

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 30.06.2023. godine, broj 14-XV-3-3-AP, imenovana je komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

Ispitivanje specifičnosti kovid-19 infekcije kod dece i uticaja bolesti na kvalitet života

kandidata dr Andreje Prijjić, zaposlene u KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“ u Beogradu.

Mentor je prof. dr Nataša Maksimović.

Komisija za ocenu završne doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragana Vujić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Tatjana Gazibara, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Nataša Rančić, profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Andreje Prijjić napisana je na ukupno 83 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 48 tabela, 30 grafikona i 8 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, spisak skraćenica korišćenih u tekstu i biografiju kandidata.

U **uvodu** je definisano šta predstavlja kovid-19 i koji su putevi prenošenja. Zatim, predstavljena je struktura virusa, način razmnožavanja u organizmu i patofiziološke karakteristike infekcije SARS-CoV-2. Analizirana je klinička slika, specifičnosti laboratorijskog nalaza, te radiografski i CT nalazi grudnog koša. Navedena je detaljna terapijska procedura, kao i značaj vakcinacije. Prikazan je detaljan osvrt na kvalitet života pacijenata posle preležane kovid-19 infekcije.

Ciljevi rada su jasno i precizno definisani. Usmereni su na ispitivanje demografskih karakteristika dece obolele od kovid-19 i analizu stepena težine kliničkih simptoma u različitim starosnim grupama. Ciljevi su podrazumevali ispitivanje laboratorijskih i radiografskih karakteristika kovida-19, procenu terapijskih protokola i dužinu antimikrobne terapije. Procena kvaliteta života dece dve godine nakon preležane kovid-19 infekcije, takođe je predstavljala cilj istraživanja.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da je sprovedena prospektivna kohortna studija u Kliničko-bolničkom centru „Dr D. Mišović – Dedinje“. Prvo je sprovedena studija preseka, kojom su regrutovani ispitanici za longitudinalno praćenje, koje je podrazumevalo procenu kvaliteta života dve godine nakon preležane kovid-19 infekcije. Praćeno je 127 dece, koja su imala dokazanu kovid-19 infekciju tokom prvog talasa epidemije izazvane SARS-CoV-2, kada su svi oboleli u Srbiji bili hospitalizovani. Dve godine nakon preležane infekcije procenjen je kvalitet života pomoću KINDL upitnika. Svi upitnici koji su korišćeni u studiji su detaljno opisani, a pojašnjen je i način skorovanja. Detaljno je opisan način selekcije ispitanika, kriterijumi za uključanje i isključivanje iz studije preseka i prospektivne kohortne studije, kao i način određivanja adekvatne veličine uzorka. Detaljno su opisani načini dobijanja demografskih, epidemioloških i kliničkih podataka na osnovu medicinske dokumentacije, kao i merenje kvaliteta života pomoću KINDL upitnika. Pomoću Hi-kvadrat testa i Fišerovog testa ispitivane su razlike kategoričkih varijabli. Poređenje između grupa sa kontinuiranim varijablama je ostvareno pomoću t-testa, ANOVA i *Mann-Whitney* testa. Logistička regresija je uključivala univarijantnu i multivarijantnu analizu vezanu za primenu antibiotika. Modeli linearne regresije su urađeni u grupama dece uzrasta 1–5 godina i 5–17 godina. Pomoću multivarijantnog linearnog regresionog modela dobijeni su podaci vezani za procenu prediktora kvaliteta života kod dece dve godine nakon infekcije. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od strane Etičkog komiteta Kliničko-bolničkog centra „Dr D. Mišović – Dedinje“.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena literatura sadrži spisak od 139 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu pravilnika izveštaja iz programa *iThenticate* izvršena je provera originalnosti doktorske disertacije, utvrđeno je podudaranje teksta od 7%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je standardnih formulacija, fraza i stručne terminologije, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, kao i prethodno publikovanih rezultata istraživanja, koja su proistekla iz disertacije.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Istraživanje analizira demografske, kliničke, laboratorijske, radiografske rezultate i procenjuje kvalitet života dve godine nakon preležane kovid-19 infekcije. Prosečan uzrast obolele dece iznosio je 7,9 godina. Prema polnoj distribuciji studija je obuhvatila više dečaka (58%) u odnosu na devojčice. Analizom kontakta uočeno je da se većina dece (95%) zarazila u domaćinstvu, kapljičnim putem. Analizom kliničkih simptoma zapaženo je da je polovina ispitanika imalo asimptomatski oblik bolesti ili blagu kliničku sliku, radiografski verifikovanu upalu pluća imala je ¼ obolelih, a manje od polovine dece primalo je antibiotsku terapiju. Od 127 hospitalizovanih pacijenata, četiri pacijenta su imala aktivnu hroničnu bolest, od kojih su svi imala zapaljenje pluća,

dva pacijenta su imala potrebu za dodatnom kiseoničnom terapijom, a kod jednog pacijenta primenjivana je mehanička ventilacija. Trajanje febrilnosti kod dece iznosilo je u proseku tri dana. Od simptoma kovid-19 kod dece, najčešći su bili povišena telesna temperatura, tahikardija i kašalj. Povišenu telesnu temperaturu imalo je 46%, tahikardiju 29%, a kašalj 27%. Nazalna kongestija i gastrointestinalne tegobe bile su češće kod dece u prvoj godini života. U laboratorijskim analizama uočen je normalan broj leukocita, snižen broj neutrofila i povišen broj limfocita. Relativna zastupljenost neutrofila <55% je bila prisutna kod $\frac{3}{4}$ obolele dece, a apsolutni broj <2,5x10⁹ g/l kod polovine dece. Zastupljenost limfocita u beloj krvnoj lozi > 40% registrovana je kod 60% pacijenata, a apsolutni broj > 4,0 x 10⁹ g/L kod $\frac{1}{4}$ obolelih. Kod 5% dece zabeležene su snižene ili povišene vrednosti limfocita. Kod novorođenčadi je uočen veći broj leukocita i limfocita. Vrednost CRP-a kod 4% obolelih imala je vrednost iznad gornje granice. Analizom biohemijskih markera kod 10-20% obolelih zabeležene su povišene vrednosti AST, ALT i LDH. U studiji je dokazano da je $\frac{1}{4}$ pacijenata imalo radiografski potvrđenu upalu pluća. U terapijskom pogledu primena antibiotika je bila diskutabilna jer nisu postojale blagovremene smernice i terapijski protokoli. Manje od polovine (47%) pedijatrijskih pacijenata primalo je antibiotike. Naša studija je pokazala da su dečaci primali više antibiotika, a da su devojčice primale antibiotike duži vremenski period. Nakon dve godine od preležane infekcije ispitivan je kvalitet života kod 81 pacijenta iz inicijalne kohortne grupe po 127 pacijenata. Podaci o kvalitetu života prikupljeni su pomoću KINDL upitnika telefonskim putem. Primenom KINDL upitnika prikupljeni su podaci vezano za 6 domena kvaliteta života (fizičko blagostanje, emotivno blagostanje, samopouzdanje, familijarni odnosi, prijateljski odnosi, odnosi u školi/vrtiću), ali i ukupni kvalitet života (ukupni skor). Prosečan skor u domenu fizičkog blagostanja iznosio je 75,5%, emotivnog blagostanja 76,9%, samopouzdanja 80,2%, familijarnih odnosa 81,9%, prijateljskih odnosa 87,9%, odnosa u školi/vrtiću 71,4%, a ukupan prosečni skor kvaliteta života iznosio je 79,1%. Skor u domenu emotivnog blagostanja značajno je bio bolji kod devojčica u odnosu na dečake (p = 0,013). Deca sa hroničnim oboljenjima u odnosu na zdravu decu imala su niži skor kvaliteta života u domenima emocionalnog blagostanja (p = 0,002), samopouzdanja (p = 0,020), prijateljskih odnosa (p = 0,002), odnosa u školi/vrtiću (p = 0,005) i u pogledu objedinjenog kvaliteta života (p = 0,001). Istraživanje je pokazalo da deca sa hroničnim oboljenjem nisu imala pogoršanje u periodu pandemije kovid-19. Vrednosti pojedinačnih skorova kvaliteta života bile su različite u različitim uzrasnim grupama (4-6 godina, 7-13 godine i 14-17 godina). Najniže vrednosti skora zabeležene su u grupi najstarije dece, a najviše u grupi najmlađe dece (od 4 do 6 godine) (p = 0,001). Najviši skor kvaliteta života bio je u domenu prijateljskih odnosa, a najmanji vezano za odnose u vrtiću/školi, te je zaključeno da kovid-19 nije narušio odnose među prijateljima. Analizirajući laboratorijske parametre i kvalitet života zaključeno je da su deca sa višim vrednostima CRP-a imala lošije fizičko blagostanje, niže samopouzdanje i lošiji ukupan kvalitet života (p = 0,029). U grupi najmlađe dece (od 4 do 6 godina) uočeno je da devojčice imaju bolje odnose sa prijateljima i bolje odnose u vrtiću/školi. Deca koja su imala upalu pluća imala su niži stepen emocionalnog blagostanja, bolje prijateljske odnose i bolje odnose u vrtiću. Kod dece uzrasta 7 do 13 godina devojčice su imale veći stepen emocionalnog blagostanja. Povišena telesna temperatura je bila povezana sa lošijim samopouzdanjem, lošijim familijarnim odnosima, lošijim odnosima u vrtiću/školi i lošijim ukupnim kvalitetom života. Kod dece uzrasta 14-17 godina zapaljenje pluća je bilo povezano sa lošijim prijateljskim odnosima.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Na početku pandemije kovid-19 značajno pitanje se odnosilo na način prenošenja SARS-CoV-2. Analizirajući podatke zaključeno je da se 95% dece zarazilo u domaćinstvu. Takođe, Allen i saradnici (2022) uočavaju domaćinstvo kao prvo mesto širenja virusa. Naša studija je analizirala prvi talas epidemije i zapaženo je da je broj hospitalizovane dece bio manji u odnosu na broj hospitalizovanih odraslih osoba u našoj zemlji. Studije rađene u svetu, kao i velika kineska studija (Wu i sar, 2022) na uzorku od 44762 pacijenta, pokazale su da je ukupno 2% pacijenata sa kovid-19 mlađe od 19 godina. U našoj studiji dokazano je da češće obolevaju deca starija od 5 godina u odnosu na mlađu decu, ali Zimmerman i sar (2020) u studiji u Kini uočavaju da češće obolevaju deca mlađa od 3 godine i deca sa srčanim oboljenjima. Ista studija je pokazala da češće oboljevaju dečaci u odnosu na devojčice, što se poklapa sa rezultatima našeg ispitivanja. Analizirajući uzrast pokazan je prosečan uzrast ispitanika od 7 godina, pri čemu Huang i sar, u studiji rađenoj u Kini na uzorku 2135 dece, dobijaju iste podatke vezano za uzrast. Zimmerman i sar, 2020. godine u velikoj studiji rađenoj u Kini zapažaju da se blaga forma bolesti javlja sa učestalosti od 54% u prvoj godini života, 49% u uzrastu od 1-5 godina, 53% u uzrastu od 6-10 godina i 41% u uzrastu 11-15 godina. Ovi podaci se podudaraju sa našom studijom gde smo dokazali da je polovina dece imala asimptomatsku formu bolesti.

Analizirajući najčešće simptome i znakove oboljenja uočeno je da su povišena telesna temperatura i kašalj bili dominantni u kliničkoj prezentaciji, a studija rađena u Turskoj (Kepenekli i sar, 2022) takođe zapaža iste rezultate. U studijama rađenim sredinom 2020. godine respiratorne simptome imalo je 2/3 dece, povišenu telesnu temperaturu 50-59% i kašalj 38-56% obolelih (Zimmerman, Lai, Hoang i sar, 2020), što se takođe podudara sa rezultatima učinjenog istraživanja. U zajedničkoj analizi latinoameričkih zemalja kod hospitalizovane dece sa kovid-19 u odeljenjima intenzivne nege 40% pacijenata je imala simptome gornjih respiratornih puteva (Yock i sar, 2021), a 1/3 dece je imala gastrointestinalne tegobe, što je više u odnosu na učinjeno istraživanje.

U pogledu analize laboratorijskih parametara uočen je normalan ili snižen broj leukocita, snižen broj neutrofila i povišen broj limfocita, što predstavlja podatke koji se poklapaju sa studijom Molteni i sar, 2020. Vrednosti CRP-a i prokalcitonina bile su u referantnom opsegu što odgovara podacima drugih studija (Huang i sar, 2020). Uočeno je 10-20% dece ima povišene vrednosti AST, ALT i LDH, kao i u drugim studijama (Wong, Lazova, Molteni i sar, 2021)

Na osnovu radiografske dijagnostike uočeno je da ¼ pacijenata ima upalu pluća što je u saglasnosti sa drugim studijama u svetu (Ilundian i sar, 2021)

Upotreba antibiotika je bila diskutabilna na početku pandemije zato što nisu postojale jasne i precizne smernice, kao niti protokol lečenja. Terapije je bila empirijska i zasnovana na iskustvu iz prethodne epidemije. Manje od ½ pedijatrijskih hospitalizovanih pacijenata je primalo antibiotike, što se podudara sa podacima iz drugih studija (Kepenekli i sar, 2022).

Studija o kvalitetu života urađena je dve godine nakon preležane kovid-19 infekcije. Pomoću KINDL upitnika uočen je je skor u domenu fizičko blagostanje od 75.5%, emotivno blagostanje 76.9%, samopouzdanje 80.2%, familijarni odnosi 81.9%, prijateljski odnosi 87.9%, odnosi u školi/vrtiću 71.4%, a ukupni skor kvaliteta života iznosio je 79.1%, Adibelli i saradnici (2020) u studiji koja je rađena na 597 ispitanika dobijaju skor u domenu fizičkog blagostanja od 80.4%, a u domenu familijarnih odnosa 82.4% što se poklapa podacima iz naše studije. U navedenoj studiji registrovani su niži skorovi u domenu samopouzdanja (59.5%) i u domenu prijateljskih odnosa

(56.8%) što je značajno niže u odnosu na naše ispitivanje. Rezultati učinjenog istraživanja pokazuju da je skor u domenu emotivnog blagostanja bolji kod devojčica u odnosu na dečake ($p = 0,013$). U poređenju sa tim studija sa sistematskim pregledom literature rađena u Nemačkoj na 1586 ispitanika (Ravens-Sieberer i saradnici, 2021) uočava da su devojčice tokom pandemije imale veće emocionalne tegobe u odnosu na dečake.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

- Prijić A, Gazibara T, Prijić S, Mandić-Rajčević S, Maksimović N. Factors Associated with the Antibiotic Treatment of Children Hospitalized for COVID-19 during the Lockdown in Serbia. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(23):15590. M21 IF 4,614
- Prijic A, Gazibara T, Nikolic D, Ostojic O, Maksimovic N. Critically severe COVID-19 in a child with residual motor deficit due to Guillain-Barré syndrome. *Klin Padiatr* 2022; 234(2):123-126. M23 IF (1,236/2) 0,618
- Prijić A, Maksimović N. Kliničke karakteristike kovid-19 kod dece. *MedPodml* 2023; 74(3). doi 10.5937/mp74-43253

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje specifičnosti kovid-19 infekcije kod dece i uticaja bolesti na kvalitet života“ dr Andreje Prijić, kao prvo ovakvo istraživanje u našoj populaciji, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja kovid-19 infekcije kod pedijatrijskih pacijenata i u pristupu u svakodnevnoj kliničkoj praksi, te razumevanje kvaliteta života kod dece nakon preležane infekcije. Dobijeni su značajni podaci o načinu prenosa SARS-COV-2 u pedijatrijskoj populaciji, koji je uglavnom povezan sa prisustvom SARS-COV-2 pozitivnih osoba u porodici i koji u izvesnoj meri zavisi i od uzrasta dece. Takođe, pokazana je povezanost demografskih (pol, uzrast) i epidemioloških karakteristika i prethodnih hroničnih oboljenja sa težinom kliničkog ispoljavanja bolesti (febrilnost, kašalj, tahikardija, tahipneja, desaturacija hemoglobina kiseonikom, simptomi i znakovi zahvatanja gornjih i donjih respiratornih puteva, kao i drugih organskih sistema), sa pratećim nalazima u hematološkoj i biohemijskoj laboratorijskoj analizi (kompletna krvna slika, CRP, enzimi jetre), kao i dodatnim dijagnostičkim procedurama (radiografija grudnog koša). Imajući u vidu sveobuhvatnu analizu, istraživanje na originalan način doprinosi razumevanju predikcije upotrebe i dužine trajanja antibiotske terapije, koja je i dalje kontroverzna u pogledu lečenja obolelih od kovida-19.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Andreje Prijić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, datum podnošenja izveštaja 10.07.2023. godine

Članovi komisije:

Prof. dr Dragana Vujić

Doc. dr Tatajana Gazibara

Prof. dr Nataša Rančić

Mentor:

Prof.dr Nataša Maksimović
