

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABES"
TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XIV DE MICROBIOLOGIE

DOBRIN (GOIA) ANETA-RADA



TEZĂ DE DOCTORAT

**VIRUSURI EMERGENTE: PARTICULARITĂȚI CLINICE,
EPIDEMIOLOGICE, TERAPEUTICE ȘI DE LABORATOR**

Coordonator Științific

PROF. UNIV. DR. HABIL. LICKER MONICA SORINA

**Timisoara
2026**

Teza de doctorat dezvoltă o analiză coerentă și relevantă clinic a bolii virale severe, integrând epidemiologia, evaluarea gravității la patul bolnavului, medicina de laborator și fiziopatologia vasculară într-un cadru unitar al bolilor infecțioase. În partea generală, lucrarea pornește de la ideea că focarele virale moderne sunt modelate de convergența globalizării, schimbărilor climatice, perturbărilor ecologice, mobilității umane, urbanizării și fragilității sistemelor de sănătate. Emergența virală este prezentată nu ca un accident imprevizibil, ci ca rezultatul unor presiuni biologice și sociale măsurabile, care cresc oportunitățile de spillover, transmitere și amplificare epidemică. Teza subliniază că bolile infecțioase trebuie interpretate astăzi printr-o lentilă mai largă, care include perspectiva One Health, călătoriile transnaționale, vulnerabilitatea socială și scăderea încrederii în programele de prevenție, cum sunt vaccinările. O contribuție majoră a capitolelor introductive este aceea că ele conectează determinanții de la nivel populațional cu consecințele reale din spital, arătând cum eșecurile de prevenție și pregătire se traduc ulterior în cazuri severe, necesar de terapie intensivă și provocări complexe de laborator și tratament. Această viziune integrată conferă tezei o unitate conceptuală solidă. În loc să trateze mpox, rujeola și COVID-19 ca entități clinice izolate, lucrarea le poziționează în logica comună a amenințărilor virale emergente și re-emergente, modelate de epidemiologie în schimbare, imunitate inegală, recunoaștere tardivă și răspuns gazdă dereglat.

O a doua calitate majoră a tezei constă în modul în care tratează severitatea clinică drept o interacțiune dinamică gazdă–patogen, și nu drept o proprietate fixă a unui anumit virus. Partea generală explică faptul că bolile virale acute variază de la sindroame ușoare, autolimitate, până la boală sistemică fulminantă, în funcție de vârstă, status imun, comorbidități, momentul prezentării și intensitatea dereglării inflamatorii și vasculare. Boala virală severă este astfel încadrată ca un sindrom în care răspunsul gazdei devine la fel de important ca replicarea patogenului. Teza acordă o atenție deosebită rolului medicinei de laborator în detectarea acestei tranziții, argumentând că biomarkerii sunt valoroși nu doar ca simple cifre, ci ca semnale ale unei fiziopatologii în evoluție. Aceeași perspectivă este extinsă asupra disfuncției endoteliale, imunotrombozei, activării plachetare, capcanelor extracelulare neutrofile, activării complementului, leziunii microvasculare și consecințelor multiorganice. Procedând astfel, teza stabilește un limbaj biologic unificator care

ulterior facilitează interpretarea celor trei studii originale. Acest aspect este deosebit de important deoarece partea specială abordează boli care diferă prin transmitere, fenotip clinic și context de sănătate publică, dar care pot fi totuși înțelese prin mecanisme comune de escaladare inflamatorie, perturbare vasculară și protecție preventivă insuficientă. Prin urmare, teza reușește să treacă de la o fundație teoretică amplă la o cercetare specifică bolilor, utilă clinic, fără a pierde coerența metodologică sau conceptuală.

Primul studiu original este dedicat recentului focar de mpox și arată cum o boală considerată mult timp o zoonoză restrânsă geografic a devenit o provocare epidemiologică internațională modernă. Teza demonstrează că mpox și-a păstrat fundamentele biologice ortopoxvirus, inclusiv tiparele clasice de replicare, formare a leziunilor, diseminare limfatică și interacțiune imună, însă focarul recent a fost profund diferit prin expresie epidemiologică și clinică. Lucrarea evidențiază că, între 1 ianuarie 2022 și 13 septembrie 2023, 117 locații au raportat cazuri, iar 92.546 de persoane au fost diagnosticate la nivel global, confirmând că mpox a depășit clar vechile sale limite epidemiologice. O concluzie esențială este că focarul a fost alimentat predominant de contactul intim apropiat, în special în anumite rețele sexuale, și nu de modelul clasic centrat mai ales pe achiziția zoonotică și transmiterea secundară limitată. Această schimbare a impus o revizuire a suspiciunii clinice, deoarece mulți pacienți nu s-au mai prezentat cu erupția generalizată tradițională de la nivelul feței și extremităților, ci cu leziuni genitale, perianale, orale sau faringiene, durere locală intensă, proctită sau faringită. Teza arată clar că această transformare nu implică neapărat o biologie virală complet nouă, ci mai degrabă o nouă interacțiune între proprietățile virusului, locul expunerii, structura contactelor sociale și recunoașterea clinică.

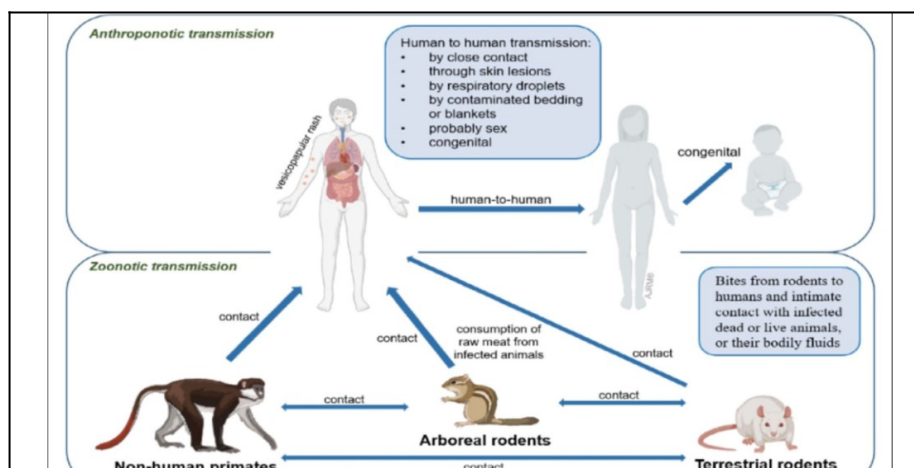


Figure 1 – Vizualizarea modalităților de transmitere a MPXV.

O altă contribuție importantă a studiului despre mpox este sinteza detaliată privind diagnosticul, prevenția și tratamentul. Teza arată că PCR-ul în timp real din material lezional rămâne metoda diagnostică cea mai practică și mai fiabilă, în timp ce secvențierea genomică, histopatologia, imunohistochimia, serologia și microscopia electronică ocupă poziții mai degrabă complementare. De asemenea, clarifică faptul că focarul recent nu trebuie simplificat excesiv ca fiind doar o infecție cu transmitere sexuală, chiar dacă expunerea intimă apropiată a devenit clar mecanismul dominant de transmitere. Prevenția este prezentată ca o combinație de vaccinare țintită, adaptare comportamentală, măsuri de igienă, evitarea contactului și intervenții de sănătate publică bazate pe risc. Studiul subliniază relevanța vaccinurilor JYNNEOS și ACAM2000 pentru profilaxia pre- și post-expunere, menționând totodată preferința practică pentru JYNNEOS în multe contexte datorită profilului de siguranță mai favorabil. Din punct de vedere terapeutic, teza susține un model stratificat în care majoritatea cazurilor sunt autolimitate și necesită doar îngrijire suportivă, însă un subgrup clinic important beneficiază de monitorizare mai atentă și, în anumite situații, de terapie antivirală, precum tecovirimat. Semnificația mai largă a acestui studiu este că mpox necesită acum o vigilență diagnostică extinsă în afara zonelor endemice, strategii de comunicare mai nuanțate și un răspuns de sănătate publică proporțional cu modelele reale de transmitere, nu cu presupunerile mai vechi despre focar.

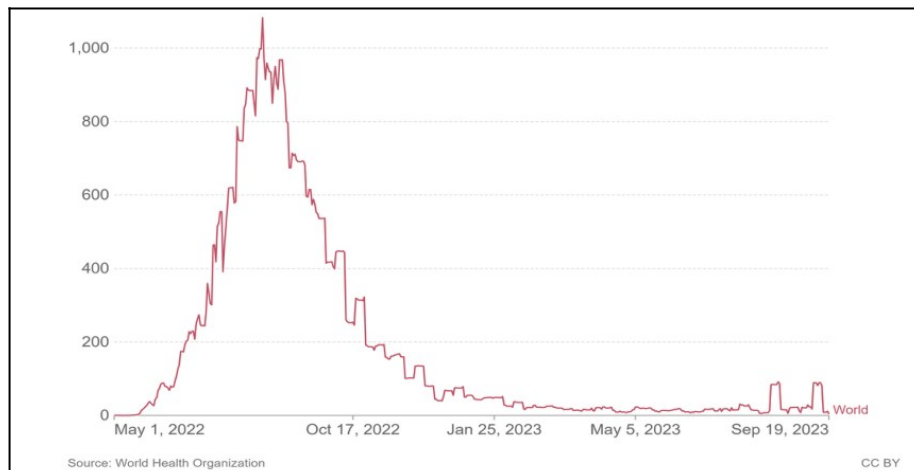


Figure 2 – Cazuri cumulative de mpox în perioada 1 ianuarie–13 septembrie 2023.

Al doilea studiu original abordează o problemă foarte diferită, dar la fel de importantă: rujeola severă în România, unde boala prevenibilă prin vaccin continuă să genereze o povară pediatrică spitalicească semnificativă. Acest studiu a inclus 455 de cazuri spitalizate de rujeolă confirmată de laborator, dintre care 17 au necesitat terapie intensivă, corespunzător unei rate de internare în ATI de 3,7%. Teza arată că lotul spitalizat a avut o vârstă mediană de 3,0 ani și o expunere documentată foarte redusă la vaccin, de doar 18,0%, ceea ce evidențiază deja vulnerabilitatea structurală aflată la baza focarului. Una dintre cele mai impresionante constatări este că niciun copil cu cel puțin o doză documentată de vaccin ROR nu a necesitat internare în ATI. Chiar dacă modelarea statistică nu a putut atribui un odds ratio stabil din cauza separării complete, mesajul practic este foarte puternic: rujeola severă care a necesitat terapie intensivă a apărut exclusiv la copiii nevaccinați. Acest aspect face studiul extrem de relevant nu doar clinic, ci și din perspectiva sănătății publice, deoarece leagă direct golurile imunologice de rezultate severe spitalicești care pot fi prevenite. Teza mai arată că descriptorii demografici tradiționali, precum vârsta, sexul și proveniența rurală, au fost mai puțin utili în separarea cazurilor ATI de cele non-ATI decât s-ar fi putut presupune. Diferența dintre rujeola severă și cea non-severă nu a fost în primul rând demografică, ci biologică și imunologică, modelată de absența vaccinării anterioare și de fenotipul inflamator precoce.

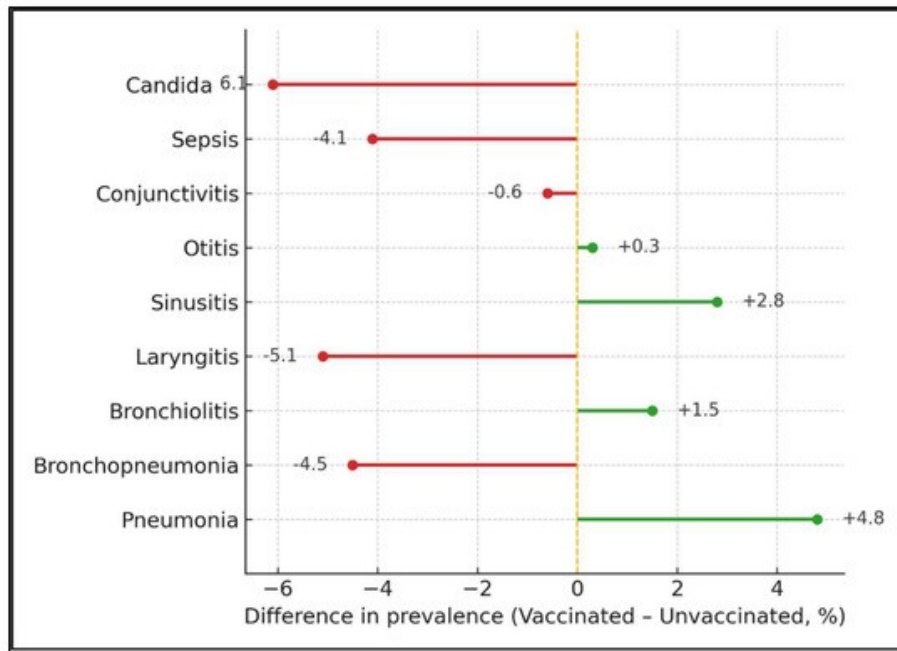


Figure 3 – Modificări ale prevalenței complicațiilor în funcție de vaccinare.

Cea mai importantă contribuție clinică a studiului despre rujeolă este identificarea IL-6 ca predictor independent cel mai puternic al internării în ATI. Pacienții ATI au avut o valoare mediană a IL-6 de 18 pg/mL, comparativ cu 4 pg/mL la pacienții non-ATI, reprezentând o diferență de aproape cinci ori. În analiza multivariată, fiecare creștere cu 1 pg/mL a IL-6 a fost asociată cu o creștere cu 7% a șanselor de transfer în ATI, iar modelul rezultat a atins o arie sub curba ROC de 0,83, indicând o performanță bună de discriminare. Aceasta este o constatare clinică importantă, deoarece sugerează că rujeola severă este anticipată mai bine prin markeri ai dereglării citokinice a răspunsului gazdei decât prin simple euristici de fază acută. Numărul de leucocite a fost mai mare în cazurile gestionate în ATI, dar și-a pierdut semnificația independentă după ajustare, iar CRP nu a diferențiat relevant boala severă odată ce IL-6 a fost introdus în analiză. Teza interpretează convingător acest tipar: leucocitoza poate reflecta povara complicațiilor, în special bronhopneumonia, dar IL-6 surprinde mai bine traiectoria inflamatorie severă globală care conduce la boală critică. Acest lucru conferă studiului o mare relevanță pentru triajul în focar. El furnizează un cadru simplu și biologic plauzibil pentru identificarea precoce a copiilor spitalizați care se pot deteriora și pot necesita monitorizare mai atentă sau escaladare mai rapidă a îngrijirii.

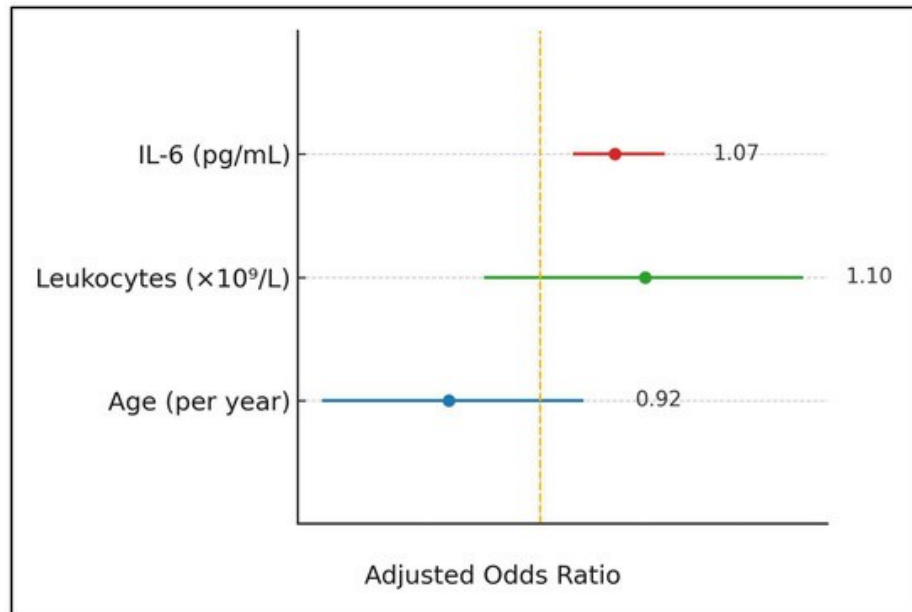


Figure 4 – Șanse ajustate de internare în terapie intensivă.

Studiul despre rujeolă are și implicații translaționale și de sistem de sănătate foarte puternice. Teza arată că pacienții gestionați în ATI au avut spitalizări mai lungi, cu o durată mediană crescută de la 5 zile în cazurile de secție la 8 zile în cazurile ATI, ceea ce înseamnă că un număr relativ mic de pacienți severi poate totuși genera o presiune disproporționată asupra resurselor în timpul focarelor. Analiza complicațiilor sugerează că bronhopneumonia, candidoza, sepsisul și alte evenimente adverse au fost numeric mai frecvente la copiii nevaccinați, chiar dacă nu toate comparațiile de subgrup au atins semnificație statistică. Acest tipar este în acord cu literatura imunologică mai largă, care arată că infecția rujeolică produce perturbări imune severe și că vaccinarea nu doar previne infecția, ci probabil atenuează și severitatea formelor de boală la cazurile breakthrough. Rezultatele suplimentare legate de escaladarea antibioterapiei subliniază complexitatea managementului rujeolei severe, arătând că pacienții cei mai gravi necesită frecvent expunere la antibiotice cu spectru larg, spitalizare mai lungă și îngrijire mai intens consumatoare de resurse. Per ansamblu, teza folosește acest studiu pentru a susține două idei strâns legate: în primul rând, IL-6 poate îmbunătăți triajul spitalicesc după internare; în al doilea rând, cea mai eficientă metodă de reducere a poverii ATI rămâne îmbunătățirea acoperirii vaccinale. În acest sens, studiul reușește să lege foarte convingător decizia clinică de la patul bolnavului de prevenția de sănătate publică.

Al treilea studiu original examinează embolia pulmonară asociată COVID-19 și adaugă tezei o dimensiune vasculară și imunotrombotică. În 161 de adulți spitalizați cu infecție SARS-CoV-2 și embolie pulmonară acută confirmată imagistic, mortalitatea intraspitalicească a fost de 24,8%, iar ventilația mecanică invazivă a fost necesară în 18,6% dintre cazuri. Aceste cifre confirmă de la sine că embolia pulmonară asociată COVID-19 definește un subgrup cu risc foarte înalt. Totuși, teza merge mai departe și arată că prognosticul în această condiție depinde mai puțin de descriptorii embolici clasici și mai mult de interacțiunea dintre afectarea pulmonară și inflamația sistemică. Variabilele convenționale, precum localizarea trombului, scorul Wells, clasa PESI și D-dimerii, nu s-au dovedit cei mai informativi predictorii ai evoluției nefavorabile după confirmarea EP. În schimb, afectarea pulmonară severă definită CT, valorile crescute ale CRP și mai ales valorile marcate ale IL-6 au emergent ca principali determinanți ai mortalității și ventilației invazive. Aceasta reprezintă o contribuție conceptuală majoră, deoarece susține ideea că EP în COVID-19 nu este cel mai bine înțeleasă ca un eveniment embolic pur mecanic, ci ca parte a unui sindrom inflamator-vascular mai larg, marcat de disfuncție endotelială, activare citokinică, distrucție parenchimotoasă și imunotromboză pulmonară. Astfel, studiul extinde teza dincolo de simplul diagnostic al trombozei, către fenotiparea modernă a riscului în complicațiile vasculare ale infecțiilor virale severe.

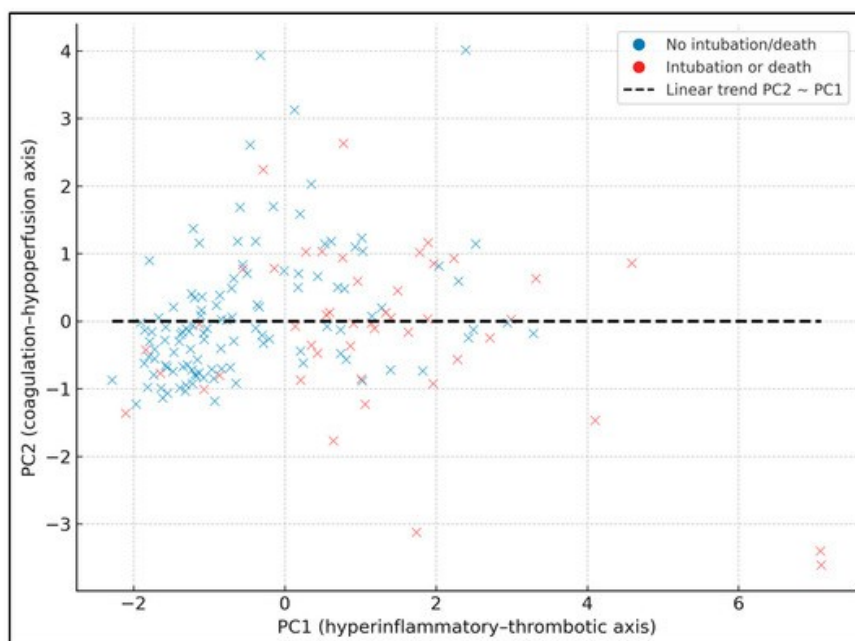


Figure 5 – Reprezentare PCA cu tendință liniară.

Un aspect deosebit de valoros al studiului despre COVID-19 este utilizarea

analizei componentelor principale pentru a defini un fenotip hiperinflamator–trombotic compozit. Prima componentă principală a integrat CRP, feritina, fibrinogenul, IL-6, lactatul și D-dimerii într-un tipar latent unic, reflectând convergența activării inflamatorii și coagulante. Această componentă derivată prin PCA a arătat un gradient pronunțat de risc: fiecare creștere cu o deviație standard a scorului standardizat a fost asociată cu o creștere de 3,5 ori a șanselor de intubație sau deces, în timp ce fiecare creștere de zece ori a IL-6 a fost asociată cu o creștere de aproximativ cinci ori a aceluiași endpoint advers. Aceste rezultate întăresc ideea că EP asociată COVID-19 sever este determinată de o escaladare biologică de tip cluster, și nu de un singur biomarker izolat sau doar de anatomia embolică. Ele demonstrează și o sofisticare metodologică importantă, deoarece teza depășește predicția clasică bazată pe o singură variabilă și recunoaște faptul că sindroamele virale severe moderne implică adesea multiple căi interdependente. Din punct de vedere clinic, studiul susține că pacienții cu afectare pulmonară extinsă și activare inflamatorie majoră trebuie monitorizați mai agresiv, evaluați mai precoce pentru suport ATI și interpretați printr-un cadru de risc specific COVID-19, nu exclusiv prin logica EP din perioada pre-pandemică. Acest lucru face studiul atât robust științific, cât și foarte util pentru practica spitalicească.

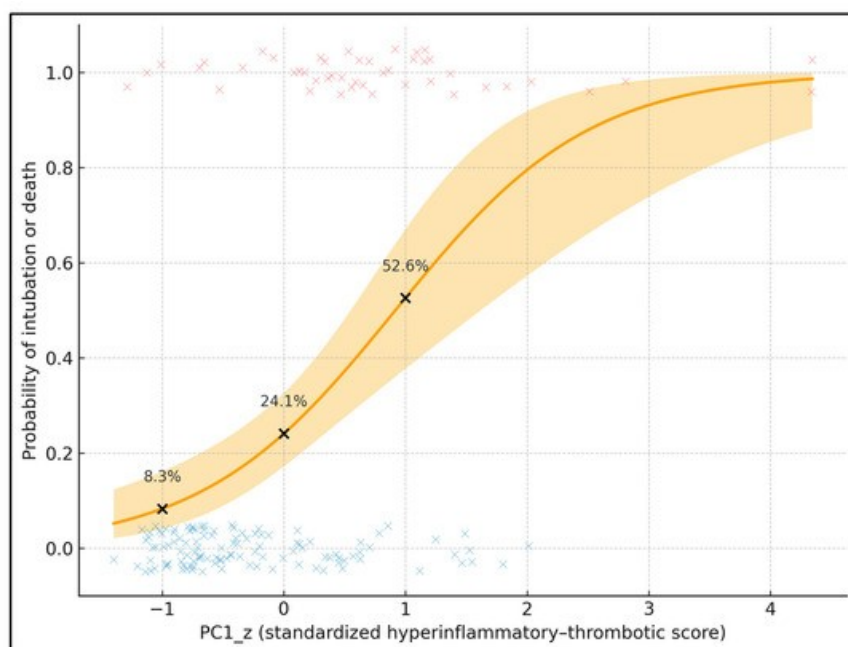


Figure 6 – Probabilitatea estimată de intubație sau deces.

Privite împreună, cele trei studii originale formează o parte specială extrem de coerentă, centrată pe realitățile contemporane ale bolilor virale infecțioase. Mpx

ilustrează transformarea epidemiologică și necesitatea actualizării recunoașterii clinice într-un context de focar emergent. Rujeola demonstrează persistența bolii severe prevenibile în condițiile existenței unor goluri importante de imunitate și arată cum triajul ghidat de biomarkeri poate completa prevenția bazată pe vaccinare. Embolia pulmonară asociată COVID-19 relevă modul în care boala virală severă poate evolua către un fenotip vascular-inflamator în care prognosticul este dictat de afectarea pulmonară, activarea citokinică și clusterizarea tromboinflamatorie mai mult decât de descriptorii clasici ai bolii. În toate cele trei studii, teza demonstrează repetat că boala virală severă rezultă din interacțiunea dintre epidemiologia în schimbare, protecția preventivă insuficientă, recunoașterea întârziată și răspunsul gazdei dereglat. Un alt fir roșu important este rolul central al diagnosticelor moderne: PCR din leziuni în mpox, profilarea citokinică precoce în rujeolă, severitatea CT combinată cu markerii inflamatori în EP asociată COVID-19. Aceasta conferă lucrării o mare valoare translațională, deoarece nu se oprește la epidemiologie descriptivă sau fiziopatologie teoretică, ci avansează constant spre interpretări clinic aplicabile. Prin urmare, teza reușește să alinieze medicina de focar, știința de laborator și predicția severității la patul bolnavului într-o manieră atât academic riguroasă, cât și direct relevantă pentru practica bolilor infecțioase.

În concluzie, această teză de doctorat oferă o contribuție substanțială și bine structurată la medicina contemporană a bolilor infecțioase. Realizarea sa majoră nu constă doar în faptul că abordează trei condiții virale importante, ci în faptul că le interpretează într-un cadru comun al emergenței, severității, preciziei diagnostice și răspunsului vascular-inflamator al gazdei. Lucrarea demonstrează că managementul modern al focarelor depinde de mai mult decât identificarea agenților patogeni; el necesită înțelegerea modului în care condițiile sociale, golurile de imunitate, pregătirea de laborator, biomarkerii inflamatori și complicațiile de organ se intersectează pentru a modela prognosticul. Teza arată că mpox a devenit o boală re-emergentă global relevantă, necesitând suspiciune diagnostică revizuită și prevenție ținută; că rujeola severă în România rămâne strâns legată de sub-vaccinare și poate fi anticipată printr-un triaj centrat pe IL-6; și că embolia pulmonară asociată COVID-19 este înțeleasă cel mai bine ca un sindrom pulmonar imunotrombotic în care inflamația și leziunea pulmonară contează mai mult decât simpla încărcătură trombotică. Prin aceste rezultate, teza oferă atât o narațiune științifică amplă, cât și un set de

perspective practice utile pentru clinicieni. Ea se conturează ca o lucrare doctorală coerentă, care combină vigilența epidemiologică, înțelegerea mecanistică și aplicabilitatea spitalicească reală, reflectând totodată în mod clar contribuția autoarei la avansarea cunoașterii privind infecțiile virale severe și managementul lor.

**“VICTOR BABES” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
TIMISOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT XIV OF MICROBIOLOGY**

DOBRIN (GOIA) ANETA-RADA



PhD THESIS

**EMERGING VIRUSES: CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL,
THERAPEUTIC, AND LABORATORY PARTICULARITIES**

Scientific Coordinator
PROF. UNIV. DR. HABIL. LICKER MONICA SORINA

**Timisoara
2026**

The doctoral thesis develops a coherent and clinically meaningful exploration of severe viral disease by integrating epidemiology, bedside severity assessment, laboratory medicine, and vascular pathophysiology into a single infectious-disease framework. In the general part, the work begins from the premise that modern viral outbreaks are shaped by a convergence of globalization, climate change, ecological disruption, human mobility, urbanization, and health-system fragility. Viral emergence is presented not as an unpredictable accident, but as the consequence of measurable biological and societal pressures that increase opportunities for spillover, transmission, and outbreak amplification. The thesis emphasizes that infectious diseases must now be interpreted through a broader lens that includes the One Health perspective, transnational travel, social vulnerability, and declining confidence in prevention programs such as vaccination. A major contribution of the introductory chapters is that they connect population-level determinants with real hospital consequences, showing how failures in prevention and preparedness later translate into severe cases, intensive care demand, and complex laboratory and therapeutic challenges. This integrated vision gives the thesis strong conceptual unity. Rather than treating mpox, measles, and COVID-19 as isolated clinical entities, the work positions them within the shared logic of emerging and re-emerging viral threats shaped by changing epidemiology, uneven immunity, delayed recognition, and dysregulated host response.

A second major strength of the thesis lies in its treatment of clinical severity as a dynamic host–pathogen interaction rather than a fixed property of any given virus. The general part explains that acute viral diseases range from mild self-limited syndromes to fulminant systemic illness depending on age, immune status, baseline comorbidity, timing of presentation, and the intensity of inflammatory and vascular dysregulation. Severe viral disease is therefore framed as a syndrome in which host response becomes as important as pathogen replication itself. The thesis pays particular attention to the role of laboratory medicine in detecting this transition, arguing that biomarkers are valuable not simply as numbers, but as signals of evolving pathophysiology. The same perspective is extended to endothelial dysfunction, immunothrombosis, platelet activation, neutrophil extracellular traps, complement activation, microvascular injury, and multiorgan consequences. By doing

so, the thesis establishes a unifying biological language that later helps interpret the three original studies. This is especially important because the Special Part addresses diseases that differ in transmission, clinical phenotype, and public-health context, yet all three can be understood through shared mechanisms of inflammatory escalation, vascular disturbance, and insufficient preventive protection. The thesis therefore succeeds in moving from a broad theoretical foundation toward clinically actionable disease-specific research without losing methodological or conceptual coherence.

The first original study focuses on the recent mpox outbreak and shows how a disease once considered a geographically restricted zoonosis became a modern international outbreak challenge. The thesis demonstrates that mpox retained its orthopoxvirus biological foundations, including classical patterns of replication, lesion formation, lymphatic spread, and immune interaction, yet the recent outbreak differed strikingly in epidemiological and clinical expression. The work highlights that from 1 January 2022 to 13 September 2023, 117 locations reported cases and 92,546 people were diagnosed globally, confirming that mpox had expanded far beyond its previous epidemiological boundaries. A key conclusion is that the outbreak was driven predominantly by close intimate contact, especially within specific sexual networks, rather than by the classical pattern centered mainly on zoonotic acquisition and limited secondary transmission. This shift forced a revision of clinical suspicion, because many patients no longer presented with the traditional generalized rash involving the face and extremities, but instead with genital, perianal, oral, or pharyngeal lesions, severe local pain, proctitis, or pharyngitis. The thesis makes clear that this transformation did not necessarily imply an entirely new viral biology, but rather a new interaction between viral properties, exposure site, social contact structure, and clinical recognition.

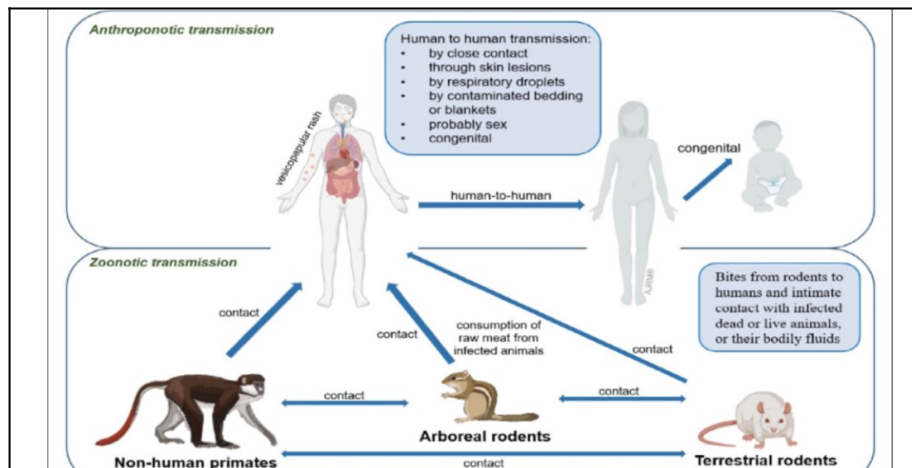


Figure 1 – Visualization of the means of MPXV transmission.

Another important contribution of the mpox study is its detailed synthesis of diagnosis, prevention, and treatment. The thesis shows that real-time PCR from lesion material remains the most practical and reliable diagnostic method, while whole-genome sequencing, histopathology, immunohistochemistry, serology, and electron microscopy occupy more complementary positions. It also clarifies that the recent outbreak should not be oversimplified as only a sexually transmitted infection, even though intimate close contact clearly became the dominant transmission pattern. Prevention is presented as a combination of targeted vaccination, behavioral adaptation, hygiene measures, contact avoidance, and risk-based public-health action. The study underscores the relevance of JYNNEOS and ACAM2000 for pre- and post-exposure prophylaxis, while also noting the practical preference for JYNNEOS in many settings due to its more favorable safety profile. Therapeutically, the thesis supports a stratified model in which most cases are self-limited and require supportive care, but a clinically important subgroup benefits from closer monitoring and, in selected situations, antiviral therapy such as tecovirimat. The broader meaning of this study is that mpox now requires broader diagnostic awareness outside endemic settings, more nuanced communication strategies, and a proportionate public-health response tailored to actual transmission patterns rather than outdated outbreak assumptions.

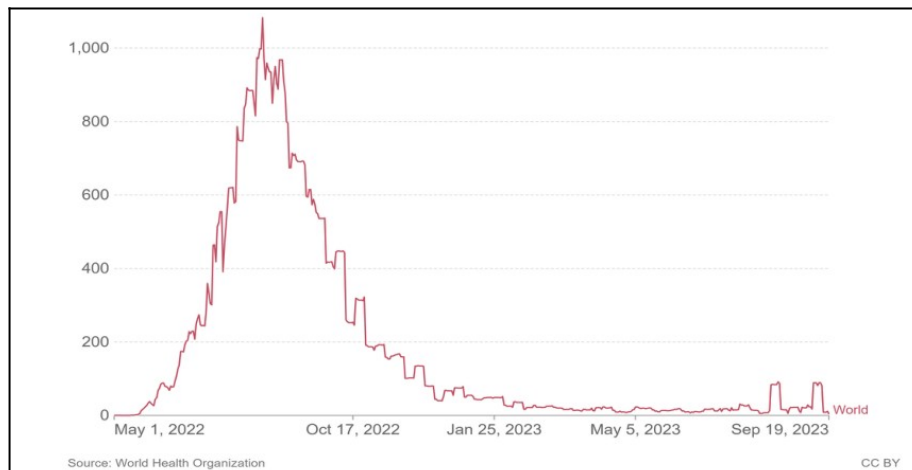


Figure 2 – Cumulative mpox cases 1st of January-13h of September 2023.

The second original study addresses a very different but equally important problem: severe measles in Romania, where vaccine-preventable disease continues to generate significant pediatric hospital burden. This study included 455 hospitalized laboratory-confirmed measles cases, of whom 17 required intensive care, corresponding to an ICU admission rate of 3.7%. The thesis shows that the hospitalized cohort had a median age of 3.0 years and very low documented vaccine exposure, only 18.0%, which already reveals the structural vulnerability underlying the outbreak. One of the most striking findings is that no child with at least one documented MMR dose required ICU admission. Even though statistical modeling could not assign a stable odds ratio because of complete separation, the practical message is powerful: severe measles requiring intensive care occurred entirely among unvaccinated children. This makes the study highly relevant not only clinically, but also in public-health terms, because it directly links immunity gaps to preventable severe hospital outcomes. The thesis also demonstrates that traditional demographic descriptors such as age, sex, and rural residence were less useful for distinguishing ICU from non-ICU patients than one might expect. The difference between severe and non-severe measles was not primarily demographic, but rather biological and immunological, shaped by absence of prior vaccination and early inflammatory phenotype.

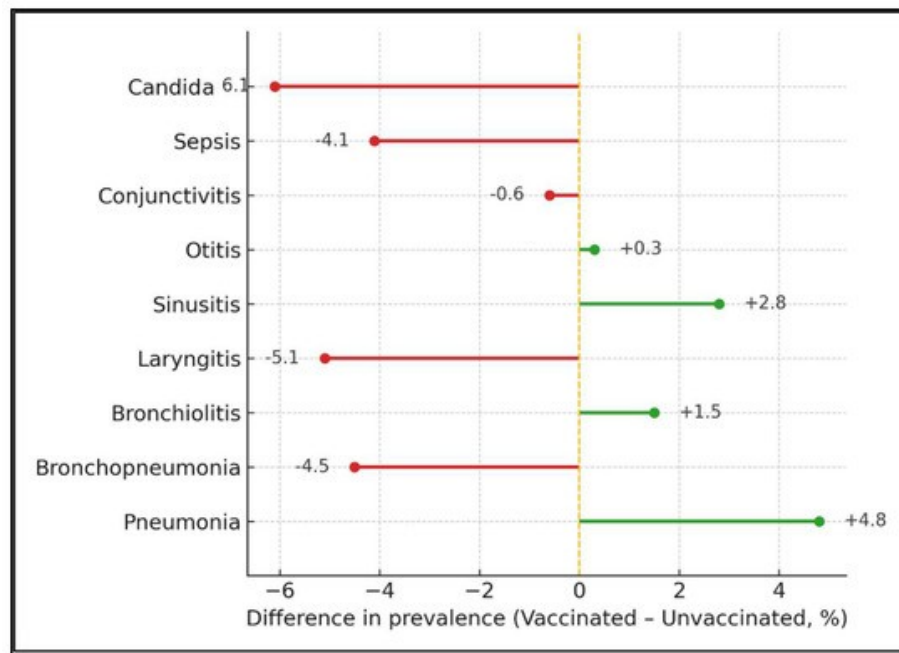


Figure 3 – Vaccination-linked shifts in complication prevalence.

The most important clinical contribution of the measles study is the identification of IL-6 as the strongest independent laboratory predictor of ICU admission. ICU patients had a median IL-6 level of 18 pg/mL, compared with 4 pg/mL in non-ICU patients, representing an almost five-fold difference. In multivariable analysis, each 1 pg/mL increase in IL-6 was associated with a 7% increase in the odds of ICU transfer, and the resulting model achieved an area under the ROC curve of 0.83, indicating good discriminative performance. This is a clinically meaningful finding because it suggests that severe measles is better anticipated through markers of cytokine-mediated host dysregulation than through routine acute-phase heuristics alone. Leukocyte count was higher in ICU-managed cases, but lost independent significance after adjustment, while CRP did not meaningfully discriminate severe disease once IL-6 was considered. The thesis interprets this pattern persuasively: leukocytosis may reflect complication burden, especially bronchopneumonia, but IL-6 better captures the broader severe inflammatory trajectory leading to critical illness. This makes the study highly relevant for outbreak triage. It provides a simple and biologically plausible framework for identifying which hospitalized children may deteriorate early and require closer monitoring or more rapid escalation of care.

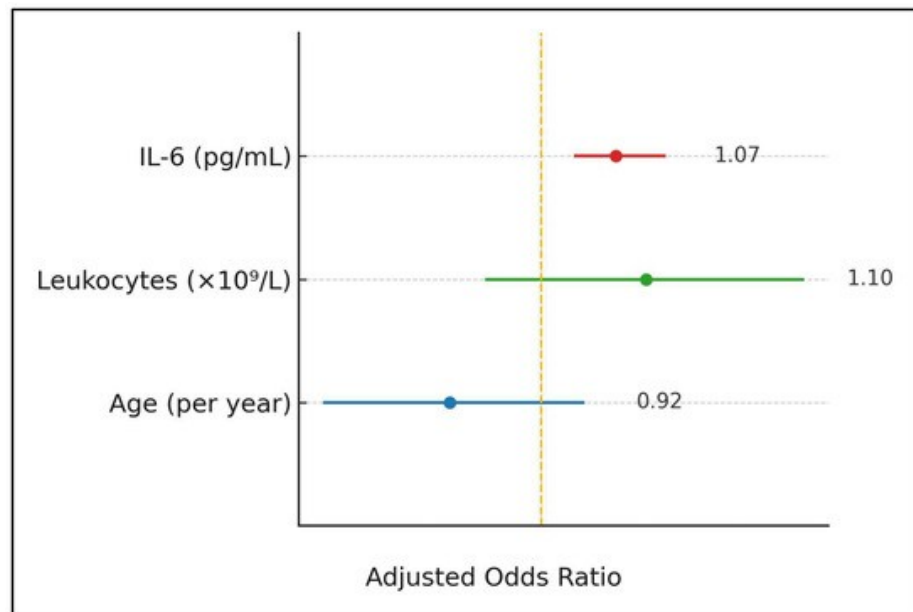


Figure 4 – Adjusted odds of ICU admission.

The measles study also has strong translational and health-system implications. The thesis shows that ICU-managed patients stayed longer in the hospital, with median hospitalization increasing from 5 days in ward cases to 8 days in ICU cases, meaning that a relatively small number of severe patients can still create disproportionate resource pressure during outbreaks. The analysis of complications suggests that bronchopneumonia, candidiasis, sepsis, and other adverse events were numerically more frequent among unvaccinated children, even if not all subgroup comparisons reached statistical significance. This pattern is consistent with the broader immunological literature showing that measles infection causes severe immune disturbance and that vaccination not only prevents infection but likely attenuates severity among breakthrough cases. Additional findings related to antibiotic escalation further reinforce the complexity of severe measles management, showing that the sickest patients often require broader antimicrobial exposure, longer hospitalization, and more resource-intensive care. Overall, the thesis uses this study to make two connected points: first, IL-6 can improve hospital triage once children are admitted; second, the most effective way to reduce ICU burden remains better vaccination coverage. In this sense, the study bridges bedside decision-making with public-health prevention in a particularly convincing and clinically relevant way.

The third original study examines COVID-19-associated pulmonary embolism and adds a vascular and immunothrombotic dimension to the thesis. In 161 adults hospitalized with SARS-CoV-2 infection and imaging-confirmed acute pulmonary embolism, in-hospital mortality reached 24.8% and invasive mechanical ventilation was required in 18.6% of cases. These figures alone confirm that COVID-19-associated PE identifies a very high-risk subgroup. However, the thesis goes further by showing that prognosis in this condition depends less on classical embolic descriptors and more on the interaction between lung damage and systemic inflammation. Conventional variables such as thrombus location, Wells score, PESI class, and D-dimer were not the most informative predictors of adverse outcome once PE had already been confirmed. Instead, severe CT-defined pulmonary involvement, elevated CRP, and especially markedly elevated IL-6 emerged as the main drivers of mortality and invasive ventilation. This is a major conceptual contribution because it supports the idea that PE in COVID-19 is not best understood as a purely mechanical embolic event, but as part of a broader inflammatory–vascular syndrome marked by endothelial dysfunction, cytokine activation, parenchymal destruction, and pulmonary immunothrombosis. The study therefore extends the thesis beyond simple clot diagnosis into modern risk phenotyping of severe viral vascular complications.

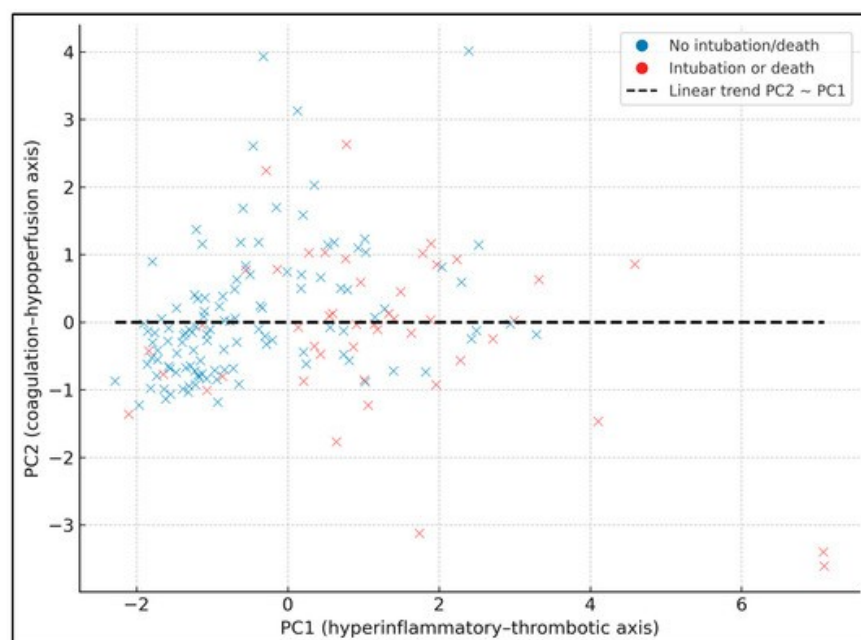


Figure 5 – PCA scatter with linear trend.

An especially valuable aspect of the COVID-19 study is the use of principal

component analysis to define a composite hyperinflammatory–thrombotic phenotype. The first principal component integrated CRP, ferritin, fibrinogen, IL-6, lactate, and D-dimer into a single latent pattern reflecting convergent inflammatory and coagulative activation. This PCA-derived component showed a steep risk gradient: each one-standard-deviation increase in the standardized score was associated with a 3.5-fold increase in the odds of intubation or death, while each ten-fold increase in IL-6 was linked to an approximately five-fold increase in the same adverse endpoint. These findings reinforce the idea that severe COVID-19-associated PE is driven by clustered biological escalation rather than by any isolated biomarker or by embolic anatomy alone. They also show methodological sophistication, because the thesis moves beyond traditional single-variable prediction and recognizes that modern severe viral syndromes often involve multiple interdependent pathways. Clinically, the study argues that patients with extensive pulmonary injury and major inflammatory activation should be monitored more aggressively, evaluated earlier for ICU support, and interpreted through a COVID-specific risk framework rather than through pre-pandemic PE logic alone. This makes the study both scientifically robust and practically useful for hospital medicine.

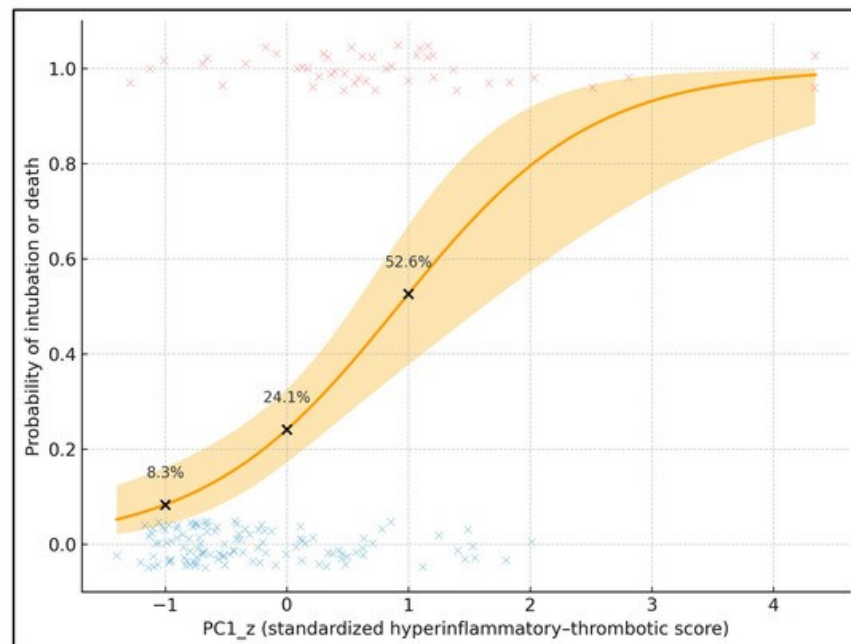


Figure 6 – Predicted probability of intubation or death.

Taken together, the three original studies form a highly coherent Special Part

centered on the modern realities of viral infectious diseases. Mpox illustrates epidemiological transformation and the need for updated clinical recognition in an emerging outbreak context. Measles demonstrates the persistence of preventable severe disease where immunity gaps remain large, and shows how biomarker-guided triage can complement vaccination-based prevention. COVID-19-associated pulmonary embolism reveals how severe viral illness can evolve into a vascular-inflammatory phenotype where prognosis depends on lung injury, cytokine activation, and thromboinflammatory clustering rather than on classical disease descriptors alone. Across all three studies, the thesis repeatedly demonstrates that severe viral disease emerges from the interaction between changing epidemiology, insufficient preventive protection, delayed recognition, and dysregulated host response. Another important thread is the central role of modern diagnostics: lesion PCR in mpox, early cytokine profiling in measles, CT severity combined with inflammatory markers in COVID-19-associated PE. This gives the work strong translational value, because it does not stop at descriptive epidemiology or theoretical pathophysiology, but consistently moves toward clinically actionable interpretation. The thesis therefore succeeds in aligning outbreak medicine, laboratory science, and bedside severity prediction in a way that is both academically rigorous and directly relevant to infectious-disease practice.

In conclusion, this doctoral thesis offers a substantial and well-structured contribution to contemporary infectious-disease medicine. Its major achievement is not simply that it addresses three important viral conditions, but that it interprets them within a shared framework of emergence, severity, diagnostic precision, and host vascular-inflammatory response. The work demonstrates that modern outbreak management depends on more than identifying pathogens; it requires understanding how social conditions, immunity gaps, laboratory readiness, inflammatory biomarkers, and organ-specific complications intersect to shape outcome. The thesis shows that mpox has become a globally relevant re-emerging disease requiring revised diagnostic suspicion and targeted prevention; that severe measles in Romania remains closely tied to under-vaccination and can be anticipated through IL-6-centered triage; and that COVID-19-associated pulmonary embolism is best understood as an immunothrombotic pulmonary syndrome in which inflammation and lung injury matter more than clot burden alone. Through these findings, the thesis

provides both a broad scientific narrative and a set of practical clinical insights. It stands as a coherent doctoral work that combines epidemiological awareness, mechanistic understanding, and real-world hospital applicability, while also clearly reflecting the author's contribution to advancing knowledge on severe viral infections and their management.