

Seroprevalencija infekcije Epstein-Barrinim virusom kod djece i odraslih

Ćurić, Anita

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:526252>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Anita Ćurić

**SEROPREVALENCIJA INFEKCIJE
EPSTEIN – BARRINIM VIRUSOM KOD
DJECE I ODRASLIH**

Završni rad

Osijek, 2024.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Anita Ćurić

**SEROPREVALENCIJA INFEKCIJE
EPSTEIN – BARRINIM VIRUSOM KOD
DJECE I ODRASLIH**

Završni rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren u: Zavod za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije, KBC Osijek

Mentor rada: prof. dr. sc. Domagoj Drenjančević

Rad sadrži 26 stranica, šest tablica i četiri slike.

ZAHVALA

Želim se zahvaliti svima koji su na bilo kakav način sudjelovali u izradi mog završnog rada.

Prije svega, posebno se želim zahvaliti svom mentoru prof.dr.sc. Domagoju Drenjančeviću na stručnom vodstvu i pomoći oko izrade ovog rada. Hvala Vam na strpljivosti i dostupnosti u svako doba dana te što ste stručno i detaljno odgovorili na svako moje pitanje i obogatili me novim znanjem i vještinama.

Također veliko hvala svim mojim prijateljima koji su bili uz mene tijekom ovih godina studiranja, a posebno hvala mojim najdražim kolegicama Barbari i Vanji što su, osim nesebične pomoći oko učenja, učinile moje studiranje ljepšim.

A najveću zahvalu dugujem svojim roditeljima, Zvezdani i Josipu, koji su zajedno sa mnom slavili svaki položen ispit i tugovali za onim nepoloženim. Hvala vam na svakom savjetu, podršci i što ste kroz cijelo moje školovanje bili moj oslonac i vjetar u leđa. Bez vas ništa od ovoga ne bi bilo moguće!

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Građa i povijest virusa	1
1.2. Epidemiologija	1
1.2.1. Putevi prijenosa	1
1.2.2. Povezanost dobi i intenziteta infekcije	2
1.3. Patogeneza i patologija	2
1.4. Klinička slika	2
1.5. Dijagnoza	3
1.6. Liječenje	4
1.6.1. Cjepivo.....	5
2. CILJEVI	6
3. ISPITANICI I METODE	7
3.1. Ustroj studije	7
3.2. Ispitanici	7
3.3. Metode	7
3.4. Statističke metode	8
4. REZULTATI	9
5. RASPRAVA	19
6. ZAKLJUČAK	21
7. SAŽETAK	22
8. SUMMARY	23
9. LITERATURA	24
10. ŽVOTOPIS	26

1. UVOD

1.1. Građa i povijest virusa

Epstein – Barr virus (EBV) je virus iz porodice *Herpesviridae*, roda *Lymphocryptovirus*. Ubraja se u DNA viruse, a građen je od heksagonalne nukleokapside s dvostrukom linearnom DNA molekulom (1). Virus su 1964. godine otkrili Epstein i Barr u staničnoj kulturi limfoblasta iz tkiva pacijenta oboljelog od Burkittovog limfoma pa je po njima i dobio ime (2), te je daljnjim praćenjem utvrđeno da je EBV jedan od najčešćih humanih virusa.

1.2. Epidemiologija

Oko 90 % svjetske odrasle populacije zaraženo je Epstein-Barr virusom (3) te se smatra da je to jedan od najrasprostranjenijih virusa koji inficira ljude. Primarna izloženost virusu obično se događa u ranom djetinjstvu, najčešće prije pete godine života. EBV je virus koji uzrokuje kroničnu infekciju tako što inficira epitelne stanice i B limfocite, a infekcija traje tijekom cijelog života (4). Jedini rezervoar je čovjek, stoga EBV gubi sposobnost inficiranja izvan živog organizma jer je osjetljiv na vanjske čimbenike. Nedavno provedena istraživanja u Kini proučavala su povezanost COVID-a 19 s EBV-om te je uočeno da je za vrijeme trajanja pandemije, posebno 2020. godine, znatno manji broj oboljelih od EBV-a što se može pripisati protuepidemijskim mjerama kao što su nošenje maske, češće pranje i dezinfekcija ruku te smanjen kontakt s drugim ljudima (2).

1.2.1. Putevi prijenosa

S obzirom da virus brzo ugiba u vanjskoj sredini, potreban je bliski kontakt za prijenos EBV infekcije. Najčešće se širi iz epitelnih stanica zaraženih virusom koje sadrže slinu pa se uglavnom prenosi poljupcem, ali se može prenijeti i pijenjem iz iste čaše, transfuzijom krvi ili transplantacijom organa. Zbog toga je EBV uglavnom uzročnik infektivne mononukleoze, ali i bolesti kao što su Burkittov i Hodgkinov limfom, karcinom želuca i nazofarinksa te limfom središnjeg živčanog sustava (2). Također je jednim istraživanjem utvrđena poveznica EBV-a s multiplom sklerozom jer su skoro svi oboljeli od multiple skleroze 2 – 3 godine prethodno bili u kontaktu s EBV-om (3).

1.2.2. Povezanost dobi i intenziteta infekcije

S porastom dobi, raste i seroprevalencija EBV-a, što kasnije dođe do infekcije, to su teži simptomi te veći rizik za pojavu infektivne mononukleoze. Češće obolijevaju žene, crna i žuta rasa te osobe koje žive u zemljama niskog socioekonomskog statusa. Socioekonomski status povećava rizik inficiranja jer se EBV, osim gore navedenih načina, također prenosi prljavim rukama i neredovnom higijenom (5). Dosadašnja istraživanja su pokazala da djeca starosti do 6 godina, čak i u razvijenim zemljama, imaju protutijela protiv EBV-a ili su zaražena (4).

1.3. Patogeneza i patologija

EBV se može razmnožavati u B-limfocitima, stanicama višeslojnog pločastog epitela ždrijela ili cervikalnim epitelnim stanicama. Prisustvo virusa u stanicama, ovisno o ekspresiji pojedinih virusnih gena, se može manifestirati kao aktivna ili produktivna infekcija te latentna ili neproduktivna infekcija. Razlika između ta dva oblika infekcije je ta što se aktivna infekcija dominantno odvija u stanicama višeslojnog pločastog epitela, a manjim dijelom u B-limfocitima, dok se latentna infekcija odvija isključivo u B-limfocitima. Sam izvor infekcije su, kako pokazuju posljednja istraživanja, inficirani B-limfociti u slini. Metoda lančane polimerazne reakcije - PCR (engl. *polymerase chain reaction*) omogućuje praćenje aktivnosti bolesti otkrivanjem EBV DNA u limfocitima periferne krvi i plazmi, a virus se u plazmi tijekom prva dva tjedna može otkriti kod svih bolesnika, dok se u trećem tjednu bolesti može otkriti samo kod polovice oboljelih (1). U regulaciji infekcije je važnija stanična od humoralne imunosti, a ako je oslabljen imunitet posredovan T-stanicama, inficirane B-stanice se mogu umnožiti (6). Postoje dva oblika EBV infekcije: proliferativna ili akutna infekcija i latentna infekcija. Virus u latentnoj fazi može biti dugo vremena u limfoidnim tkivima i epitelnim stanicama gornjih dišnih puteva, dok se u proliferativnoj fazi javlja nekontrolirani rast i dijeljenje zaraženih stanica, što može dovesti do pojave tumora (2).

1.4. Klinička slika

Primarna infekcija se uglavnom manifestira kao infektivna mononukleoza, s periodom inkubacije od približno 42 dana, a sama klinička slika ovisi o dobi i stanju imunološkog sustava. Kod djece

je infektivna mononukleoza najčešće asimptomatska ili s vrlo malo simptoma zbog prisutnosti perzistentnih majčinih protutijela koja štite dijete od ozbiljnijih simptoma (4), dok je kod mladih u dobi od 15 do 24 godine uglavnom simptomatska, a vrijeme inkubacije je 4 – 8 tjedana. Simptomi infektivne mononukleoze su: povećana tjelesna temperatura, slabost, natečeni limfni čvorovi te povećane jetra i slezena. Najizraženije povećanje limfnih čvorova javlja se na vratu, a do povećanja jetre i slezene dolazi u drugom tjednu klasične mononukleoze. Trajanje većine simptoma je najčešće 2 – 4 tjedna, iako osjećaj umora može trajati i do 6 mjeseci, ali većina pacijenata se potpuno oporavi kroz 2 – 3 mjeseca (7). U kasnijoj životnoj dobi bolest se očituje dugotrajnom vrućicom i iscrpljenošću (1). Vrlo rijetko EBV može uzrokovati ozbiljnije komplikacije kao što su hemolitičke anemije, trombocitopenije, hepatitis, meningitis, encefalitis ili čak limfome (4). S druge strane, pacijenti koji prolaze kroz alogeničnu transplantaciju koštane srži podložniji su reaktivaciji EBV-a. Poznati rizični faktori za reaktivaciju EBV-a uključuju stupanj nepodudarnosti između primatelja i davatelja, kao i korištenje antitimocitnog globulina (ATG) u pripremljenoj kemoterapiji (8), dok se u slučaju reaktivacije EBV-a često koristi liječenje rituksimabom (9). Ovakav tip reaktivacije odnosi se na imunokompromitirane bolesnike te može dovesti do ozbiljnih komplikacija poput post-transplantacijskih limfoproliferativnih bolesti. Kod imunokompetentnih osoba reaktivacija EBV-a obično prolazi bez simptoma i nema klinički značaj jer imunitet uspješno kontrolira virus te virus ostaje u latentnom stanju, a reaktivacije su asimptomatske (8, 10).

1.5. Dijagnoza

Dijagnosticiranje EBV infekcije može biti zahtjevno jer su simptomi slični drugim bolestima. Glavna metoda za potvrdu infekcije je serološko testiranje koje otkriva prisutnost protutijela na specifične antigene (7). Većina odraslih ima protutijela koja pokazuju da imaju trenutnu ili prošlu EBV infekciju. Obično se javlja limfocitoza ($12 - 18 \times 10^9/L$) s više od 10 % atipičnih limfocita u perifernoj krvi te povišeni jetreni enzimi, a najčešće je povišen LDH (laktat dehidrogenaza). Danas se za dijagnozu koriste imunoenzimski testovi (ELISA) za detekciju protutijela na određene antigene, a faza infekcije se utvrđuje praćenjem pojave specifičnih protutijela: VCA (engl. *viral capsid antigen*), EBNA (engl. *Epstein-Barr nuclear antigen*) koji su osnovni markeri za laboratorijsku dijagnostiku te određivanje faze infekcije te EA (engl. *early antigen*) koji je dodatni marker (1). Na početku infekcije EBV-om, javljaju se VCA-EBV- specifična protutijela IgG klase,

dok se EBNA-IgG javljaju tri mjeseca nakon infekcije i oba su protutijela stabilna tijekom cijeloga života te ukazuju na prošlu infekciju (4). S druge strane VCA-IgM se javlja nakon početne infekcije, brzo raste tijekom akutne infekcije i nestaje nakon četiri tjedna (2). Prisutnost određenih protutijela određuje status infekcije kao što je prikazano u Tablici 1. Kod akutne bolesti, većina bolesnika razvija protutijela na citoplazmatske rane antigene - EA koja su prisutna nekoliko mjeseci i ukazuju na replikativnu aktivnost virusa, a prisutna EA-IgG protutijela upućuju na aktivnu infekciju ili reaktivaciju virusa (1). Budući da je EA dodatni marker za procjenu bolesti, potrebno je pratiti njegovu dinamiku i vrijednosti. Iako su dostupni različiti serološki markeri, određivanje EBV statusa kod nekih pacijenata može biti izazovno. To je posebno slučaj kada se istovremeno detektiraju VCA-IgG, VCA-IgM i EBNA-1 protutijela, što se inače smatra znakom kasne primarne infekcije (4 – 8 tjedana) ili reaktivacije bez kliničkog značaja. VCA-IgG, VCA - IgM te EBNA-1 protutijela prisutna u isto vrijeme uočavaju se i kod kasne primarne infekcije i kod reaktivacije. Kako se reaktivacija općenito smatra klinički nevažnom kod imunokompetentnih osoba, obično ne predstavlja veći problem (11).

Tablica 1. Određivanje statusa infekcije s obzirom na prisutnost protutijela

VCA-IgM	VCA-IgG	EBNA-IgG	Status infekcije
+	-	-	AKUTNA INFEKCIJA
+	+	-	
-	+	-	PROŠLA INFEKCIJA
-	+	+	
+	+	+	REAKTIVACIJA/KASNA PRIMARNA INFEKCIJA
-	-	-	NEGATIVNO

1.6. Liječenje

Trenutno ne postoji učinkoviti antivirusni lijek za EBV te je liječenje uglavnom simptomatsko. Oboljelima se preporuča mirovanje i odmor te je potrebno izbjegavati napornu fizičku aktivnost barem mjesec dana. Također je važna hidratacija i zdrava prehrana, a od lijekova se mogu koristiti analgetici i antihistaminici za ublažavanje simptoma. Smrtnost je vrlo rijetka i iznosi <1 %, a smrt uglavnom ne uzrokuje sam virus, već komplikacije poput encefalitisa, ruptуре slezene ili

opstrukcije dišnih puteva (7). Neki pacijenti mogu iskusiti dugoročne posljedice, kao što su umor ili kognitivni problemi, što može značajno utjecati na kvalitetu života. Stoga je važno pružiti emocionalnu i psihološku podršku oboljelima kako bi im se olakšao oporavak (12).

1.6.1. Cjepivo

Do sada otkrivena cjepiva utječu na smanjenje stope infektivne mononukleoze, a ne na seroprevalenciju, stoga još ne postoji cjepivo protiv EBV-a. Jedan od glavnih problema u razvoju cjepiva je taj što cijepljenje protiv EBV-a može negativno utjecati na memorijske B stanice (5), ali se smatra da će u narednim godinama teži oblici primarne infekcije biti sve učestaliji, stoga će i sama potražnja za cjepivom te njegov razvoj biti neophodni (3).

2. CILJEVI

Glavni ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati seroprevalenciju EBV-a među djecom i odraslim pacijentima testiranim u KBC-u Osijek u periodu od 1. svibnja 2020. do 30. travnja 2024. godine.
2. Ispitati raspodjelu faza infekcije EBV-om sukladno serološkom profilu: primarna (akutna infekcija), prošla infekcija (prokuženost davni kontakt), suspektna reaktivacija.
3. Ispitati prevalenciju infekcije EBV-om prema spolu, dobi i serološkom profilu.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ovaj tip istraživanja je presječna studija s povijesnim podacima.

3.2. Ispitanici

Uzorci poslani na mikrobiološku obradu, odnosno serološko testiranje za dokaz EBV infekcije, uzeti pacijentima liječenim ambulantno ili tijekom hospitalizacije u KBC-u Osijek u periodu 2020. – 2023. godine.

3.3. Metode

Za potrebe ovog istraživanja korišteni su podaci o korištenim metodama dijagnostike i uzorcima seruma te rezultati serološkog testiranja na biljege EBV infekcije (anti-VCA IgM, anti-VCA IgG i anti-EBNA IgG) dobiveni iz arhivske i elektronske baze podataka KBC-a Osijek (uBIS, In2, RH). Dokaz infekcije EBV-om se provodi standardnim serološkim metodama sukladno pravilima struke upotrebom komercijalnih kitova za detekciju protutijela na virusni kapsidni antigen i EBV nuklearni antigen na Liaison XL (Diasorin, Sallugia, Italija) serološkom analizatoru metodom kemiluminiscentnim imunoesejom i na serološkom analizatoru cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka) metodom elektrokemiluminiscentnim imunoesejom. U istraživanje nisu bili uključeni izravno pacijenti kao ispitanici, već su podijeljeni u kategorije po spolu i dobi. Dobiveni podaci vezani uz osnovne demografske podatke potpuno su anonimizirani.

3.4. Statističke metode

Podatci definirani ciljevima istraživanja kao i rezultati provedenog ispitivanja su prikazani grafički i tabelarno, te obrađeni deskriptivnom statistikom. Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli su testirane hi-kvadrat testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je podešena na $\alpha = 0,05$. Podatci su statistički analizirani upotrebom informatičkog programa SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) i Microsoft Office Excel tabličnog kalkulatora.

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 4771 ispitanika serološki testiranih na EBV, od čega je 2,470 žena i 2,301 muškaraca. Liječeni su tijekom hospitalizacije u KBC-u Osijek ili ambulantno, u četverogodišnjem periodu od 1. svibnja 2020. do 30. travnja 2024. godine, promatrano skupno i u jednogodišnjim razdobljima: 1. svibanj 2020. – 30. travanj 2021., 1. svibanj 2021. – 30. travanj 2022., 1. svibanj 2022. – 30. travanj 2023. te 1. svibanj 2023. – 30. travanj 2024. Ispitanici su podijeljeni prema spolu i dobi te prema statusu infekcije. Prema dobi su podijeljeni u devet dobnih skupina: 0, 1 – 4, 5 – 9, 10 – 14, 15 – 19, 20 – 29, 30 – 39, 40 – 49 te ≥ 50 , dok su s obzirom na status infekcije, prema Tablici 1., podijeljeni na akutnu i prošlu infekciju, reaktivaciju, negativne te ostalo. U skupinu ostalo svrstani su svi s atipičnim serološkim profilom, odnosno oni koji su bili pozitivni samo na EBNA – IgG protutijelo.

U Tablici 2. prikazan je ukupan broj testiranih na EBV u razdoblju od 1. svibnja 2020. do 30. travnja 2024. godine, a podijeljeni su s obzirom na dob i spol. Nije bilo statistički značajne razlike u broju pacijenata testiranih između godina s obzirom na spol unutar svake dobne skupine, ali unutar svih dobnih skupina za cijeli period postoji jer je $P < 0,001$. Unutar prva tri razdoblja promatranja postoji statistički značajna razlika između testiranih dobnih skupina po spolu i ona za pojedinu godinu iznosi: 2020. – 2021. $P = 0,03$, 2021. – 2022. $P = 0,04$ te za 2022. – 2023. $P = 0,004$, dok za razdoblje 2023. – 2024. ne postoji, a P iznosi 0,15.

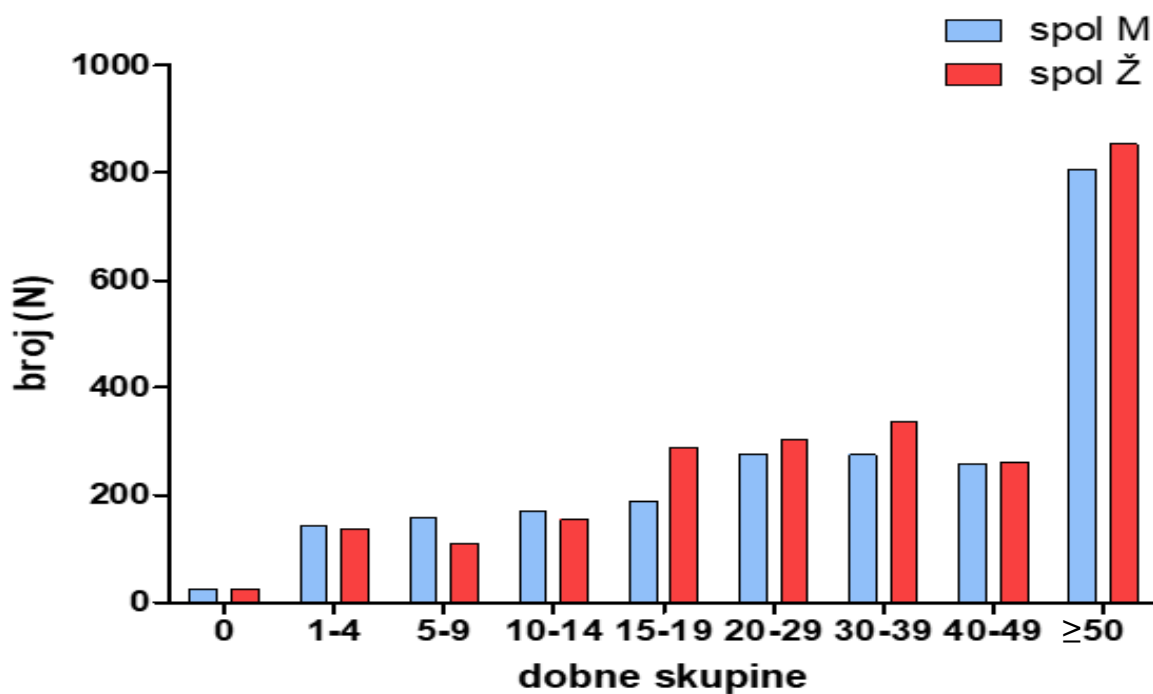
Tablica 2. Testirani na EBV podijeljeni prema dobi i spolu po sezonama

Dobne skupine	2020. - 2021.		2021. - 2022.		2022. - 2023.		2023. - 2024.		P
	N(%)		N(%)		N(%)		N(%)		
	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	
0	3 (0,97)	9 (2,54)	9 (1,62)	8 (1,38)	5 (0,72)	4 (0,57)	9 (1,21)	5 (0,60)	0,23
1 – 4	14 (4,50)	19 (5,35)	34 (6,14)	41 (7,08)	44 (6,36)	42 (5,95)	49 (6,59)	36 (4,34)	0,33
5 – 9	19 (6,11)	10 (2,82)	40 (7,22)	28 (4,84)	53 (7,66)	30 (4,25)	47 (6,32)	41 (4,94)	0,48
10 – 14	18 (5,79)	28 (7,89)	45 (8,12)	44 (7,60)	61 (8,82)	39 (5,52)	46 (6,18)	43 (5,18)	0,10
15 – 19	20 (6,43)	43 (12,11)	43 (7,76)	80 (13,82)	58 (8,38)	89 (12,61)	67 (9,01)	76 (9,16)	0,12
20 – 29	40 (12,86)	43 (12,11)	62 (11,19)	64 (11,05)	92 (13,29)	102 (14,45)	83 (11,16)	93 (11,20)	0,10
30 – 39	37 (11,90)	51 (14,37)	83 (14,98)	73 (12,61)	68 (9,83)	93 (13,17)	87 (11,69)	121 (14,58)	0,12
40 – 49	40 (12,86)	36 (10,14)	52 (9,39)	66 (11,40)	70 (10,12)	65 (9,21)	97 (13,04)	95 (11,45)	0,56
≥ 50	120 (38,59)	116 (32,68)	186 (33,57)	175 (30,22)	241 (34,83)	242 (34,28)	259 (34,81)	320 (38,55)	0,14
Ukupno	311 (100)	355 (100)	554 (100)	579 (100)	692 (100)	706 (100)	744 (100)	830 (100)	0,51

* Hi-kvadrat test, N – broj ispitanika, M – muški spol, Ž – ženski spol

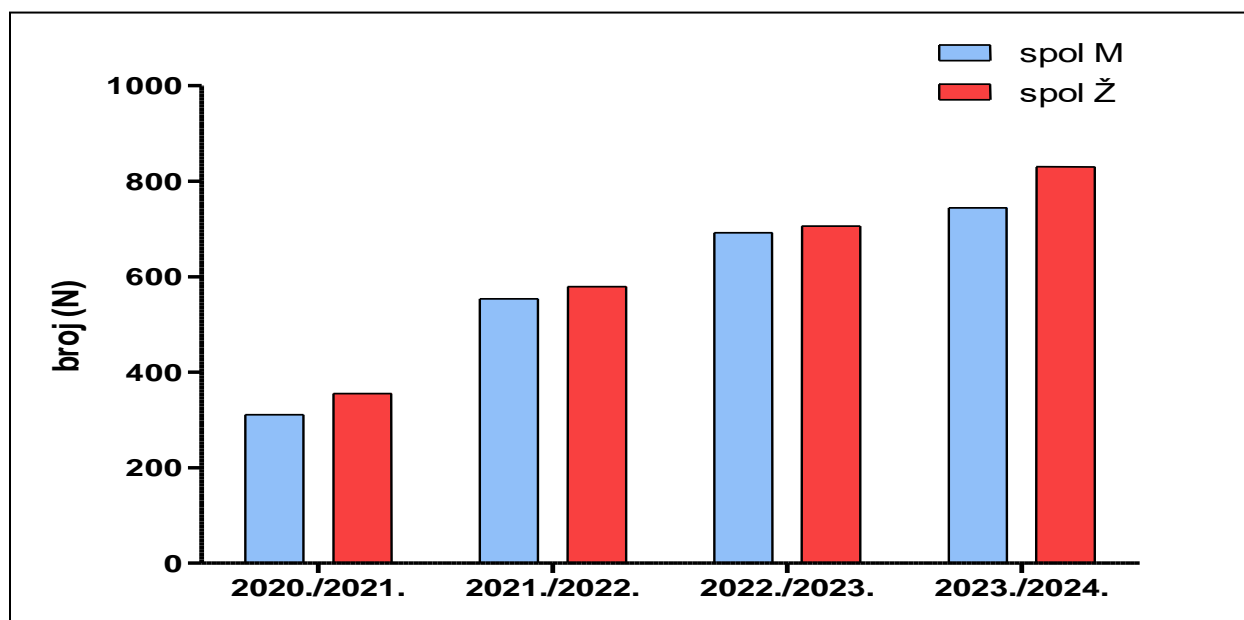
Rezultati

Slika 1. prikazuje statistički značajnu razliku u broju pacijenata testiranih u razdoblju 2020. – 2024. s obzirom na spol i dobne skupine (Hi-kvadrat test, $P < 0,001$). Iz grafa je vidljivo da je značajno veći broj testiranih pacijenata u dobnoj skupini ≥ 50 godina te postoje razlike s obzirom na spol jer u dobnim skupinama 1 – 4, 5 – 9 i 10 – 14 godina prevladavaju dječaci, dok je u drugim dobnim skupinama testirano više osoba ženskog spola.



Slika 1. Prikaz svih ispitanika u cijelom razdoblju istraživanja prema dobnim skupinama i spolu (Hi-kvadrat test, $P < 0,001$, N – broj ispitanika)

Na Slici 2. prikazan je ukupan broj muškaraca i žena testiranih kroz sve sezone te je uočeno da nema statistički značajne razlike između testiranih pacijenata muškog i ženskog spola između svih godina.



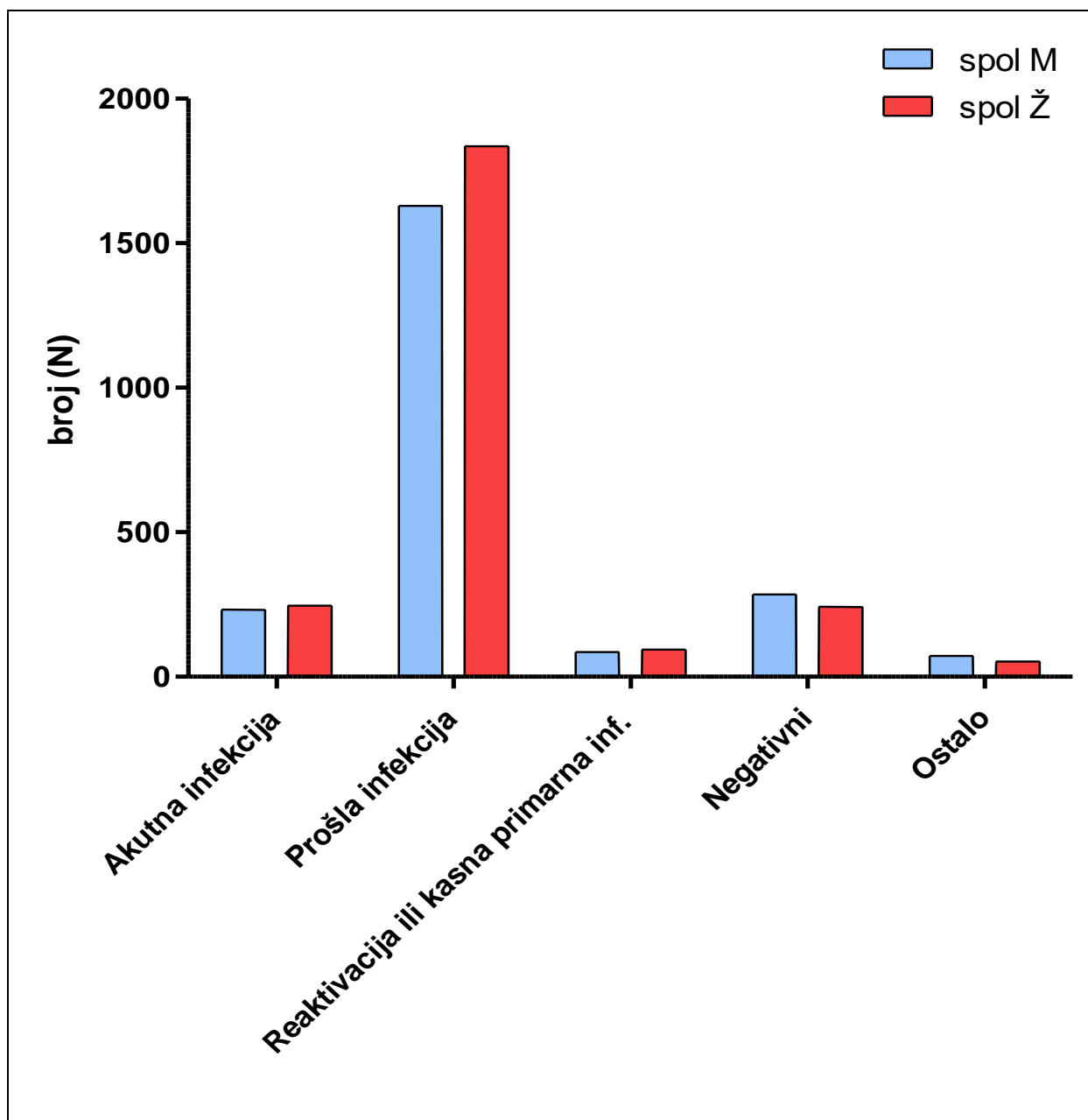
Slika 2. Ukupan broj testiranih pacijenata kroz godine podijeljenih prema spolu (Hi-kvadrat test, $P = 0,51$, N – broj ispitanika)

U Tablici 3. razvrstani su ispitanici prema spolu i s obzirom na različite faze infekcije interpretirani prema prisutnosti protutijela. Kod bolesnika koji su imali serološki profil koji odgovara akutnoj infekciji postoje statistički značajne razlike između testiranih pacijenata muškog i ženskog spola između godina (Hi-kvadrat test, $P = 0,007$), dok kod ostalih faza infekcije nije prisutna značajna statistička razlika. Ukoliko se promatra cijelo četverogodišnje razdoblje, postoji statistički značajna razlika između spolova s obzirom na serološki profil (fazu infekcije; Hi kvadrat test, $P = 0,008$). Također je u periodu 2023. – 2024. uočena statistički značajna razlika među testiranima s obzirom na spol i fazu infekcije, što je vidljivo i iz grafa sa Slike 3.

Tablica 3. Interpretacija infekcije prema spolu po godinama

<i>Status infekcije</i>	2020. – 2021.		2021. – 2022.		2022. – 2023.		2023. – 2024.		P
	N(%)		N(%)		N(%)		N(%)		
	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	
Akutna	12 (3,86)	29 (8,17)	64 (11,55)	49 (8,46)	89 (12,86)	80 (11,33)	66 (8,87)	88 (10,60)	0,007
Prošla	236 (75,88)	259 (72,96)	369 (66,61)	410 (70,81)	488 (70,52)	518 (73,37)	536 (72,04)	649 (78,19)	0,47
Reaktivacija / kasna primarna infekcija	12 (3,86)	20 (5,63)	22 (3,97)	29 (5,00)	23 (3,32)	26 (3,68)	28 (3,76)	19 (2,29)	0,22
Negativni	42 (13,50)	38 (10,70)	72 (13,00)	69 (11,92)	76 (10,98)	72 (10,20)	94 (12,63)	62 (7,47)	0,33
Ostalo	9 (2,89)	9 (2,54)	27 (4,87)	22 (3,80)	16 (2,31)	10 (0,14)	20 (2,69)	12 (1,45)	0,80
Ukupno	311 (100)	355 (100)	554 (100)	579 (100)	692 (100)	706 (100)	744 (100)	830 (100)	

* Hi-kvadrat test, N – broj ispitanika, M – muški spol, Ž – ženski spol



Slika 3. Interpretacija seroloških profila prema spolu za razdoblje 2023. – 2024. (Hi-kvadrat test, $P = 0,008$, N – broj ispitanika)

Rezultati

U Tablici 4. prikazane su faze infekcije, prema serološkim profilima, pojedinih dobnih skupina s obzirom na spol u periodu 2020. – 2024. godine. Sve do dobne skupine 30 – 39 godina nema statistički značajnih razlika, dok su u spomenutoj dobnj skupini te dobnj skupini 40 – 49 godina, uočene statistički značajne razlike. Također postoji statistički značajna razlika među svim dobnim skupinama ukupnog broja testiranih pacijenata kroz sve sezone i sve faze infekcije (Hi-kvadrat test, $P < 0,001$). P, koji predstavlja statističku usporedbu s razinom značajnosti prema serološkim profilima za svaki pojedinačni serološki profil po dobnim skupinama i prema spolu, razlikuje se s obzirom na sezonu. Statistički značajna razlika jedino nije prisutna 2020. godine, a $P = 0,08$. Za sva preostala razdoblja postoji statistički značajna razlika za svaku godinu, a P za 2021. iznosi 0,002, 2022.godine za oba spola te sve dobne skupine $P = 0,05$, 2023.godine $P = 0,02$ te 2024. godine P iznosi 0,04.

Tablica 4. Interpretacija infekcije prema spolu i dobnim skupinama u ukupnom razdoblju

<i>Dobne skupine</i>	Akutna N(%)		Prošla N(%)		Reaktivacija N(%)		Negativni N(%)		Ostalo N(%)		P
	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	
0	2 (0,87)	0 (0)	15 (0,92)	16 (0,87)	0 (0)	0 (0)	6 (2,12)	5 (2,07)	3 (4,17)	5 (9,43)	N/P
1 – 4	39 (16,88)	25 (10,16)	24 (1,47)	18 (0,98)	1 (1,18)	5 (5,32)	72 (25,44)	85 (35,12)	5 (6,94)	5 (9,43)	0,11
5 – 9	26 (11,26)	27 (10,98)	60 (3,68)	39 (2,12)	7 (8,24)	3 (3,19)	61 (21,55)	39 (16,12)	5 (6,94)	1 (1,89)	0,35
10 – 14	27 (11,69)	30 (12,20)	68 (4,17)	67 (3,65)	12 (14,12)	8 (8,51)	54 (19,08)	45 (18,60)	8 (11,11)	5 (9,43)	0,76
15 – 19	64 (27,71)	94 (38,21)	79 (4,85)	126 (6,86)	5 (5,88)	16 (17,02)	34 (12,01)	42 (17,36)	6 (8,33)	10 (18,87)	0,52
20 – 29	60 (25,97)	51 (20,73)	175 (10,74)	216 (11,76)	5 (5,88)	11 (11,70)	29 (10,25)	17 (7,02)	8 (11,11)	7 (13,21)	0,05
30 – 39	6 (2,60)	5 (2,03)	233 (14,30)	319 (17,37)	14 (16,47)	9 (9,57)	13 (4,59)	3 (1,24)	9 (12,5)	2 (3,77)	< 0,001
40 – 49	4 (1,73)	9 (3,66)	225 (13,81)	234 (12,75)	11 (12,94)	14 (14,89)	7 (2,47)	4 (1,65)	12 (16,67)	1 (1,89)	0,01
≥ 50	3 (1,30)	5 (2,03)	750 (46,04)	801 (43,63)	30 (35,29)	28 (29,79)	7 (2,47)	2 (0,83)	16 (22,22)	17 (32,08)	0,44
Ukupno	231 (100)	246 (100)	1629 (100)	1836 (100)	85 (100)	94 (100)	283 (100)	242 (100)	72 (100)	53 (100)	< 0,001

* Hi-kvadrat test, N – broj ispitanika, M – muški spol, Ž – ženski spol, N/P - nije primjenjivo

Rezultati

Za dobnu skupinu 0 nije primjenjivo raditi usporedbu zbog dijela prijenosa majčinih protutijela IgG klase, stoga podatci nisu vjerodostojni.

U Tablici 5. prikazan je ukupan broj muškaraca i žena iz Tablice 2. u periodu 2020. – 2024. godine, a tablica predstavlja usporedbu svih godina prema serološkom profilu (fazi infekcije). Statistički je značajna razlika između godina među ispitanicima s obzirom na faze infekcije te P iznosi < 0,001.

Tablica 5. Usporedba seroloških profila (faze infekcije) kroz razdoblja za sve ispitanike zbirno između godina.

<i>Faza infekcije</i>	2020. – 2021.	2021. – 2022.	2022. – 2023.	2023. – 2024.	P
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Akutna	41 (6,16)	113 (9,97)	169 (12,09)	154 (9,78)	< 0,001
Prošla	495 (74,32)	779 (68,76)	1006 (71,96)	1185 (75,29)	
Reaktivacija	32 (4,80)	51 (4,50)	49 (3,51)	47 (2,99)	
Negativni	80 (12,01)	141 (12,44)	148 (10,59)	156 (9,91)	
Ostalo	18 (2,70)	49 (4,32)	26 (1,86)	32 (2,03)	
Ukupno	666 (100)	1133 (100)	1398 (100)	1574 (100)	

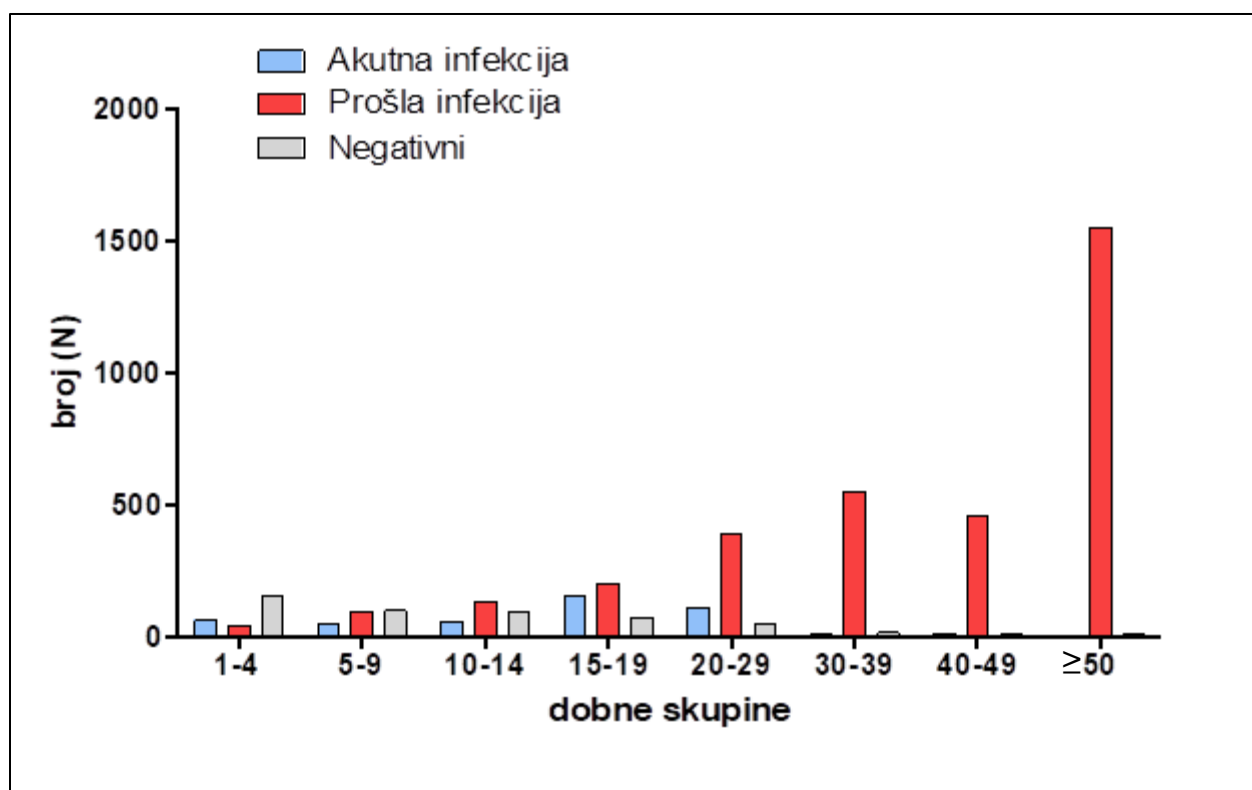
* Hi-kvadrat test, N – broj ispitanika, M – muški spol, Ž – ženski spol

Tablica 6. je zbroj oba spola iz Tablice 3. i predstavlja usporedbu razdiobe prema serološkom profilu (fazi infekcije) u dobnim skupinama u cijelom razdoblju istraživanja. Statistički je značajna razlika između godina među ispitanicima s obzirom na faze infekcije između dobnih skupina. Potrebno je posebno istaknuti vremenski period kontakta s virusom što je prikazano na Slici 4. gdje je naglašena usporedba negativnih osoba te pacijenata koji su imali serološki profil koji odgovara akutnoj i prošloj infekciji u kojoj se vidi dinamika kontakta s virusom po dobnim skupinama: osobe se zaraze u 70 % slučajeva do 19. godine (334/477) te je ukupno 93 % akutnih infekcija stečeno do 29. godine (445/477). Obrnuto proporcionalno ovome je prošla infekcija: 62,40 % osoba (2953/4731; isključene su osobe mlađe od 1 godine za koje se sumnjalo da se radi o prijenosu majčinih protutijela) je bilo prokuženo s virusom i preboljelo je infekciju (davni kontakt). Ako se promatraju negativne osobe, bilo je 83 % negativnih do 20. godine starosti (443/525).

Tablica 6. Zbroj oba spola prema fazi infekcije u dobnim skupinama za sve sezone

Dobne skupine	Akutna N (%)	Prošla N (%)	Reaktivacija N (%)	Negativni N (%)	Ostalo N (%)	P
0	2 (0,42)	31 (0,89)	0 (0)	11 (2,10)	8 (6,40)	
1 – 4	64 (13,42)	42 (1,21)	6 (3,35)	157 (29,90)	10 (8)	
5 – 9	53 (11,11)	99 (2,86)	10 (5,59)	100 (19,05)	6 (4,80)	
10 – 14	57 (11,95)	135 (3,90)	20 (11,17)	99 (18,86)	13 (10,40)	
15 – 19	158 (33,12)	205 (5,92)	21 (11,73)	76 (14,48)	16 (12,80)	
20 – 29	111 (23,27)	391 (11,28)	16 (8,94)	46 (8,76)	15 (12)	< 0,001
30 - 39	11 (2,31)	552 (15,93)	23 (12,85)	16 (3,05)	11 (8,80)	
40 – 49	13 (2,73)	459 (13,25)	25 (13,97)	11 (2,10)	13 (10,40)	
≥ 50	8 (1,68)	1551 (44,76)	58 (32,40)	9 (1,71)	33 (26,40)	
Ukupno	477 (100)	3465 (100)	179 (100)	525 (100)	125(100)	

* Hi-kvadrat test, N – broj ispitanika, M – muški spol, Ž – ženski spol



Slika 4. Usporedba negativnih pacijenata te pacijenata koji su imali akutnu ili prošlu infekciju (N – broj ispitanika)

5. RASPRAVA

U ovom retrospektivnom istraživanju analizirana je seroprevalencija infekcije EBV-om kod djece i odraslih u periodu od 1. svibnja 2020. do 30. travnja 2024. godine. Dobiveni rezultati pokazuju značajne razlike u seroprevalenciji infekcije među različitim dobnim skupinama i spolovima, kao i varijacije u fazama infekcije. Uočeno je da je seroprevalencija EBV-a značajno veća u starijim dobnim skupinama, posebice kod osoba u dobi od 50 godina ili starijih, što je u skladu s očekivanjima, budući da s godinama raste i izloženost virusu te je utvrđeno da je 95 % ukupne populacije do 40. godine života bilo u kontaktu s virusom. Suprotno tome, istraživanje provedeno u Francuskoj 2017. godine zaključilo je da se seroprevalencija EBV-a smanjivala kod pacijenata starijih od 20 godina, a takav ishod su pripisali poboljšanju higijene u razvijenim zemljama koje je onda još u ranoj dobi spriječilo širenje virusa (3).

Statistički značajna razlika u seroprevalenciji između spolova zabilježena je kod pacijenata s akutnom fazom infekcije, što može ukazivati na različite imunološke odgovore ili izloženost rizicima kod muškaraca i žena. Podatci iz studije provedene u Teheranu, Iran su u skladu s dobivenim rezultatima te potvrđuju tezu da je seroprevalencija kod odraslih do 40 godina 95 % , ali što se tiče djece u dobi 0 – 3 godine rezultati se razlikuju. U Hrvatskoj je, od ukupnog broja testirane djece u toj dobi, infekciju preboljelo oko 1 % djece, dok u Iranu čak polovica djece do 3. godine života ima serološki profil s prošlom EBV infekcijom (4). Takvom trendu vjerojatno pridonosi slabo razvijena higijena, nizak ekonomski status države te loša zdravstvena skrb. S druge strane, razvijenija država poput Kine, u svom je istraživanju 2021. godine imala sličan rezultat kao i rezultat dobiven u ovom istraživanju, odnosno bila je smanjena stopa infekcije EBV-om kod djece (2).

Analiza prema fazi infekcije je pokazala da postoji statistički značajna razlika među fazama infekcije, posebno u razdoblju 2023. – 2024., gdje su žene imale veći broj prošlih infekcija u odnosu na muškarce. Takav podatak može upućivati na to da su žene češće izložene virusu u ranijoj životnoj dobi, što rezultira višom stopom prokuženosti, a u skladu je s istraživanjem provedenim u Ujedinjenom Kraljevstvu gdje je uočen manji broj inficiranih muškaraca, posebice u dobi 10 – 14 godina (5). S druge strane, razlike u akutnim infekcijama mogle bi biti posljedica različitih obrazaca izloženosti virusu ili razlika u zdravstvenim navikama i ponašanjima. Najveći broj osoba

s akutnom infekcijom je u dobnoj skupini 15 – 19 te 20 – 29 godina kako je i očekivano s obzirom na način prijenosa virusa, odnosno prijenos slinom, najčešće poljupcem. Negativan nalaz EBV-a je obrnuto proporcionalan dobi jer se očekuje da je veliki broj ljudi do svoje 40. godine barem jednom bio u kontaktu s virusom, a takav trend je poželjan s obzirom da su simptomi EBV infekcije teži ako primarna infekcija nastupi u kasnijoj životnoj dobi. Reaktivacija se uglavnom javljala u kasnijoj životnoj dobi i to u dobnim skupinama 30 – 39 te 40 – 49 godina, što je i očekivano s obzirom da je u pitanju kasna primarna infekcija.

Budući da se ovo istraživanje odvijalo u vrijeme pandemije COVID-19 koja je službeno trajala od ožujka 2020. do svibnja 2023. godine, to je moglo utjecati na rezultate. Smanjen broj testiranih na EBV tijekom 2020. godine može se pripisati smanjenom kontaktu među ljudima i pojačanim mjerama opreza, poput nošenja maski i higijene ruku, što je možda smanjilo i prijenos EBV-a. Također je 2020. godine općenito manje bolesnika bilo u bolnicama pa je i to moglo utjecati na dobivene rezultate za tu godinu. U skladu s tim rezultatima su i rezultati istraživanja u Kini gdje je 2020. godine smanjena učestalost akutne infekcije u usporedbi s 2019. te 2021. godinom, stoga se u tom istraživanju zaključilo da su mjere prevencije i kontrole COVID-19 u Kini imale određen utjecaj na smanjenje broja akutnih EBV infekcija te reaktivacija ili kasnih primarnih infekcija (2).

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Seroprevalencija EBV infekcije veća je kod odraslih pacijenata, posebno onih starijih od 50 godina. S godinama se povećava izloženost virusu, što rezultira većom seroprevalencijom u starijim dobnim skupinama. Ovi nalazi su u skladu s globalnim trendovima koji pokazuju da je velika većina odraslih osoba nekada bila izložena EBV-u.
- Rezultati pokazuju značajnu razliku u fazama infekcije s obzirom na dobne skupine i spol, što ukazuje na različite vremenske periode kontakta s virusom kod spolova.
- Najveći broj akutnih infekcija zabilježen je kod mladih osoba, posebno u dobnim skupinama od 15 do 29 godina, a najveći broj negativnih bio je u dječjoj dobi, do 15. godine života, što je i očekivano s obzirom na puteve prijenosa virusa. Reaktivacija je češća bila između 30. i 40. godine, dok je najveći broj svih dobnih skupina imao prošlu infekciju.
- Statistički značajne razlike zabilježene su u prevalenciji EBV-a među spolovima, posebno kod akutnih infekcija.
- Razlike u prevalenciji među spolovima i dobnim skupinama mogu biti povezane s različitim imunološkim odgovorima, obrascima izloženosti virusu te zdravstvenim navikama i ponašanjima.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je ispitati seroprevalenciju EBV-a kod djece i odraslih prema dobi, spolu i serološkom profilu.

Ustroj studije: Studija je ustrojena kao retrospektivno istraživanje.

Ispitanici i metode: Podatci su prikupljeni od pacijenata liječenih ambulantno ili tijekom hospitalizacije čiji su uzorci poslani na mikrobiološko testiranje. Dokaz infekcije EBV-om se provodi standardnim serološkim metodama kemiluminiscentnim imunosejom te elektrokemiluminiscentnim imunosejom.

Rezultati: Rezultati pokazuju da se seroprevalencija EBV-a povećava s porastom dobi te da je nakon 20. godine znatno veći broj pacijenata s prošlom EBV infekcijom, ali najviše pacijenata s prošlom infekcijom ima ≥ 50 godina. S obzirom na spol zabilježena je statistički značajna razlika između muškaraca i žena u akutnim fazama infekcije te je uočen veći broj žena s prošlom infekcijom.

Zaključak: Seroprevalencija raste proporcionalno s dobi te je, kako dob odmiče, sve manje negativnih, a sve više ispitanika s prošlom infekcijom ili reaktivacijom. Takav rezultat je i očekivan s obzirom na sva dosadašnja istraživanja o EBV-u te na činjenicu da je na svijetu 95 % ljudi barem jednom bilo u kontaktu s virusom. Djeca do 10. godine života su većinom negativna ili imaju akutnu infekciju, a najčešći razlog tome je blizak kontakt s drugom djecom tijekom igranja.

Ključne riječi: akutna infekcija, djeca, dob, Epstein-Barr virus, prošla infekcija, reaktivacija, seroprevalencija, spol

8. SUMMARY

Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in children and adults

Objective of the study: The objective of this study was to determine the seroprevalence of Epstein-Barr virus (EBV) among children and adults based on age, sex, and serological profile.

Study design: The study was designed as a retrospective investigation.

Participants and methods: The data were collected from patients on an outpatient basis or during hospitalization. The samples were sent for microbiological testing. The evidence of the EBV infection was obtained using standard serological methods, including chemiluminescent immunoassay and electrochemiluminescent immunoassay.

Results: The results showed that EBV seroprevalence increases with age. After the age of 20, there is a significantly higher number of patients with past EBV infection, with the majority of those with past infection being over 50 years old. A statistically significant difference was observed between men and women in the acute phase of infection, with a higher number of women having past infections.

Conclusion: Seroprevalence increases proportionally with age, and as age progresses, there are fewer negative cases, but also more individuals with past infections or reactivations. This result was expected, given the previous research on EBV and the fact that 95 % of the world's population has been in contact with the virus at least once. Children under the age of 10 are mostly negative or have an acute infection, likely due to close contact with other children during play.

Keywords: acute infection, age, children, Epstein-Barr virus, past infection, reactivation, seroprevalence, sex

9. LITERATURA

1. Vince A, Dušek D. Herpesvirusi kao uzročnici spolno prenosivih bolesti. *Medicus*. 2006;15(2):317-26.
2. Cai F, Gao H, Ye Q. Seroprevalence of Epstein–Barr virus infection in children during the COVID-19 pandemic in Zhejiang, China. *Front Pediatr*. 2023;11:1064330. doi: 10.3389/fped.2023.1064330.
3. Fourcade G, Germi R, Guerber F, Lupo J, Baccard M, Seigneurin A i sur. Evolution of EBV seroprevalence and primary infection age in a French hospital and a city laboratory network, 2000–2016. *PLoS One*. 2017;12(4). doi: 10.1371/journal.pone.0175574.
4. Sharifipour S, Davoodi Rad K. Seroprevalence of Epstein – Barr virus among children and adults in Tehran, Iran. *New Microbes New Infect*. 2020;34:100641. doi: 10.1016/j.nmni.2019.100641.
5. Kuri A, Jacobs BM, Vickaryous N, Pakpoor J, Middeldorp J, Giovannoni G i sur. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 2020;20:912. doi: 10.1186/s12889-020-09049-x.
6. HeMed. Infekcije koje uzrokuje citomegalovirus i Epstein-Barrov virus. Dostupno na: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=15734#toc-klini-ka-slika-2>. Datum pristupa: 10.8.2024.
7. Hipokrat. Epstein-Barr Virus (EBV) – uzrok, simptomi i liječenje. Dostupno na: Epstein-Barr Virus (EBV) - uzrok, simptomi i liječenje (hipokrat.com.hr). Datum pristupa: 10.8.2024.
8. Papalexandri A, Gavriilaki E, Vardi A, Kotsiou N, Demosthenous C,Constantinou N i sur. Pre-Emptive Use of Rituximab in Epstein–Barr Virus Reactivation: Incidence, Predictive Factors, Monitoring, and Outcomes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16029. doi: 10.3390/ijms242216029.
9. Informacijski sustav znanosti RH. Karakteristike Epstein-Barr (EBV) reaktivacije nakon alogenične transplantacije koštane srži (alo-TKS)- iskustvo jednog centra. Dostupno na: <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/prilog-skup/606142>. Datum pristupa: 10.9.2024.

10. van Esser J.W.J, van der Holt B, Meijer E, Niesters H.G.M, Trensche R, Thijsen S.F.T i sur. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT. *Blood*. 2001;98(4):972-8. doi: 10.1182/blood.V98.4.972.
11. Nystad TW, Myrmel H. Prevalence of primary versus reactivated Epstein-Barr virus infection in patients with VCA IgG-, VCA IgM- and EBNA-1-antibodies and suspected infectious mononucleosis. *Journal of Clinical Virology*. 2007 April;38: 292-7.
12. National Library of Medicine. Epstein-Barr Virus. Dostupno na: Epstein-Barr Virus - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov). Datum pristupa: 12.8.2024.

10. ŽVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Anita Ćurić, studentica 3. godine Sveučilišnog prijediplomskog studija Medicinsko laboratorijske dijagnostike

Datum i mjesto rođenja: 27.04.2001., Osijek, Republika Hrvatska

Adresa stanovanja: Tina Ujevića 11, Višnjevac, Republika Hrvatska

E-mail adresa: anita.curic27@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 2008. – 2016. Osnovna škola Višnjevac, Višnjevac
- 2016. – 2020. II. gimnazija Osijek, Osijek
- 2021. – danas Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni prijediplomski studij Medicinsko laboratorijske dijagnostike