

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ"
DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



TEZA DE ABILITARE

**BIOMARKERI INFLAMATORII, VULNERABILITATEA
GAZDEI ȘI REZISTENȚA MICROBIANĂ ÎN BOLILE
INFECȚIOASE ȘI PULMONARE**

- R E Z U M A T -

Conf. univ. dr. SORINA MARIA DENISA LAITIN

Timișoara

2025

Această teză de abilitare prezintă o sinteză a activității științifice, clinice și academice pe care am dezvoltat-o de-a lungul unei cariere de peste trei decenii în cadrul Disciplinei de Epidemiologie a Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, în strânsă și continuă legătură cu Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș”, cea mai mare instituție de acest fel din regiunea de vest a României. Teza este organizată în jurul a trei direcții de cercetare complementare, susținute de o prezentare a realizărilor mele academice, a activității mele profesionale și a perspectivelor care orientează activitatea mea viitoare. În ansamblu, ea susține un singur argument fundamental: că integrarea riguroasă a profilării biomarkerilor inflamatori, a evaluării riscului dependent de gazdă și a supravegherii rezistenței în practica clinică de rutină oferă o bază solidă pentru prognostic și pentru luarea deciziilor în bolile infecțioase și pulmonare, cu consecințe directe asupra evoluției pacienților, a utilizării resurselor sistemului de sănătate și a pregătirii în fața viitoarelor urgențe de sănătate publică.

Convingerea unificatoare aflată la baza celor trei direcții de cercetare este aceea că bolile infecțioase și pulmonare, oricât de diverse ar fi în manifestările lor specifice, împărtășesc o logică comună în care caracteristici măsurabile ale gazdei și ale agentului patogen determină împreună evoluția bolii, și că măsurarea și interpretarea atentă a acestor caracteristici pot îmbunătăți în mod semnificativ deciziile clinice. Fiecare dintre investigațiile constitutive a fost realizată, în cea mai mare parte, în cohorte spitalicești provenind din populația din vestul României, o populație care a trăit valurile succesive ale pandemiei de COVID-19 și provocarea persistentă a rezistenței antimicrobiene în același ritm ca restul continentului european. Prin ancorarea fiecărei investigații în date generate în cursul obișnuit al îngrijirii clinice, teza se adresează direct realităților cu care se confruntă medicul practician și specialistul în controlul infecțiilor, urmărind pretutindeni transformarea observației în cunoaștere de utilitate practică imediată.

Caracterul metodologic al lucrării este una dintre trăsăturile sale definitorii. În investigații atât de diverse precum prognosticul COVID-19 sever, supravegherea rezistenței antimicrobiene, caracterizarea moleculară a melanomului și evaluarea unei intervenții educaționale, reapar aceleași principii analitice: definirea atentă a populațiilor și a expunerilor, ajustarea riguroasă pentru factorii de confuzie prin modelare multivariată și analiză de supraviețuire, utilizarea unor măsuri de rezultat validate și distincția consecventă între semnificația statistică și cea clinică. Această constanță metodologică aflată sub diversitatea tematică reflectă o concepție a competenței epidemiologice ca rezidând nu în stăpânirea unei singure boli sau a unui singur sistem de organe, ci în aplicarea riguroasă a unei metode solide oricărei întrebări care se ivește, și tocmai această concepție conferă coerență unui corp de lucrări care se întinde pe o gamă atât de largă a medicinei clinice.

Lucrarea atestă de asemenea, pretutindeni, valoarea colaborării, atât interdisciplinare, cât și interinstituționale. Fiecare dintre investigațiile constitutive a izvorât din întâlnirea expertizei epidemiologice și biostatistice cu cunoașterea clinică

specifică a uneia sau mai multor specialități colaboratoare, iar studiile rezultate au atins o sinteză pe care nicio disciplină singură nu ar fi putut-o realiza. Rețelele de colaborare în cadrul cărora s-a desfășurat activitatea, extinzându-se de-a lungul departamentelor universității și către celelalte instituții ale centrului universitar timișorean, au constituit infrastructura indispensabilă a productivității științifice pe care această teză o documentează, iar cultivarea și extinderea lor rămâne un obiectiv deliberat al activității continue a candidatei.

Prima direcție de cercetare

Prima direcție de cercetare privește severitatea, evoluția și afectarea multiorganică în COVID-19 și reunește patru studii interconectate privind determinanții bolii severe și ai decesului la pacienții spitalizați cu infecție SARS-CoV-2. Primul dintre aceste studii a evaluat efectul protector al vaccinării asupra afectării pulmonare și a supraviețuirii, demonstrând că vaccinarea a deplasat întreaga distribuție a severității bolii către forme mai ușoare și a redus șansele ajustate de afectare pulmonară severă, de internare în terapie intensivă și de deces. Efectul protector a fost cel mai pronunțat pentru cele mai extreme consecințe, un tipar concordant cu înțelegerea biologică potrivit căreia vaccinarea, chiar și atunci când nu reușește să prevină infecția, accelerează clearance-ul viral și atenuează răspunsul inflamator dereglat responsabil de progresia către boala critică.

Al doilea studiu a examinat modul în care înaintarea în vârstă modifică impactul comorbidităților cardiace și pulmonare asupra mortalității. Acesta a identificat în special boala pulmonară cronică drept un marker robust al supraviețuirii diminuate, o constatare cu o plauzibilitate fiziologică directă, avertizând în același timp împotriva interpretării naive a asocierilor paradoxale atașate anumitor afecțiuni cardiovasculare tratate, care puteau părea protectoare în date nu pentru că ar fi conferit o protecție biologică reală, ci din cauza influenței de confuzie a tratamentului și a supravegherii. Al treilea studiu a stabilit relația dintre hipercoagulabilitate, surprinsă prin concentrația D-dimerilor la internare, și patologia multiorganică, arătând că riscul de microtromboză, de internare în terapie intensivă și de deces a crescut în mod gradat de-a lungul straturilor ascendente ale acestui marker ieftin și universal disponibil, susținând concepția COVID-19 sever ca sindrom imunotrombotic.

Al patrulea studiu a comparat performanța mai multor sisteme de scor clinic consacrate pentru stratificarea precoce a riscului la pacienții cu vârsta peste șaptezeci și cinci de ani, confirmând că aceste instrumente și-au păstrat o bună acuratețe discriminativă tocmai în populația care a înregistrat cea mai mare mortalitate și transpunând performanța lor statistică în îndrumări concrete pentru triaj. Considerate împreună, cele patru studii se suprapun peste etapele succesive ale unei singure narațiuni fiziopatologice și clinice, de la prevenție, prin vulnerabilitatea gazdei și leziunea organică semnalată de biomarkeri, până la stratificarea structurată a riscului, și oferă un cadru integrat pentru prognosticul și triajul pe care boala virală respiratorie

severă le impune. Fiecare studiu, iluminând o etapă a procesului bolii, identifică în același timp o oportunitate pentru clinician de a-i modifica evoluția.

Pandemia de COVID-19, în care aceste patru studii au fost concepute și realizate, a constituit un experiment natural extraordinar, în care un agent patogen nou s-a confruntat cu o populație nepregătită și cu un sistem de sănătate copleșit, și în care capacitatea de a anticipa evoluția bolii și de a aloca în consecință resursele limitate a căpătat o importanță imediată și adesea vitală. Studiile acestei direcții au demonstrat că această capacitate poate fi întemeiată pe interpretarea riguroasă a statusului vaccinal, a comorbidităților, a biomarkerilor și a scorurilor clinice, validând astfel, în cele mai solicitante condiții, filosofia prognostică aflată în centrul tezei. Lecțiile acestei validări se extind, mai mult, dincolo de agentul patogen specific care le-a prilejuit, constituind o formă de pregătire pentru amenințările respiratorii pe care viitorul le va aduce cu siguranță și informând proiectarea poverii bolii severe și planificarea resurselor la nivelul sistemului de sănătate în ansamblu.

Lectura integrată a primei direcții scoate de asemenea la iveală punctele în care intervenția este posibilă. Vaccinarea intervine înaintea infecției; evaluarea comorbidităților identifică pacienții vulnerabili înainte de deteriorare; măsurarea biomarkerilor detectează angajarea unor căi fiziopatologice periculoase la timp pentru un răspuns terapeutic; iar stratificarea severității ghidează alocarea resurselor intensive către cei cu cea mai mare probabilitate de a beneficia. Fiecare dintre cele patru studii, iluminând o etapă a procesului bolii, identifică în același timp o oportunitate pentru clinician de a-i modifica evoluția, iar împreună ele compun un cadru în care prevenția, evaluarea riscului, terapia ghidată de biomarkeri și triajul structurat acționează concertat. Tocmai în această sinteză, mai degrabă decât într-o constatare izolată, rezidă contribuția principală a primei direcții de cercetare.

A doua direcție de cercetare

A doua direcție de cercetare extinde cadrul analitic de la cazul specific al COVID-19 către provocarea mai amplă și mai cronică a rezistenței antimicrobiene și a infecțiilor pulmonare. Primul său studiu a constatat într-o supraveghere de un an a rezistenței antimicrobiene în cel mai mare spital de boli infecțioase din vestul României, care a documentat o tendință temporală semnificativă statistic a rezistenței și a identificat organismele Gram-negative rezistente, și în special *Acinetobacter*, drept agenți patogeni de îngrijorare deosebită în probele respiratorii. Predominanța probelor respiratorii în cadrul cohortei de supraveghere a plasat studiul exact în centrul preocupărilor tematice ale direcției, întrucât tiparele de rezistență documentate aveau o relevanță directă pentru tratamentul empiric al pneumoniei, scenariul clinic în care consecințele unei alegeri antibiotice inadecvate se resimt cel mai imediat.

Al doilea studiu al acestei direcții a sintetizat dovezile privind efectul terapiei cu modulatori asupra infecției cronice cu *Pseudomonas aeruginosa* în fibroza chistică, distingând capacitatea unei astfel de terapii de a reduce colonizarea nouă de

capacitatea sa mai limitată de a eradica infecția deja constituită. Această distincție a avut implicații profunde pentru epidemiologia viitoare a bolii, sugerând că inițierea precoce a terapiei cu modulatori ar putea preveni constituirea infecției cronice la o nouă generație de pacienți, chiar în condițiile în care o cohortă în curs de îmbătrânire de pacienți infectați anterior continuă să necesite instrumentele tradiționale de management antimicrobian. Al treilea studiu a evaluat valoarea ecografiei pulmonare și a biomarkerilor inflamatori în monitorizarea pneumoniei post-COVID la copii, identificând interleukina-6 ca marker deosebit de informativ și demonstrând că o strategie diagnostică fără radiații, aplicabilă la patul bolnavului, poate atinge o bună acuratețe diagnostică într-o populație la care evitarea radiației ionizante are o importanță deosebită.

Al patrulea studiu a evaluat consecințele asupra calității vieții ale rezecției pulmonare pentru boli benigne, incluzând tuberculoza, bronșiectaziile și nodulii pulmonari, demonstrând îmbunătățiri durabile atât în domeniul fizic, cât și în cel psihologic și afirmând o concepție centrată pe pacient a succesului chirurgical, care depășește supraviețuirea și absența complicațiilor. Considerate împreună, cele patru studii trasează întregul arc clinic al infecției pulmonare într-o eră a rezistenței, de la supravegherea la nivel populațional, prin intervenția farmacologică și diagnosticul de precizie, până la evaluarea pe termen lung a rezultatelor centrate pe pacient, și demonstrează că provocarea infecției respiratorii nu poate fi abordată din interiorul unei singure discipline, ci necesită contribuția coordonată a supravegherii, a terapiei, a diagnosticului și a evaluării rezultatelor.

Contextul global al rezistenței antimicrobiene amplifică semnificația acestei direcții de cercetare dincolo de constatările sale imediate. Autoritățile internaționale de sănătate au avertizat în repetate rânduri că rezistența, dacă nu este ținută în frâu, amenință să submineze fundamentele medicinei moderne, făcând infecțiile de rutină netratabile și punând în pericol intervențiile chirurgicale și de terapie intensivă care depind de o profilaxie și un tratament antimicrobian eficiente. Pe acest fundal, supravegherea instituțională documentată în această direcție capătă o semnificație care se extinde mult dincolo de cadrul ei unic, contribuind cu un reper la efortul global de monitorizare și limitare a rezistenței și exemplificând acel tip de supraveghere vigilentă, ancorată local, pe care orice răspuns eficient la criza rezistenței trebuie să se sprijine în cele din urmă. Transformarea îngrijirii fibrozei chistice produsă de terapia cu modulatori ilustrează, la rândul ei, o tendință mai amplă în medicină către terapii care abordează rădăcinile moleculare ale bolii, mai degrabă decât manifestările acesteia, tendință ale cărei consecințe secundare trebuie urmărite în mod continuu printr-o sinteză atentă a datelor științifice.

Studiile diagnostice și chirurgicale ale celei de-a doua direcții, prin atenția acordată accesibilității, siguranței și rezultatului centrat pe pacient, reflectă valori de o importanță crescândă în medicina contemporană. Accentul pus pe diagnosticul fără radiații la copii răspunde îngrijorării tot mai mari față de riscurile cumulative ale imagisticii medicale, în timp ce concentrarea asupra calității vieții după rezecția

pulmonară reflectă recunoașterea tot mai amplă a faptului că succesul intervenției trebuie judecat după impactul său asupra experienței trăite de pacient, și nu doar după criterii clinice. Întruchipând aceste valori, studiile acestei direcții o aliniază cu evoluția mai amplă a medicinei către o concepție mai centrată pe pacient, mai conștientă de riscuri și mai holistică a îngrijirii, și demonstrează că progresul real împotriva infecției pulmonare necesită atenție la fiecare scară, de la populație la individul concret.

A treia direcție de cercetare

A treia direcție de cercetare este cea mai deliberat diversă dintre cele trei și demonstrează că abordarea integratoare, bazată pe dovezi și translațională care unifică teza se aplică nu numai bolilor infecțioase și pulmonare, ci întregii întinderi a medicinei clinice. Primul său studiu a investigat markerii moleculari ai progresiei melanomului prin profilarea expresiei microARN, identificând o semnătură asociată melanomului și asocieri între anumite microARN și grosimea tumorală, recunoscând în același timp în mod sincer decalajul dintre semnificația statistică și utilitatea clinică a magnitudinilor modeste observate. Al doilea studiu a evaluat performanța testării prenatale neinvazive și managementul sarcinilor identificate ca fiind cu risc, documentând variația marcată a valorii predictive pozitive în funcție de tipul de anomalie și desprinzând din aceasta o lecție cu consecințe clinice privind calibrarea consilierii genetice.

Al treilea studiu al acestei direcții a analizat impactul dezinstituționalizării psihiatrice și al consumului concomitent de substanțe asupra rezultatelor clinice, psihosociale și economice, demonstrând că consumul de substanțe a deteriorat în mod constant rezultatele în fiecare domeniu măsurat și transpunând această constatare în recomandări concrete, conștiente de resurse, pentru integrarea tratamentului adicțiilor în îngrijirea psihiatrică comunitară. Al patrulea studiu a evaluat un program structurat de consiliere contraceptivă și efectul său asupra cunoștințelor de sănătate reproductivă, a autonomiei sexuale și a stării de bine psihice a tinerelor femei, demonstrând că o intervenție educațională bine concepută a produs beneficii care s-au extins dinspre domeniul cognitiv către cel psihologic. Deși provenite din domenii clinice disparate, aceste patru studii se coagulează în jurul unei gramatici metodologice comune și a unei orientări translaționale comune și afirmă împreună că rigoarea analitică a epidemiologiei poate ilumina probleme de pe întreaga întindere a medicinei clinice.

Diversitatea acestei direcții de cercetare, departe de a reprezenta o lipsă de focalizare, întruchipează o concepție anume a rolului epidemiologului și metodologului în cadrul unui centru medical academic. Un astfel de cercetător este plasat astfel încât să colaboreze peste granițele specialităților clinice, aducând un set comun de instrumente de proiectare a studiilor și de analiză statistică în slujba unor întrebări care apar în întreaga instituție. Cele patru studii ale acestei direcții au izvorât tocmai din astfel de colaborări, fiecare îmbinând expertiza metodologică cu cunoașterea clinică a unei anumite specialități, și împreună ilustrează rolul catalizator pe care un

cercetător versatil din punct de vedere metodologic îl poate juca în facilitarea investigației riguroase pe întreaga întindere a medicinei. Atenția consecventă acordată în toate studiile distincției dintre semnificația statistică și cea clinică și calibrării adecvate a inferenței în funcție de tăria dovezilor reflectă o apreciere matură a limitelor raționamentului statistic și se ferește de suprainterpretarea care poate însoți urmărirea necritică a semnificației statistice.

Realizări academice și activitate profesională

Dincolo de aceste contribuții științifice, teza documentează realizările academice care constituie contextul pedagogic al carierei mele. De-a lungul a peste trei decenii am susținut un program amplu și în continuă evoluție de predare la cinci programe de studii distincte, cuprinzând Medicina Generală, Asistența Medicală Generală, Medicina Dentară, Tehnica Dentară și Asistența de Profilaxie Stomatologică, avansând de la asistent universitar la șef de lucrări și mai apoi la conferențiar universitar, rafinând continuu atât conținutul, cât și forma pedagogică a instruirii. Am redactat și am coordonat, în calitate de autor și coautor, monografiile, manualele și ghidurile practice prin care disciplina epidemiologiei este transmisă cohortelor succesive de studenți și rezidenți, inclusiv un manual de epidemiologie practică parcurs prin patru ediții românești succesive, alături de ediții în limbile franceză și engleză, și am îndrumat studenți și rezidenți în desfășurarea cercetării și în prezentarea rezultatelor acesteia la manifestări științifice.

Activitatea mea didactică a fost călăuzită pretutindeni de o concepție holistică asupra pacientului ca entitate biologică integrată într-un mediu fizic și social și de convingerea că raționamentul epidemiologic este fundamental pentru fiecare ramură a medicinei clinice. Am pus un accent deosebit pe formarea competenței practice, asigurându-mă că studenții încheie stagiul de epidemiologie capabili să completeze o fișă de raportare a unei infecții asociate asistenței medicale, să efectueze recoltările necesare pentru depistarea portajului și să desfășoare o anchetă epidemiologică atât în situația unui focar, cât și în cea a unei boli transmisibile. Am acordat atenție și formei pedagogice a predării mele, completând funcția de structurare a cursului magistral cu utilizarea judicioasă a materialelor vizuale și auditive și adaptându-mi metodele la circumstanțele impuse de pandemia de COVID-19, care a perturbat modelul tradițional de predare clinică la patul bolnavului și a subliniat relevanța contemporană a disciplinei pe care o profezez.

Teza documentează în continuare activitatea profesională care a constituit fundamentul predării și al cercetării mele. După absolvire și după experiența clinică formativă de la începutul carierei, precum și după finalizarea a două rezidențiate, în epidemiologie și în boli infecțioase, împreună cu un doctorat privind starea de portaj în infecția cu virusul hepatitic B, am funcționat din 1996 ca medic epidemiolog, iar din 2021 ca coordonator, al compartimentului de prevenție și control al infecțiilor nosocomiale din cadrul spitalului „Victor Babeș”. Această activitate a cuprins începuturile instituționale ale controlului infecțiilor în spital în România, solicitările

extraordinare ale pandemiei de COVID-19, în timpul căreia spitalul a fost reconfigurat ca centru pentru tratarea infecției cu SARS-CoV-2, și funcționarea susținută a supravegherii santinelă pentru gripă, pentru bolile diareice acute și pentru infecțiile asociate asistenței medicale. Un program continuu de formare profesională, incluzând nouăsprezece cursuri postuniversitare, formare internațională, un atestat în managementul serviciilor de sănătate și o participare susținută la viața științifică a domeniului meu, a însoțit pe tot parcursul această activitate clinică.

Activitatea de control al infecțiilor într-un spital cu profil medico-chirurgical a necesitat coordonarea unei rețele extinse de personal și menținerea unui cadru complex de practică preventivă, cuprinzând asigurarea circuitelor funcționale pentru materialul steril, alimente, deșeuri infecțioase, pacienți și personal, izolarea pacienților pe grupe de boli și pe tipuri de izolare, precum și dezinfectia și sterilizarea instrumentelor și echipamentelor medicale. În timpul pandemiei de COVID-19 acest cadru a fost încercat până la limitele sale, întrucât reconfigurarea spitalului a impus re proiectarea rapidă a circuitelor, reinstruirea personalului în utilizarea echipamentului de protecție și intensificarea supravegherii în condiții de presiune acută, chiar în timp ce numărul infecțiilor nosocomiale creștea, iar accidentele postexpunere în rândul personalului sporeau de la an la an odată cu creșterea volumului de muncă. Desfășurarea susținută a unei supravegheri vigilente de-a lungul acestei perioade dintre cele mai solicitante se numără printre realizările de care sunt cel mai conștientă, căci tocmai atunci când sistemul se afla sub cea mai mare tensiune o astfel de supraveghere era cea mai necesară.

Perspective și concluzie

Perspectivile activității mele academice și științifice viitoare, prezentate în teză, sunt în continuitate cu concepția integratoare a vocației medicului academic care informează întregul demers. Îmi propun să aprofundez și să extind cercetarea privind dinamica infecției în mediul de îngrijire a sănătății și determinanții rezultatelor severe în bolile infecțioase și pulmonare, acordând o atenție deosebită portajului de germeni la pacienții asimptomatici, rezistenței organismelor la dezinfectante și antibiotice și contaminării mediului nosocomial care decurge din nereușita măsurilor preventive. Îmi propun să valorific posibilitățile analitice oferite de metodele computaționale emergente ale învățării automate și ale inteligenței artificiale prin colaborarea cu universitățile tehnice ale centrului universitar timișorean, să rafinez și să extind activitatea mea didactică, cu o atenție deosebită acordată formării competenței practice și conștientizării siguranței pacientului, și să atrag studenții și rezidenții tot mai deplin în activitatea de cercetare.

Pe plan didactic îmi propun să elaborez și să public materiale de curs adaptate nevoilor specifice ale fiecăruia dintre programele la care predau, să colaborez la actualizarea continuă a curiculei Disciplinei de Epidemiologie, să intensific colaborarea cu alte discipline pentru corelarea noțiunilor epidemiologice cu diferitele ramuri ale medicinei și să organizez cursuri postuniversitare anuale care să răspundă

problemelor ce apar în activitatea zilnică a epidemiologului practician. Îmi propun, de asemenea, să dezvolt cursuri noi care să introducă studenții în direcțiile contemporane ale disciplinei, și anume cele genetice, moleculare și statistice, cu convingerea că pregătirea studenților pentru epidemiologia viitorului necesită încorporarea deliberată a acestor dimensiuni emergente în curiculă.

În concluzie, lucrarea prezentată în această teză de abilitare reprezintă sinteza unei cariere dedicate epidemiologiei și controlului bolilor infecțioase, desfășurată cu convingerea că integrarea atentă a profilării biomarkerilor, a evaluării riscului dependent de gazdă și a supravegherii rezistenței în practica clinică poate îmbunătăți în mod semnificativ evoluția pacienților și pregătirea sistemelor de sănătate. Cele trei direcții de cercetare, prezentarea realizărilor academice și profesionale și perspectivele activității viitoare care decurg din acestea demonstrează împreună coerența contribuțiilor pe care le-am adus și disponibilitatea de a-mi asuma responsabilitățile, în coordonarea cercetării doctorale și în conducerea mai amplă a disciplinei mele, pe care abilitarea este menită să le confere. Sunt încrezătoare că fundamentul pe care l-am construit de-a lungul acestor decenii va susține o contribuție continuă și fructuoasă la viața academică, științifică și clinică a Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara și la comunitatea mai largă a medicinei bolilor infecțioase din care aceasta face parte.

Cele trei direcții de cercetare, luate în succesiune, trasează o mișcare deliberată de la particular către general, de la prognosticul unei singure boli pandemice, prin peisajul mai amplu al infecției pulmonare și al rezistenței antimicrobiene, până la întreaga întindere a medicinei clinice. Această traiectorie exprimă teza centrală a lucrării, și anume că valoarea metodei epidemiologice rezidă în generalitatea sa, în capacitatea sa de a ilumina probleme de natură foarte diferită prin aplicarea consecventă a unei discipline analitice comune. Tocmai această generalitate demonstrată, mai degrabă decât constatările vreunui studiu izolat, aş oferi-o drept principala contribuție științifică a lucrării, căci ea consacră metoda epidemiologică drept o resursă de valoare amplă și durabilă pe întreaga întindere a medicinei clinice.

Prezentarea realizărilor academice și profesionale care însoțește aceste direcții de cercetare completează portretul unei cariere integrate, în care practica clinică, predarea și cercetarea au fost urmărite nu ca activități separate, ci ca elemente interdependente ale unei singure vocații. Activitatea mea clinică în epidemiologia de spital a furnizat întrebările și datele cercetării mele; cercetarea mea a îmbogățit predarea cu rezultate actuale; iar predarea m-a readus în permanență la principiile fundamentale pe care se sprijină atât practica, cât și investigația. Această integrare, susținută de-a lungul a peste trei decenii și prin solicitările extraordinare ale unei pandemii globale, o consider trăsătura cea mai semnificativă a carierei mele, și pe acest fundament, în continuitate cu perspectivele activității viitoare care decurg din el, sunt pregătită să îmi asum responsabilitățile, în coordonarea cercetării doctorale și în conducerea mai amplă a disciplinei mele, pe care abilitarea este menită să le confere.

**"VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FROM TIMIȘOARA**

DOCTORAL SCHOOL

MEDICINE DOMAIN



HABILITATION THESIS

**INFLAMMATORY BIOMARKERS, HOST
VULNERABILITY, AND MICROBIAL RESISTANCE
IN INFECTIOUS AND PULMONARY DISEASE**

- A B S T R A C T -

ASSOC. PROF. PhD SORINA MARIA DENISA LAITIN

Timișoara

2026

This habilitation thesis presents a synthesis of the scientific, clinical, and academic activity that I have developed over a career of more than three decades within the Discipline of Epidemiology at the "Victor Babeş" University of Medicine and Pharmacy in Timișoara, in close and continuous association with the "Victor Babeş" Clinical Hospital of Infectious Diseases and Pneumophthisiology, the largest institution of its kind in the western region of Romania. The thesis is organised around three complementary research directions, supported by an account of my academic achievements, my professional activity, and the perspectives that orient my future work. Taken as a whole, it advances a single overarching argument: that the disciplined integration of inflammatory biomarker profiling, host-risk assessment, and resistance surveillance into routine clinical practice provides a robust foundation for prognostication and decision-making in infectious and pulmonary disease, with direct consequences for the outcomes of patients, the utilisation of health-system resources, and preparedness in the face of future public-health emergencies.

The unifying conviction beneath the three research directions is that infectious and pulmonary diseases, however diverse in their specific manifestations, share a common logic in which measurable features of the host and of the pathogen jointly determine the course of illness, and that the careful measurement and interpretation of these features can materially improve clinical decisions. Each of the constituent investigations was conducted, for the most part, within hospital-based cohorts drawn from the western Romanian population, a population that experienced the successive waves of the COVID-19 pandemic and the enduring challenge of antimicrobial resistance in the same rhythm as the wider European continent. By anchoring each investigation in data generated in the ordinary course of clinical care, the thesis speaks directly to the realities confronted by the practising physician and the infection-control practitioner, and it seeks throughout to convert observation into knowledge of immediate practical utility.

The methodological character of the work is one of its defining features. Across investigations as diverse as the prognostication of severe COVID-19, the surveillance of antimicrobial resistance, the molecular characterisation of melanoma, and the evaluation of an educational intervention, the same analytical principles recur: the careful definition of populations and exposures, the disciplined adjustment for confounding through multivariable modelling and survival analysis, the use of validated outcome measures, and the consistent distinction between statistical and clinical significance. This methodological constancy beneath thematic diversity reflects a conception of epidemiological expertise as residing not in the mastery of a single disease or organ system but in the rigorous application of sound method to whatever question presents itself, and it is this conception that lends coherence to a body of work that ranges across so broad a span of clinical medicine.

The work also testifies throughout to the value of collaboration, both interdisciplinary and inter-institutional. Each of the constituent investigations arose from the engagement of epidemiological and biostatistical expertise with the specific

clinical knowledge of one or more collaborating specialties, and the resulting studies achieved a synthesis that no single discipline could have attained alone. The collaborative networks within which the work was conducted, extending across the departments of the university and toward the other institutions of the Timișoara university centre, have been the indispensable infrastructure of the scientific productivity that this thesis documents, and their cultivation and extension remains a deliberate aim of the candidate's continuing activity.

The First Research Direction

The first research direction concerns the severity, the outcomes, and the multi-organ involvement of COVID-19, and it brings together four interconnected studies of the determinants of severe disease and death among patients hospitalised with SARS-CoV-2 infection. The first of these studies evaluated the protective effect of vaccination upon pulmonary involvement and survival, demonstrating that vaccination shifted the entire distribution of disease severity toward milder forms and reduced the adjusted odds of severe pulmonary involvement, of admission to intensive care, and of death. The protective effect was most pronounced for the most extreme outcomes, a pattern consistent with the biological understanding that vaccination, even when it fails to prevent infection, accelerates viral clearance and blunts the dysregulated inflammatory response responsible for progression to critical illness.

The second study examined the manner in which advancing age modifies the impact of cardiac and pulmonary comorbidities upon mortality. It identified chronic pulmonary disease in particular as a robust marker of diminished survival, a finding of direct physiological plausibility, while cautioning against the naive interpretation of the paradoxical associations attached to certain treated cardiovascular conditions, which could appear protective in the data not because they conferred genuine biological protection but because of the confounding influence of treatment and surveillance. The third study established the relationship between hypercoagulability, captured by the admission D-dimer concentration, and multi-organ pathology, showing that the risk of microthrombosis, of intensive-care admission, and of death rose in a graded fashion across ascending strata of this inexpensive and universally available marker, and supporting the conception of severe COVID-19 as an immunothrombotic syndrome.

The fourth study compared the performance of several established clinical scoring systems for the early stratification of risk among patients older than seventy-five years, confirming that these instruments retained good discriminative accuracy in precisely the population that experienced the greatest mortality, and translating their statistical performance into concrete guidance for triage. Considered together, the four studies map onto the successive stages of a single pathophysiological and clinical narrative, from prevention through host vulnerability and biomarker-signalled organ injury to structured risk stratification, and they furnish an integrated framework for the prognostication and triage that severe respiratory viral illness demands. Each study,

in illuminating one stage of the disease process, simultaneously identifies an opportunity for the clinician to alter its course.

The COVID-19 pandemic, in which these four studies were conceived and conducted, constituted an extraordinary natural experiment, in which a novel pathogen confronted an unprepared population and an overwhelmed health system, and in which the capacity to anticipate the course of disease and to allocate scarce resources accordingly assumed an immediate and often life-or-death importance. The studies of this direction demonstrated that this capacity could be grounded in the disciplined interpretation of vaccination status, comorbidity, biomarkers, and clinical scores, and they thereby validated, under the most demanding of conditions, the prognostic philosophy that lies at the heart of the thesis. The lessons of this validation extend, moreover, beyond the specific pathogen that occasioned them, constituting a form of preparedness for the respiratory threats that the future will assuredly bring, and informing the projection of severe-disease burden and the planning of resources at the level of the health system as a whole.

The integrated reading of the first direction also exposes the points at which intervention is possible. Vaccination intervenes before infection; comorbidity assessment identifies the vulnerable before deterioration; biomarker measurement detects the engagement of dangerous pathophysiological pathways in time for therapeutic response; and severity scoring guides the allocation of intensive resources to those most likely to benefit. Each of the four studies, in illuminating one stage of the disease process, simultaneously identifies an opportunity for the clinician to alter its course, and together they compose a framework in which prevention, risk assessment, biomarker-guided therapy, and structured triage operate in concert. It is in this synthesis, rather than in any single finding, that the principal contribution of the first research direction resides.

The Second Research Direction

The second research direction extends the analytical framework from the specific case of COVID-19 to the broader and more chronic challenge of antimicrobial resistance and pulmonary infection. Its first study consisted of a year-long surveillance of antimicrobial resistance at the largest infectious-disease hospital in western Romania, which documented a statistically significant temporal trend in resistance and identified the resistant Gram-negative organisms, and *Acinetobacter* in particular, as pathogens of especial concern in respiratory specimens. The predominance of respiratory specimens within the surveillance cohort situated the study squarely within the thematic concerns of the direction, for the resistance patterns it documented bore directly upon the empirical treatment of pneumonia, the clinical scenario in which the consequences of inappropriate antibiotic selection are most immediately felt.

The second study of this direction synthesised the evidence concerning the effect of modulator therapy upon chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic

fibrosis, distinguishing the capacity of such therapy to reduce new colonisation from its more limited capacity to eradicate infection already established. This distinction carried profound implications for the future epidemiology of the disease, suggesting that the early initiation of modulator therapy might forestall the establishment of chronic infection in a new generation of patients even as an aging cohort of previously infected patients continued to require the traditional tools of antimicrobial management. The third study evaluated the value of lung ultrasound and inflammatory biomarkers in the monitoring of post-COVID pneumonia in children, identifying interleukin-6 as a particularly informative marker and demonstrating that a radiation-free, bedside-applicable diagnostic strategy could achieve good diagnostic accuracy in a population in whom the avoidance of ionising radiation carries special weight.

The fourth study assessed the quality-of-life consequences of pulmonary resection for benign disease, including tuberculosis, bronchiectasis, and pulmonary nodules, demonstrating durable improvements across both the physical and the psychological domains and affirming a patient-centred conception of surgical success that extends beyond survival and the absence of complications. Taken together, the four studies trace the full clinical arc of pulmonary infection in an age of resistance, from population-level surveillance, through pharmacological intervention and precision diagnosis, to the long-term assessment of patient-centred outcomes, and they demonstrate that the challenge of respiratory infection cannot be met from within any single discipline but requires the coordinated contribution of surveillance, therapeutics, diagnostics, and outcome assessment.

The global context of antimicrobial resistance amplifies the significance of this research direction beyond its immediate findings. International health authorities have repeatedly warned that resistance, if unchecked, threatens to undermine the foundations of modern medicine, rendering routine infections untreatable and jeopardising the surgical and intensive-care interventions that depend upon effective antimicrobial prophylaxis and treatment. Against this background the institutional surveillance documented in this direction assumes a significance extending well beyond its single setting, contributing a data point to the global effort to monitor and contain resistance and exemplifying the kind of vigilant, locally grounded surveillance on which any effective response to the resistance crisis must ultimately rest. The transformation of cystic fibrosis care wrought by modulator therapy, meanwhile, exemplifies a broader trend in medicine toward therapies that address the molecular roots of disease rather than merely its manifestations, a trend whose secondary consequences the careful synthesis of evidence must continually track.

The diagnostic and surgical studies of the second direction, in their attention to accessibility, safety, and patient-centred outcome, reflect values of growing importance in contemporary medicine. The emphasis on radiation-free diagnosis in children responds to mounting concern over the cumulative risks of medical imaging, while the focus on quality of life after lung resection reflects the increasing recognition that the success of intervention must be judged by its impact on the patient's lived

experience and not by clinical endpoints alone. In embodying these values, the studies of this direction align it with the broader evolution of medicine toward a more patient-centred, risk-conscious, and holistic conception of care, and they demonstrate that meaningful progress against pulmonary infection requires attention to every scale, from the population to the individual person.

The Third Research Direction

The third research direction is the most deliberately diverse of the three, and it demonstrates that the integrative, evidence-based, and translational approach that unifies the thesis applies not only to infectious and pulmonary disease but across the full breadth of clinical medicine. Its first study investigated the molecular markers of melanoma progression through the profiling of microRNA expression, identifying a melanoma-associated signature and associations between specific microRNAs and tumour thickness, while candidly acknowledging the gap between the statistical significance and the clinical utility of the modest effect sizes observed. Its second study evaluated the performance of non-invasive prenatal testing and the management of the pregnancies it identified as at risk, documenting the marked variation of the positive predictive value across abnormality types and drawing from it a clinically consequential lesson concerning the calibration of genetic counselling.

The third study of this direction analysed the impact of psychiatric deinstitutionalisation and concurrent substance use upon clinical, psychosocial, and economic outcomes, demonstrating that substance use degraded outcomes consistently across every measured domain and translating this finding into concrete, resource-conscious recommendations for the integration of addiction treatment into community psychiatric care. The fourth study assessed a structured contraceptive counselling programme and its effect upon the reproductive-health knowledge, the sexual autonomy, and the mental well-being of young women, demonstrating that a well-designed educational intervention produced benefits that rippled outward from the cognitive into the psychological domain. Though drawn from disparate clinical fields, these four studies cohere around a shared methodological grammar and a shared translational orientation, and they collectively affirm that the analytical rigour of epidemiology can illuminate problems across the entire expanse of clinical medicine.

The diversity of this research direction, far from representing a lack of focus, embodies a particular conception of the role of the epidemiologist and methodologist within an academic medical centre. Such a researcher is positioned to collaborate across the boundaries of clinical specialties, bringing a common toolkit of study design and statistical analysis to bear upon questions that arise throughout the institution. The four studies of this direction arose precisely from such collaborations, each pairing methodological expertise with the clinical knowledge of a particular specialty, and together they illustrate the catalytic role that a methodologically versatile researcher can play in enabling rigorous investigation across the full breadth of medicine. The consistent attention across the studies to the distinction between statistical and clinical

significance, and to the appropriate calibration of inference to the strength of the evidence, reflects a mature appreciation of the limits of statistical reasoning and guards against the overinterpretation that can attend the uncritical pursuit of statistical significance.

Academic Achievements and Professional Activity

Beyond these scientific contributions, the thesis documents the academic achievements that constitute the pedagogical context of my career. Over more than three decades I have sustained a broad and evolving programme of teaching across five distinct educational programmes, encompassing General Medicine, General Medical Nursing, Dental Medicine, Dental Technology, and Stomatological Prophylaxis Nursing, progressing from university assistant to lecturer and continually refining both the content and the pedagogical form of instruction. I have authored and co-authored the monographs, textbooks, and practical guides through which the discipline of epidemiology is transmitted to successive cohorts of students and residents, including a practical epidemiology manual carried through four successive Romanian editions together with French and English editions, and I have mentored students and residents in the conduct of research and in the presentation of its results at scientific meetings.

My teaching has been guided throughout by a holistic conception of the patient as a biological entity integrated within a physical and social environment, and by the conviction that epidemiological reasoning is foundational to every branch of clinical medicine. I have placed particular emphasis on the formation of practical competence, ensuring that students leave the epidemiology rotation able to complete a notification form for a healthcare-associated infection, to perform the sampling required for the detection of carriage, and to conduct an epidemiological investigation in the settings both of an outbreak and of communicable disease. I have also attended to the pedagogical form of my teaching, complementing the structuring function of the magisterial lecture with the considered use of visual and auditory materials, and adapting my methods to the circumstances imposed by the COVID-19 pandemic, which disrupted the traditional model of bedside clinical teaching and underscored the contemporary relevance of the discipline I profess.

The thesis further documents the professional activity that has been the foundation of my teaching and my research. Following my graduation and the foundational clinical experience of my early career, and the completion of two residencies, in epidemiology and in infectious diseases, together with a doctorate concerning the state of carriage in hepatitis B viral infection, I have served since 1996 as epidemiologist, and since 2021 as coordinator, of the compartment for the prevention and control of nosocomial infection within the "Victor Babeș" hospital. This service has spanned the institutional beginnings of hospital infection control in Romania, the extraordinary demands of the COVID-19 pandemic, during which the hospital was reconfigured as a centre for the treatment of SARS-CoV-2 infection, and

the sustained operation of sentinel surveillance for influenza, for acute diarrhoeal disease, and for healthcare-associated infection. A continuous programme of professional formation, including nineteen postuniversity courses, international training, a qualification in the management of health services, and sustained participation in the scientific life of my field, has accompanied this clinical work throughout.

The work of infection control within a hospital of medico-surgical profile has required the coordination of an extensive network of personnel and the maintenance of a complex framework of preventive practice, encompassing the assurance of functional circuits for sterile material, food, infectious waste, patients, and personnel, the isolation of patients by disease group and by type of isolation, and the disinfection and sterilisation of medical instruments and equipment. During the COVID-19 pandemic this framework was tested to its limits, as the reconfiguration of the hospital required the rapid redesign of circuits, the retraining of personnel in the use of protective equipment, and the intensification of surveillance under conditions of acute pressure, even as the number of nosocomial infections rose and the post-exposure accidents among personnel increased year by year with the growing volume of work. The sustained conduct of vigilant surveillance through this most demanding of periods stands among the achievements of which I am most conscious, for it was precisely when the system was under greatest strain that such surveillance was most necessary.

Perspectives and Conclusion

The perspectives for my future academic and scientific activity, set out in the thesis, are continuous with the integrated conception of the academic physician's vocation that informs the whole. I intend to deepen and extend my research into the dynamics of infection within the healthcare environment and the determinants of severe outcomes in infectious and pulmonary disease, attending in particular to the carriage of organisms among asymptomatic patients, the resistance of organisms to disinfectants and antibiotics, and the contamination of the nosocomial environment that issues from the failure of preventive measures. I intend to embrace the analytical possibilities afforded by the emerging computational methods of machine learning and artificial intelligence through collaboration with the technical universities of the Timișoara university centre, to refine and enlarge my teaching with particular attention to the formation of practical competence and the awareness of patient safety, and to draw students and residents ever more fully into the work of investigation.

On the pedagogical plane I intend to elaborate and publish course materials tailored to the particular needs of each of the programmes in which I teach, to collaborate in the continual updating of the curriculum of the Discipline of Epidemiology, to intensify collaboration with other disciplines for the correlation of epidemiological notions with the various branches of medicine, and to organise annual postuniversity courses responsive to the problems that arise in the daily activity of the

practising epidemiologist. I intend, further, to develop new courses introducing students to the contemporary directions of the discipline, namely the genetic, the molecular, and the statistical, in the conviction that the preparation of students for the epidemiology of the future requires the deliberate incorporation of these emerging dimensions into the curriculum.

In conclusion, the work presented in this habilitation thesis represents the synthesis of a career devoted to the epidemiology and control of infectious disease, conducted in the conviction that the careful integration of biomarker profiling, host-risk assessment, and resistance surveillance into clinical practice can materially improve the outcomes of patients and the preparedness of health systems. The three research directions, the account of academic and professional achievement, and the perspectives for future work that flow from them together demonstrate the coherence of the contributions I have made and the readiness to assume the responsibilities, in the supervision of doctoral research and in the wider leadership of my discipline, that the habilitation is intended to confer. I am confident that the foundation I have constructed over these decades will support a continued and fruitful contribution to the academic, scientific, and clinical life of the "Victor Babeş" University of Medicine and Pharmacy in Timișoara and to the broader community of infectious-disease medicine of which it forms a part.

The three research directions, taken in sequence, trace a deliberate movement from the particular to the general, from the prognostication of a single pandemic disease, through the broader landscape of pulmonary infection and antimicrobial resistance, to the full breadth of clinical medicine. This trajectory expresses the central contention of the thesis, namely that the value of the epidemiological method lies in its generality, in its capacity to illuminate problems of widely differing character through the consistent application of a common analytical discipline. It is this demonstrated generality, rather than the findings of any single study, that I would offer as the principal scientific contribution of the work, for it establishes the epidemiological method as a resource of broad and enduring value across the entirety of clinical medicine.

The account of academic and professional achievement that accompanies these research directions completes the portrait of an integrated career, in which clinical practice, teaching, and research have been pursued not as separate undertakings but as the interdependent components of a single vocation. My clinical work in hospital epidemiology has supplied the questions and the data of my research; my research has enriched my teaching with current findings; and my teaching has returned me continually to the fundamental principles upon which both practice and investigation rest. It is this integration, sustained over more than three decades and through the extraordinary demands of a global pandemic, that I regard as the most significant feature of my career, and it is upon this foundation, and in continuity with the perspectives for future work that flow from it, that I am prepared to assume the responsibilities, in the supervision of doctoral research and in the wider leadership of my discipline, that the habilitation is intended to confer.