2010, Epidemiology of tuberculosis among US- and foreign-born children and adolescents in the United States, 1994–2007. *Am J Public Health*, 100: 91724-91729
196. World Health Organization, 'Global Tuberculosis Report 2015', WHO, Geneva, 2015
197. World Health Organization, 'Global Tuberculosis Report 2018', WHO, Geneva, 2018
198. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(3):278–285
199. Srichand Batra, Afsheen Ayaz, Ali Murtaza, Shakil Ahmad, Rumina Hasan, Ruth Pfau, Childhood Tuberculosis in Household Contacts of Newly Diagnosed TB Patients. July 31, 2012
200. Babamahmoodi F, Alikhani A, Yazdani Charati J, Ghovvati A, Ahangarkani F, Delavarian L, Babamahmoodi A. Clinical epidemiology and paraclinical findings in tuberculosis patients in north of Iran. *Biomed Res Int*. 2015;2015:381572. doi: 10.1155/2015/381572. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25695067; PMCID: PMC4324112.
201. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics*. 1994 Jul;94(1):1-7. PMID: 8008511.
202. Triasih, R.; Robertson, C.F.; Duke, T.; Graham, S.M. A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin. Infect. Dis*. 2015, 60, 12–18. [CrossRef]

203. Dr Peter J Dodd, Charalambos Sismanidis, James A Seddon. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Disease*. Volume 16, Issue 10, October 2016, Pages 1193-1201
204. Spyridis, N. P., Spyridis, P. G., Gelesme, A., Sypsa, V., Valianatou, M., Metsou, F., ... & Tsolia, M. N., 2007, The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3-and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clinical Infectious Diseases*, 45(6), 715-722.
205. Vos e T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, et al., 2012. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.*, 380 pp:2163–2196
206. Mykletun A, Bjerkeset O, Overland S, Prince M, Dewey M, Stewart R., 2009. Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: the HUNT study. *Br J Psychiatry*. ;195 pp:118–125.
207. Chien IC, Wu EL, Lin CH, Chou YJ, Chou P., 2012. Prevalence of diabetes in patients with major depressive disorder: a population-based study. *Compr Psychiatry*.; 53 pp:569–575.
208. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG., 2010. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*.; 67 pp:220–229
209. Maxwell MA, Cole DA., 2009. Weight change and appetite disturbance as symptoms of adolescent depression: toward an integrative biopsychosocial model. *Clinical psychology review*.; 29(3) pp:260–273.
210. Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Ghaemi N, O'Sullivan R, Tedlow J et al., 1996. Fluoxetine treatment of anger attacks: a replication study. *Ann Clin Psychiatry* ; 8 pp: 7–10. ;
211. Fava M, Nierenberg AA, Quitkin FM, Zisook S, Pearlstein T, Stone A et al. 1997. A preliminary study on the efficacy of sertraline and imipramine on anger attacks in atypical depression and dysthymia. *Psychopharmacol Bull* ; 33 pp: 101–103.;
212. Fava M, Rosenbaum JF, Pava JA, McCarthy MK, Steingard RJ, Bouffides E . 1993. Anger attacks in unipolar depression, Part 1: clinical correlates and response to fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* ; 150 pp: 1158–1163.
213. Heerlein A, Richter P, Gonzalez M, Santander J 1998: Personality patterns and outcome in depressive and bipolar disorders. *Psychopathology*, 31 pp:15–22;
214. Bagby RM, Cox BJ, Schuller DR, et al., 1992.: Diagnostic specificity of the dependent and self-critical personality dimensions in major depression. *J Affect Disord*, 26 pp:59–63;
215. Bagby RM, Joffe RT, Parker JD, et al. 1995: Major depression and the five-factor model of personality. *J Pers Disord*, 9 pp:224–234.
216. Zuckerbrot, R. A., Cheung, A. H., Jensen, P. S., Stein, R. E., Laraque, D., & Glad-PC Steering Group, 2007, Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): I. Identification, assessment, and initial management. *Pediatrics*, 120(5), e1299-e1312.

217. Birmaher, B., Brent, D., & AACAP Work Group on Quality Issues, 2007, Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(11), 1503-1526.
218. Crowe M, Ward N, Dunnachie B, Roberts M., 2006. Characteristics of adolescent depression. *Int J Ment Health Nurs* ; 15 pp: 10–18.;
219. Ryan ND, Puig-Antich J, Ambrosini P, Rabinovich H, Robinson D, Nelson B et al., 1987. The clinical picture of major depression in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*; 44 pp: 854–861
220. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, et al., 1999. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry.*; 60 pp:221–225.
221. Fava M., 2003. Symptoms of fatigue and cognitive/executive dysfunction in major depressive disorder before and after antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry.*; 64 (suppl 14), pp:30–34.
222. Demyttenaere K, Fruyt J, Stahl SM., 2004. The many faces of fatigue in major depressive disorder. *Int J Neuropharmacol.* ;8 pp:93–105.
223. Jindal RD., Thase ME. 2004. Treatment of insomnia associated with clinical depression. *Sleep Med Rev.* ; 8 pp:19–30.
224. Agargun MY., Kara H., Solinaz M., 1997. Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression. *J Clin Psychiatry.* ;58 pp:249–251
225. DeCarlo, LT, 1997, Despre semnificația și utilizarea kurtozei. *Metode psihologice*, 2(3), 292-307. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.2.3.292>
226. O'Connor, B. C., Lewandowski, R. E., Rodriguez, S., Tinoco, A., Gardner, W., Hoagwood, K., & Scholle, S. H., 2016, Usual care for adolescent depression from symptom identification through treatment initiation. *JAMA pediatrics*, 170(4), 373-380.
227. Hetrick, S. E., Cox, G. R., Witt, K. G., Bir, J. J., & Merry, S. N., 2016, Cognitive behavioural therapy (CBT), third-wave CBT and interpersonal therapy (IPT) based interventions for preventing depression in children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews*, (8).
228. Yohannes, K., Mokona, H., Abebe, L. et al. Prevalence of depressive symptoms and associated factors among patients with tuberculosis attending public health institutions in Gede'o zone, South Ethiopia. *BMC Public Health* 20, 1702 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09794-z>
229. Sweetland A.C., Kritski A., Oquendo M.A. Addressing the Tuberculosis-Depression Syndemic to End the Tuberculosis Epidemic. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2017;21:852–861. doi: 10.5588/ijtld.16.0584
230. Ambaw F, Mayston R, Hanlon C, et al., 2015, Depression among patients with tuberculosis: determinants, course and impact on pathways to care and treatment outcomes in a primary care setting in southern Ethiopia—a study protocol *BMJ Open* 2015;5:e007653. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007653
231. Ambaw F, Mayston R, Hanlon C, Alem A. Burden and presentation of depression among newly diagnosed individuals with TB in primary care settings in Ethiopia. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):57

232. Kam A., Ford-Jones L., Malloy P., Khan K., Kitai I. Active Tuberculosis among Adolescents in Toronto, Canada: Clinical Features and Delays in Diagnosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007;26:355–356. doi: 10.1097/01.inf.0000258700.86040.b6
233. Avdeeva T., Otvagin I., Myakisheva T., Rashkevich E. Tuberculosis in Adolescents and Young Patients in High Prevalence Region. *Eur. J. Microbiol. Immunol.* 2012;2:297–301. doi: 10.1556/EuJMI.2.2012.4.9
234. Xiao-bo Wang, Xue-lian Li, Qing Zhang, Juan Zhang, Hong-yan Chen, Wei-yuan Xu, Ying-hui Fu, Qiu-yue Wang, Jian Kang and Gang Hou, A Survey of Anxiety and Depressive Symptoms in Pulmonary Tuberculosis Patients With and Without Tracheobronchial Tuberculosis, *Psychiatry*, 19 July 2018
235. Shen R, Zong K, Liu J, Zhang L. Risk Factors for Depression in Tuberculosis Patients: A Meta-Analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18:847-866 <https://doi.org/10.2147/NDT.S347579>
236. Ruiz-Grosso P, Cachay R, de la Flor A, Schwalb A, Ugarte-Gil C (2020) Association between tuberculosis and depression on negative outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 15(1): e0227472. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227472>
237. Das M., Mathur T., Ravi S., Meneguim A.C., Iyer A., Mansoor H., Kalon S., Hossain F.N., Acharya S., Ferlazzo G. Challenging Drug-Resistant TB Treatment Journey for Children, Adolescents and Their Care-Givers: A Qualitative Study. *PLoS ONE.* 2021;16:e0248408. doi: 10.1371/journal.pone.0248408
238. Zvonareva O., Witte S., Kabanets N., Filinyuk O. Adolescents in a Tuberculosis Hospital: Qualitative Study of How Relationships with Doctors, Caregivers, and Peers Mediate Their Mental Wellbeing. *PLoS ONE.* 2021;16:e0257379. doi: 10.1371/journal.pone.0257379.
239. Karayeva E. Master's Thesis. Brown University School of Public Health; Providence, RI, USA: 2020. The Impact of Hospitalization on Ukrainian Adolescents Who Have Completed Tuberculosis Treatment in Kyiv City, Ukraine
240. Chan, D. W., 1997, Depressive symptoms and perceived competence among Chinese secondary school students in Hong Kong. *Journal of Youth and Adolescence*, 26(3), 303-319.
241. Fristad, M.A.; Emery, B.L.; Beck, S.J., 1997, Use and abuse of the children's Depression Inventory. *Journal of consulting and clinical psychology USA*, v. 65, n. 4, p. 699-702.
242. Nurcombe, B., Seifer, R., Sciolli, A., Tramontana, M. G., Grapentine, W. L., & Beauchesne, H. C., 1989, Is major depressive disorder in adolescence a distinct diagnostic entity?. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 28(3), 333-342.
243. Kovacs, M., 1983, The Children's Depression Inventory: A self-rated depression scale for schoolaged youngsters. Unpublished manuscript, University of Pittsburgh, School of Medicine.
244. Fristad, M. A., Weller, R. A., Weller, E. B., Teare, M., & Preskorn, S. H., 1991, Comparison of the parent and child versions of the Children's Depression Inventory (CDI). *Annals of Clinical Psychiatry*, 3(4), 341-346.

245. Nelson III, W. M., Politano, P. M., Finch Jr, A. J., Wendel, N., & Mayhall, C., 1987, Children's Depression Inventory: Normative data and utility with emotionally disturbed children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 26(1), 43-48.
246. Saylor, C. F., Finch, A. J., Spirito, A., & Bennett, B., 1984, The children's depression inventory: a systematic evaluation of psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*, 52(6), 955.
247. Weiss, B., Weisz, J. R., Politano, M., Carey, M., Nelson, W. M., & Finch, A. J., 1991, Developmental differences in the factor structure of the Children's Depression Inventory. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 3(1), 38.
248. Garvin, V., Leber, D., & Kalter, N., 1991, Children of divorce: Predictors of change following preventive intervention. *American Journal of Orthopsychiatry*, 61(3), 438-447.
249. Kazdin, A. E., Colbus, D., & Rodgers, A., 1986, Assessment of depression and diagnosis of depressive disorder among psychiatrically disturbed children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 14(4), 499-515.
250. Lobovits, D. A., & Handal, P. J., 1985, Childhood depression: Prevalence using DSM-III criteria and validity of parent and child depression scales. *Journal of pediatric psychology*, 10(1), 45-54.
251. Donnelly, M. (1995). Depression among adolescents in Northern Ireland. *Adolescence*, 30, 339-350.
252. Helsel W.J. & Matson J.L., 1984, The assessment of depression in children: the internal structure of the child depression inventory. *Behaviour Research and Therapy* 22, 289–98.
253. Sund AM, Larsson B, Wichstrøm L. Psychosocial correlates of depressive symptoms among 12-14-year-old Norwegian adolescents. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2003;44: 588–597. 10.1111/1469-7610.00147
254. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. *Lancet.* 2012;379: 1056–1067. 10.1016/S0140-6736(11)60871-4
255. Katon WJ, Lin EHB, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, et al. Collaborative care for depression and chronic illnesses. *N Engl J Med.* 2010;363: 2611–2620. 10.1056/NEJMoa1003955
256. Bernaras E, Jaureguizar J, Soroa M, Ibabe I, Cuevas C. Child depression in the school context. *Procedia—Soc Behav Sci.* 2011;29: 198–207. 10.1016/j.sbspro.2011.11.225
257. Allgaier, A. K., Pietsch, K., Frühe, B., Sigl-Glöckner, J., & Schulte-Körne, G., 2012, Screening for depression in adolescents: validity of the patient health questionnaire in pediatric care. *Depression and anxiety*, 29(10), 906-913.
258. Reynolds WM, Mazza JJ., 1998, Reliability and Validity of the Reynolds Adolescent Depression Scale with Young Adolescents. *J Sch Psychol.*; 36: 295–312. 10.1016/S0022-4405(98)00010-7
259. Burlison Daviss, W., Birmaher, B., Melhem, N. A., Axelson, D. A., Michaels, S. M., & Brent, D. A., 2006, Criterion validity of the Mood and Feelings Questionnaire for depressive episodes in clinic and non-clinic subjects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(9), 927-934.

260. Scott WD, Clapp J, Mileviciute I, Mousseau A., 2016, Children's depression inventory: A unidimensional factor structure for American Indian and Alaskan native youth. *Psychol Assess.* 28: 81–91. 10.1037/pas0000145
261. Beck AT, Steer RA, Carbin MG., 1988, Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev.* 8: 77–100. 10.1016/0272-7358(88)90050-5
262. WHO, 2019, <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/324835/9789241565707-eng.pdf?sequence=9>
263. Ahmed MM, Mazhar M, Zaidi A. Depression in tuberculosis patients and its relationship to socio demographic factors. *J Rawalpindi Med Coll.* 2016;20(4):296–9.
264. Ravi CS, Dinesh DS, Neeraj K, Manish KT, Pankaj K. Assessment of the frequency of depression and anxiety among tuberculosis patients at a tertiary care health centre. A cross sectional study. *Eur J Pharm Med Res.* 2018;5(4):496–9.
265. Kumar K, Kumar A, Chandra P, Kansal HM. A study of prevalence of depression and anxiety in patients suffering from tuberculosis. *J Fam Med Prim Care.* 2016;5:150–3.
266. Wang PS, Bohn RL, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J, 2002. Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *J Gen Intern Med* 17: 504–511.
267. Snow K.J., Cruz A.T., Seddon J.A., Ferrand R.A., Chiang S.S., Hughes J.A., Kampmann B., Graham S.M., Dodd P.J., Houben R.M., et al. Adolescent Tuberculosis. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020;4:68–79. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30337-2.

Bibliografie generală

1. A van Riea, N Beyersa, R P Giea, M Kunnekeb, L Zietsmanb, P R Donalda. Childhood tuberculosis in an urban population in South Africa: burden and risk factor. *Arch Dis Child* 1999;80:433–437
2. ATS/CDC Statement Committee on Latent Tuberculosis Infection, 2000. "Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society". *MMWR Recomm Rep.* 49 (RR–6) pp : 1–51
3. Bates, D., Mächler, M., Bolker, B. și Walker, S. (2014). Ajustarea modelelor liniare cu efecte mixte folosind lme4: arXiv preprint arXiv, *Journal of Statistical Software.* <https://doi.org/10.18637/jss.v067.io1>
4. Beck AT, Bredemeier K. A unified model of depression: Integrating clinical, cognitive, biological, and evolutionary perspectives. *Clin Psychol Sci.* 2016;4: 596–619. 10.1177/2167702616628523 [CrossRef] [Google Scholar]
5. Chaisson, RE, Martinson, NA, 2008. "Tuberculosis in Africa--combating an HIV-driven crisis". *The New England Journal of Medicine.* 358 (11) pp: 1089–92.

6. Costello EJ, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2006;47: 1263–1271. [PubMed] [Google Scholar]
7. Davies PD, 2003. "The world-wide increase in tuberculosis: how demographic changes, HIV infection and increasing numbers in poverty are increasing tuberculosis". *Annals of Medicine.* 35 (4) pp: 235–243
8. Davies PD, Yew WW, Ganguly D, Davidow AL, Reichman LB, Dheda K, Rook GA, 2006. "Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis". *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 100 (4) pp: 291–298
9. Davis L, 1995. "Vegetarian diet and tuberculosis in immigrant Asians". *Thorax.* 50 (8) pp: 915–916
10. Field, A. (2017). *Descoperirea statisticilor folosind statisticile IBM SPSS: ediția nord-americană.* Publicații Sage
11. Frank, E., Anderson, B., Reynold, C. F., Ritenour, A., and Kupfer, D. J. (1994). Life events and the research diagnostic criteria endogenous subtype. A confirmation of the distinction using the Belford College methods. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 519–524. doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950070011005
12. Harries, A. D., et al, 2010. "Defining the Research Agenda to Reduce the Joint Burden of Disease from Diabetes Mellitus and Tuberculosis " *Tropical medicine & international health :*
13. *Intellectus Statistics* [Software de calculator online]. (2021). *Statistica Intellectus.* <https://analyze.intellectusstatistics.com/>
14. Larouzé B, Sánchez A, Diuana V, 2008. "Tuberculosis behind bars in developing countries: a hidden shame to public health". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 102 (9) pp: 841–842
15. Lee JH, 1948. "Tuberculosis and Silicosis". *Can Med Assoc J.* 58 (4) pp: 349–353.
16. Leung CC, 2007. "Lower risk of tuberculosis in obesity". *Arch. Intern. Med.* 167(12) pp: 1297–304
17. Levene, H. (1960). *Contribuții la probabilitate și statistică. Eseuri în onoarea lui Harold Hotelling*, I. Olkin et al. eds., Stanford University Press, 278-292.
18. Lönnroth K, Raviglione M, 2008. "Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control". *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 29 (5) pp: 481–491.
19. Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S., Hesselning A.C., Obihara C.C., Starke J.J., Enarson D.A., Donald P.R., Beyers N. The Natural History of Childhood Intra-Thoracic Tuberculosis: A Critical Review of Literature from the Pre-Chemotherapy Era. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004;8:392–402. [PubMed] [Google Scholar]
20. Millard, SP și Neerchal, NK (2000). *Statistici de mediu cu S-Plus.* CRC Press.<https://doi.org/10.1201/9781420037173>
21. Mishra, Gyanshankar; Munje, Radha; Dawkore, Madhav. "Diabetes and Tuberculosis – Tackling Double Trouble" (PDF). *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research.* 8 (1): 256–260
22. Möller, M; Hoal, EG, 2010. "Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis". *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland).* 90 (2) pp: 71–83

23. Mutlu G, Mutlu E, Bellmeyer A, Rubinstein I, 2006. "Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy". *Am J Med.* 119 (8) pp: 639–646
24. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al., 2016. "Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis". *Clinical Infectious Diseases.* 63 (7) pp: e147–e195
25. Nijland HMJ, et al. 2006. "Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes". *Clin Infect Dis.* 43 (7) pp: 848–854
26. Niobe-Eyangoh SN, Kuaban C, Sorlin P, Cunin P, Thonnon J, Sola C, et al., 2003. "Genetic biodiversity of Mycobacterium tuberculosis complex strains from patients with pulmonary tuberculosis in Cameroon". *Journal of Clinical Microbiology.* 41 (6) pp: 2547–53
27. Nnoaham KE, Clarke A, 2008. "Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis". *Int J Epidemiol.* 37 (1) pp: 113–119.
28. Oana Mihailov, Loredana Matei, Alexandru Bogdan Ciubara, Miruna Dragostin, Raul Mihailov, Anamaria Ciubara, 2021. *The Evolution of Depressive Disorders in Children with History of Tuberculosis (Clinical Study in the Context of COVID-19 Pandemic in Romania)*
29. Osborne, J., & Waters, E. (2002). Patru ipoteze ale regresiei multiple pe care cercetătorii ar trebui să le testeze întotdeauna. *Evaluare practică, cercetare și evaluare*, 8(2), 1-9.
30. Pituch, KA și Stevens, JP (2015). *Statistică multivariată aplicată pentru științe sociale* (ed. a VI-a). Routledge Academic. <https://doi.org/10.4324/9781315814919>
31. Restrepo, BI, 2007. "Convergence of the tuberculosis and diabetes epidemics: renewal of old acquaintances". *Clin Infect Dis.* 45 (4) pp: 436–438
32. Richter, C., Ndosì, B., Mwammy, A. S. & Mbwambo, R. K., 1991. Extrapulmonary tuberculosis — a simple diagnosis? *Tropical and Geographical Medicine*, 43, pp:375–378.
33. Schaible UE, Kaufmann SH, 2007. "Malnutrition and Infection: Complex Mechanisms and Global Impacts". *PLOS Medicine.* 4 (5) pp: e115.
34. Segall L, Covic A , 2010. "Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy". *Clin J Am Soc Nephrol.* 5 (6) pp: 1114–1122
35. Strachan DP, Powell KJ, Thaker A, Millard FJ, Maxwell JD, 1995. "Vegetarian diet as a risk factor for tuberculosis in immigrant south London Asians". *Thorax.* 50 (2) pp: 175–180
36. Ustianowski A, Shaffer R, Collin S, Wilkinson RJ, Davidson RN, 2005. "Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London". *J Infect.* 50 (5) pp: 432–437.
37. WHO global estimates on depression and other common mental disorders. 2017 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>. Accessed 28 Feb 2019.
38. WHO, 2011 <https://web.archive.org/web/20110808115404/http://www.who.int/tb/hiv/faq/en/>
39. World Health Organization (2004b). *Interim Policy on Collaborative TB/HIV Activities.* Stop TB
40. Department and Department of HIV/AIDS. Document WHO/ HTM/TB/2004.330. Geneva: WHO.
41. World Health Organization. *Roadmap towards ending TB in children and adolescents, second edition.* Geneva; 2018.