

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВМА
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ**

Одлуком бр. 59/126 од 26.12.2024. године на 126. седници Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду одржане 23.12.2024. године именована је Комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„ИСПИТИВАЊЕ ПРЕДИКТОРА ЗА НАСТАНАК И ИСХОД *COVID-19* У
КОХОРТИ ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА ТОКОМ ЦИРКУЛАЦИЈЕ
АЛФА, ДЕЛТА И ОМИКРОН ВАРИЈАНТЕ *SARS-COV-2* 2021 - 2022. ГОДИНЕ“**

кандидаткиње *вс др Данијеле Ђурић-Петковић*, Институт за микробиологију Војномедицинске академије у Београду.

Ментор: *вс проф. др Весна Шуљагић*, Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду

Коментор: *вс проф. др Весна Беговић Купрешанин*, Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације именована је у саставу:

- 1. пк проф. др Срђан Лазић, МФ ВМА, УО – председник комисије**
- 2. *вс доц. др Немања Ранчић, МФ ВМА, УО – члан комисије***
- 3. *вс доц. др Нина Булајић, МФ ВМА, УО – члан комисије***
- 4. проф. др Ана Банко, Медицински факултет Универзитета у Београду – члан комисије**
- 5. доц. др Данијела Миљановић, Медицински факултет Универзитета у Београду – члан комисије**

На основу анализе приложене докторске дисертације, као и идејног пројекта докторске тезе, Комисија за оцену и одбрану завршеног докторског рада једногласно подноси Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

1) Основни подаци о докторанду и докторској дисертацији

Докторска дисертација под називом „ИСПИТИВАЊЕ ПРЕДИКТОРА ЗА НАСТАНАК И ИСХОД *COVID-19* У КОХОРТИ ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА ТОКОМ ЦИРКУЛАЦИЈЕ АЛФА, ДЕЛТА И ОМИКРОН ВАРИЈАНТЕ *SARS-COV-2* 2021 - 2022. ГОДИНЕ“, кандидаткиње *vs dr* Данијеле Ђурић-Петковић, Институт за микробиологију Војномедицинске академије у Београду, написана је на 80 страна и подељена на следећа поглавља: увод (20 страна), хипотеза и циљеви (2 стране), материјал и методе (4 стране), резултати (16 страна), дискусија (15 страна), закључци (1 страна) и литература (20 страна). Увод је илустрован са 9 слика и у њему је наведена 1 табела. Резултати су документовани са 17 табела и 1 сликом. У дисертацији су цитирани подаци из 285 референци. Рад по структури има све елементе докторске дисертације.

2) Предмет и циљ докторске дисертације

У приложеном докторском раду утврђени су ефективност вакцина и значајни предиктори на настанак инфекције *SARS-CoV-2* у популацији болнички лечених пацијената, као и предиктори смртог исхода у популацији болнички лечених пацијената са дијагнозом *COVID-19*, током доминације Алфа, Делта и Омикрон варијанте *SARS-CoV-2*. За проверу хипотеза дефинисани су следећи циљеви истраживања:

1. Одредити кумулативну инциденцију (КИ) инфекције у пацијената лечених у ВМА у току 2021 - 2022. године у периоду циркулације Алфа, Делта и Омикрон варијанте *SARS-CoV-2*.

2. Одредити учесталост присуства дефинисаних предиктора у популацији *PCR*-ом тестираних хоспитализованих пацијената у току 2021 - 2022. године, током циркулације Алфа, Делта и Омикрон варијанте *SARS-CoV-2*.
3. Одредити ефективност примењених вакцина у популацији пацијената хоспитализованих због болести различитих од *COVID-19* у периоду доминације Алфа, Делта и Омикрон варијанте.
4. Одредити учесталост присуства дефинисаних предиктора у пацијената болнички лечених од *COVID-19* у току 2021 - 2022. године, током циркулације Алфа, Делта и Омикрон варијанте *SARS-CoV-2*.

3) Основне потврђене хипотезе:

1. Постоји разлика у заступљености присутних хроничних болести, симптома и знакова инфекције, као и у вакциналном статусу код пацијената који су имали позитиван *PCR* тест на *SARS-CoV-2* у односу на пацијенте који су имали негативан *PCR* тест.
2. У хоспитално лечених пацијената са *COVID-19* узраст, поједине хроничне болести, одређени симптоми и знакови инфекције, као и статус невакцинисани се значајно чешће региструју у пацијената са смртним исходом унутар 14 дана од лабораторијски потврђене инфекције у односу на преживеле пацијенте са истом инфекцијом.

4) Кратак опис садржаја докторске дисертације

У поглављу **Увод**, др Ђурић-Петковић даје јасан преглед досадашњих сазнања о *SARS-CoV-2* и *COVID-19*.

Крајем 2019. године у Кини је идентификован седми хумани коронавирус назван *Severe acute respiratory syndrom coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Болест изазвана овим вирусом названа је *Coronavirus disease identified in 2019 (COVID-19)*. Светска здравствена организација (СЗО) је 30. јануара 2020. године прогласила јавноздравствену ванредну ситуацију од међународног значаја. Након појаве оболелих у више земаља света, СЗО је 11. марта 2020. године прогласила пандемију. Први случај инфекције у Републици Србији регистрован је 6. марта 2020. године. Појава новог вируса, крајем 2019. године и пандемија која је уследила представљала је глобални здравствени проблем са бројним социоекономским последицама. Убрзо су произведени и дијагностички тестови који су имали за циљ да открију симптоматске и асимптоматске носиоце вируса како би се спречило његово даље ширење. Након четири године од појаве *SARS-CoV-2* још увек није утврђен тачан начин преласка вируса на људе, утврђено је да вирус има 96% подударности са коронавирусом слепог миша *RaTG13* из јужне Кине и 94% са коронавирусом панголина.

За *COVID-19* данас знамо да даје тешке форме болести код особа старије животне доби и код особа са коморбидитетима. Велики значај у пандемији представљао је проналазак

вакцина. У глобалним напорима за сузбијање пандемије *COVID-19*, вакцинација је имала кључну улогу.

У поглављу **Материјал и методе** кандидаткиња је на прецизан начин представила дизајн истраживања. Истраживање је спроведено у два дела. У првом делу истраживање је спроведено по типу ретроспективне кохортне студије, у коју су укључени пацијенти хоспитализовани у ВМА у периоду 2021. и 2022. године а који су имали индикацију за тестирање на *SARS-CoV-2*. Пацијенти са позитивним *PCR* тестом су упоређени са пацијентима са негативним тестом.

У другом делу истраживања код пацијената који су наставили лечење *COVID-19* у болници Карабурма, урађена је и угнежђена анамнестичка студија у којој су пацијенти који су се опоравили упоређени са пацијентима који су имали смртни исход лечења унутар 14 дана од лабораторијски потврђене инфекције.

Што се тиче **Испитаника** студија је пратила кохорту пацијената хоспитализованих на ВМА током преминације Алфа, Делта и Омикрон варијанте у Србији, у периоду од 15. фебруара 2021. до 31. децембра 2022. године. У току овог периода у ВМА хоспитализовани су пацијенти који су имали негативан антигенски/*PCR* тест до 48 часова пре пријема. Код пацијената који су хоспитализовани, а код којих се током хоспитализације појаве симптоми респираторне инфекције, без обзира да ли су имали контакт са потврђеним случајем *SARS-CoV-2* инфекције рађен је *PCR* тест. Такође су тестирани и сви пацијенти који су били у контакту са позитивним пацијентима (они који су боравили у истој болничкој соби са пацијентом код кога је утврђена *SARS-CoV-2* инфекција, или су пацијент или родбина дали податак да је пацијент био у контакту са потврђеним случајем *SARS-CoV-2* инфекције). У току прикупљања епидемиолошких података, сви пацијенти су усмено обавештени о *PCR* тестирању и сврси прикупљања података на основу усмене сагласности.

Као узорак за детекцију коришћен је брис назофаринкса у универзалном транспортном медијуму (*Copan® UTM® 3 mL - COPAN Diagnostic, Murrieta, Калифорнија, САД*) и чуван на собној температури (+ 18/+ 25⁰С) највише 1 дан или на + 2/+ 8⁰С у трајању од највише пет дана, по препоруци произвођача тестова.

Тестирање је обављено на Одељењу за вирусологију, Института за микробиологију, ВМА, употребом *RT-qPCR* теста. Узорци су обрађени комплетно аутоматским системима за екстракцију, амплификацију и интерперетацију резултата *ELITE InGenius®* - детекција *ORF8* и *ORF1ab* гена, (*ELITechGroup S.p.A. C.so Svizzera, 185 10149 Torino, Италија*) и *GeneXpert®Systems* - детекција *E* и *N* гена (*Cepheid, 904 Caribbean Drive, Sunnyvale, САД*).

За израду ове дисертације коришћене су **следеће варијабле**:

Независне варијабле (кохорта): подаци потребни за први део истраживања су прикупљени упитником који је попуњавао епидемиолог/микробиолог током узимања узорка за *PCR* тестирање. Прикупљени су подаци о пацијенту: старост, пол, присуство хроничних болести (нема хроничне болести, хронична болест срца, плућа, јетре, бубрега, неуролошко обољење (неуродегенеративне и цереброваскуларне болести), шећерна болест, малигнитет, хипертензија). Прикупљени су и подаци о тестирању: датум тестирања, датум пријема на клинику, клиника где је пацијент тестиран, подаци о претходним тестирањима на *SARS-CoV-2* (датум потврђене инфекције), присуство симптома и знакова болести (без симптома, повишена температура, малаксалост, бол у

грлу, кашаљ, главобоља, болови у мишићима и костима, гастроинтестинални симптоми (мучнина, повраћање, дијареја) и присуство пнеумоније (радиографски/CT), подаци о изложености (блиски контакт са инфицираним, лечење у болници у којој су лечени оболели од COVID-19).

Такође, из информационог система Републике Србије (Регистар вакцинације Србије СВР) су извучени подаци о вакцинацији против SARS-CoV-2 (вакцинисан/невакцинисан, а уколико је пацијент вакцинисан регистрована је врста примљене вакцине, све примљене дозе и датум вакцинације сваком примљеном дозом). У циљу процене ВЕ испитаници су категорисани према врсти примљене вакцине, броју доза које су примили и броју дана који је протекао од датума примене последње дозе вакцине. **Зависна варијабла** (кохорта): резултат PCR теста.

Независне варијабле у анамнестичкој студији: подаци о болести (COVID-19) прикупљени из медицинске документације (историја болести) лечених у болници Карабурма, а на основу процене инфектолога:

1. Облик болести, односно степен захваћености органа и система:
 - А) асимптоматска или са благим симптомима од стране горњих респираторних путева;
 - Б) благ облик инфекције са променама на плућима, а без потребе за кисеоничном супституцијом;
 - Ц) умерено тешка клиничка слика са мултиплим променама на плућима које захтевају кисеоничну супортивну терапију;
 - Д) тешка клиничка слика са тешком респираторном инсуфицијенцијом и потребом за кисеоничном терапијом $>10 \text{ l/min}$.
2. Праћењем болесника у току лечења је одређено да ли је дошло до прогресије или регресије болести у односу на пријем.
3. Наведене су компликације у току хоспитализације (акутна респираторна инсуфицијенција (АРИ), акутни респираторни дистерс синдром (АРДС), акутно оштећење бубрега, јетре и срца, тромбоемболија плућа, секундарне инфекције).
4. Код сваког оболелог евидентирана је примена специфичне терапије: кортикостероиди, антивирусна терапија, антикоагулантна терапија, антибиотска терапија.
5. Евидентирана је потреба за супортивном кисеоничном терапијом преко кисеоничке маске и кисеоничке маске са резервоаром, као и путем неинвазивне механичке вентилације и инвазивне механичке вентилације. Евидентиран је боравак у јединици интензивног лечења (ЈИЈ).
6. Исход је евидентиран после 14 дана лечења болесника.

Зависна варијабла у анамнестичкој студији: смртни исход код пацијената у првих 14 дана након што је PCR био позитиван.

Већина варијабли је представљена као учесталост појединих категорија, а статистичка значајност разлика тестирана је χ^2 тестом. У случају континуираних података, варијабле су представљене средњом вредности \pm стандарна девијација (SD), а статистичка значајност разлике тестирана је Студентовим t -тестом. Израчунавање унакрсних односа шанси и њихових 95%-них интервала поверења спроведено је одређивањем интензитета повезаности између фактора ризика за заражавање и умирање унутар 14 дана од дијагностиковања COVID-19. Значајне варијабле као независан фактор

ризика су инкорпорисане у бинарну логистичку регресиону анализу. Адекватност униваријантног модела и значајност независних варијабли у мултиваријантном моделу је процењивана на нивоу статистичке значајности од $p \leq 0,05$.

Ефективност вакцине је израчуната према формули 1 минус однос ризика - *OR*, добијен путем униваријантног (УЛРА) и мултиваријантног модела логистичке регресије (МЛРА) за лабораторијски потврђену инфекцију *SARS-CoV-2* током лечења у болници (позитиван *SARS-CoV-2 PCR* тест). МЛРА је прилагођена у односу на пол, старост, број коморбидитета и доминантни сој. ВЕ је израчунат за хоспитализоване пацијенте који су у потпуности вакцинисани са две дозе примарне вакцинације или са додатном бустер дозом примљеном у поређењу са невакцинисаним особама. Због малог броја пацијената вакцинисаних другом бустер дозом, они су распоређени у одговарајућу категорију са првом бустер дозом. Статистичке анализе су обављене коришћењем софтвера *SPSS* програма, верзија 26.0.

Студија је одобрена од Етичког одбора МФ ВМА и Етичког комитета ВМА. Сви испитаници су дали усмену сагласност за учешће у студији.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз упоредни приказ података из литературе и добијених резултата из докторске дисертације. Кандидаткиња садржајно и критички сагледава резултате у складу са постојећим сазнањима добијеним анализом литературних података из области утицаја различитих предиктора за настанак и исход *COVID-19* у односу на периоде преминације Алфа, Делта и Омикрон варијанте вируса. Начин писања дискусије и аргументација показују да др Ђурић-Петковић влада проблематиком теме докторске тезе. Ова студија наглашава динамичну природу ВЕ и залаже се за стратегије примене бустер доза вакцине у борби против *COVID-19*, посебно код хоспитализованих пацијената. Такође указује на значајне факторе ризика за смртни исход у популацији болнички лечених пацијената са дијагнозом *COVID-19*.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада.

Литература садржи 285 референци.

5) Остварени резултати и научни допринос докторске дисертације

УЛРА у кохортној студији је показала да су статистички значајно чешће заступљени код инфицираних пацијената у односу на неинфициране били: током Алфа варијанте - бол у грлу, кашаљ, лечење у болници у којој су лечени пацијенти са *COVID-19* и документовани контакт са потврђеним *COVID-19* случајевима унутар 14 дана; током Делта варијанте - бол у грлу, кашаљ, главобоља, болови у мишићима и костима, присуство хроничних срчаних болести, хипертензија, лечење у болници у којој су лечени пацијенти са *COVID-19* и документовани контакт са потврђеним *COVID-19* случајевима унутар 14 дана; током Омикрон варијанте - старија животна доб, бол у грлу, кашаљ, главобоља, болови у мишићима и костима, малаксалост, присуство хроничних срчаних болести, лечење у болници у којој су лечени пацијенти са *COVID-19* и документовани контакт са потврђеним *COVID-19* случајевима унутар 14 дана.

Пацијенти који су били вакцинисани су имали 5 пута мањи ризик да буду инфицирани *SARS-CoV-2* у односу на невакцинисане у току доминације Алфа варијанте.

МЈРА у кохортној студији је показала да је ВЕ две дозе *BBIBP-CorV* вакцине у прва 84 дана износила 45,6%. Процењена ВЕ 168 дана након примене бустер дозе била је 34,2% за *BBIBP-CorV*, а 71,2% за *BNT162b2*.

Постојала је и статистички значајана разлика у леталном исходу унутар 14 дана од позитивног *PCR* теста у време доминације различитих варијанти, а највећа смртност била је у време доминације Делта варијанте.

УЛРА у анамнестичкој студији је показала да су статистички значајно чешће заступљени код умрлих у односу на преживеле: старија животна доб, цереброваскуларна и неуродегенеративна обољења, стадијуми Ц и Д, примена кисеоника, примена кисеоничне маске са резервоаром, примена више од два антибиотика, лечење у ЈИЛ, прогресија болести и АРИ. МЈРА у анамнестичкој студији је показала да су независни фактори ризика за смртни исход у наших пацијената били: прогресија болести, АРИ и старија животна доб, уз процену да је АРИ 26 пута, а прогресија болести преко 90 пута повећавала ризик за смртни исход, док су преживели пацијенти били значајно млађи од преминулих ($71,29 \pm 13,57$ vs $82,13 \pm 9,50$).

6) Објављени радови из докторске дисертације

1. Đurić-Petković D, Šuljagić V, Begović-Kuprešanin V, Rančić N, Nikolić V. Vaccine Effectiveness against SARS-CoV-2 Infection during the Circulation of Alpha, Delta, or Omicron Variants: A Retrospective Cohort Study in a Tertiary Hospital in Serbia. *Vaccines (Basel)*. 2024 Feb 18;12(2):211. doi: 10.3390/vaccines12020211; M21.
2. Šuljagić V, Đurić-Petković D, Lazić S, Mladenović J, Rakonjac B, Opačić D, Ljubenović N, Milojković B, Radojević K, Nenezić I, Rančić N. Epidemiological Predictors of Positive SARS-CoV-2 Polymerase Chain Reaction Test in Three Cohorts: Hospitalized Patients, Healthcare Workers, and Military Population, Serbia, 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 17;20(4):3601. doi: 10.3390/ijerph20043601; M21.

7) Подаци о извршеној провери на плагијаризам

Докторску дисертацију је проверила Универзитетска библиотека Универзитета одбране софтверским програмом за плагијаризам *iThenticate*, са резултатом од 1%.

8) Закључак

Кандидат др Данијела Ђурић-Петковић испуњава све услове који обухватају написану докторску дисертацију и објављен рад у ком је први аутор, а који је проистекао из ове тезе и који је прихваћен у часопису М21 (истакнут међународни часопис).

Докторска дисертација „ИСПИТИВАЊЕ ПРЕДИКТОРА ЗА НАСТАНАК И ИСХОД *COVID-19* У КОХОРТИ ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА ТОКОМ ЦИРКУЛАЦИЈЕ АЛФА, ДЕЛТА И ОМИКРОН ВАРИЈАНТЕ *SARS-COV-2* 2021. - 2022. ГОДИНЕ“ је урађена у складу са одобреном пријавом и представља оригинално и самостално научно дело из области вирусологије и епидемиологије заразних болести. Истраживање је спроведено према начелима етичког приступа и научно-истраживачког рада, а теза написана студиозно и систематично. Добијени резултати дају значајан допринос у сагледавању предиктора за настанак и исход *COVID-19*, као и процене ефективности вакцина.

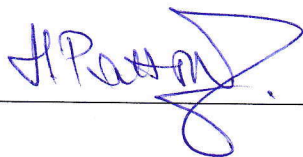
На основу свега наведеног Комисија закључује да докторска дисертација др Данијеле Ђурић-Петковић испуњава све предвиђене критеријуме које захтева академска пракса и да даје значајан допринос проучавању у датој области. С обзиром да кандидаткиња испуњава све законом предвиђене услове за одбрану докторске дисертације, комисија једногласно предлаже Одбору за докторске студије и научно-истраживачку делатност Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране да извештај прихвати и предложи Научно-наставном већу МФ ВМА УО да овај рад прихвати као завршену докторску дисертацију кандидаткиње др Данијеле Ђурић-Петковић и одобри јавну одбрану.

У Београду 26.12.2024.

1. пк проф. др Срђан Лазић, МФ ВМА, УО – председник комисије



2. вс доц. Др Немања Ранчић, МФ ВМА, УО – члан комисије



3. вс доц. др Нина Булајић, МФ ВМА, УО – члан комисије

Нина Булајић

4. проф. др Ана Банко, Медицински факултет Универзитета у Београду – члан комисије

Ана Банко

5. доц. др Данијела Миљановић, Медицински факултет Универзитета у Београду – члан комисије

ДММ



РЕПУБЛИКА СРБИЈА
МИНИСТАРСТВО ОДБРАНЕ
УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ
Медицински факултет ВМА

Бр. 6961-1

127 DEC 2024 20 год.

БЕОГРАД