

ANALIZA TROŠKOVNE UČINKOVITOSTI LIJEČENJA PACIJENATA S INFEKTIVNOM MONONUKLEOZOM: USPOREDBA ODJELA ZA INFEKTIVNE BOLESTI I DNEVNE BOLNICE KLINIKE ZA INFEKTIVNE BOLESTI KBC RIJEKA

Čačić, Jasna

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:683689>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-01**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ
MENADŽMENT U SESTRINSTVU

Jasna Čačić

ANALIZA TROŠKOVNE UČINKOVITOSTI LIJEČENJA PACIJENATA S
INFEKTIVNOM MONONUKLEOZOM: USPOREDBA ODJELA ZA INFEKTIVNE
BOLESTI I DNEVNE BOLNICE KLINIKE ZA INFEKTIVNE BOLESTI KBC RIJEKA:

rad s istraživanjem

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF HEALTH STUDIES
GRADUATE UNIVERSITY STUDY OF NURSING
HEALTHCARE MANAGEMENT

Jasna Čačić

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH
INFECTIOUS MONONUCLEOSIS SYNDROME AT THE CLINIC FOR INFECTIOUS
DISEASES: COMPARISON OF INTRAHOSPITAL AND DAY CARE COSTS: research

Master thesis

Rijeka, 2024.

Mentor rada: (Ime i prezime mentora, akademska titula i znanstveno-nastavno zvanje) (Vrsta rada) rad obranjen je dana _____ u/na _____, pred povjerenstvom u sastavu: 1. _____ 2. _____ 3. _____

Izvešće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA SVEUČILIŠTA U RIJECI
Studij	SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MENADŽMENT U SESTRINSTVU
Vrsta studentskog rada	DIPLOMSKI RAD
Ime i prezime studenta	JASNA ČAČIĆ
JMBAG	0062070610

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	ANALIZA TROŠKOVNE UČINKOVITOSTI LIJEČENJA PACIJENATA S INFektivNOM MONONUKLEOZOM: USPOREDBA ODJELA ZA INFektivNE BOLESTI I DNEVNE BOLNICE KLINIKE ZA INFektivNE BOLESTI KBC RIJEKA
Ime i prezime mentora	izv. prof. dr. sc. Đurđica Cekinović, dr. med.
Datum zadavanja rada	20.11.2023.
Datum predaje rada	26.8.2024.
Identifikacijski br. podneska	2436354117
Datum provjere rada	23.08.2024.
Ime datoteke	Jasna Čačić diplomski rad
Veličina datoteke	583.68K
Broj znakova	121,951
Broj riječi	19,277
Broj stranica	68

Podudarnost studentskog rada:

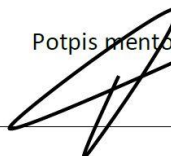
PODUDARNOST	
Ukupno	7%

Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	23.08.2024.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/> XDA
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum
23.08.2024.

Potpis mentora



ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA

Predmet: istraživanje u svrhu izrade diplomskog rada

Analiza troškovne učinkovitosti liječenja pacijenata s infektivnom mononukleozom: usporedba Dnevne bolnice i Odjela za infektivne bolesti Klinike za infektivne bolesti KBC Rijeka

Glavni istraživač: Jasna Čačić, bacc.med.techn.
Mentorica: izv.prof.dr.sc. Đurđica Cekinović Grbeša, dr.med.

Mjesto istraživanja: KBC Rijeka, Klinika za infektivne bolesti, Odjel za infektivne bolesti s dnevnom bolnicom

Pregledani dokumenti:

- Zamolba
- Opis istraživanja
- Suglasnost predstojnice Klinike za infektivne bolesti
- Suglasnost mentorice

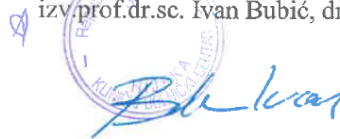
PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA: ODOBRENO

NA SJEDNICI SUDJELOVALI:

izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.
izv.prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med.
izv.prof.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.
Ivana Arapović Iskra, mag.iur.

Klasa: 003-05/23-1/77
Ur.broj: 2170-29-02/1-23-2

Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka:
Zamjenik predsjednice Povjerenstva
izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.



Rijeka, 7. srpnja 2023.g.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Važnost istraživanja o troškovnoj učinkovitosti	3
2. INFEKTIVNA MONONUKLEOZA: Razumijevanje bolesti i njenih aspekata	4
2.1. Virologija i epidemiologija EBV-a	5
2.2. Virologija i epidemiologija CMV-a	6
2.3. Kliničke manifestacije infekcije EBV mononukleoze	8
2.4. Kliničke manifestacije infekcije CMV mononukleoze	10
2.5. Dijagnostički pristup u IM	11
2.5.2. Serološka testiranja EBV-a	12
2.5.3. PCR test za identifikaciju EBV infekcije	14
2.5.4. Laboratorijska dijagnostika CMV infekcije	14
2.6. IM dijagnostika: Napredne procjene iznad standardnih testova	14
2.7. Sveobuhvatna diferencijalna dijagnoza sumnje na IM	15
2.7. Inovativni pristupi liječenju IM: Aktualno stanje i perspektive.....	16
2.8. Izazovi u razvoju cjepiva protiv CMV-a i EBV-a.....	18
3. CILJEVI I HIPOTEZE	22
3.1. Specifični ciljevi istraživanja	22
3.2. Hipoteze istraživanja	22
4. ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE	23
4.1. Ispitanici/materijali.....	23
4.2. Postupak i instrumentarij.....	25
4.3. Statistička obrada podataka	28
4.4. Etički aspekti istraživanja.....	30
5. REZULTATI	31
5.1. Karakteristike studijske populacije	31
5.2. Testiranje hipoteza	36
5. 4. Regresijski modeli.....	40
6. RASPRAVA.....	43
6. ZAKLJUČAK	49
LITERATURA.....	50
PRIVITCI	57
ŽIVOTOPIS	59

POPIS KRATICA

IM – Infektivna mononukleza
EBV – Epstein-Barr virus
CMV – Citomegalovirus
IgM – Imunoglobulin M
IgG – Imunoglobulin G
VCA – Viral capsid antigen
ER – Early antigen
EBNA – Epstein-barr nuclear antigen
KBC – Klinički bolnički centar
PD – Penicilinski derivati
DKS – Diferencijalna krvna slika
AST – Aspartat amino-transferaza
ALT – Alanin amino-transferaza
GGT – Gama glutaril transferaza
LDH – Laktatdehidrogenaza
HIV – Humani imunodeficientni virus
SLE – Sistemski eritemski lupus
RA – Reumatoidni artritis
PCR – Polymerase Chain Reaction
SŽS – Središnji živčani sustav
NSAR – Nesteroidni antireumatik
BIS – Bolničko informacijski sustava
DTS – Dijagnostičko-terapijske skupine
DTP – Dijagnostičko terapijski postupci

SAŽETAK

Infektivna mononukleoza (IM) je virusna bolest u najvećem broju slučajeva uzrokovana Epstein-Barr virusom (EBV) ili citomegalovirusom (CMV) koja zahvaća sve dobne skupine. Dok je EBV češći uzročnik IM u populaciji, CMV uzrokuje teže oblike bolesti u imunokompromitiranih bolesnika. S obzirom na široku rasprostranjenost i visoku učestalost ove bolesti te raznolikost kliničke prezentacije, IM zahtjeva razmatranje različitih metoda liječenja, s posebnim naglaskom na troškovnu učinkovitost hospitalizacije na Odjelu u odnosu na Dnevnu bolnicu.

Cilj: Istraživanje je bilo usredotočeno na analizu troškovne učinkovitosti liječenja pacijenata s IM usporedbom troškova liječenja na Odjelu i Dnevnoj bolnici Klinike za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka, te je imalo za cilj identificirati učinkovitiji modalitet liječenja kako bi se ukazalo na pravilnu alokaciju resursa.

Metode: Za prikupljanje podataka korišten je retrospektivni pristup koji je omogućio detaljnu analizu pacijenata s IM u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka. Studijsku populaciju činilo je 100 pacijenata, jednako raspoređenih prema dvama modalitetima liječenja (Odjel / Dnevna bolnica). Prikupljeni su podaci o sociodemografskim karakteristikama ispitanika, kliničkim parametrima bolesti i troškovima liječenja.

Rezultati: Analiza troškova liječenja na Odjelu i Dnevnoj bolnici pokazala je učinkovitost oba modaliteta liječenja IM. Utvrđeno je da Dnevna bolnica omogućuje efikasno liječenje uz smanjenje troškova i bolničkog kapaciteta, dok je hospitalizacija opravdana u slučajevima ozbiljnih komplikacija bolesti.

Zaključak: Istraživanje je identificiralo važnost analize troškovne učinkovitosti u upravljanju resursima zdravstvenog sustava. Prilagodba zdravstvene skrbi prema individualnim potrebama pacijenata, identifikacija najučinkovitijih terapijskih strategija te smanjenje troškova dugotrajne hospitalizacije su ključni zaključci istraživanja. Ovi rezultati pružaju osnovu za unaprjeđenje zdravstvenih praksi i optimizaciju zdravstvenog sustava u kontekstu infektivne mononukleoze

Ključne riječi: analiza troškovne učinkovitosti, Epstein-Barr virus, infektivna mononukleoza, modaliteti liječenja, zarazne bolesti

SUMMARY

Infectious mononucleosis (IM) is a viral disease caused by Epstein-Barr virus (EBV) or cytomegalovirus (CMV) affecting all age groups. While EBV causes IM in majority of population, CMV can cause severe forms of IM in immunocompromised patients. High prevalence and incidence of IM and substantial vibrance of the symptoms, IM requires consideration of various treatment methods, with a particular focus on the cost-effectiveness of hospitalization compared to day hospital treatment.

Objective: The study focused on analyzing the cost-effectiveness of treating patients with IM by comparing treatment costs in the Inpatient Department and the Day Hospital of the Clinic for Infectious Diseases at the Clinical Hospital Center Rijeka. The aim was to identify the more efficient treatment modality to highlight the proper allocation of resources.

Methods: A retrospective approach was used to collect data, allowing for a detailed analysis of IM patients at the Clinic for Infectious Diseases at KBC Rijeka. The study population consisted of 100 patients, equally distributed between the two treatment modalities (Inpatient Department / Day Hospital). Data were collected on the sociodemographic characteristics of the participants, clinical parameters of the disease, treatment costs, and treatment outcomes.

Results: The analysis of treatment costs in the Inpatient Department and Day Hospital demonstrated the effectiveness of both treatment modalities for IM. It was found that the Day Hospital enables effective treatment while reducing costs and hospital capacity, whereas hospitalization is justified in cases of severe disease complications.

Conclusion: The study identified the importance of cost-effectiveness analysis in the management of healthcare system resources. Tailoring healthcare to the individual needs of patients, identifying the most effective therapeutic strategies, and reducing the costs of prolonged hospitalization are key findings of the research. These results provide a foundation for improving healthcare practices and optimizing the healthcare system in the context of infectious mononucleosis.

Keywords: communicable diseases, cost-effectiveness analysis, Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, treatment modalities

1. UVOD

Infektivna mononukleoza (IM) je klinički sindrom uzrokovan infekcijom dvama herpesvirusima: Epstein-Barr virus (EBV) koji uzrokuje IM u 90% slučajeva, te citomegalovirus (CMV), odgovoran za razvoj IM-a kod otprilike 10% bolesnika. Simptomi karakteristični za IM jesu intenzivan umor, grlobolja, povećanje limfnih čvorova (limfadenopatija), jetre i slezene (hepatosplenomegalija) i povišena tjelesna temperatura, no u većine bolesnika bolest može imati subklinički tijek, a neki bolesnici imaju i asimptomatski oblik bolesti. Važna značajka IM je duljina trajanja ove bolesti, u prosjeku između 2 i 4 tjedna, no i dulje, nakon čega slijedi postupni oporavak. Iako se bolest javlja u svim dobnim skupinama, kod adolescenata i mladih odraslih osoba ima najkarakterističniju kliničku sliku. Bolest je u većini slučajeva samoograničavajućeg tijeka, no teški oblici IM-a, kao što su značajna opstrukcija dišnih puteva uzrokovana hiperplazijom limfnog tkiva u ždrijelu, teška trombocitopenija i hemolitička anemija ili značajna splenomegalija te teški oblici hepatitisa, mogu biti i po život ugrožavajuća stanja (1).

Dijagnostika IM temelji se na serološkom testiranju. Akutna infekcija CMV-om dokazuje se prisutnošću IgM protutijela specifičnih za CMV u serumu, dok je prisutnost IgG protutijela znak preboljele bolesti. Dokaz EBV-om uzrokovane IM je nešto kompleksniji. S obzirom da EBV uspješno inficira B-limfocite, koji pod utjecajem virusa proizvode nespecifične imunoglobuline (heterofilna protutijela), do nedavno su u dijagnostici korišteni testovi dokaza heterofilnih protutijela prema životinjskim eritrocitima, kao što su Paul-Bunnellov test, Masonov test ili Davidsonov test. Danas se dominantno rade ciljane serološka testiranja u kojima se dokazuju protutijela specifična za pojedine proteine EBV-a u serumu bolesnika. Najčešće se dokazuju protutijela karakteristična za virusnu kapsidu (engl. Viral Capsid Antigen; anti-VCA), proteine jezgre (engl. Epstein-Barr Nuclear Antigen; anti-EBNA) ili pojedine antigene virusa (engl. Early Antigen; anti-EA). Dok IgM protutijela usmjerena ka VCA definiraju akutnu EBV infekciju, anti-VCA IgG protutijela dokaz su razvoja specifične imunosti koja ostaju doživotno u organizmu i znače preboljenje bolesti (2). Budući da IgM protutijela specifična za VCA mogu biti prisutna u serumu bolesnika i do 4 mjeseca nakon akutne infekcije, u serološkoj dijagnostici testira se i prisutnost IgG protutijela specifičnih za EBNA čija prisutnost u krvi je dokaz preboljele infekcije (3,4).

Po preboljeloj infekciji, EBV i CMV, kao i svi herpesvirusi ostaju doživotno u ljudskom organizmu u svom latentnom obliku. S obzirom da EBV uspostavlja latenciju u limfocitima B, isti može biti uzročnikom različitih limfoproliferativnih bolesti. Naime, kako je već spomenuto,

najvažnija karakteristika ovog virusa jest mogućnost infekcije limfatičnih stanica (osim limfocita B, EBV može inficirati i limfocite T i NK stanice), pri čemu je moguća njihova maligna transformacija (5).

U imunokompromitiranih bolesnika IM uzrokovana EBV-om može imati prolongirani, čak i kronični tijek i često može imati fatalni ishod. Suprotno ranijim istraživanjima, danas se EBV infekcija više ne povezuje sa sindromom kroničnog umora. Naime, umor kao karakteristični simptom EBV infekcije kod oko 10% bolesnika može trajati i više tjedana i mjeseci, a nepravilno tumačenje rezultata seroloških testiranja dovelo je pogrešne percepcije da je IM uzrok ovog sindroma (6). IgG antitijela na određene antigene virusa ostaju prisutna tijekom cijelog života kod osoba koje su prethodno bili izložene EBV-u i ne upućuju na aktivni proces, što ne ukazuje na stvarnu kroničnu aktivnu EBV infekciju (2). U ovim slučajevima neophodno je učiniti molekularno testiranje na EBV DNK u krvi (2).

Liječenje IM-a uglavnom je suportivno, budući da je učinkovitost antivirusnih lijekova na EBV upitna. U teškim oblicima bolesti nerijetko se primjenjuju kortikosteroidi, dok je kod većine bolesnika dovoljna primjena antipiretika i analgetika uz mirovanje, laganu prehranu i dostatan unos tekućine. Ipak, zbog duljine trajanja simptoma i mogućeg razvoja komplikacija bolesti nužan je liječnički nadzor nad bolesnicima s IM-om (7).

U ovom istraživanju uspoređena je troškovna učinkovitost dva različita modaliteta liječenja IM te istovremeno analiziran utjecaj sociodemografskih čimbenika na ukupne troškove liječenja, težina komplikacija i vrijeme oporavka od IM-a, ovisno o mjestu pružanja zdravstvene usluge. Cilj ove ekonomske analize jest odrediti koja metoda liječenja pruža najbolji omjer troškova i koristi, odnosno koja je isplativija i za pacijente i zdravstveni sustav. Osnovni razlog za uključivanjem hospitalizacije na Odjelu za infektivne bolesti u istraživanje je opravdano jer je to tradicionalni način liječenja teških slučajeva IM-a. Hospitalizacija se primjenjuje kad je pacijent ozbiljno bolestan, ima komplikacije ili zahtijeva intenzivnu medicinsku skrb (8,9). Analiziranjem troškova i ishoda hospitalizacije može se utvrditi koliko je ta opcija učinkovita u kontekstu IM-a. Također, pruža osnovu za usporedbu s drugim modalitetom liječenja i pomaže u razumijevanju je li hospitalizacija opravdana u svim slučajevima. Liječenje putem Dnevne bolnice predstavlja noviji i manje invazivan pristup liječenju IM-a. Dok hospitalizacija može biti skupa i opterećujuća za pacijente i bolnice, smatra se kako Dnevna bolnica omogućuje efikasno liječenje pacijenata uz značajno smanjenje troškova i bolničkog kapaciteta (10). Iako nema dostupnih dokaza, postoji potreba za dodatnim istraživanjima o isplativosti liječenja IM u Dnevnoj bolnici kako bi se bolje razumjeli

potencijalni ekonomski i zdravstveni učinci, stoga analiza ovog modaliteta liječenja može utvrditi koliko je Dnevna bolnica učinkovita u upravljanju IM-om.

1.1. Važnost istraživanja o troškovnoj učinkovitosti

Istraživanje u području zdravstvenih politika i resursa u Republici Hrvatskoj predstavlja ključni korak prema unaprjeđenju kvalitete i pristupa zdravstvenoj skrbi (11). Osvjetljujući važnost ovog područja istraživanja u kontekstu zdravstvenog sustava Republike Hrvatske, naslov ovog rada, "Analiza troškovne učinkovitosti liječenja pacijenata s infektivnom mononukleozom: usporedba Odjela za infektivne bolesti i Dnevne bolnice Klinike za infektivne bolesti KBC Rijeka," postavlja temelje za dublje razumijevanje troškova povezanih s liječenjem pacijenata. Kroz ovaj rad, istražuje se konkretno područje liječenja pacijenata s IM-om u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka. Cilj je dublje razumjeti troškove povezane s ovim liječenjem, kao i faktore koji utječu na te troškove. No, zašto je ovo istraživanje relevantno i zašto bi trebalo privući pozornost zdravstvenih stručnjaka, donositelja odluka i društva u cjelini? Prvo, analiza troškovne učinkovitosti omogućava bolje upravljanje resursima u zdravstvenom sustavu (12). Identificiranjem najučinkovitijih metoda liječenja, možemo osigurati raspoređenost resursa na način koji pruža najbolju skrb pacijentima. Osim toga, razmatranje utjecaja dobi i spola pacijenata na troškove liječenja pomaže u prilagodbi pristupa zdravstvenoj skrbi prema individualnim potrebama. Također, analizom težine komplikacija kod pacijenata liječenih različitim modalitetima, možemo identificirati najsigurnije i najučinkovitije terapijske strategije. Istražujući utjecaj modaliteta liječenja na vrijeme oporavka pacijenata, možemo smanjiti troškove dugotrajne hospitalizacije i olakšati pacijentima brži povratak normalnim aktivnostima (13).

Konačno, važno je naglasiti kako relevantnost ovog istraživanja proizlazi iz njegove potencijalne primjene na unaprjeđenje zdravstvene skrbi. Iako se ovo istraživanje direktno ne bavi kvalitetom skrbi, razumijevanje troškovne učinkovitosti pomaže bolje oblikovati zdravstvene politike koje će pružiti visokokvalitetnu i pristupačnu skrb za pacijente (14). U narednim odjeljcima ovog rada, naglasak će biti stavljen na poboljšanje razumijevanja infektivne mononukleoze kako bi se dublje analizirali postavljeni ciljevi i metode. Cilj je razviti sveobuhvatan uvid u troškovnu učinkovitost liječenja pacijenata s ovom bolešću u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka, čime se želi doprinijeti razvoju boljih zdravstvenih praksi i optimizaciji zdravstvenog sustava u Republici Hrvatskoj.

2. INFEKTIVNA MONONUKLEOZA: Razumijevanje bolesti i njenih aspekata

Infektivna mononukleoza je dobila svoje ime zbog karakterističnog povećanja broja mononuklearnih leukocita u krvi pacijenata zaraženih EBV-om. Prvi put je opisana 1889. godine, no pravi uzročnik bolesti nije bio poznat sve do 1967. godine. Tada je kod pacijenata otkriveno razvijanje protutijela na EBV, koji je prvi put izoliran početkom 1960-ih iz Burkittovog limfoma, agresivnog tumora koji potječe od B limfocita. Važno je napomenuti da je EBV specifičan za ljude, no eksperimentalno se može prenijeti na životinje, tamarinske majmune, kod kojih također može izazvati maligne limfome (15). U kontekstu IM, EBV i CMV su dva različita virusa, ali dijele nekoliko sličnosti i razlika koje je važno razumjeti kako bi se bolje prepoznala, dijagnosticirala i liječila ova bolest (16).

Unatoč tome što su EBV i CMV različiti, oba virusa spadaju u obitelj herpesvirusa, dijeleći neke sličnosti u genetičkom materijalu i životnom ciklusu. Mogu izazvati slične simptome kod infekcije, uključujući povišenu temperaturu, anginu, umor i povećanje limfnih čvorova, jetre i slezene (17). No, postoji niz bitnih razlika između njih. EBV je češći uzročnik IM-a, poznat po nazivu '*bolest poljupca*' zbog čestog prijenosa putem bliskog kontakta, kao što su poljupci (18). Također se naziva i '*mono*' u opuštenom žargonu te '*žljezdana groznica*' u medicinskom kontekstu. Važno je napomenuti da se ovi nazivi mogu primjenjivati i na CMV IM, iako se češće povezuju s EBV-om. S druge strane, CMV je rašireniji u populaciji i može se prenositi različitim putevima, uključujući kontakt s tjelesnim tekućinama, transfuzijom krvi ili transplantacijom organa. CMV infekcija često prolazi bez simptoma, ali može postati ozbiljna kod osoba s oslabljenim imunološkim sustavom (19), a predstavlja i najčešću perinatalnu virusnu infekciju među ljudima i glavni je uzrok oštećenja mozga tijekom perinatalnog razdoblja (20).

U kliničkoj praksi često se provodi serološko testiranje kako bi se utvrdilo koji od ova dva virusa uzrokuje IM kod pojedinog pacijenta, budući da to određuje strategiju liječenja i kontrole bolesti. Primarna infekcija EBV-om je najčešći uzročnik IM uz simptome vrućice i znakovima hiperplazije limfnog tkiva u bolesnika kod kojih se evidentira i prisutnost atipičnih limfocita u krvi. CMV, iako može uzrokovati slične simptome, obično nije prvi izbor dijagnoze liječnika kada se susretnu s simptomima IM-a (21), stoga se EBV češće spominje u medicinskoj i znanstvenoj zajednici u kontekstu IM-a.

2.1. Virologija i epidemiologija EBV-a

EBV je virus sferičnog oblika, a pripada obitelji Herpesviridae. Njegov genom sastoji se od linearne dvostruke DNK koja je kapsulirana u nukleokapsidu, a okružena je kompleksom virusnih proteina. Ovaj virus ima visoku stabilnost u vanjskom okolišu, što mu omogućuje preživljavanje izvan tijela domaćina tijekom određenog vremenskog razdoblja (22). EBV se uglavnom replicira u stanicama epitela orofarinksa nakon infekcije te se širi u limfoidne stanice poput B i nekih T limfocita. U stanicama B limfocita, uspostavlja se latentna infekcija koja omogućuje dugotrajni opstanak virusa. Ovaj proces omogućuje EBV-u da održi svoj genom u domaćinovoj stanici, dok određeni virusni geni ostaju neaktivni kako bi izbjegli imunološki odgovor (23).

EBV je povezan s različitim vrstama raka, uključujući karcinom želuca (9% slučajeva), karcinom nazofarinksa (svi anaplastični tumori), limfom Hodgkinovih stanica (30-40% u razvijenim zemljama, 80-90% u zemljama u razvoju) te Burkittov limfom (85% u Africi, 15% u SAD-u). Također je povezan s EBV post-transplantacijskim limfomima (1-10% slučajeva ovisno o vrsti transplantacije) te s multiplom sklerozom, s relativnim rizikom do 2,3 puta većim nakon IM-a (24).

EBV je ubikvitaran virus. U razvijenim zemljama, većina odraslih osoba (oko 90%) ima protutijela specifična za EBV u serumu, što ukazuje na prethodnu infekciju (25). Procijenjena učestalost EBV IM iznosi između 20 i 70 slučajeva na 100,000 ljudi godišnje. Čimbenici rane primarne infekcije uključuju zemljopisnu regiju, rasu, gužvu ili dijeljenje prostorija i socioekonomski status. Nema sezonskih varijacija u incidenciji EBV infekcije.

Dominantni način prijenosa EBV-a je inhalacija ili ingestija kapljica slin koje sadrže virus zaražene osobe, a također može doći i do prijenosa putem konzumacije kontaminirane hrane ili vode. Također, postoji mogućnost prijenosa virusa putem transfuzije krvi, presađivanja organa ili seksualnog kontakta. Važno je napomenuti da se, u slučaju trudnica, virus može prenijeti s majke na dijete tijekom trudnoće ili poroda, dodajući dodatnu dimenziju rizika od širenja virusa (26).

U studiji Chan i sur., procijenjena stopa prisutnosti EBV-a u SAD-u iznosi otprilike 54,1% kod djece u dobi od 6 do 8 godina i 82,9% kod onih u dobi od 18 do 19 godina. Osim toga, primijećene su statistički značajne razlike u prevalenciji povezane s ekonomskim statusom; djeca iz obitelji s nižim prihodima imaju veći rizik od infekcije (27). Ovakav nalaz odgovara ranijim studijama i izvještajima kada je riječ o povezanosti EBV-a s materijalnim

stanjem. Razvoj infektivne mononukleoze obično se događa kod mladih odraslih, a procijenjena stopa pojave u SAD-u a iznosi 500 slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje (28,29).

U recentnoj pandemiji COVID-19 pokazano je da reaktivacija EBV-a može pogoršati težinu bolesti COVID-19 (30). Važno je napomenuti da infekcija EBV-om može proći asimptomatski ili uzrokovati različite kliničke manifestacije, uključujući IM. Osobe s oslabljenim imunološkim sustavom, poput osoba s HIV-om, transplantiranih pacijenata ili osoba koje uzimaju imunosupresivne lijekove, imaju veći rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija povezanih s infekcijom EBV-om (31).

2.2. Virologija i epidemiologija CMV-a

CMV također pripada obitelji herpesvirusa i ima kompleksnu strukturu. Sastoji se od dvostruke DNA, koji je kapsuliran unutar nukleokapsida i okružen virusnim proteinima (32), te kao i EBV je otporan i može preživjeti u vanjskom okolišu neko vrijeme. Nakon infekcije, CMV ima sklonost za replikaciju u različitim tipovima stanica unutar organizma domaćina (33). Najprije se obično razmnožava u stanicama sluznice usne šupljine i ždrijela, te nakon toga se širi u limfoidne stanice, monocite, dendritičke stanice, ali i B limfocite i određene tipove T limfocita. Do sada nije u potpunosti razjašnjeno u kojim stanicama CMV uspostavlja latenciju, najvjerojatnije se radi o monocitima / tkivnim makrofazima. U ovom latentnom stanju, samo određeni geni virusa se aktiviraju kako bi ostali skriveni od imunološkog sustava i izbjegli uništenje. Ovaj aspekt omogućuje i EBV-u i CMV-u da opstanu u tijelu domaćina tijekom dugog razdoblja (34).

Kod osoba koje su zaražene tijekom akutne infekcije, CMV se može pronaći u slini, krvi, urinu, sjemenskoj tekućini, vaginalnom sekretu i majčinom mlijeku, a prijenos virusa zahtijeva bliski kontakt. Rizik prijenosa virusa s majke na fetus tijekom trudnoće povećava se kod primarne infekcije majke u usporedbi s reaktivacijom latentnog virusa. Infekcija CMV-om u prvom kontaktu zapažena je kod 1 do 4% trudnica koje nisu prije bile izložene virusu, s potencijalnim rizikom od transmisije virusa na fetus između 30 i 45% (20).

Prevalencija perinatalne CMV infekcije u nisko- i srednje-dohodovim zemljama iznosi 1,42%. Primjeri zemalja uključenih u ovu kategoriju su Brazil, Japan i Francuska. U zemljama Latinske Amerike, prevalencija kongenitalne CMV infekcije iznosi 0,5%. Primjeri zemalja uključenih u ovu kategoriju su Čile i Meksiko. U Sjevernoj Americi (SAD i Kanada), prevalencija kongenitalne CMV infekcije je 0,8%. U Europi, prevalencija kongenitalne CMV infekcije iznosi 0,6% (95% CI, 0,5%-0,7%). Primjeri zemalja uključenih u ovu kategoriju su

Italija, Nizozemska i Švedska. U jugoistočnoj Aziji, prevalencija kongenitalne CMV infekcije je 0,7%. Primjeri zemalja uključenih u ovu kategoriju su Japan i Tajvan (35). Ovi podaci pružaju uvid u raznolikost prevalencije kongenitalne CMV infekcije diljem svijeta te naglašavaju važnost praćenja i prevencije ove infekcije u različitim populacijama.

Seroprevalencija citomegalovirusa (CMV) među krvnim donorima je procijenjena na 42%. To ukazuje na visoku prevalenciju CMV infekcije u općoj populaciji. Ova informacija je važna jer CMV seropozitivnost krvnih davatelja predstavlja rizik za prijenos CMV infekcije na CMV seronegativne primatelje transplantiranih organa. Stoga je potrebno poduzeti mjere poput korištenja leukoreduciranih krvnih proizvoda kako bi se smanjio rizik od transfuzijski prenesene CMV infekcije kod ovih osjetljivih pacijenata. Spoznaja o visokoj seroprevalenciji CMV-a među krvnim davateljima naglašava važnost praćenja i prevencije CMV infekcije kod transplantiranih pacijenata, posebno onih koji su CMV seronegativni (36).

Prevalencija CMV infekcija kod primatelja transplantata solidnih organa i hematopoetskih matičnih stanica varira ovisno o strategijama prevencije. U Sjedinjenim Američkim Državama, stopa razvoja CMV infekcija kod pacijenata koji su primili valganciklovir kao prevenciju bila je 2,8% do 6,5%. U Njemačkoj, kod pacijenata koji su primili letermovir kao prevenciju nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, stopa razvoja CMV infekcija bila je 17% do 34,6%. Također, postoji rizik od probojnih CMV infekcija kod primatelja transplantata koji su na terapiji letermovirom ili valganciklovirom, s varijacijama u incidenciji probojnih infekcija (37).

Učestalost CMV infekcije varira diljem svijeta, a općenito je znatno veća u Južnoj Americi, Aziji i Africi (više od 90%) u odnosu na SAD i zapadnu Europu (38). U SAD-u gotovo jedno od troje djece već ima protutijela na CMV do pete godine života, dok je više od polovice odraslih zaraženo do četrdesete godine života. Nakon što se CMV useli u tijelo, ostaje tamo cijeli život i može se reaktivirati. Većina zaraženih ne pokazuje simptome i nisu svjesni da su zaraženi. U Europi, učestalost se kreće od 0,1% do najviše 4,9% u nekim zemljama. U Hrvatskoj, učestalost CMV infekcije ne razlikuje se od one u drugim europskim zemljama (39).

2.3. Kliničke manifestacije infekcije EBV mononukleoze

Najpoznatija klinička manifestacija EBV-a je IM koja obično započinje općom slabosti, glavoboljom i blago povišenom temperaturom, nakon čega slijedi razvoj specifičnijih znakova angine, povećanja i osjetljivosti limfnih čvorova svih regija (generalizirana limfadenopatija), no najizraženije vrata te često znakovima upale jetre i slezene (6). Kod nekih pacijenata se opisuje i relativna bradikardija, ali ovaj nalaz nije konstantan (40). Vrijeme inkubacije u EBV mononukleoze prosječno traje 4 do 8 tjedana, a većina izloženih se ne može sjetiti vremena izloženosti (31). U krvnoj slici se nalazi limfocitoza s prisustvom atipičnih limfocita. Limfadenopatija je simetrična i najizraženija na stražnjoj strani vrata. Sekret na tonzilama je najčešća klinička manifestacija angine u IM, a izgledom varira od bijelih do sivo-zelenih ili čak nekrotičnih. Može biti izražen umor, a među rjeđim znakovima se mogu naći točkasta krvarenja na nepcu, edem oko očiju, makulopapilarni ili morbiliformni osip na koži (41,42). Tijekom rane faze EBV IM, pacijenti mogu razviti blijedi, prolazni makulopapularni osip koji se brzo povlači i ne svrbi. Ovaj osip, u oštroj suprotnosti je osipu uzrokovanom lijekovima, ne svrbi i ne traje dugo (28,43,44).

Sažetak članka iz *Clinical Infectious Diseases*, objavljenog u prosincu 2013. godine, sugerira da je veza između primjene penicilinskih derivata (PD) i osipa tijekom akutne faze EBV infekcije manje uobičajena, nego što se tradicionalno smatralo. Istraživači su proveli petogodišnje istraživanje na 239 pacijenata s akutnom EBV infekcijom, od kojih je 18.5% doživjelo osip, a od tih pacijenata samo je mali postotak razvio osip nakon izloženosti PD-ima. Iako neki od pacijenata koji su doživjeli osip nakon primjene PD-a nisu bili testirani na alergiju na β -laktamine, autori zaključuju da su njihovi podaci utemeljeni na medicinskim dokazima, a ukazuju na to da je veza između PD-a i osipa tijekom EBV infekcije manje česta nego što se ranije vjerovalo. S obzirom na ove nalaze, predlažu daljnje istraživanje kako bi se utvrdila stvarna učestalost osipa pripisanih antibioticima u ovom kontekstu (45).

Većina pacijenata s IM-om uzrokovanim EBV-om ima izražene simptome angine (faringitisa) (46). Faringitis uzrokovan EBV-om u okviru IM može biti eksudativan ili neeksudativan, pri čemu eksudativni oblik često oponaša streptokokni faringitis, što dodatno komplicira dijagnostiku. Oko 30% pacijenata s IM kolonizirano je streptokokom skupine A (BHS-A) u ždrijelu, što može dovesti do pogrešnih tumačenja rezultata kulture brisa grla ili brzog antigenog testa na BHS-A. Neeksudativni faringitis, s ili bez povećanih tonzila, čest je kod ovih pacijenata i dijeli sličnosti s virusnim faringitisom (40).

Međutim, postoji nekoliko drugih oblika IM. Neki pojedinci s IM-om prezentiraju se s "glandularnim" oblikom bolesti u kojem je povećanje limfnih čvorova izvan omjera s faringealnim simptomima; drugi razvijaju sistemski oblik infekcije u kojem dominiraju temperatura i umor, dok su limfadenopatija i faringitis blagi ili izostaju.

Blaga slika hepatitisa, prisutna kod 90% zaraženih, očituje se kroz mučninu, povraćanje i smanjen apetit. Povećana slezena s osjetljivosti dijagnosticira se kod polovine oboljelih (6), dok se nalazi povezani s rupturom slezene pojavljuju u oko 1-2% slučajeva. Vraćanje povećane slezene u normalno ili gotovo normalno stanje obično se odvija unutar razdoblja od 3 tjedna nakon početka kliničkih simptoma (40). Studija provedena na 29 hospitaliziranih pacijenata s IM, koji su vjerojatno imali teže oblike bolesti, pokazala je da su svi ti pacijenti imali povećanu slezenu prema ultrazvučnom pregledu, a polovina njih je imala i povećanu jetru. Samo manji postotak povećanih slezena i jetara bio je opipljiv pri fizičkom pregledu, u skladu s drugim studijama (31). Neki pacijenti imaju hepatitis bez drugih tipičnih znakova IM. Jedno istraživanje ukazuje na to da pojava i težina IM mogu biti povezane s prošlim infekcijama drugim virusima, poput influence, koji povećavaju broj T stanica koje reagiraju na EBV infekciju. Većina osoba s primarnom EBV infekcijom oporavlja se bez komplikacija i razvija visok stupanj trajnog imuniteta. Akutni simptomi nestaju u jednom do dva tjedna, no umor često traje tjednima do mjeseci (47,48).

Teži oblici EBV-om uzrokovane IM uključuju encefalitis, pankreatitis, akalkulozni kolecistitis, miokarditis, mezenteričnu adenitis, miozitis i glomerulonefritis (31,40,46,49). Iako su neurološki sindromi povezani s EBV IM rijetki, obično se pojavljuju kasnije tijekom bolesti. Ti sindromi uključuju optički neuritis, transverzni mijelitis, aseptični meningitis, encefalitis, meningoencefalitis, paralize kranijalnih živaca (posebno kranijalnog živca VII) i Guillain-Barréov sindrom. Nakon akutne faze, EBV ostaje latentan i može povećati rizik od maligniteta poput karcinoma nosa, karcinoma želuca, Hodgkinovog limfoma, Burkittovog limfoma te drugih tumora, posebno kod imunokompromitirane djece. Osim toga, EBV može uzrokovati kroničnu aktivnu infekciju, a također se pojavljuje u poremećajima limfoproliferacije nakon transplantacije (40).

Primarne EBV infekcije kod dojenčadi i djece učestale su i vrlo često su bez simptoma. Kada se simptomi pojave, opažene su različite manifestacije, uključujući upalu srednjeg uha, proljev, bolove u trbuhu, infekcije gornjih dišnih putova i IM (50). Infekcija fetusa s EBV-om rijetko se javlja, budući da je manje od 5% trudnica osjetljivo na ovaj virus (51). Nadalje, prospektivne studije na trudnicama koje su bile osjetljive na EBV (nisu imale prethodnu izloženost virusu) nisu pronašle dokaze o kongenitalnim anomalijama kod novorođenčadi tih

žena, koje su tijekom trudnoće razvile primarnu infekciju EBV-om. Iako su zabilježeni pojedinačni slučajevi novorođenčadi s nekim simptomima EBV infekcije i kongenitalnim anomalijama poput bilijarne atrezije, kongenitalnih srčanih bolesti, hipotonije, mikrognozije, katarakte i trombocitopenije, ukupni dokazi sugeriraju da EBV nije značajan uzročnik kongenitalne infekcije. Na primjer, u obimnim studijama provedenim na djeci s kongenitalnim anomalijama ili u analizi pupkovine, nije pronađen niti jedan dokaz EBV infekcije (6,52).

2.4. Kliničke manifestacije infekcije CMV mononukleoze

Infekcija CMV-om kod zdravih ljudi tijekom primarne faze uglavnom ne izaziva simptome, pa su istraživanja koja proučavaju aktivaciju i doprinos urođenih obrambenih mehanizama u toj fazi rijetka (53). Simptomi koji su karakteristični za IM pojavljuju se samo kod 5% osoba zaraženih CMV-om (20). Obično se pojavljuju između 9. i 60. dana nakon primarne infekcije kada se u krvi može naći limfocitoza te znakovi hepatitisa. Simptomi CMV IM dulje perzistiraju u odnosu na simptome IM uzorkovane EBV-om. Čak i nakon normalizacije laboratorijskih vrijednosti, u CMV IM ekstremni umor može potrajati (54).

CMV može uzrokovati sindrom sličan mononukleozu, sličan onome koji uzrokuju Epstein-Barr virus (EBV), primarna toksoplazmoza ili akutna HIV serokonverzija. Atipični limfociti u krvi mogu se pojaviti i kod CMV-a. Ostali relevantni rezultati testiranja uključuju negativne rezultate testova na heterofilna antitijela, blago ili umjereno povećane razine aspartat- i alanin- aminotransferaza te znakove subkliničke hemolize. Simptomi hepatitisa i prisutnost atipičnih limfocita obično nestaju nakon 6 tjedana. Ostale pojave uključuju anemiju, rezultate jetrenih funkcionalnih testova koji odstupaju od normalne, trombocitopeniju, pozitivan reumatoidni faktor te povišene razine antinuklearnih antitijela. Uobičajeno je da su organi rijetko pogođeni kod osoba s normalnim imunološkim sustavom. Međutim, CMV postaje značajan oportunistički uzročnik kod osoba s oslabljenim imunološkim sustavom, kao što su pacijenti s HIV-om, te onih koji su prošli presađivanje organa ili koštane srži. To može rezultirati specifičnim bolestima pojedinih organa, kao što su hepatitis, pneumonija i kolitis (33).

Sumnja na CMV infekciju važna je kod pacijenata s kliničkom mononukleozom ili nepoznatom groznicom. Primanje više jedinica krvi predstavlja faktor rizika za CMV mononukleozu i povezano je s postoperativnom ili traumatskom groznicom. Reaktivacija virusa nije rijetka, ponekad se događa s viremijom i pozitivnim IgM rezultatom uz prisustvo IgG antitijela. Ovo se obično primjećuje tijekom drugih infekcija ili u stresnim situacijama za pacijenta. Iako je CMV IgM test visoko osjetljiv, njegova ograničenja uključuju jednosmjernu križnu reakciju s

serumima pacijenata s akutnom EBV infektivnom mononukleozom, što može dovesti do lažno pozitivnih reakcija kao npr. prisutnosti reumatoidnih faktora (55).

Klinički značaj, tijek i prirodna povijest reaktivacije kod imunokompetentnih pacijenata ostaju nepoznati kako za EBV tako i za CMV (56).

Infekcija CMV-om tijekom trudnoće često prolazi neprimijećeno, povećavajući rizik od kongenitalne infekcije. Iako većina djece rođene s kongenitalnim CMV-om možda ne pokazuje simptome, oko 10-15% može razviti ozbiljne komplikacije, uključujući osip, žuticu, hepatosplenomegaliju, krvarenje, mikrocefaliju, neurološke probleme poput konvulzija i gubitak sluha. Teški oblici bolesti mogu imati visoku stopu smrtnosti, posebno ako postoje lezije na mozgu (20).

2.5. Dijagnostički pristup u IM-a

Dijagnostički proces započinje pažljivim promatranjem kliničke slike bolesti. Tipični simptomi infektivne mononukleoze uključuju povećane tonzile, natečene limfne čvorove, povišenu tjelesnu temperaturu, umor i bolove u grlu. Ovi karakteristični znakovi često su ključni pokazatelji prisutnosti bolesti. Nakon inicijalne procjene simptoma, dijagnostički fokus prelazi na laboratorijske testove. Ključni testovi uključuju kompletnu krvnu sliku (KKS), analizu razmaza periferne krvi, serološke testove i biokemijske pretrage (57).

2.5.1. Kompletna krvna slika i biokemija

Glavni laboratorijski nalaz povezan s IM je limfocitoza, pri čemu više od 50% limfocita u diferencijalnoj krvnoj slici (DKS) može biti prisutno, a od toga je više od 10% atipičnih. (31). Limfocitoza se može manifestirati kao apsolutno ili relativno povećanje broja limfocita. Prisustvo više od 10% atipičnih limfocita u razmazu periferne krvi dodatno potvrđuje sumnju na infektivnu mononukleozu (IM). Kod relativne limfocitoze, udio limfocita prelazi 50%, dok je ukupan broj leukocita i dalje u granicama normale, što može dovesti do pojave leukocitoze. (2). U drugom i trećem tjednu bolesti limfocitoza postaje najizraženija i povezana je sa simptomima bolesti (57,58). Atipični limfociti su blastično promijenjeni i nisu specifični samo za EBV mononukleozu, već se mogu pojaviti i u drugim infekcijama poput CMV infekcije, rubeole, zaušnjaka, toksoplazmoze, infekcije hepatitisom virusa, akutne HIV infekcije itd., te ih je bitno razlikovati od blasti u akutnoj limfoblastičnoj leukemiji (59,60). U početnoj fazi bolesti, može doći do povećanja nesegmentiranih neutrofila za 5-10%, dok se kasnije može pojaviti blaga granulocitopenija. Trombocitopenija, koja se javlja kod 33% oboljelih, obično je blaga (od $100-150 \times 10^9/L$) i uglavnom prolazi spontano(57–59).

Razina hemoglobina uglavnom ostaje u granicama normale, iako se povremeno može pojaviti blaga autoimuna hemolitička anemija. Ovaj oblik anemije je najčešće povezan s proizvodnjom hladnih aglutinina klase IgM, a obično se povlači spontano unutar mjesec dana (57,59,60).

Povećanje jetrenih parametara se nalazi kod 80% pacijenata s IM-om, stoga je iz biokemijskih pretraga ključan hepatogram. Transaminaze (ALT, AST), gama-GT, alkalna fosfataza i bilirubin blago su do umjereno povišeni (2), dok je laktat-dehidrogenaza (LDH) u 90% slučajeva povišena, posljedično oštećenim hepatocitima i limfocitima EBV virusom (59,61). Vrijednosti jetrenih parametara najviše variraju tijekom drugog i trećeg tjedna bolesti, s postupnim smanjenjem nakon tog razdoblja (57). Subklinički hepatitis, koji se javlja kod 10% mladih i 30% odraslih, obično ima samoograničavajući tijek s povišenjem jetrenih pokazatelja (58), dok samo 5-10% bolesnika razvija žuticu zbog difuznog oštećenja jetrenog parenhima (62).

2.5.2. Serološka testiranja EBV infekcije

Potvrda dijagnoze dobiva se serološkim testovima koji detektiraju heterofilna ili specifična EBV antitijela (60). Heterofilna antitijela su poliklonska IgM antitijela proizvedena od strane EBV-inficiranih B limfocita (63). Njihova prisutnost varira kod pacijenata s IM-om, dosežući 40-60% tijekom prvog tjedna bolesti i 80-90% tijekom trećeg tjedna. Paul-Bunnell test, koji koristi eritrocite ovce, konja ili goveda, prvotno je korišten za otkrivanje heterofilnih antitijela, ali ga je zamijenio učinkovitiji Monospot test, brz i jeftin laboratorijski test temeljen na lateks aglutinaciji s eritrocitima konja. Osjetljivost heterofilnih testova kreće se od 63-85%, a specifičnost varira od 84-100% (62). Pozitivan rezultat sugerira EBV IM s točnošću od 71-90% (64). Testovi napravljeni prvi, drugi i treći tjedan bolesti često rezultiraju lažno pozitivnim, stoga je kod djece preporučljivo raditi specifična EBV serologiju odnosno anti-VCA IgM (31). Ako je test na heterofilna antitijela negativan, preporučuje se ponoviti ga za 7-10 dana (57). Ukoliko i dalje ostane negativan, utoliko se preporučuje serološko testiranje za specifična EBV antitijela kako bi se jasno razlikovao pravi negativan rezultat od lažno negativnog (pozitivnog) rezultata (62,65). Važno je napomenuti da se lažno pozitivni testovi mogu pojaviti kod pacijenata s određenim stanjima kao što su leukemija, limfomi, karcinom gušterače, SLE, RA, rubeola i HIV infekcija. Pretrage na specifična EBV antitijela razmatraju se samo u slučajevima kada postoji potreba za preciznijom dijagnozom, kao što su višestruki negativni nalazi na heterofilna protutijela, produljeni simptomi bolesti ili atipična klinička slika (60). Obzirom da

10% djece ne proizvodi specifična EBV protutijela, postoji mogućnost dobivanja lažno negativnih nalaza. U serološkim testovima koriste se različiti EBV antigeni poput VCA, ER i EBNA. Dodatno, serološki testovi razlikuju između IgM i IgG protutijela na VCA antigen, što ima ključnu ulogu u dijagnostici (59). anti-VCA IgM se proizvode u akutnoj fazi bolesti, nestaju između 4. i 6. tjedna, dok anti-VCA IgG ostaju prisutni doživotno, što ih čini pokazateljem prethodne infekcije (2,59,63,66). Postoji mogućnost lažno pozitivnog nalaza, osobito u CMV infekciji (2). anti-EA IgG nastaje tijekom akutne faze bolesti, nestaje unutar 3-6 mjeseci i obično ukazuje na nedavnu akutnu infekciju, ali negativan rezultat ne isključuje akutnu infekciju jer ga ne proizvode svi. Kod 20% ljudi, anti-EA IgG može perzistirati doživotno u niskim razinama nakon preboljele infekcije (59,60,66). Protutijela anti-EBNA pojavljuju se 2 do 4 mjeseca nakon početka bolesti, zadržavaju se doživotno, a njihovo prisustvo ukazuje na prethodnu infekciju ili reaktivaciju EBV-a. Istraživanja sugeriraju da neki pojedinci nikada ne razviju EBNA protutijela (2,66).

Tablica 1. Serološki status u EBV infekciji

Izvor: https://bfm.hr/wp-content/uploads/2020/09/18-serologija_hhv_tecaj.pdf

VCA Igm	VCA IgG	EA-D IgG	EBNA IgG	EBV infekcija
-	-	-	-	EBV negativan
-	+	-	+	Ranija (prošla) infekcija
+ +	+ -	+ +/-	- -	Primarna - akutna faza
+ -	+ +	+ -	+ -	Primarna - prolazna faza
- -	+ +	- -	- +	Primarna - rekonvalescentna faza
-	+	+	+	Reaktivacija EBV infekcije

2.5.3. PCR test za identifikaciju EBV infekcije

Tijekom akutne infekcije, kvantitativni PCR (reakcija lančane polimeraze; engl. *Polymerase Chain Reaction*) se može primijeniti za detekciju EBV DNA u krvi ili serumu. U prva dva tjedna, EBV je detektiran u plazmi svih zaraženih, s prisutnošću u 44% bolesnika nakon tog razdoblja (59). PCR se često koristi kod djece s ozbiljnim simptomima, imunokompromitiranih pojedinaca (npr. HIV-pozitivni ili transplantirani pacijenti), posebno kada je test na heterofilna protutijela negativan, te kad je potrebna brza dijagnostika u usporedbi s serološkim metodama (67).

2.5.4 Laboratorijska dijagnostika CMV infekcije

Razlikovanje između EBV i CMV infektivne mononukleoze moguće je isključivo serološkim i molekularnim metodama. Testovi omogućuju detekciju anti-CMV IgM, koji je pokazatelj akutne CMV infekcije, ali može biti prisutan i tijekom reaktivacije virusa (60). Za potvrdu CMV infekcije kod novorođenčadi i osoba s oslabljenim imunološkim sustavom, preferirana je PCR metoda (38,55).

2.6. Dijagnostika IM: Napredne procjene iznad standardnih testova

Dijagnostičke metode i procjene kod IM-a, osim standardnih laboratorijskih testova, kao što su kompletna krvna slika, biokemija, serologija i PCR, primjenjuju se dodatne metode kako bi se dobio sveobuhvatan uvid u ovu kompleksnu bolest. Ultrazvuk se često koristi za procjenu veličine slezene, što je od posebnog značaja s obzirom na čestu pojavu povećanja slezene u ovom stanju (68,69). Rijetko, koriste se i druge radiološke metode, kod sumnje na plućne bolesti povezane s IM-om (70). U slučaju kada su limfni čvorovi bolesnika veći od 2 cm tijekom mjesec dana od početka simptoma, može se preporučiti citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka. Ova procedura omogućuje precizno razlikovanje između maligno promijenjenih i reaktivno (upalno) promijenjenih limfnih čvorova. Osim uobičajenih testova za procjenu funkcije jetre, koji se rutinski koriste u dijagnostici, primjenjuju se i specifičniji testovi kako bi se detaljnije procijenila funkcija jetre te otkrila eventualna oštećenja. Dodatni testovi prilagođavaju se prema simptomima i individualnim potrebama pacijenata za procjenu funkcije slezene. U određenim situacijama, posebice kada postoji sumnja na komplikacije ili druge bolesti, može se preporučiti patohistološka analiza tkiva kako bi se stekle dublje spoznaje o promjenama u organima (68,69). Pacijenti kod kojih se pretpostavlja zahvaćanje SŽS-a (središnji živčani sustav) tijekom IM-a, trebali bi proći lumbalnu punkciju kako bi se isključili

drugi uzroci encefalitisa. Također se savjetuje i konzultacija s neurologom za pacijente s potencijalnim zahvaćanjem SŽS-a. U slučaju neuobičajenih hematoloških manifestacija IM-a poput anemije, preporučuje se konzultacija s hematologom radi utvrđivanja uzroka anemije. Za rijetke pacijente s pretpostavljenom miokarditisom uzrokovanim IM-om preporučuje se konzultacija s kardiologom. Gastroenterolog se savjetuje za pacijente s IM-induciranim akalkuloznom kolekcistitisom ili ako se anikterični hepatitis treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi. Kirurški zahvat je nužan u slučaju spontanog pucanja slezene, rijetke komplikacije IM-a, što može biti početna manifestacija ovog stanja (40).

Sve ove dijagnostičke mjere pridonose sveobuhvatnom razumijevanju infektivne mononukleoze, omogućavajući pravovremenu dijagnozu i usmjeravanje adekvatnog liječenja.

2.7. Sveobuhvatna diferencijalna dijagnoza kod sumnje na IM

Diferencijalna dijagnoza u slučajevima sumnje na EBV IM uključuje razmatranje različitih stanja koja dijele slične kliničke manifestacije. Streptokokni faringitis ili različiti virusni faringitisi mogu imitirati simptome IM-a, uključujući bol u grlu, umor, adenopatiju i limfadenopatiju. Dodatno, akutna CMV infekcija i toksoplazmoza mogu se prezentirati simptomima koje podsjećaju na IM, poput splenomegalije, hepatomegalije, limfocitoze, atipične limfocitoze i čak lažno pozitivnih rezultata testa na heterofilna antitijela. Razlikovanje između IM uzrokovane EBV-om i IM-sličnog sindroma uzrokovanog toksoplazmozom ili CMV-om možda nije klinički korisno, budući da je upravljanje ovim sindromima često slično. Međutim, dijagnostičko testiranje je ključno kod trudnica zbog povezanosti toksoplazmoze i akutnih infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) i CMV-om sa značajnim komplikacijama tijekom trudnoće (31).

Simptomi akutne HIV infekcije također mogu podsjećati na simptome infektivne mononukleoze. U sumnjivim slučajevima akutne HIV infekcije treba provesti kvantitativni PCR test. Osim EBV-a, druga stanja koja treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi IM-a uključuju akutne zaušnjake, difteriju, herpes simplex virus (HSV), dječji faringitis, dječju rubeolu, peritonzilarni apsces, faringitis, brzo testiranje na HIV, retrofaringealni apsces, ružičasti osip dojenačke dobi, šarlah i toksoplazmozu (40,71).

Ovakav kompletan pristup ključan je za osiguravanje točnog prepoznavanja i odgovarajućeg upravljanja pacijentima sa sumnjom na IM, s obzirom na raznolik spektar stanja koja se mogu manifestirati sličnim simptomima. Također naglašava važnost prilagodbe dijagnostičkih strategija specifičnim populacijama, poput trudnica.

2.7. Inovativni pristupi liječenju IM-a: Aktualna stanja i perspektive

IM predstavlja kompleksnu kliničku sliku koja se često percipira kao samoograničavajuća bolest. Unatoč prirodnom oporavku, liječenje može igrati ključnu ulogu u ublažavanju simptoma, prevenciji komplikacija te poboljšanju kvalitete života pacijenata. Iako ne postoji specifična antivirusna terapija, upravljanje simptomima, kontrola mogućih komplikacija te podrška imunološkom sustavu imaju važnu ulogu u skrbi za oboljele (63,72).

U liječenju infektivne mononukleoze, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) često se primjenjuju zbog svojeg antipiretskog (smanjenje tjelesne temperature), analgetskog (ublažavanje boli) i protuupalnog (smanjenje upale) učinka. Ovi lijekovi pomažu u kontroliranju simptoma, olakšavajući nelagodu koja može proizaći iz povišene temperature i općenito poboljšavajući dobrobit pacijenta tijekom perioda bolesti. Važno je pridržavati se propisane doze i konzultirati se s liječnikom prije početka terapije kako bi se osiguralo sigurno i učinkovito liječenje (59).

Aдекватna hidracija ključna je u njezi pacijenata s infektivnom mononukleozom zbog povećanog rizika od dehidracije, izazvane visokom tjelesnom temperaturom, znojenjem i smanjenim unosom tekućine. Održavanje ravnoteže tekućine pomaže u funkcionalnosti tjelesnih sustava i smanjuje rizik od nuspojava NSAR-a, često korištenih za kontrolu simptoma. Hidracija podržava oporavak, jača imunološki sustav i potiče eliminaciju toksina. Preporučuje se redovito pijenje vode, posebno kod povišene temperature ili pojačanog znojenja. Liječnik daje upute o optimalnom unosu tekućine, posebno kada su prisutne dodatne zdravstvene komplikacije (73). Konkretno, savjetuje se potpuno izbjegavanje konzumacije alkohola i upotreba lijekova koji mogu negativno djelovati na jetru (59).

Tijekom razdoblja oporavka, preporučuje se izbjegavanje napornih fizičkih aktivnosti najmanje tri tjedna, dok bi za sportove koji uključuju kontakt ili dizanje utega to razdoblje trebalo biti minimalno četiri tjedna nakon pojave simptoma bolesti (60,74). Mirovanje u krevetu nije preporučljivo jer su istraživanja pokazala da takav pristup može produžiti vrijeme oporavka i povećati rizik od razvoja kroničnog umora (75).

Antibiotici se primjenjuju samo u slučaju koinfekcije EBV-a s bakterijskim uzročnicima, od kojih je najčešći *Streptococcus pyogenes*, uz oprez pri odabiru kako bi se izbjegao mogući osip. Fenoksimetil penicilin se preporučuje kao lijek prvog izbora BHS-A infekcije tijekom 10 dana (76). Važno je napomenuti da pacijenti koji dožive reakcije na beta-laktamske antibiotike tijekom EBV infektivne mononukleoze nisu alergični na te lijekove, te da primjena beta-laktama nakon rješavanja infekcije ne dovodi do pojave groznice ili osipa.

Također, opažen je osip kod primjene azitromicina, levofloksacina, piperacilin-tazobaktama i cefaleksina u osoba s EBV IM (45,77,78).

Kada je riječ o liječenju kronične EBV infekcije, primjenjuju se visoke doze kortikosteroida i antivirusne terapije. Antivirusna terapija može uključivati monoterapiju ganciklovirom ili njegovu kombinaciju s inhibitorima proteosoma (poput bortezomiba) ili inhibitorima histon deacetilaze. Potpuno izlječenje je moguće jedino putem preventivne transplantacije koštane srži kod osoba s imunološkim defektom (6). Antivirusni lijekovi nisu se pokazali učinkovitim u liječenju infektivne mononukleoze. Iako se aciklovir koristi u terapiji drugih infekcija uzrokovanih herpesvirusima poput herpes simpleksa (HSV) i CMV-a, nije dokazano da značajno utječe na trajanje bolesti, težinu simptoma ili razvoj komplikacija u slučaju infektivne mononukleoze uzrokovane EBV-om. Aciklovir je pokazao određeni učinak u smanjenju izlučivanja virusa putem sline zaražene osobe, no njegova primjena u ovom kontekstu još nije dovoljno potvrđena (60,65). Kod transplantiranih pacijenata antivirusni lijekovi se eventualno mogu razmotriti kao dodatak kortikosteroidima u liječenju komplikacija (72). Ganciklovir se primjenjuje za liječenje CMV infekcija, dok se letermovir koristi za prevenciju CMV infekcija nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (36). Prema studiji objavljenoj u *Journal of Clinical Oncology*, terapija virus-specifičnim T stanicama¹ (VST) pokazala se učinkovitom u liječenju teških virusnih infekcija nakon transplantacije matičnih stanica krvi. Od 17 pacijenata liječenih VST-ima za CMV, 16 je postiglo potpuni ili parcijalni odgovor, što daje ukupnu stopu odgovora od 94,1%. Kod pacijenata s refraktornim CMV infekcijama rezistentnim na ganciklovir i foskarnet, terapija VST-ima dovela je do nestanka virusa i brzog kliničkog poboljšanja. Povećanje broja CMV-specifičnih T stanica u krvi koreliralo je s kliničkim odgovorom. Dva pacijenta liječena su VST-ima za EBV infekciju, pri čemu je postignuta kompletna remisija u roku od 6 tjedana. Autori zaključuju da je terapija bankovnim VST-ima sigurna i učinkovita metoda liječenja teških i lijekovima rezistentnih CMV i EBV infekcija nakon transplantacije matičnih stanica (79). Veći broj pacijenata bi svakako dodatno potvrdio ove nalaze, no autori smatraju da su rezultati ove studije dovoljni za donošenje pozitivnog zaključka. U SAD-u, maribavir je nedavno dobio odobrenje FDA-e za liječenje rezistentnih i refraktornih CMV infekcija kod djece i odraslih nakon transplantacije solidnih

¹ Lijekovi koji se koriste u terapiji virus-specifičnim T stanicama pripadaju različitim klasama lijekova, ovisno o njihovoj funkciji i načinu djelovanja na primjer: imunomodulatori, monoklonska antitijela, citokini, imunosupresivi, specifični imunoterapeutske agensi. Ovi lijekovi mogu se koristiti samostalno ili u kombinaciji kako bi se postigao željeni terapijski učinak u borbi protiv virusnih infekcija.

organa i hematopoetskih matičnih stanica, pružajući novu terapijsku opciju za ovu populaciju. Unatoč napretku, postoji potreba za daljnjim istraživanjima i razvojem sigurnijih i učinkovitijih terapija za upravljanje CMV infekcijama kod primatelja transplantata u različitim zemljama (37).

Za suzbijanje akutnih komplikacija, kao što su opstrukcija gornjeg dišnog puta, zatajenje jetre, aplastična anemija i trombocitopenija, primjenjuju se sistemski kortikosteroidi, poput prednizolona i deksametazona. Važno je napomenuti da se ove terapijske mjere primjenjuju uzimajući u obzir pojedinačne karakteristike pacijenta i njihovo kliničko stanje (6). Kortikosteroidi pokazuju najveću učinkovitost u smanjenju hipertrofičnih tonzila samo unutar prvih 12 sati od primjene, nakon čega njihov utjecaj opada (64). U normalnom tijeku infektivne mononukleoze, ne preporučuje se rutinska primjena kortikosteroida jer nisu pokazali značajan utjecaj na trajanje bolesti, ublažavanje simptoma, smanjenje broja hospitalizacija ili prevenciju komplikacija (3). Važno je napomenuti da postoji teorijski rizik od poticanja onkogenog potencijala EBV-a zbog imunosupresivnih učinaka potaknutih primjenom kortikosteroida (6). Ovi podaci ukazuju na važnost pažljivog razmatranja indikacija za primjenu kortikosteroida, uzimajući u obzir specifičnosti kliničke slike svakog pacijenta i potencijalne rizike povezane s imunosupresijom.

U postupku tretiranja rupture slezene, primjenjuje se konzervativni pristup koji uključuje intenzivnu potpurnu njegu i očuvanje slezene, s obzirom na to da se većina hematoma obično samostalno resorbira unutar razdoblja od 4 tjedna do 1 godine. U izuzetnim situacijama, može se razmotriti splenektomija (57,60,80). Bitno je istaknuti da pojava ove komplikacije nužno zahtijeva hospitalizaciju pacijenta radi efikasnije suportivne terapije, koja uključuje intravensku rehidraciju i praćenje zbog moguće respiratorne insuficijencije (74).

2.8. Izazovi u razvoju cjepiva protiv CMV-a i EBV-a

Herpesvirusi dovode do raznolikih bolesti, no trenutačno postoji samo jedno učinkovito cjepivo, i to protiv virusa varicella-zoster (75). Međutim, napredak u istraživanju cjepiva protiv CMV-a i EBV-a predstavlja značajan korak prema rješavanju zdravstvenih izazova koje predstavljaju ovi virusi. Razvoj sigurnih, učinkovitih i dostupnih cjepiva za CMV i EBV obećava sprječavanje infekcija, povezanih bolesti, te poboljšanje javnozdravstvenih ishoda širom svijeta.

Pirođena infekcija CMV-om, koja pogađa približno 1 od 200 novorođenčadi širom svijeta, može uzrokovati urođene mane, oštećenje mozga i razvojne poteškoće (81,82). Kod

ljudi sa snažnim imunološkim sustavom, većina infekcija CMV-a prolazi neprimjetno, što sugerira da imunološki sustav uspješno kontrolira virus (76). Iako je većina ljudi s CMV infekcijom asimptomatska, virus ostaje latentan u organizmu te se može periodično reaktivirati, što može dovesti do raznih komplikacija u ranjivim skupinama, poput osoba s oslabljenim imunološkim sustavom ili tijekom trudnoće (77). Preventivno cijepljenje protivprirodne CMV infekcije je privlačan koncept, te je nekoliko cjepiva evaluirano za potencijalnu uporabu u ovom kontekstu. Razvoj cjepiva protiv CMV-a predstavlja poseban izazov zbog potrebe za sprječavanjem primarne infekcije, ponovne infekcije i reaktivacije istovremeno s prevladavanjem sposobnosti virusa da stvori visoko sofisticirane imunomodulatorne mehanizme (78). Povijesno, prva cjepiva protiv CMV-a razvijena su u 1970-ima i koristila su oslabljene sojeve virusa AD-169 i Towne². Međutim, tijekom vremena je razvijen niz potencijalnih cjepiva (79). Više cjepiva koja sadrže živi virus detaljno je procijenjeno od strane Gerna i Lillera (2019), koji su koristili različite pristupe poput genetski modificiranog cjepiva V160³, cjepiva na osnovi rekombinantnih sojeva Towne/Toledo⁴, cjepiva s virusnim vektorima i cjepiva s česticama Alphavirus replikona⁵ kako bi postigli prihvatljivu imunogenost i sigurnosne profile (80). Isto tako, razvijeno je i evaluirano nekoliko cjepiva kandidata protiv CMV-a koji ne sadrže živi virus, uključujući rekombinantne pod jedinice, DNA, čestice slične virusu i peptide cjepiva. U ovom trenutku nema dostupnog licenciranog cjepiva protiv CMV-a, a kandidat s najvećim napretkom je rekombinantno cjepivo temeljeno na glikoproteinu B, koje je podvrgnuto procjeni u tri zasebna ispitivanja faze II. Pitanja koja se tiču troškova i praktičnosti primjene potencijalnih cjepiva protiv CMV-a također su izuzetno važna, posebno za zemlje s niskim i srednjim prihodima, gdje je opterećenje bolesti najveće (81).

Eksperimentalno mRNA cjepivo protiv CMV-a koju je razvila tvrtka Moderna pokazala je obećavajuće rezultate u nedavnim istraživanjima, nadmašivši prethodnog kandidata za

² AD-169 i Towne su različiti sojevi CMV. Oba soja su korištena u ranim fazama razvoja cjepiva protiv CMV-a. Oni su oslabljeni oblici virusa, što znači da nisu toliko virulentni i ne uzrokuju ozbiljne simptome bolesti. Ti sojevi su korišteni kao osnova za razvoj potencijalnih cjepiva.

³ V160 je kandidat za cjepivo protiv CMV-a koji je genetski modificiran kako bi smanjio virulentnost i poboljšao sigurnost. Ovaj kandidat predstavlja nadu u razvoju sigurnog i učinkovitog cjepiva protiv CMV-a.

⁴ Towne/Toledo su rekombinantni sojevi CMV-a koji su rezultat spajanja genetskog materijala iz soja Towne i Toledo. Ova kombinacija je napravljena kako bi se postigla poželjna svojstva u smislu imunogenosti i sigurnosti za razvoj cjepiva protiv CMV-a.

⁵ Alphavirus replikon se odnosi na modificirane verzije alfavirusa koje se koriste kao vektori za izražavanje stranih proteina u stanicama. Ove replikoni alfavirusa dizajnirani su tako da izazivaju imunološki odgovor koji može pružiti zaštitu protiv specifičnih bolesti ili infekcija. Ova tehnologija se koristi u razvoju cjepiva i terapija.

cjepiva u više mjera (81,82). mRNA cjepiva, nazvana mRNA-1647, cilja na glikoprotein B⁶ (gB) i pentamerni proteinski kompleks koji omogućuje CMV-u inficiranje epitelne stanice (83). U usporedbi s gB/MF59 cjepivom, koje je u drugoj fazi istraživanja zaštitilo oko 50% cijepljenih pojedinaca, mRNA-1647 cjepivo pokazalo je bolju učinkovitost u sprječavanju infekcije epitelnih stanica CMV-om i učinkovitije potaknula imunološki sustav u uništenju stanice inficirane CMV-om (83,84). Cjepivo mRNA je također generiralo više razine antitijela na pet glikoproteina jedinstvenih za cjepivo, što je povezano s dugoročnim imunitetom (81).

Modernino mRNA-1647 cjepivo sada napreduje u prvu ikad fazu III kliničkog ispitivanja za cjepivo protiv CMV-a. Ovo veliko ispitivanje, nazvano *CMVictory*, ima za cilj utvrditi hoće li razlike u imunološkim odgovorima uočene u ranijim studijama rezultirati većom zaštitom od infekcije CMV-om. Ispitivanje testira sigurnost i učinkovitost mRNA-1647 na 8.000 žena reproduktivne dob (83,84). Istraživači također razvijaju predkliničke modele za testiranje učinkovitosti cjepiva u sprječavanju vertikalnog prijenosa CMV-a (83). Nakon više od 50 godina istraživanja, razvoj mRNA-1647 predstavlja značajan napredak u potrazi za licenciranim cjepivom protiv CMV-a (83,84). Obećavajući rezultati i napredak do faze III ispitivanja sugeriraju da mRNA platforma ima veliki potencijal u rješavanju ovog važnog globalnog zdravstvenog problema (82–84).

Unatoč značajnim naporima, učinkovito cjepivo protiv EBV-a koje bi moglo spriječiti 200.000 novih EBV povezanih maligniteta diljem svijeta svake godine još nije dostupno (82). Više EBV cjepiva ocijenjeno je za prevenciju EBV infekcije i zaštitu od infektivne mononukleoze (83). Prvo kliničko ispitivanje cjepiva na ljudima provedeno je korištenjem živog rekombinantnog virusa s glavnim EBV membranskim antigenom BNLF-1 MA⁷, tvrdeći uspjeh u zaštiti od ili odgađanju EBV infekcije (84,85). Najnaprednije ispitivanje sigurnosti, imunogenosti i učinkovitosti cjepiva protiv EBV-a uključivalo je 181 EBV seronegativnog volontera koji su primili po tri doze rekombinantnog cjepiva gp350⁸ ili placebo, izvješćujući o učinkovitosti bez sigurnosnih zabrinutosti. Alternativna EBV cjepiva procijenjena su u kliničkim ispitivanjima faze I, uključujući cjepivo protiv EBV-a s virusnim česticama i cjepivo

⁶ Glikoprotein B (gB) nalazi se na površini virusa Epstein-Barr (EBV) i ključan je za ulazak virusa u stanice domaćina. Njegova uloga uključuje poticanje imunološkog odgovora

⁷ *BamHI Nucleotide Fragment Leftward reading frame 1 Membrane Antigen* je protein membrane EBV-a koji je identificiran kao potencijalni kandidat za razvoj cjepiva. BNLF-1 MA se nalazi na membrani virusa i ima važnu ulogu u infekciji stanica i umnožavanju virusa.

⁸ *glycoprotein 350* je glavni glikoprotein na površini EBV-a koji je važan za vezanje virusa na stanice domaćina tijekom infekcije. Zbog svog ključnog uloga u procesu infekcije, gp350 je također cilj u razvoju cjepiva protiv EBV-a.

temeljeno na malim dijelovima proteina (epitopima) CD8+ T stanica. Trenutno ne postoji licencirano cjepivo protiv EBV-a (81).

Obje infekcije s CMV-om i EBV-om su česte u ljudskim populacijama i imaju značajan utjecaj na teret bolesti. Stoga, kontinuirani naponi u dubljem razumijevanju njihovog utjecaja na procese bolesti te razvoj sigurnih i djelotvornih cjepiva su itekako opravdani.

3. CILJEVI I HIPOTEZE

Glavni cilj istraživanja je bio analizirati i usporediti troškovnu učinkovitost liječenja pacijenata s IM-om u Dnevnoj bolnici i na Odjelu Klinike za infektivne bolesti KBC Rijeka radi identifikacije ekonomski prihvatljivijeg pristupa te u svrhu određivanja koji od modela pruža višu učinkovitost i pozitivnije zdravstvene rezultate.

3.1. Specifični ciljevi istraživanja

Cilj 1: Usporediti troškove povezane s liječenjem pacijenata s IM u Dnevnoj bolnici i na Odjelu.

Cilj 2: Ispitati utjecaj dobi i spola pacijenata na ukupne troškove liječenja IM.

Cilj 3: Analizirati težinu komplikacija kod pacijenata s IM liječenih različitim modalitetima.

Cilj 4: Istražiti utjecaj modaliteta liječenja na vrijeme oporavka pacijenata s IM

3.2. Hipoteze istraživanja

Hipoteza 1: Troškovi liječenja pacijenata s IM-om biti će značajno niži u Dnevnoj bolnici u usporedbi s Odjelom.

Hipoteza 2A: Postoji statistički značajna razlika u ukupnim troškovima liječenja infektivne mononukleoze između različitih dobnih skupina pacijenata.

Hipoteza 2B: Postoji statistički značajna razlika u ukupnim troškovima liječenja između muških i ženskih pacijenata s infektivnom mononukleozom.

Hipoteza 3: Postoji statistički značajna razlika u težini komplikacija kod pacijenata s IM-om liječenih na Odjelu za infektivne bolesti i pacijenata koji su liječeni u Dnevnoj bolnici.

Hipoteza 4: Pacijenti koji su liječeni u Dnevnoj bolnici imat će značajno kraće vrijeme oporavka od onih koji su liječeni na Odjelu.

4. ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE

4.1. Ispitanici/materijali

Ispitanici u ovom istraživanju su bili pacijenti kojima je dijagnosticirana IM te koji su liječeni u Dnevnoj bolnici ili na Odjelu Klinike za infektivne bolesti (Odjel) KBC Rijeka u petogodišnjem razdoblju; od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2019. godine. Planiranu studijsku populaciju činilo je 50 pacijenta koji su bili hospitalizirani na Odjelu i 50 pacijenta koji su liječeni isključivo u Dnevnoj bolnici, bez hospitalizacija vezanih za istu bolest. S obzirom na utemeljenu pretpostavku da je u navedenom razdoblju veći broj pacijenata bio liječen u Dnevnoj bolnici u odnosu na one koji su liječeni na Odjelu, procesom nasumičnog odabira, temeljenim na MS Excel naredbi *rand*, odabran je jednak broj pacijenata liječenih u Dnevnoj bolnici u odnosu na broj pacijenata koji su bili hospitalizirani na Odjelu. Važno je naglasiti da su, prema kriterijima uključenja i isključenja, od ukupno 52 pacijenta s Odjela odabrana 50, što je rezultiralo poduzimanjem istog broja pacijenata iz Dnevne bolnice, kojih je s istom dijagnozom tijekom navedenog razdoblja bilo ukupno 228. Ti pacijenti, prije nasumičnog odabira, zadovoljili su unaprijed postavljene kriterije kako bi osigurali reprezentativnost uzorka. Ovaj sustavan pristup postavio je ključnu ulogu u eliminaciji mogućih pristranosti u analizi rezultata, pružajući tako preciznu usporedbu troškovne učinkovitosti, težine komplikacija i vremena oporavka između oba načina liječenja.

Hospitalizirani pacijenti uključeni u istraživanje predstavljaju spektar teže oboljelih. Kod pacijenata na Odjelu prati se tijek bolesti i intervenira ovisno o potrebi. To uključuje praćenje vitalnih znakova, laboratorijske pretrage i moguće intravensko liječenje, edukaciju, nadzor i planiranje otpusta te psihološku podršku. Pacijenti ostaju hospitalizirani na Odjelu dok se ne procijeni da su spremni za otpust (85). Kao kriterij uključenja u istraživanju troškovne učinkovitosti liječenja pacijenata s IM-om, uključene su i kontrolne posjete pacijenata Dnevnoj bolnici nakon otpusta iz bolnice. Iako se troškovi nastavljaju (kontrolni pregledi, dijagnostičko-laboratorijski testovi), ovi posjeti igraju važnu ulogu u potvrđivanju dijagnoze (kasnije prispjeli serološki nalazi po otpustu pacijenta), uspješnosti liječenja, dugoročnom ishodu, te prikazu sveukupnih troškova liječenja.

Liječenje pacijenata s IM u Dnevnoj bolnici predstavlja alternativu bolničkom liječenju za pacijente s blažim simptomima i stabilnim zdravstvenim stanjem. Pacijenti u Dnevnoj bolnici dolaze na liječenje i terapiju tijekom dana, ali ne ostaju hospitalizirani preko noći. Kod pacijenata koji se liječe u Dnevnoj bolnici prate se simptomi bolesti putem anamneze i kliničkih pregleda koji uključuju status pacijenta s promatranim laboratorijskim parametrima i

eventualno dodatnom dijagnostikom ukoliko za to postoje indikacije. Također, pacijenti se educiraju o očekivanom tijeku bolesti, samo-nadzoru te o tome kada je potrebno potražiti hitnu medicinsku pomoć. Radi osiguranja neprekidnog zdravstvenog nadzora i praćenja pridržavanja uputa, redovito se provode pregledi. Učestalost ovih pregleda može varirati ovisno o pacijentovom zdravstvenom stanju (može biti dva do tri puta tjedno ili rjeđe), a to traje sve dok se ne postigne poboljšanje ukupnog zdravstvenog stanja.

Dijagnoze infektivne mononukleoze prema MKB-10 šiframa uključene u istraživanje obuhvatile su sljedeće: B27 (Infektivna Mononukleoza), B27.0 (Gamaherpesvirusna mononukleoza), B27.1 (Citomegalovirusna mononukleoza), B27.8 (Druga infektivna mononukleoza) i B27.9 (Infektivna mononukleoza, nespecificirana). Sociodemografski podaci uključili su dob i spol, dok su klinički podaci uključili pojedinačne simptome bolesti, rezultate laboratorijskih testova, primjenu dijagnostičkih postupaka, te težinu komplikacija bolesti. Osim navedenog, u analizu podataka je bilo uključeno vrijeme oporavka od dana javljanja u Dnevnu bolnicu ili na Odjel do otpusta, odnosno prestanka kontrole u Dnevnoj bolnici, duljinu bolničkog boravka te broj posjeta Dnevnoj bolnici. Relevantni podaci o ukupnim zdravstvenim troškovima uključili su troškove lijekova, laboratorijskih pretraga, svih dijagnostičkih postupaka (laboratorijske i radiološke analize) te konzultacija drugih liječničkih specijalnosti. Pomoću ovakvog retrospektivnog pristupa prikupljanju podataka osigurala se preglednost i detaljnost informacija o ispitivanim pacijentima, te je time omogućena usporedba učinkovitosti i troškova liječenja između Dnevne bolnice i Odjela za infektivne bolesti.

Oboljeli pacijenti s IM koji prevladavaju u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka uglavnom se nalaze u dobi od 2 do 34 godina, stoga je isključenjem pacijenata izvan te dobi istraživanje usmjerilo na najzastupljeniju dobnu skupinu. Kako bi se očuvala pouzdanost prikupljenih podataka, iz istraživanja su izuzeti pacijenti kojima je dijagnosticirana IM, a kod kojih relevantni medicinski zapisi nisu potpuni. Pacijenti koji su imali značajne komorbiditete, a koji bi mogli utjecati na tijek i ishod liječenja IM, poput težih kroničnih bolesti ili autoimunih poremećaja, također su bili isključeni iz istraživanja. Rehospitalizirani pacijenti ili pacijenti koji su nakon obrade i liječenja u Dnevnoj bolnici bili hospitalizirani zbog IM, u pravilu imaju ozbiljnije ili kompliciranije oblike bolesti i ne predstavljaju glavni spektar slučajeva. Takvi pacijenti nisu bili uvršteni u ovo istraživanje. Kako bi se osigurala homogenost uzorka i točnost dijagnoze, izuzeti su iz istraživanja i pacijenti s nepotpunim dijagnostičkim kriterijima, odnosno pacijenti čija dijagnoza IM nije dokazana. Radi očuvanja fokusa na komplikacije koje su se dogodile tijekom promatranog vremenskog okvira, pacijenti koji su pretrpjeli komplikacije IM-a izvan razdoblja od 1. 1. 2015. do 31. 12. 2019. g. nisu bili uključeni u istraživanje.

Isključeni su bili i pacijenti čiji podaci o troškovima liječenja nisu dostupni ili su nepotpuni, a s ciljem osiguravanja cjelovite analize troškovne učinkovitosti liječenja. Navedeni kriteriji isključenja pridonijeli su očuvanju kvalitete podataka i pouzdanosti rezultata istraživanja, te osigurali usredotočenost na relevantne skupine pacijenata s IM-om koji su uključeni u istraživanje.

4.2. Postupak i instrumentarij

Medicinski zapisi dostupni putem bolničkog informacijskog sustava (BIS) Kliničkog bolničkog centra Rijeka su korišteni za prikupljanje svih podataka. Postupak prikupljanja relevantnih podataka za istraživanje troškovne učinkovitosti liječenja pacijenata s IM-om na Dnevnoj bolnici i Odjelu sastojao se od sljedećih koraka:

1. identifikacija ispitanika: prema zadanim kriterijima identificirano je 50 pacijenta liječenih na Odjelu, a zatim nasumičnim odabirom, poštujući kriterije, odabrano je 50 pacijenta liječenih u Dnevnoj bolnici od IM-a u razdoblju od 1. 1. 2015. do 31. 12. 2019. g.
2. prikupljanje podataka: nakon identifikacije ispitanika, prikupljeni su relevantni podaci o dobi i spolu pacijenata. Vrijeme oporavka je izraženo u danima i definirano kao razdoblje od početka liječenja do trenutka kada se pacijent smatra klinički stabilnim, te ne zahtjeva daljnje aktivne kontrole specijalista infektologije.

Za prikupljanje i prikazivanje podataka o trošku liječenja pacijenata hospitaliziranih na Odjelu korišten je sustav zvan "Dijagnostičko-terapijske skupine" ili skraćeno DTS, dok je za troškove liječenja putem Dnevne bolnice korišten sustav "Dijagnostičko terapijski postupci" odnosno DTP. DTS sustav omogućio je jedinstven pregled troška liječenja kod pacijenata Odjelu gdje je prikazan ukupan trošak svih postupaka učinjenih tijekom hospitalizacije (86). DTP predstavlja trošak pojedinačnih postupaka u specijalističko-konzilijarnoj zdravstvenoj zaštiti putem kojega se zaračunava svaki postupak za svaki posjet (87). Ukoliko je riječ o pacijentu liječenom na Odjelu a kasnije kontroliranom putem Dnevne bolnice, utoliko su zbrojeni DTS-ovi s Odjela (jedna hospitalizacija ima jedan trošak) i svi DTP-ovi učinjeni u Dnevnoj bolnici (svaki posjet te postupak u Dnevnoj bolnici ima svoj trošak). Kod pacijenata liječenih isključivo putem Dnevne bolnice, zbrojeni su ukupni DTP-ovi od prvog do zadnjeg posjeta, te su prikazani kao jedan trošak.

Težina komplikacija je analizirana na način da su dodijeljeni bodovi prema ozbiljnosti komplikacije, a komplikacije su podijeljene u tri razine (Tablica 2). Blage komplikacije predstavljaju umor koji ne ometa svakodnevne aktivnosti, grlobolju koja se može ublažiti bez

potrebe za snažnim lijekovima, povišenu temperaturu koja ne zahtijeva hospitalizaciju ili medicinsku intervenciju, te blagi porast limfnih čvorova koji ne uzrokuje ozbiljne simptome ili komplikacije. Umjerene komplikacije podrazumijevaju porast jetre koji može zahtijevati pažljivo praćenje i liječenje, umjeren porast slezene koji može uzrokovati nelagodu i zahtijevati posebne mjere opreza te grlobolju koja uzrokuje značajnu nelagodu i otežava gutanje. Teške komplikacije uključuju značajnu opstrukciju dišnih puteva uzrokovanu hiperplazijom limfnog tkiva u ždrijelu, ozbiljnu opstrukciju dišnih puteva koja može biti opasna po život i zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju, ozbiljno smanjenje broja trombocita u krvi ($<50,000/\mu\text{L}$) koje može uzrokovati krvarenje (14), ozbiljno smanjenje broja crvenih krvnih stanica uzrokovano razaranjem crvenih krvnih stanica, hepatitis sa značajnim povećanjem razine jetrenih enzima u krvi (pet puta više od gornje granice normale), ekstremno povećanje slezene koje može biti opasno po život. Način podjele razina komplikacija u ovom istraživanju nije standardiziran, ali je pažljivo razrađen i podijeljen na osnovu dostupne literature, te je prilagođen populaciji u ovoj studiji (2,6,7,21,33,40,42,62,69,71,80,88–94). Ovaj postupak i instrumentarij omogućio je sustavno prikupljanje i analizu podataka, te dao uvid u relevantne informacije za istraživanje troškovne učinkovitosti i povezanosti između vrste liječenja kod pacijenata s infektivnom mononukleozom. Situacije u kojima pacijent pokazuje simptome koji se mogu svrstati u različite kategorije ozbiljnosti komplikacija predstavljale su izazov u trijaži. U takvim situacijama, odluka o kategorizaciji pacijenta je ovisila o dominantnim ili najznačajnijim simptomima i znakovima.

U tom slučaju su poduzeti sljedeći koraci.

1. Identificirani dominantni simptomi: Ako pacijent ima simptome koji su izraženiji ili ozbiljniji u jednoj kategoriji (npr. visoka temperatura, ozbiljna dehidracija), ta kategorija je razmotrena kao glavna.
2. Fokus na najozbiljnije simptome: Ako pacijent ima simptome koji ukazuju na ozbiljnije komplikacije (npr. visoke vrijednosti transaminaza, teška anemija), razmotreno je uvrštavanje u tešku kategoriju.
3. Individualna prilagodba: Svaki pacijent je jedinstven, stoga su individualno procijenjeni svi simptomi i faktori. Kod kompleksne kliničke slike, zatraženo je mišljenje kliničkog stručnjaka.

Tablica 2. Kategorije ozbiljnosti komplikacija kod IM-a

Kategorija ozbiljnosti	Simptomi i znakovi	Laboratorijski nalazi	Dodatne komplikacije	Liječenje
Blage komplikacije	<ul style="list-style-type: none"> - umjerena temperatura (ispod 39°C). - umjeren gubitak apetita i dehidracija - blaga grlobolja i otežano gutanje - povećani limfni čvorovi (manji od 3 cm) 	<ul style="list-style-type: none"> - jetreni enzimi 1-3x gornje granice normale - CRP 10-30 mg/L - trombociti 100-150x10⁹/L - hemoglobin 100-110 g/L - jetra i slezena 1-2 cm iznad normale 	<ul style="list-style-type: none"> - reaktivni hepatitis 	<ul style="list-style-type: none"> -suportivno liječenje - analgetici i antipiretici - odmaranje i adekvatna hidratacija
Umjerene komplikacije	<ul style="list-style-type: none"> - visoka temperatura (39-39.5°C) - značajan gubitak apetita i dehidracija. - značajna grlobolja i otežano gutanje - povećani limfni čvorovi (3-4 cm) 	<ul style="list-style-type: none"> - jetreni enzimi 3-5x gornje granice normale). - CRP 31 – 50 mg/L - trombociti 50 – 100x10⁹/L - hemoglobin 80-100 g/L - hepato i splenomegalija 2-4 cm gornje granice normale 	<ul style="list-style-type: none"> - neurološki simptomi - komplikacije na slezeni - komplikacije na jetri 	<ul style="list-style-type: none"> - antibiotici i antimikotici - infuzije za hidrataciju - analgetici i antipiretici
Teške komplikacije	<ul style="list-style-type: none"> - visoka temperatura (>39.5°C) - značajan gubitak apetita - ozbiljna dehidracija - značajna grlobolja s hipertrofijom tonzila - nemogućnost gutanja - limfni čvorovi >4 CM 	<ul style="list-style-type: none"> - visoke vrijednosti transaminaza > 5x gornje granice normale - hemoglobin <80 g/L - trombociti <50 x10⁹/L) - CRP =>50 mg/L - značajna hepatomegalija i splenomegalija >4 cm gornje granice normale 	<ul style="list-style-type: none"> - ruptura slezene - opstrukcija dišnih puteva 	<ul style="list-style-type: none"> - hospitalizacija - agresivno liječenje antibioticima i antimikoticima - infuzije za intenzivnu hidraciju - kortikosteroidi - analgetici i antipiretici - oksigenacija - kontinuirano praćenje vitalnih parametara

Za osiguravanje kvalitete prikupljanja podataka u istraživanju troškovne učinkovitosti liječenja pacijenata s IM, primijenjeno je nekoliko pristupa:

1. standardizacija postupaka i instrumenata: svi postupci prikupljanja podataka, uključujući troškove liječenja, komplikacije, vrijeme oporavka i demografske informacije, jasno su definirani i standardizirani kako bi se osigurala dosljednost i pouzdanost podataka.
2. kontrola relevantnih čimbenika: pažljivo je promišljeno koji su relevantni čimbenici potrebni za analizu troškovne učinkovitosti i povezanosti između vrste liječenja. Ti čimbenici su praćeni tijekom prikupljanja podataka kako bi se osigurala točnost analize.
3. izbjegavanje pristranosti: minimalizirana je bilo kakva vrsta pristranosti u prikupljanju podataka kroz anonimnost i povjerljivost podataka te osiguravanje nepristranog pristupa svim pacijentima, bez obzira na njihovu skupinu liječenja ili spol.
4. kontrola vremenskih okvira: provedba istraživanja tijekom definiranog vremenskog razdoblja (od 1. 1. 2015. do 31. 12. 2019. g.) omogućila je usporedbu pacijenata liječenih putem Dnevne bolnice i Odjela u istom razdoblju, čime su izbjegnuti potencijalni utjecaji, kao što je utjecaj COVID-19 bolesti i sl.

Poteškoće koje su se dogodile bile su vezane za nepotpune zapise, a riješene su putem kriterija isključenja. Kod nedostupnosti troškovnih podataka pristupilo se relevantnim bolničkim službama, koje su omogućile informacije koje osiguravaju cjelovitost podataka, a ispitanici s nedostatnim podacima za koje nije moguće ishoditi relevantne informacije, su isključeni iz istraživanja. Ograničenje istraživanja bio je i retrospektivni dizajn ove studije, koji je umanjio mogućnost kontroliranja svih relevantnih čimbenika i utjecaja iz prošlosti. Postojala su i određena ograničenja kada je riječ o procjeni težine kategorija bolesti, koja je izazovna. Tumačenje kompleksnih kliničkih slika, pogotovo kod pacijenata s kombiniranim simptomima, bilo je podložno nesigurnostima. Individualne varijacije u simptomima i komplikacijama često čine klasifikaciju subjektivnom, stoga je kod kompleksnih pacijenata s mješovitim simptomima zatraženo mišljenje stručnjaka s čime se dodatno zadržavao fokus na objektivnu kategorizaciju.

4.3. Statistička obrada podataka

Provedena je analiza podataka kojom su se usporedili izravni zdravstveni troškovi liječenja između Dnevne bolnice i Odjela. U tu svrhu korištena je deskriptivna statistika za opisivanje karakteristika ispitanika i troškova liječenja. Statistička analiza uključivala je i regresijske modele te odgovarajuće testove, u ovisnosti o prirodi podataka.

Operacionalizacija varijabli:

- a. vrsta liječenja (nezavisna varijabla) - nominalna ljestvica: Odjel za infektivne bolesti (označen s 1) i Dnevna bolnica (označena s 2).
- b. troškovi liječenja (zavisna varijabla) - intervalna ljestvica: troškovi liječenja pacijenata s infektivnom mononukleozom izraženi u eurima.
- c. dob (nezavisna varijabla) - omjerna ljestvica: izražena u brojevima
- d. spol (nezavisna varijabla) - nominalna ljestvica: muški spol (označen s 0) i ženski spol (označen s 1).
- e. težina komplikacija (zavisna varijabla) - ordinalna ljestvica: blage komplikacije: 1 bod, umjerene komplikacije: 2 boda, teške komplikacije: 3 bod
- f. vrijeme oporavka (zavisna varijabla) - omjerna ljestvica: trajanje oporavka pacijenata od početka liječenja do otpusta, odnosno do prestanka indikacija za aktivnom kontrolom specijalista infektologije izraženo u danima

Metode deskriptivne statistike korištene za varijablu *vrsta liječenja* (a) su apsolutne i relativne frekvencije (postotci) za prikaz distribucije pacijenata u svakoj skupini. Za intervalnu ljestvicu *troškovi liječenja* (b) izračunala se srednja vrijednost (aritmetička sredina) i mjere varijabilnosti odnosno standardna devijacija. U prikazu središnjeg položaja distribucije *dobi* (c) korištena je srednja vrijednost (aritmetička sredina), minimalna i maksimalna dob te kvartile, kako bi se prikazao raspon dobi u uzorku. Kod opisivanja distribucije *spola* (d) korištene su apsolutne i relativne frekvencije. Za uvid o distribuciji *težine komplikacija* (e) za svaku razinu težine (blage, umjerene, teške) korištene su apsolutne i relativne frekvencije, mjere središnjeg položaja, standardna devijacija te box-and-whisker plotovi zbog eventualne ekstremne vrijednosti. Kod kontinuirane varijable *vrijeme oporavka* (f) za izračun prosječnog vremena oporavka korištena je srednja vrijednost (aritmetička sredina) te za izračun mjera raspršenosti odnosno standardna devijacija. Uz to, korišteni su i minimalno i maksimalno vrijeme oporavka, kao i kvartili, radi detaljnije analize distribucije vremena oporavka među pacijentima. Radi vizualizacije raspodjele vremena oporavka među pacijentima izrađen je histogram. Prije testiranja hipoteza, proveden je Kolmogorov-Smirnov test pomoću kojega je ispitana normalnost distribucije troškova liječenja u Dnevnoj bolnici i Odjelu te normalnost distribucije različitih dobnih skupina pacijenata i vremena oporavka. Testiranje hipoteze 1, 2B i 4 provedeno je pomoću neparametrijskog Mann-Whitney U testa, s obzirom na to da podaci nisu pokazali normalnu distribuciju. Za testiranje hipoteze 2A, zbog odstupanja od normalne raspodjele podataka za ispitivanje postojanja statistički značajne razlike u ukupnim troškovima liječenja između različitih dobnih skupina pacijenata, koristio se neparametrijski Kruskal-

Wallis test. Kako bi se usporedila raspodjela težine komplikacija između pacijenata liječenih na Odjelu i Dnevnoj bolnici (H3) koristio se test neovisnosti (hi-kvadrat test). Osim deskriptivne statistike i testova, korišteni su regresijski modeli za dublje razumijevanje faktora koji su utjecali na troškove liječenja pacijenata s IM-om. Analiziran je odnos dobi i troškova liječenja pacijenata s IM-om korištenjem generalnog linearnog modela s procjenama parametara s ograničenom vrijednosti Sigma i korelacijama vektora u dizajn matrici X. Također je napravljen scatterplot prikaz dobi u odnosu na troškove liječenja (EUR). Multivarijatna regresija je napravljena kako bi se procijenio istodobni utjecaj dobi, spola i modaliteta liječenja na ukupne troškove liječenja. Razina statističke značajnosti postavljena je na $p < 0,05$, a podaci su obrađeni u statističkom programu Statistica 14.0.0.15 (TIBCO Software Inc.).

4.4. Etički aspekti istraživanja

S obzirom na to da se radi o retrospektivnom istraživanju, u kojem su se koristili isključivo anonimizirani podaci iz medicinskih zapisa i informatičkih baza podataka, nije bilo potrebe za potpisivanjem informiranog pristanka od strane ispitanika. Osigurano je poštovanje njihove privatnosti i povjerljivosti podataka. U skladu s propisima, Etičko povjerenstvo KBC-a odobrilo je provođenje istraživanja. Faza prikupljanja podataka provedena je na temelju unaprijed definiranih i standardiziranih kriterija, kojima se osigurala dosljednost i točnost podataka. U svrhu osiguravanja anonimnosti ispitanika, osobni identifikacijski podaci se nisu upotrebljavali. Podaci su prikupljeni samo iz relevantnih medicinskih zapisa i baza podataka KBC-a, a pristup drugim informacijama je ograničen, kako bi se spriječilo otkrivanje identiteta ispitanika. Pri interpretaciji rezultata korišteni su agregirani podaci koji ne otkrivaju identitet ispitanika. Rezultati su upotrijebljeni isključivo u svrhu istraživanja i prezentirani bez otkrivanja osobnih identifikacijskih podataka. Svi podaci su obrađeni na način koji ne otkriva identitet ispitanika, čime je osigurana njihova povjerljivost. Stoga nije postojao rizik za sudjelovanje u istraživanju. Ovo istraživanje doprinosi znanstvenoj spoznaji o troškovnoj učinkovitosti liječenja IM-a. Pristup podacima je ograničen na istraživački tim koji je sudjelovao u istraživanju, odnosno istraživača i mentora. Podaci su pohranjeni na siguran način i njihova povjerljivost je zajamčena.

5. REZULTATI

5.1. Karakteristike studijske populacije

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 100 pacijenata s dijagnozom IM tijekom petogodišnjeg razdoblja. Razmatrane su dvije vrste liječenja: hospitalizacija na Odjelu (1) i liječenje u Dnevnoj bolnici (2). Ispitanici su bili jednako raspoređeni po skupinama (Tablica 3.), s po 50 pacijenata u svakoj u svakoj grupi.

Tablica 3. Prikaz distribucije pacijenata po skupinama

vrsta liječenja	AF	RF %
1	50	50
2	50	50

U istraživanju troškova liječenja prema vrsti liječenja (Tablica 4.), utvrđeno je sljedeće: Prosječni troškovi liječenja pacijenata na Odjelu iznosili su 637,68 eura, dok su prosječni troškovi liječenja pacijenata u Dnevnoj bolnici bili značajno niži, iznosivši 292,34 eura. Minimalni troškovi liječenja na Odjelu iznosili su 358,31 eura, dok su u Dnevnoj bolnici iznosili 101,09 eura. Najviši troškovi liječenja na Odjelu bili su 1027,24 eura, dok su u Dnevnoj bolnici iznosili 1060,76 eura. Standardna devijacija troškova odražava raspršenost vrijednosti oko srednjih troškova liječenja koja je na Odjelu iznosila je 138,39 eura, dok je u Dnevnoj bolnici iznosila 145,88 eura.

Tablica 4. Troškovi liječenja prema vrsti liječenja

vrsta liječenja	N	\bar{X}	Min	Max	SD
1	50	637,68 €	358,31 €	1027,24 €	138,39
2	50	292,34 €	101,09 €	1060,76 €	145,88

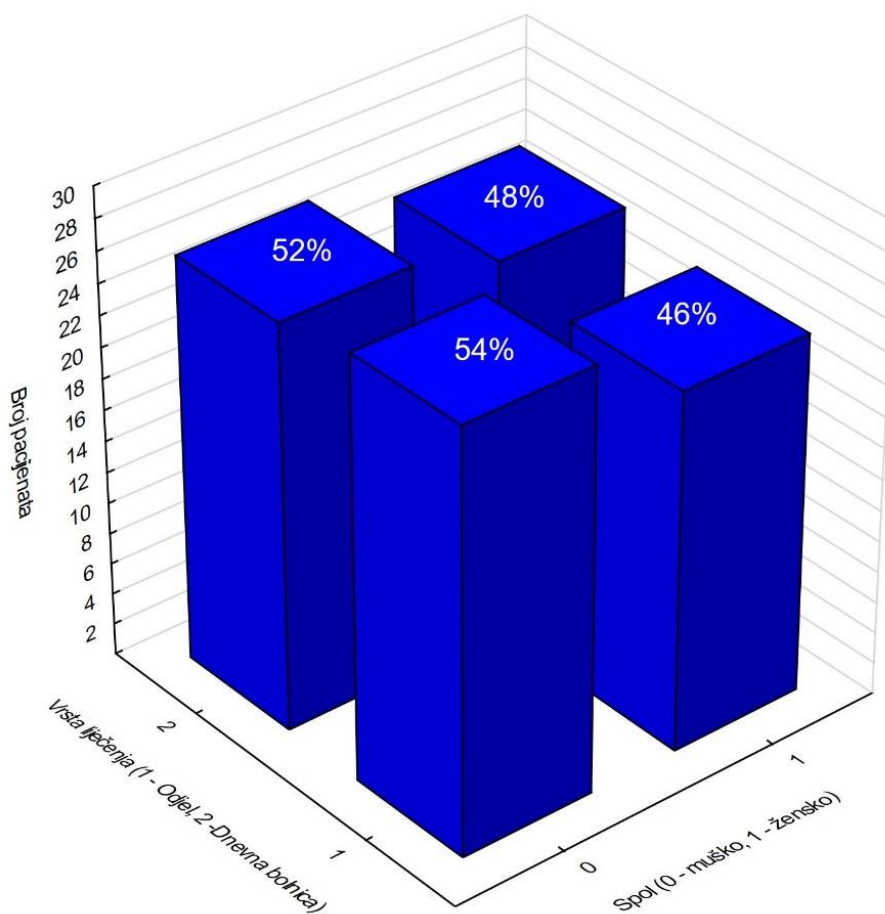
U analizi distribucije dobi prema vrsti liječenja (Tablica 5.) prosječna dob pacijenata u Odjelu (N=50) iznosi 18,70 godina, dok je u Dnevnoj Bolnici (N=50) prosječna dob 20,20 godina. Minimalna dob pacijenata je bila 2 godine u Odjelu, odnosno 3 godine u Dnevnoj bolnici a maksimalna dob dosegla je 34 godine u obje skupine. Donji kvartil za oba tipa

liječenja je 16 godina, dok je gornji kvartil za Odjel 22 godine te za Dnevnu Bolnicu 25 godina. Standardna devijacija za dob u Odjelu je iznosila 7,11 dok je u Dnevnoj bolnici bila 6.

Tablica 5. Distribucija dobne strukture prema vrsti liječenja

vrsta liječenja	N	\bar{X}	Min	Max	Q1	Q3	SD
1	50	18,70	2,00	34,00	16,00	22,00	7,11
2	50	20,20	3,00	34,00	16,00	25,00	6,00

Uočene su manje razlike u distribuciji spola između pacijenata koji su primili liječenje na Odjelu u usporedbi s onima koji su bili u Dnevnoj bolnici (Slika 1.). Na Odjelu, 27 pacijenata (54%) bilo je muškog spola, dok je 23 (46%) bilo ženskog spola. Kada je riječ o Dnevnoj bolnici, primijećena je gotovo ravnomjerna raspodjela spola, pri čemu je 26 pacijenata (52%) bilo muškarci, dok je 24 (48%) bilo žena.(48%).



Slika 1. Raspodjela pacijenata prema spolu i vrsti liječenja

Analiza frekvencija težine komplikacija (Tablica 6.) pokazuje da većina pacijenata u oba tipa liječenja ima umjerene komplikacije. Konkretno, u Odjelu i Dnevnoj Bolnici, 74% pacijenata ima umjerene komplikacije, dok je udio pacijenata s blagim komplikacijama 15% te s teškim 11%.

Tablica 6. Prikaz distribucije težine komplikacija

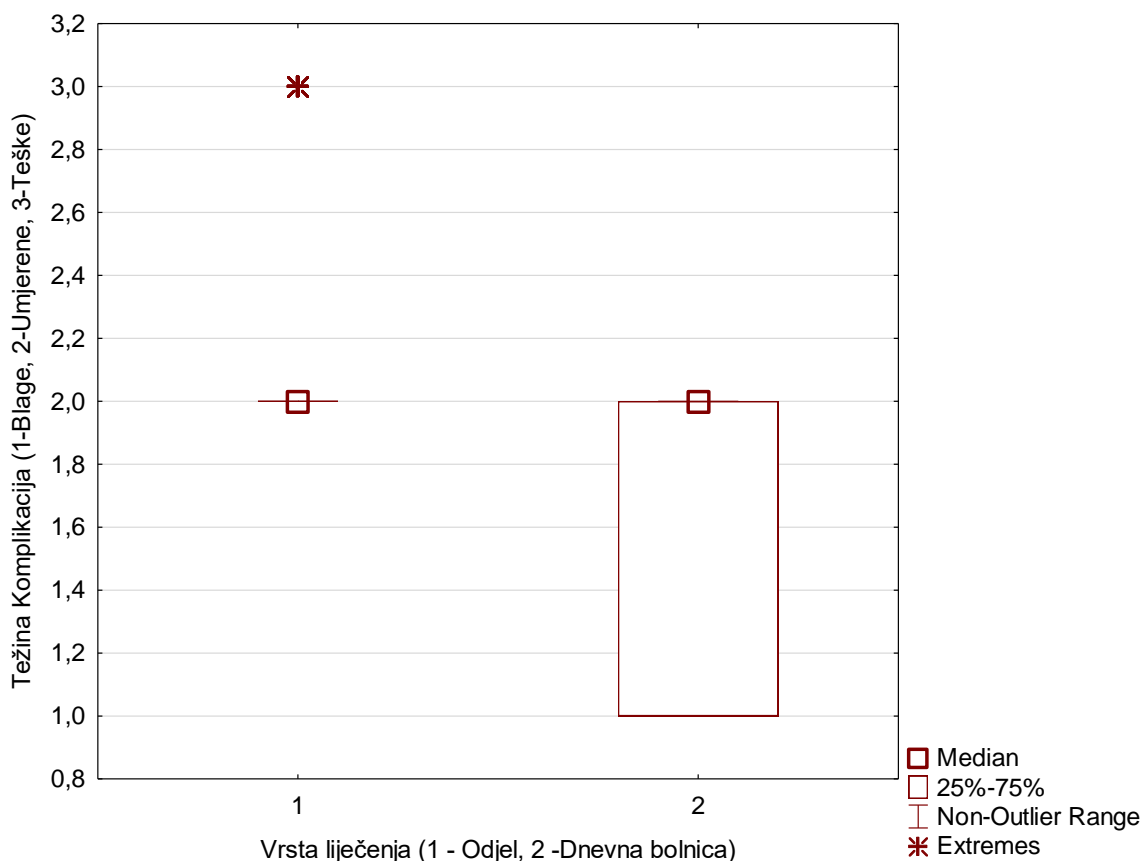
kategorija	AF	RF %
blage (1)	15	15
umjerene (2)	74	74
teške (3)	11	11

Prema analizi mjera središnjeg položaja (Tablica 7.), prosjek težine komplikacija bio je veći za pacijente koji su primili liječenje na Odjelu u usporedbi s onima koji su bili u Dnevnoj bolnici. Konkretno, prosječna težina komplikacija za pacijente liječene na Odjelu iznosila je 2,22, dok je za pacijente u dnevnoj bolnici iznosila 1,70. Vrijednost medijana težine komplikacija bila je 2 za oba tipa liječenja, dok standardna devijacija za težinu komplikacija iznosila je 0,42 za liječenje na Odjelu i 0,46 za liječenje u Dnevnoj bolnici.

Tablica 7. Mjere središnjeg položaja i standardne devijacije kod težine komplikacija s obzirom na vrstu liječenja

težina	vrsta liječenja	N	\bar{X}	Me	SD
komplikacija (1, 2, 3)	1	50	2,22	2,00	0,42
	2	50	1,70	2,00	0,46

Vizualni prikaz distribucije težine komplikacija među pacijentima koji su se liječili u Odjelu i Dnevnoj bolnici (Slika 2.) otkriva srednju vrijednost težine komplikacija od 1,96, dok je medijan 2,0. Većina pacijenata ima umjerene komplikacije, dok su blage i teške komplikacije manje zastupljene. Raspon vrijednosti kretao se od 1,0 do 3,0. Detaljna analiza intervala 25-75% na Box Plotu, što obuhvaća vrijednosti između prvog kvartila i trećeg kvartila, pokazuje da se većina podataka o težini komplikacija nalazi unutar raspona od 1,96 do 2,0, dok su ekstremne vrijednosti izvan tog intervala.



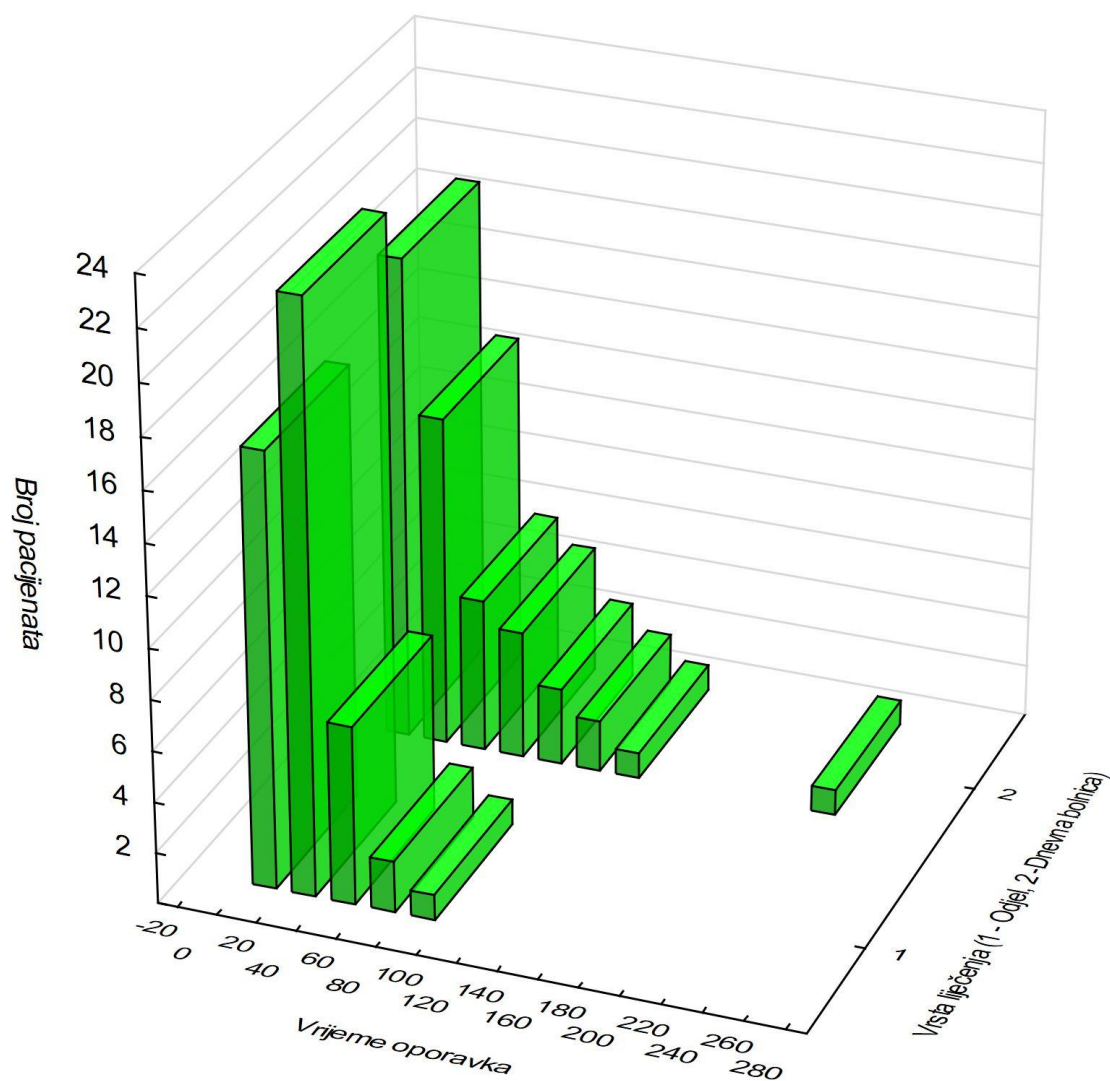
Slika 2. Prikaz težine komplikacija pacijenata liječenih u Odjelu i Dnevnoj bolnici

Analizirano je vrijeme oporavka pacijenata koji su primili liječenje na Odjelu i u Dnevnoj bolnici (Tablica 8.). Za pacijente koji su liječeni na Odjelu, prosječno vrijeme oporavka iznosilo je 43,02 dana, pri čemu je minimalno vrijeme oporavka bilo 8 dana, a maksimalno 240 dana. Donji kvartil bio je 16 dana, dok je gornji kvartil iznosio 58 dana. Standardna devijacija vremena oporavka bila je 41,10 dana. U Dnevnoj bolnici, prosječno vrijeme oporavka bilo je kraće, iznosilo je 28,12 dana, s minimalnim trajanjem oporavka od 4 dana i maksimalnim od 86 dana. Donji kvartil iznosio je 17 dana, dok je gornji kvartil bio 37 dana. Standardna devijacija vremena oporavka u Dnevnoj bolnici iznosila je 17,86 dana.

Tablica 8. Analiza vremena oporavka pacijenata prema vrsti liječenja

vrsta liječenja	N	\bar{X}	Min	Max	Q1	Q3	SD
1	50	43,02	8	240	16	58	41,10
2	50	28,12	4	84	17	37	17,86

Za liječenje na Odjelu najveći broj promatranja ima vrijeme oporavka (Slika 3.) od 20 dana, što čini 6% od ukupnog broja slučajeva. Slijede vrijeme oporavka od 24 i 32 dana, svaki sa 6% slučajeva. U Dnevnoj bolnici najviše promatranja ima vrijeme oporavka od 28 dana (6%), zatim od 32 i 40 dana, svaki sa 4% slučajeva. Ova distribucija prikazana je na bivarijantnom histogramu prikazanom na slici 3.



Slika 3. Prikaz vremena oporavka prema vrsti liječenja

5.2. Testiranje hipoteza

U analizi provedenoj na troškovima liječenja, dobi pacijenata te vremenima oporavka, s obzirom na vrstu liječenja (1 - Odjel, 2 - Dnevna bolnica), ispitana je normalnost distribucije (Tablica 9.). Statistička značajnost postavljena je na $p < 0,05$. Za troškove liječenja na Odjelu, rezultati pokazuju da distribucija nije normalna, s p-vrijednostima Kolmogorov-Smirnov testa (K-S) manjim od 0,20. Isto tako, za troškove liječenja u Dnevnoj bolnici, distribucija također nije normalna, s p-vrijednostima K-S testa većim od 0,20. Što se tiče dobi pacijenata, za oba tipa liječenja (Odjel i Dnevna bolnica), distribucija dobi pacijenata također nije normalna, s p-vrijednostima K-S testa manjim od 0,20. Kada je u pitanju vrijeme oporavka za Odjel, distribucija vremena oporavka odstupa od normale, s p-vrijednostima K-S većim od 0,20. Također, za Dnevnu bolnicu, distribucija vremena oporavka nije normalna, s p-vrijednostima K-S manjim od 0,05.

Tablica 9. Prikaz distribucije troškova liječenja, dobi pacijenata te vremena oporavka s obzirom na vrstu liječenja

varijabla	vrsta liječenja	N	Max D	K-S
trošak liječenja	1	50	0,15	$p < 0,20$
	2	50	0,12	$p > 0,20$
dob	1	50	0,15	$p < 0,20$
	2	50	0,17	$p < 0,10$
vrijeme oporavka	1	50	0,12	$p > 0,20$
	2	50	0,19	$p < 0,05$

Analizirajući rezultate Mann-Whitney U testa za hipotezu 1 (Tablica 10.), koja tvrdi da će troškovi liječenja pacijenata s infektivnom mononukleozom biti značajno niži u Dnevnoj bolnici u usporedbi s Odjelom, dobiveni su sljedeći rezultati: Troškovi liječenja, izraženi u eurima, pokazuju značajnu statističku razliku između Dnevne bolnice i Odjela ($U = 87,00$, $Z = 8,01$, $p = 0,00$). U-vrijednost od 87,00 i visoka Z-vrijednost od 8,01 ukazuju na statistički značajnu razliku između skupina, dok izuzetno niska p-vrijednost od 0,00 potvrđuje visoku statističku značajnost rezultata. Na temelju dobivenih vrijednosti potvrđuje se hipoteza 1. Ovakav ishod je posljedica izuzetno niske p-vrijednosti, koja ukazuje na vrlo malu vjerojatnost da su promatrane razlike u troškovima liječenja rezultat slučajnosti. Stoga, možemo zaključiti

da su troškovi liječenja pacijenata s infektivnom mononukleozom značajno niži u Dnevnoj bolnici u odnosu na Odjel.

Tablica 10. Rezultati Mann-Whitney U testa za usporedbu troškova liječenja pacijenata s IM-om u Dnevnoj bolnici i na Odjelu

varijabla	SR (1)	SR (2)	U	Z	p	N1	N2
troškovi liječenja	3688,00	1362,00	87,00	8,01	0,00	50	50

Rezultati Median testa i Kruskal-Wallis ANOVA testa (Tablica 11.) ne pružaju dovoljno statističkih dokaza da se podrži hipoteza 2A, koja tvrdi postojanje statistički značajne razlike u ukupnim troškovima liječenja infektivne mononukleoze između različitih dobnih skupina pacijenata. Za Median test, medijan ukupnih troškova liječenja iznosi 426.095 EUR, a Hi-kvadrat test ne pokazuje statistički značajnu razliku ($\chi^2 = 31,31$, $df = 25$, $p = 0,18$). Također, rezultati Kruskal-Wallis ANOVA testa ne pokazuju statistički značajnu razliku među dobnim skupinama pacijenata u pogledu ukupnih troškova liječenja ($H = 22,55$, $df = 25$, $p = 0,60$). Stoga, na temelju ovih statističkih testova, ne možemo potvrditi postojanje statistički značajne razlike u ukupnim troškovima liječenja infektivne mononukleoze među različitim dobnim skupinama pacijenata.

Tablica 11. Tablica rezultata statističkih testova za utvrđivanje razlika u troškovima liječenja infektivne mononukleoze prema dobi pacijenata

test	vrijednost	df	p
Median test	Med=426.10 EUR	--	--
	$\chi^2 = 31,31$	25	0,18
Kruskal-Willis ANOVA	H=22,55	25	0,60

U istraživanju je testirana hipoteza 2B (Tablica 12.) koja tvrdi da postoji statistički značajna razlika u ukupnim troškovima liječenja između muških i ženskih pacijenata s infektivnom mononukleozom. Za testiranje ove hipoteze korišten je Mann-Whitney U test, uz oznaku značajnosti na razini $p < 0,05$. Rezultati testa pokazuju da p-vrijednost iznosi 0,32.

Budući da je p-vrijednost veća od kritične vrijednosti od 0,05, ne postoji statistički značajna razlika u ukupnim troškovima liječenja između muških i ženskih pacijenata s infektivnom mononukleozom. U kontekstu istraživanja, ovi rezultati upućuju na to da spol pacijenata nema značajan utjecaj na ukupne troškove liječenja infektivne mononukleoze. Stoga, hipoteza 2B se ne potvrđuje temeljem provedenog testa.

Tablica 12. Rezultati Mann-Whitney U testa za usporedbu troškova liječenja pacijenata s IM-om u odnosu na spol pacijenata (0=muški, 1=ženski)

varijabla	SR (1)	SR (2)	U	Z	p	0	1
troškovi liječenja	2821,00	2229,00	1101,00	0,99	0,32	53	47

Tablica frekvencija prikazuje distribuciju težine komplikacija (1-blage, 2-umjerene, 3-teške) prema vrsti liječenja (Odjel vs. Dnevna bolnica) pacijenata s IM-om (Tablica 13.). U tablici se može primijetiti sljedeće: Za pacijente s blagim komplikacijama, nijedan pacijent nije liječen na Odjelu, dok je njih 15 liječeno u Dnevnoj bolnici. Pacijenti s umjerenim komplikacijama su češći u Odjelu (39 pacijenata) u usporedbi s Dnevnom bolnicom (35 pacijenata). U kategoriji pacijenata s teškim komplikacijama, 11 pacijenata je liječeno na Odjelu, dok nijedan pacijent nije bio u Dnevnoj bolnici. Analiza frekvencija pokazuje da su pacijenti s umjerenim komplikacijama češći u Odjelu u usporedbi s Dnevnom bolnicom, dok su pacijenti s blagim komplikacijama češći u Dnevnoj bolnici. Također, pacijenti s teškim komplikacijama su liječeni uglavnom na Odjelu.

Tablica 13. Prikaz frekvencija težine komplikacija prema vrsti liječenja

težina komplikacija	Odjel (1)	Dnevna bolnica (2)	Σ
1	0	15	15
2	39	35	74
3	11	0	11
Σ	50	50	100

Rezultati testiranja za hipotezu 3 (Tablica 14.) pokazuju visoke vrijednosti hi-kvadrat statistika za oba testa (Pearson hi-kvadrat i M-L hi-kvadrat), što sugerira da postoji statistički značajna razlika u težini komplikacija kod pacijenata s IM-om liječenih na Odjelu za infektivne bolesti i pacijenata koji su liječeni u Dnevnoj bolnici. Ova značajna razlika u težini komplikacija potvrđena je niskim p-vrijednostima za oba testa (Pearson Hi-kvadrat: $p = 0,00$; M-L Hi-kvadrat: $p = 0,00$), što ukazuje na vrlo malu vjerojatnost da su rezultati ovih testova rezultat slučajnosti. Također, oba testa imaju 2 stupnja slobode, što odgovara broju uspoređenih kategorija (Odjel za infektivne bolesti i Dnevna bolnica). Rezultati Hi-kvadrat testa dodatno potvrđuju statistički značajnu razliku u težini komplikacija između pacijenata liječenih na Odjelu i u Dnevnoj bolnici. Ova statistička značajnost podržava hipotezu 3, prema kojoj postoji relevantna povezanost između vrste liječenja i težine komplikacija kod pacijenata s infektivnom mononukleozom.

Tablica 14. Rezultat Pearson hi-kvadrata i M-L hi-kvadrata kod testiranja razlike u težini komplikacija

test	Hi-kvadrat	df	p
Pearson	26,22	2	0,00
M-L	36,26	2	0,00

Varijabla vrijeme oporavka, uz vrstu liječenja (Odjel: 1, Dnevna bolnica: 2), bila je podvrgnuta analizi putem Mann-Whitney U testa s korekcijom kontinuiteta (Tablica 15.) kako bi se usporedili prosječni rangovi (SR) pacijenata u obje skupine. Rezultati su pokazali prosječne rangove od 2313,00 u prvoj skupini i 2737,00 u drugoj skupini, uz ukupnu sumu rangova (U) od 1038,00. Unatoč tome, razlika između rangova nije bila statistički značajna ($U = 1038,00$, $p = 0,14$), pri čemu je prilagođena Z-vrijednost iznosila -1,46. Broj sudionika u obje skupine bio je jednak ($N_1 = 50$, $N_2 = 50$). Nadalje, $2*1$ stranično točna p-vrijednost iznosila je 0,15, što također nije bilo statistički značajno. Na temelju ovih nalaza, nije bilo moguće podržati hipotezu 4 koja sugerira da pacijenti liječeni u Dnevnoj bolnici imaju značajno kraće vrijeme oporavka od onih koji su liječeni na Odjelu.

Tablica 15. Mann-Whitney U test s korekcijom kontinuiteta za varijablu vrijeme oporavka

varijabla	SR (1)	SR (2)	U	p	Zpril	N 1	N 2	2*1 p
vrijeme oporavka	2313,00	2737,00	1038,00	0,14	-1,46	50	50	0,15

5. 4. Regresijski modeli

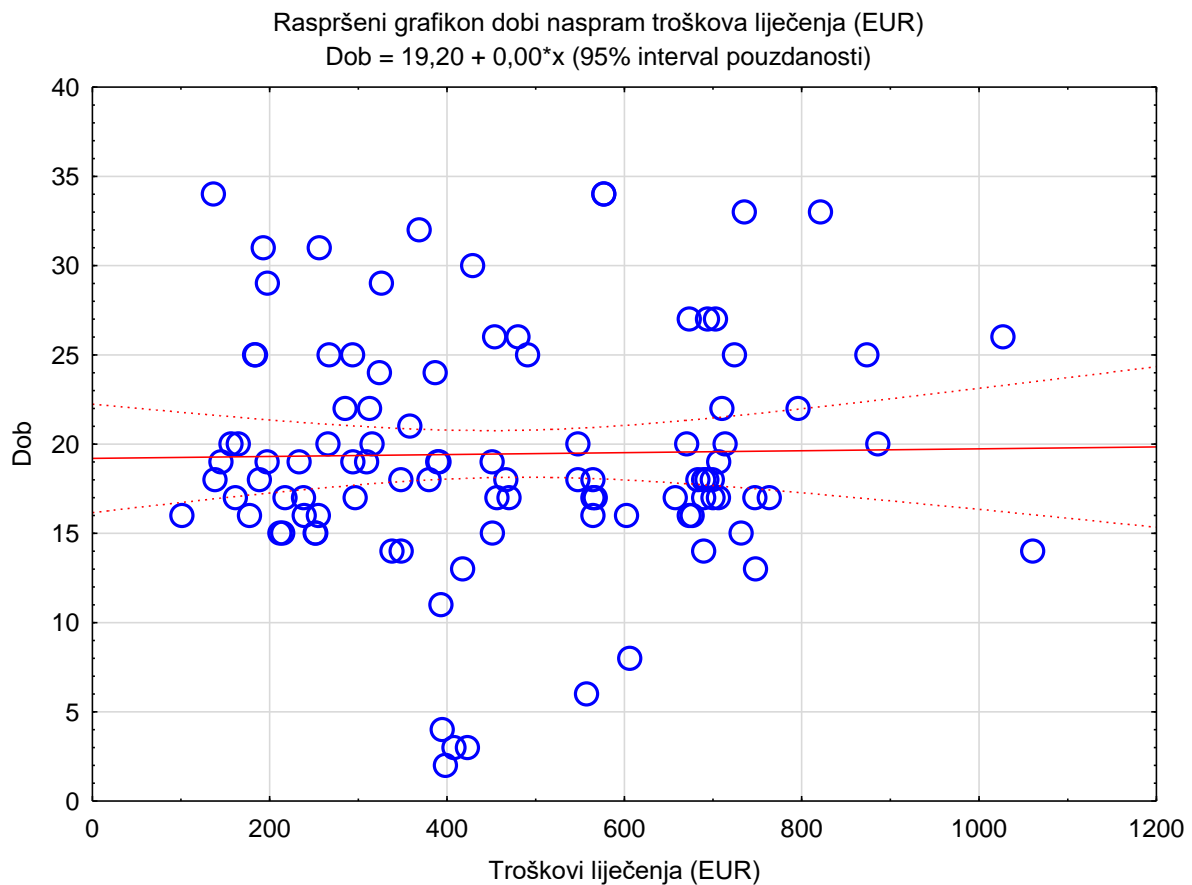
Prikaz procjene parametara troškova liječenja pacijenata s infektivnom mononukleozom izrađen je pomoću generalnog linearnog modela s ograničenom vrijednosti Sigma (Tablica 16.). Procjena presjeka (početni osnovni trošak) iznosi 453,09 EUR, sa standardnom greškom od 70,42 EUR. Ovo ukazuje na osnovne troškove liječenja pacijenata s infektivnom mononukleozom. T-vrijednost od 6,43 i p-vrijednost od 0,00 sugeriraju statistički značajnu razliku u osnovnim troškovima. Interval pouzdanosti od 95% za presjek iznosi od 313,35 do 592,84 EUR. Procjena koeficijenta za dob je 0,61, sa standardnom greškom od 3,43. Međutim, t-vrijednost od 0,18 i visoka p-vrijednost od 0,86 ukazuju da dob nije statistički značajan faktor u određivanju troškova liječenja pacijenata s infektivnom mononukleozom. Interval pouzdanosti od 95% za koeficijent dobi obuhvaća nulu, što potvrđuje nedostatak statističke značajnosti. Osnovni troškovi liječenja pacijenata s infektivnom mononukleozom iznose 453,09 EUR, što je statistički značajno. Međutim, dob pacijenata nije značajan faktor u određivanju troškova liječenja, s obzirom na visoku p-vrijednost.

Tablica 16. Procjene parametara za troškove liječenja pacijenata s IM-om

efekt	procjena	Std. Err	t	p	-95% CI	+ 95% CI
presjek	453,09	70,42	6,43	0,00	313,35	592,84
dob	0,61	3,43	0,18	0,86	-6,20	7,42

Analizirajući raspršeni grafikon dobi naspram troškova liječenja (EUR) s regresijskom linijom $Dob = 19,20 + 0,00 \cdot x$ i 95% interval pouzdanosti (Slika 4.), možemo zaključiti sljedeće: Grafikon prikazuje distribuciju podataka o dobi pacijenata i povezanim troškovima liječenja. Regresijska linija s nagibom od 0,00 i odsječkom od 19,20 ukazuje na gotovo ravnu liniju, što sugerira da dob pacijenata nema značajan utjecaj na troškove liječenja. Osim toga, 95% interval

pouzdanosti oko ove linije potvrđuje da su predviđanja troškova liječenja vrlo stabilna i ne mijenjaju se značajno s promjenama u dobi pacijenata.



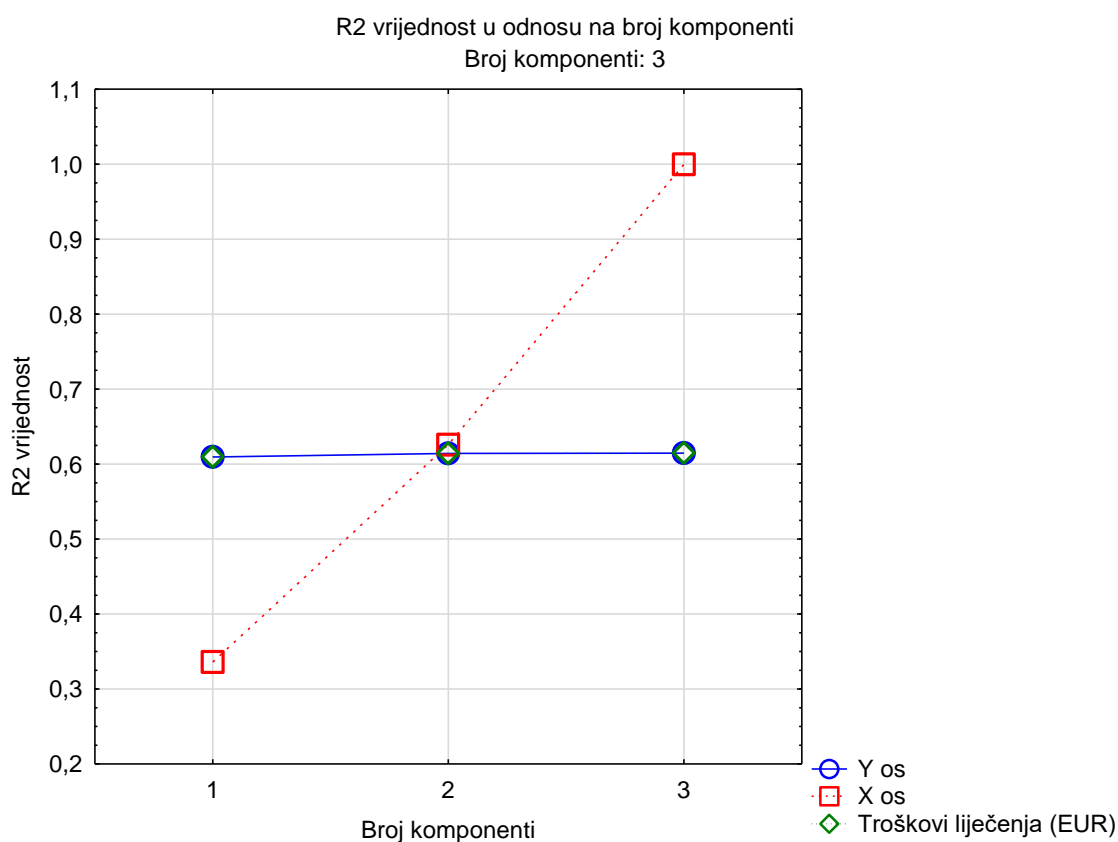
Slika 4. Odnos dobi i troškova liječenja

U analizi R2 vrijednosti za svaku od komponenti u modelu multivarijantne regresije (Tablica 17.), primjećujemo sljedeće: komponenta 1 pokazuje visoke R2 vrijednosti za obje varijable, što sugerira značajan utjecaj spola na troškove liječenja (Y) i značajno objašnjava varijabilnost u troškovima liječenja. Komponenta 2 ima nešto niže R2 vrijednosti za obje varijable u usporedbi s komponentom 1, što upućuje na manji utjecaj dobi na troškove liječenja u odnosu na spol, ali i dalje postoji neki utjecaj. Značajno je napomenuti da komponenta 3 pokazuje visoku R2 vrijednost za varijablu X (vrsta liječenja), što implicira značajan utjecaj vrste liječenja na varijabilnost troškova liječenja. Iako je R2 vrijednost za Y (troškovi liječenja) vrlo niska za ovu komponentu, to može značiti da su troškovi liječenja već objašnjeni prethodnim varijablama (spol i dob), a vrsta liječenja dodatni faktor koji objašnjava preostalu varijabilnost. Analiza Partial Least Squares (PLS) pokazuje da se 61% varijabilnosti troškova liječenja može objasniti ovim faktorima.

Tablica 17. Analiza povećanja koeficijenta determinacije za zavisnu varijablu troškovi liječenja i nezavisne varijable (spol, dob, vrsta liječenja) u multivarijantnoj regresiji

Komponenta	Povećanje R2 za Y	Prosječni R2 za Y	Povećanje R2 za X	Prosječni R2 za X
1	0,61	0,61	0,34	0,34
2	0,00	0,61	0,29	0,63
3	0,00	0,61	0,37	1,00

Graf "R2 vrijednosti vs. broj komponenti" povezan je s analizom povećanja koeficijenta determinacije za zavisnu varijablu troškovi liječenja i nezavisne varijable (spol, dob, vrsta liječenja) u multivarijantnoj regresiji (Slika 5), što se prikazuje i u Tablici 14. Kada usporedimo ove rezultate s grafom, možemo vidjeti kako se R2 vrijednosti mijenjaju s brojem komponenti, što pruža dodatne uvide u modelovu performansu i objašnjenje varijabilnosti u odnosu na broj uključenih komponenti.



Slika 5. Analiza parcijalnih najmanjih kvadrata: R2 vrijednosti za Troškove liječenja (EUR) u odnosu na broj komponenti

6. RASPRAVA

U ovom istraživanju analizirane su metode liječenja IM-a i uspoređena je troškovna učinkovitost hospitalizacije odnosno liječenje na Odjelu s liječenjem u Dnevnoj bolnici. Kod ozbiljno bolesnih pacijenata s komplikacijama ili potrebom za intenzivnom njegom, preferirana opcija bila je hospitalizacija, dok je liječenje u Dnevnoj bolnici pružalo manje invazivan, ali i troškovno učinkovit pristup upravljanju pacijentima s IM-om.

Studija je istaknula važnost analize troškovne učinkovitosti u istraživanju politike zdravstvene skrbi u Hrvatskoj, naglašavajući njezin doprinos u upravljanju resursima, prilagodbi pristupa zdravstvenoj skrbi individualnim potrebama pacijenata te identifikaciji učinkovitijih strategija liječenja za poboljšanje ishoda pacijenata. Proučavanjem utjecaja modaliteta liječenja na vrijeme oporavka pacijenata, istraživanje je imalo za cilj smanjenje dugih bolničkih boravaka i olakšavanje bržeg povratka pacijenata s IM-om u normalne aktivnosti.

Ispitanici su bili pacijenti kojima je dijagnosticirana IM te koji su liječeni u Dnevnoj bolnici ili na Odjelu Klinike za infektivne bolesti KBC Rijeka u petogodišnjem razdoblju, od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2019. godine. Planirana studijska populacija sastojala se od 50 pacijenata koji su bili hospitalizirani na Odjelu i 50 pacijenata koji su liječeni isključivo u Dnevnoj bolnici, bez hospitalizacija vezanih za istu bolest. Komplikacije su klasificirane prema ozbiljnosti, a vrijeme oporavka je definirano kao period od početka terapije do postizanja kliničke stabilnosti. Troškovi liječenja prikazani su kroz DTS i DTP sustav, omogućujući detaljan uvid u troškove hospitalizacije i liječenja u Dnevnoj bolnici.

Rezultati su pokazali da su troškovi liječenja značajno niži u Dnevnoj bolnici u usporedbi s Odjelom za infektivne bolesti ($U=87$, $Z=8,01$, $p=0,00$). Prosječni trošak liječenja u Dnevnoj bolnici iznosio je 292,34 eura, dok je na Odjelu za infektivne bolesti iznosio 637,68 eura. Raspon troškova liječenja na Odjelu za infektivne bolesti je znatno širi nego u Dnevnoj bolnici. Minimalni troškovi liječenja na Odjelu su iznosili 358,31 eura, dok su najviši troškovi bili 1027,24 eura. S druge strane, u Dnevnoj bolnici su minimalni troškovi bili 101,09 eura, dok su najviši troškovi bili 1060,76 eura. To sugerira veću varijabilnost troškova liječenja na Odjelu u usporedbi s Dnevnom bolnicom. Standardna devijacija troškova liječenja na Odjelu iznosi 138,39 eura, dok je u Dnevnoj bolnici iznosi 145,88 eura. To ukazuje na sličnu razinu raspršenosti troškova oko srednje vrijednosti u oba tipa liječenja. Iako su prosječni troškovi liječenja niži u Dnevnoj bolnici, raspršenost troškova je slična u oba okruženja, što sugerira da postoji varijabilnost u troškovima liječenja unutar svake skupine. Unatoč većoj raspršenosti

troškova liječenja na Odjelu, prosječni troškovi liječenja u Dnevnoj bolnici su značajno niži. Ovo ukazuje na potencijalnu efikasnost liječenja u Dnevnoj bolnici u smislu troškova, što može imati važne implikacije za upravljanje resursima i pružanje ekonomičnije zdravstvene skrbi. Razlika u troškovima liječenja između Odjela i Dnevne bolnice naglašava potrebu za prilagodbom pristupa liječenju ovisno o kliničkom stanju pacijenata i potrebama zdravstvenog sustava. Analiza troškovne učinkovitosti može pomoći u identificiranju najboljih praksi i optimizaciji resursa u zdravstvenom sustavu.

Ovi rezultati su slični nalazima istraživanja Hocqueloux-a i suradnika (2015), koji su također utvrdili niže troškove liječenja u Dnevnim bolnicama za slične pacijente. Njena prospektivna studija provedena je u velikom tercijskom centru tijekom 6 godina (2008.-2013.) u kojoj je bilo uključeno ukupno 292 slučaja, od čega 148 djece i 144 odraslih. Istraživači su došli do zaključka kako su ukupni troškovi bili značajno viši za odrasle nego za djecu (medijan 1940€ vs 1130€, $p < 0.0001$), uglavnom zbog učestalosti i trajanja hospitalizacija. Odrasli su bili češće hospitalizirani (83% vs 60%) i dulje (medijan 4 vs 2 dana) nego djeca ($p < 0.0001$ za oba). Cijena dnevne hospitalizacije bila je čak niža za odrasle nego za djecu (medijan 584€ vs 676€, $p = 0.003$), što je ukazalo na financijski povoljniju opciju liječenjem u Dnevnoj bolnici. Prema studiji, od ukupno 292 slučaja primarne EBV infekcije, 84 (29%) je liječeno u Dnevnoj bolnici, dok je 208 (71%) bilo hospitalizirano. Pacijenti su liječeni u Dnevnoj bolnici ako su imali blaže simptome koji nisu zahtijevali hospitalizaciju. Ukupni troškovi liječenja bili su značajno niži za djecu nego za odrasle (medijan 1130 eura nasuprot 1940 eura), uglavnom zbog manje učestalosti i trajanja hospitalizacija (95). Međutim, istraživanje u ovom radu dodatno doprinosi literaturi pružajući detaljne podatke o različitim kategorijama troškova, što omogućava precizniju analizu ekonomske učinkovitost.

Uzimajući u obzir nalaze drugih istraživanja o troškovima liječenja IM-a, te drugih čimbenika koje je prethodno navedena studije opisivale, ovaj rad nastavlja istraživati temu troškovne učinkovitosti oslanjajući se na specifične čimbenike i kontekst koji se odnose na našu populaciju i metodologiju. Ispitanici su ovog istraživanja bili u dobi od 2 do 34 godine. Unutar obje skupine pacijenata (na Odjelu i u Dnevnoj bolnici), primjećuje se homogenost dobne strukture s obzirom na minimalnu i maksimalnu dob, može se zaključiti da su pacijenti u istraživanju predstavljali širok spektar dobnih skupina. Ova informacija proizlazi iz podataka o dobi ispitanika koji su sudjelovali u istraživanju, što ukazuje na to da su pacijenti u tom dobnom rasponu najčešće oboljeli od IM-a. Ovaj rezultat naglašava važnost razumijevanja dobne distribucije oboljelih kako bi se prilagodile strategije prevencije, dijagnostike i liječenja bolesti, posebice u slučaju IM-a koji često pogađa adolescentnu populaciju. Ovakav nalaz također

implicira potrebu za daljnjim istraživanjem kako bi se bolje razumjele specifičnosti ove dobne skupine i identificirali potencijalni čimbenici rizika ili karakteristike bolesti koje su prisutne u ovom segmentu populacije. Razumijevanje ove dobne distribucije također može poslužiti kao temelj za prilagodbu zdravstvenih politika i programa prevencije koji su usmjereni na adolescentnu populaciju radi smanjenja incidencije IM-a i poboljšanja zdravlja mladih. Donji (16) i gornji kvartil (22) za dob su slični u obje skupine pacijenata, što ukazuje na sličnu distribuciju dobi unutar različitih tipova liječenja. Ovo sugerira da su pacijenti u istraživanju imali sličnu dobnu strukturu bez obzira na to gdje su primili liječenje. Standardna devijacija za dob pokazuje manju raspršenost podataka oko srednje vrijednosti u Dnevnoj bolnici ($SD=6$) u usporedbi s Odjelom ($SD=7,11$). To znači da su pacijenti u Dnevnoj bolnici imali manju varijabilnost u dobi u usporedbi s pacijentima na Odjelu, što može biti važno za razumijevanje dobne distribucije u kontekstu liječenja i upravljanja bolešću. Nadalje, utvrđeno je da je prosječna dob pacijenata liječenih u Dnevnoj bolnici bila viša u odnosu na one liječene na Odjelu za infektivne bolesti (H2A: $p = 0,18$). Prosječna dob u Dnevnoj bolnici iznosila je 20,20 godina, dok je na Odjelu za infektivne bolesti iznosila 18,70 godina.

Unatoč zapaženim razlikama u broju muškaraca i žena u obje skupine pacijenata, statistička analiza nije pokazala značajne razlike u raspodjeli spola između pacijenata liječenih u Dnevnoj bolnici i onih liječenih na Odjelu za infektivne bolesti (H2B: $p = 0,32$). Ovo sugerira da, iako postoji blaga tendencija prema većem broju muškaraca na Odjelu za infektivne bolesti u usporedbi s Dnevnom bolnicom, te razlike nisu statistički značajne (Muškarci: Odjel - 54%, Dnevna bolnica - 52%; Žene: Odjel - 46%, Dnevna bolnica - 48%). Međutim, ove opažene razlike u raspodjeli spola mogu pružiti korisne smjernice za daljnje istraživanje kako bi se razumjeli potencijalni čimbenici koji mogu utjecati na spolnu prevalenciju infektivne mononukleoze i eventualno informirali strategije prevencije i liječenja.

Dodatno, prosječno vrijeme oporavka bilo je kraće u Dnevnoj bolnici nego na Odjelu za infektivne bolesti, s prosječnim trajanjem od 28,12 dana u Dnevnoj bolnici i 43,02 dana na Odjelu za infektivne bolesti. Ovaj zaključak nije potvrđen rezultatom Mann-Whitney U Test s korekcijom kontinuiteta, koji pokazuje da je p-vrijednost veća od 0,05 ($p = 0,14$).

Prosječna težina komplikacija bila je veća kod pacijenata liječenih na Odjelu za infektivne bolesti nego kod onih liječenih u Dnevnoj bolnici (H3: $p=0,00$). Također, primijećeno je da je prosječna težina komplikacija bila veća kod pacijenata liječenih na Odjelu u usporedbi s onima u Dnevnoj bolnici (prosječna težina komplikacija 2,22 za pacijente na Odjelu i 1,70 za pacijente u Dnevnoj bolnici). Ovo je sugeriralo da su pacijenti koji zahtijevaju hospitalizaciju često skloniji razvoju ozbiljnijih komplikacija, što bi moglo biti povezano s

težim kliničkim prezentacijama ili prisutnošću drugih komorbiditeta. Daljnja analiza pokazala je da su umjerene komplikacije bile najčešće zastupljene (74% pacijenata s umjerenim komplikacijama), dok su blage i teške komplikacije bile manje uobičajene (15% pacijenata s blagim komplikacijama i 11% s teškim komplikacijama). Ovi podaci ukazuju na potrebu za individualiziranim pristupom u liječenju pacijenata, pri čemu se posebna pažnja posvećuje onima s većim rizikom od razvoja ozbiljnih komplikacija. U konačnici, analiza težine komplikacija pruža korisne uvide u prirodu bolesti i raznolikost kliničkih prezentacija kod pacijenata s infektivnom mononukleozom. Daljnja istraživanja mogla bi se usredotočiti na identifikaciju specifičnih čimbenika rizika koji doprinose težini komplikacija kako bi se razvile ciljane intervencije i poboljšali ishodi liječenja za ovu populaciju.

Studija je testirala nekoliko hipoteza, uključujući hipoteze o troškovima liječenja, dobnim skupinama pacijenata, razlikama među spolovima, težini komplikacija i vremenu oporavka. Rezultati statističkih testova potvrdili su značajne razlike u troškovima liječenja, težini komplikacija i vremenu oporavka između pacijenata liječenih u Dnevnoj bolnici i onih liječenih na Odjelu za infektivne bolesti. Također, regresijski modeli su pokazali da su dob i težina komplikacija bili značajni prediktori troškova liječenja, dok spol nije bio značajan prediktor.

Analizirane su distribucije troškova liječenja, dobi pacijenata i vremena oporavka, pri čemu su rezultati pokazali da distribucija nije bila normalna ni za jednu od tih varijabli, bez obzira na tip liječenja (1 - Odjel, 2 - Dnevna bolnica). Ovakva distribucija podataka može biti rezultat nekoliko faktora. Prvo, prisutnost ekstremnih slučajeva, poput pacijenata s izuzetno visokim troškovima liječenja ili izuzetno dugim vremenom oporavka, mogla je značajno utjecati na distribuciju podataka o troškovima liječenja, dobi pacijenata i vremenu oporavka. Drugo, specifičnosti bolesti, poput varijabilne kliničke prezentacije i tijeka IM-a među pacijentima, također mogu objasniti odstupanje od normalne distribucije podataka, jer neki pacijenti mogu imati brži ili sporiji oporavak od drugih. Treće, različiti uzorci u Dnevnoj bolnici i na Odjelu, uz različite karakteristike i potrebe pacijenata, mogu rezultirati različitim distribucijama podataka. Primjerice, pacijenti s težim stanjima ili ozbiljnijim komplikacijama su češće hospitalizirani na Odjelu, dok su pacijenti s blažim simptomima bili tretirani u Dnevnoj bolnici.

Rezultati Mann-Whitney U testa podržali su hipotezu 1, koja predviđa značajno niže troškove liječenja pacijenata s infektivnom mononukleozom u Dnevnoj bolnici u usporedbi s Odjelom ($p=0,00$). Ova statistička značajnost sugerira da je Dnevna bolnica ekonomičnija opcija za liječenje pacijenata s infektivnom mononukleozom u smislu troškova liječenja.

Međutim, rezultati Kruskal-Willis testa nisu pružili dovoljno statističkih dokaza da se podrži Hipoteza 2A o razlikama u troškovima liječenja među dobnim skupinama pacijenata (p -vrijednost = 0,18). Također, rezultati testiranja za hipotezu 2B, koja tvrdi da postoji statistički značajna razlika u ukupnim troškovima liječenja između muških i ženskih pacijenata s infektivnom mononukleozom, nisu podržali hipotezu ($p=0,32$).

Dalje, rezultati Hi-kvadrat testa potvrdili su statistički značajnu razliku u težini komplikacija kod pacijenata liječenih na Odjelu za infektivne bolesti i pacijenata koji su liječeni u Dnevnoj bolnici (p -vrijednost = 0,00). Ova statistička značajnost sugerira relevantnu povezanost između vrste liječenja i težine komplikacija kod pacijenata s IM-om, podržavajući time hipotezu 3.

Na kraju, rezultati Mann-Whitney U testa s korekcijom kontinuiteta nisu pokazali statistički značajnu razliku u vremenu oporavka između pacijenata liječenih u Dnevnoj bolnici i na Odjelu ($p=0,14$). Stoga, nije bilo moguće podržati hipotezu 4 koja sugerira da pacijenti liječeni u Dnevnoj bolnici imaju značajno kraće vrijeme oporavka od onih koji su liječeni na Odjelu.

Daljnja analiza rezultata kroz regresijske modele otkrila je da je osnovni trošak liječenja pacijenata s IM-om statistički značajan, pri čemu su procijenjeni osnovni troškovi iznosili 453,09 EUR s visokom pouzdanošću od 95%. Međutim, dob pacijenata nije značajno utjecao na troškove liječenja, što potvrđuje visoka p -vrijednost. Ovo sugerira da, unatoč razlikama u dobi pacijenata, ti faktori ne utječu značajno na ukupne troškove liječenja pacijenata s IM-om.

Također, analiza parcijalnih najmanjih kvadrata pokazala je da su spol i dob imali utjecaj na varijabilnost troškova liječenja. To implicira da su spol i dob pacijenata faktori koji mogu varirati između pacijenata i doprinose varijaciji u troškovima liječenja. Međutim, najznačajniji prediktor troškova liječenja bio je tip liječenja (hospitalizacija ili Dnevna bolnica), što je objasnilo čak 61% varijabilnosti u troškovima. Ovo ukazuje na važnost izbora modaliteta liječenja u upravljanju troškovima liječenja pacijenata s IM-om, s naglaskom na ekonomičniju i učinkovitiju opciju poput Dnevne bolnice.

Prema studiji "*Epidemiological Characteristics and Disease Burden of Infectious Mononucleosis in Hospitalized Children*" (2024), medijan duljine boravka (LOS) za hospitaliziranu djecu s IM-om bio je 8 dana, s interkvartilnim rasponom (IQR) od 6 do 10 dana. Medijan troškova hospitalizacije iznosio je 970,59 američkih dolara, s IQR-om od 715,60 do 1343,29 dolara. Djeca bez komplikacija imala su kraći LOS i niže troškove hospitalizacije u usporedbi s onima s komplikacijama. Među onima s komplikacijama, disfunkcija jetre uzrokovala je najduži LOS i najviše troškove, dok je encefalitis također značajno povećao

troškove. Postojale su i regionalne razlike u LOS-u i troškovima hospitalizacije. Na primjer, djeca u južnoj Kini imala su najkraći LOS i najniže troškove, dok su djeca u istočnoj Kini imala najduži LOS. Najviši medijan troškova zabilježen je u dobnoj skupini od 13 do 18 godina. Studija je također otkrila razlike u LOS-u i troškovima između spolova, pri čemu su muškarci općenito imali kraći LOS u usporedbi sa ženama. Ovi nalazi naglašavaju značajnu varijabilnost u troškovima hospitalizacije i duljini boravka ovisno o komplikacijama, regiji i dobi, što podvlači važnost ciljanih zdravstvenih strategija za učinkovito upravljanje troškovima (96).

Studije usporedbe troškova u području liječenja IM-a nedostaju općenito, a još više u Hrvatskoj i drugim zemljama s niskim i srednjim prihodima. Nedostatak takvih istraživanja ograničava našu sposobnost procjene troškovne učinkovitosti ne samo za IM, već i za šire područje infektologije. Unatoč ovim ograničenjima, rezultati istraživanja sugeriraju da bi liječenje u Dnevnoj bolnici moglo biti manje financijski zahtjevno u usporedbi s bolničkim odjelima, otvarajući mogućnost za istraživanje i primjenu alternativnih modela skrbi. Ovi nalazi dodatno naglašavaju važnost liječenja pacijenata s infektivnom mononukleozom u Dnevnoj bolnici kao ekonomičnije opcije s kraćim vremenom oporavka. Istovremeno, postavlja se potreba za daljnjim istraživanjem alternativnih modaliteta liječenja poput telemedicine ili kućne njege kako bi se dalje poboljšala učinkovitost i optimizirali resursi u zdravstvenom sustavu. Dodatno, istraživanje otvara mogućnost dodatnih smanjenja troškova, posebno u pogledu operativnih troškova, što zahtijeva daljnju analizu i istraživanje kako bi se osiguralo da intervencije budu ekonomične i zadovolje potrebe pacijenata, uzimajući u obzir ograničenja proračuna u zdravstvenom sektoru, posebice u kontekstu infektologije i liječenja IM-a.

6. ZAKLJUČAK

Ovo istraživanje pruža važan uvid u troškove liječenja u različitim bolničkim uvjetima. Glavni nalazi pokazuju da dob pacijenata nema značajan utjecaj na troškove liječenja, što je potvrđeno rezultatima multivarijantne regresije. Suprotno tome, spol i vrsta liječenja značajno utječu na troškove.

Najznačajniji nalaz je da su troškovi liječenja u Dnevnoj bolnici značajno niži nego na Odjelu, što je potvrđeno Mann-Whitney U testom. Ovaj nalaz implicira potencijal za smanjenje ukupnih zdravstvenih troškova preusmjeravanjem pacijenata na Dnevne bolnice kada je to medicinski opravdano. Osim toga, analiza težine komplikacija pomoću Pearsonovog hi-kvadrat testa pokazala je statistički značajne razlike između pacijenata liječenih na Odjelu i u Dnevnoj bolnici.

Praktične implikacije rezultata sugeriraju da bi preusmjeravanje pacijenata na liječenje u Dnevnu bolnicu moglo značajno smanjiti troškove bez ugrožavanja kvalitete njege. Ovo je važan nalaz za zdravstvene ustanove koje traže načine za optimizaciju resursa i smanjenje troškova.

Ograničenja istraživanja uključuju veličinu uzorka od 100 pacijenata i činjenicu da je istraživanje provedeno u jednoj zdravstvenoj ustanovi, što može ograničiti generalizaciju rezultata. Također, istraživanje je obuhvatilo samo kratkoročne ishode, dok dugoročni ishodi i zadovoljstvo pacijenata nisu bili uključeni.

Preporuke za buduća istraživanja uključuju provođenje studija na većim uzorcima i u različitim zdravstvenim ustanovama kako bi se potvrdili nalazi ovog istraživanja i proširio njegov opseg. Nadalje, istraživanja koja uključuju dugoročne ishode i zadovoljstvo pacijenata bila bi korisna za dublje razumijevanje utjecaja različitih modela liječenja na pacijente.

LITERATURA

1. McCulloh RJ. Mononucleosis. U: Clinicalkey [Internet]. 2023 [citirano 20. srpanj 2023.]. str. 1–26. Dostupno na: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/76-s2.0-B9780323755733006004
2. Balfour HH, Hogquist AK, Dunmire KS. Infectious mononucleosis [Internet]. 1. izd. Springer; 2015 [citirano 20. srpanj 2023.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25774295/>
3. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pinuts G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein–Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Updat. *Front Oncol.* 2018.;8(211).
4. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections. *Clin Microbiol Rev.* siječanj 2011.;24(1):193–209.
5. Crombie JL, LaCasce AS. Epstein Barr Virus Associated B-Cell Lymphomas and Iatrogenic Lymphoproliferative Disorders. *Front Oncol.* 07. ožujak 2019.;9:109.
6. Sullivan JL. Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. U: UpToDate [Internet]. 2023 [citirano 20. srpanj 2023.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-treatment-of-epstein-barr-virus-infection/print?search=mononucleosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
7. Lepur D, i sur. *Infektologija*. Zagreb: Naklada Slap; 2019.
8. Almási I, Ternák G, Bali I. Clinical aspects of the diagnosis and treatment of infectious mononucleosis in primary care and in departments of infectious diseases. *Orv Hetil.* 29. travanj 2001.;142(17):899–903.
9. Borer A, Gilad J, Haikin H, Riesenber K, Porath A, Schlaeffer F. Clinical features and costs of care for hospitalized adults with primary Epstein-Barr virus infection. *Am J Med.* kolovoz 1999.;107(2):144–8.
10. Financijski plan za 2022. godinu i projekcije za 2023. i 2024. godinu [Internet]. Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“; 2021 [citirano 20. kolovoz 2023.]. Dostupno na: <https://bfm.hr/wp-content/uploads/2022/01/Financijski-plan-za-razdoblje-2022.-2024.pdf>
11. Cylus J, Papanicolas I. An analysis of perceived access to health care in Europe: How universal is universal coverage? *Health Policy.* 2015.;119(9):1133–44.
12. Jakovljevic BM. Resource allocation strategies in Southeastern European health policy. *Eur J Health Econ.* 11. listopad 2012.;14(2):153–9.
13. Džakula A, Vočanec D, Banadinović M, Vajagić M, Lončarek K, Lovrenčić LI, Radin D, Rechel B. Croatia: Health System Summary. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies; 2022. 3–20 str. (2).

14. Damić M. User Perception of Integrated Health Care Quality: The Case of Croatia. *Int J Integr Care*. 01. rujan 2021.;21(S1):291.
15. Kosalec I. Mikrobiologija patogena [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2016 [citirano 08. kolovoz 2023.]. 67–80 str. Dostupno na: https://bib.irb.hr/datoteka/871606.SKRIPTA_MP_2017.pdf
16. Grozaj-Hranić R. Herpesvirusi i izbjegavanje imunološkog odgovora domaćina [Internet] [Diplomski rad]. [Rijeka]: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet; 2020 [citirano 10. veljača 2023.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:436494>
17. Tonkić M. Hrvatska elektronička medicinska edukacija. [citirano 10. veljača 2023.]. 100. Infekcije koje uzrokuje citomegalovirus i Epstein-Barrov virus. Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=15734>
18. Juričić Z, Bačić D. Infektivna mononukleoza u ordinaciji obiteljske medicine. Zagreb: Hrvatska udružba obiteljske medicine; 2018.
19. Doniger J, Muralidhar S, Rosenthal LJ. Human Cytomegalovirus and Human Herpesvirus 6 Genes That Transform and Transactivate. *Clin Microbiol Rev*. srpanj 1999.;12(3):367–82.
20. Pernjak PE, Cekinović Đ. Prirođena citomegalovirusna infekcija. *Med Flum*. 2012.;48(1):23–9.
21. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and Practice of Infectious Diseases. 9. izd. 2022. 1870–1880 str.
22. Cui X, Snapper CM. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front Immunol*. 2021.;12(734471):1–10.
23. Bu G-L, Xie C, Kang Y-F, Zeng M-S, Sun C. How EBV Infects: The Tropism and Underlying Molecular Mechanism for Viral Infection. *Viruses* 2022. 11 2022.;14(2372):2–17.
24. Cohen JL. Vaccine Development for Epstein-Barr Virus. *Adv Exp Med Biol*. 2018.;1045:477–93.
25. Noealk A, Green Michael. Epstein-Barr Virus. *Microbiol Spectr*. 6 2016.;4(3):1–8.
26. Crawford DH, Macsween KF, Higgins CD, Thomas R, McAulay K, Williams H, i ostali. A Cohort Study among University Students: Identification of Risk Factors for Epstein-Barr Virus Seroconversion and Infectious Mononucleosis. *Clin Infect Dis*. kolovoz 2006.;43(3):276–82.
27. Dowd JB, Palermo T, Brite J, McDade TW, Aiello A. Seroprevalence of Epstein-Barr Virus Infection in U.S. Children Ages 6-19, 2003-2010. Chan KH, urednik. *PLoS ONE*. 22. svibanj 2013.;8(5):e64921.
28. Williams Harmon YJ, Jason LA. Incidence of Infectious Mononucleosis in Universities and U.S. Military Settings. *J Diagn Tech Biomed Anal* [Internet]. 2016. [citirano 16. studeni 2023.];5(1). Dostupno na: <http://www.scitechnol.com/peer-review/incidence-of->

infectious-mononucleosis-in-universities-and-us-military-settings-
y2QN.php?article_id=4302

29. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious Mononucleosis. *N Engl J Med*. 27. svibanj 2010.;362(21):1993–2000.
30. Zhong L, Krummenacher C, Zhang W, Hong J, Feng Q, Chen Y, i ostali. Urgency and necessity of Epstein-Barr virus prophylactic vaccines. *Npj Vaccines*. 09. prosinac 2022.;7(1):159.
31. Ebell MH. Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis. *Am Fam Physician*. 10. siječanj 2004.;70(7):1279–87.
32. Schleiss MR. Cytomegalovirus. U: *Maternal Immunization* [Internet]. Elsevier; 2020 [citirano 02. studeni 2023.]. str. 253–88. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128145821000139>
33. Gupta M, Shorman M. Cytomegalovirus. 08. kolovoz 2023. [citirano 11. veljača 2023.]; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/>
34. Forte E, Zhang Z, Thorp EB, Hummel M. Cytomegalovirus Latency and Reactivation: An Intricate Interplay With the Host Immune Response. *Front Cell Infect Microbiol*. 31. ožujak 2020.;10:130.
35. Ssentongo P, Hehnly C, Birungi P, Roach MA, Spady J, Fronterre C, i ostali. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 02. kolovoz 2021.;4(8):e2120736.
36. Mabilangan C, Burton C, Nahirniak S, O'Brien S, Preiksaitis J. Transfusion-transmitted and community-acquired cytomegalovirus infection in seronegative solid organ transplant recipients receiving seronegative donor organs. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. prosinac 2020.;20(12):3509–19.
37. Khawaja F, Spallone A, Kotton CN, Chemaly RF. Cytomegalovirus infection in transplant recipients: newly approved additions to our armamentarium. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. siječanj 2023.;29(1):44–50.
38. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection: CMV seroprevalence. *Rev Med Virol*. srpanj 2010.;20(4):202–13.
39. Vrtar I. Epidemiološke značajke infekcije uzrokovane citomegalovirusom na području Hrvatske [Internet] [rad s istraživanjem]. [Zagreb]: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015 [citirano 16. studeni 2023.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:808761>
40. Shetty K, Bengte E. Epstein-Barr Virus (EBV) Infectious Mononucleosis (Mono) Clinical Presentation. *Medscape* [Internet]. 21. travanj 2021. [citirano 15. studeni 2023.]; Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/222040-clinical?form=fpf#b2>

41. Ebell MH, Call M, Shinholser J, Gardner J. Does This Patient Have Infectious Mononucleosis?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 12. travanj 2016.;315(14):1502–9.
42. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis. *Adolesc Med State Art Rev. kolovoz 2010.*;21(2):251–64, ix.
43. Akiyama Y, Ishikane M, Ohmagari N. Epstein-Barr virus induced skin rash in infectious mononucleosis. *IDCases*. 2021.;26:e01298.
44. Ikediobi NI, Tying SK. Cutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection. *Dermatol Clin. travanj 2002.*;20(2):283–9.
45. Hocqueloux L, Guinard J, Buret J, Causse X, Guigon A. Do Penicillins Really Increase the Frequency of a Rash When Given During Epstein-Barr Virus Primary Infection? *Clin Infect Dis*. 01. prosinac 2013.;57(11):1661–2.
46. Son KH, Shin MY. Clinical features of Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in hospitalized Korean children. *Korean J Pediatr. listopad 2011.*;54(10):409–13.
47. Aslan N, Watkin LB, Mishra R, Gil A, Clark FG, Welsh RM, Gersh D, Luzuriaga K, Selin LS. Severity of Acute Infectious Mononucleosis Correlates with Cross-Reactive Influenza CD8 T-Cell Receptor Repertoires. *Am Soc Microbiol*. 8(6):1–20.
48. Rostgaard K, Balfour HH, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O, Ullum H, i ostali. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. Khan G, urednik. *PLOS ONE*. 17. prosinac 2019.;14(12):e0226436.
49. Connelly KP, DeWitt LD. Neurologic complications of infectious mononucleosis. *Pediatr Neurol. svibanj 1994.*;10(3):181–4.
50. Rochford R. Epstein-Barr virus infection of infants: implications of early age of infection on viral control and risk for Burkitt lymphom. *Bol Méd Hosp Infant México*. 2016.;73(1):41–6.
51. Avgil M, Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reprod Toxicol. svibanj 2006.*;21(4):436–45.
52. American Pregnancy Association [Internet]. [citirano 30. srpanj 2023.]. Mono and Pregnancy. Dostupno na: <https://americanpregnancy.org/healthy-pregnancy/pregnancy-complications/epstein-barr-virus-during-pregnancy/>
53. Picarda G, Benedict CA. Cytomegalovirus: Shape-Shifting the Immune System. *J Immunol*. 15. lipanj 2018.;200(12):3881–9.
54. Akhter K. Cytomegalovirus Clinical Presentation. *Medscape [Internet]*. 08. prosinac 2015. [citirano 16. studeni 2023.]; Dostupno na: <https://emedicine.dev01.medscape.com/article/215702-clinical>

55. Cedeno-Mendoza R, Vanchhawang PL. Cytomegalovirus (CMV) Clinical Presentation. Medscape [Internet]. 15. lipanj 2023. [citirano 16. studeni 2023.]; Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/215702-clinical>
56. Cunha BA. Cytomegalovirus Pneumonia: Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Hosts. *Infect Dis Clin North Am.* ožujak 2010.;24(1):147–58.
57. Papadakis MA. Infectious mononucleosis. *West J Med.* kolovoz 1982.;137(2):141–4.
58. Lawee D. Mild infectious mononucleosis presenting with transient mixed liver disease: case report with a literature review. *Can Fam Physician Med Fam Can.* kolovoz 2007.;53(8):1314–6.
59. Begovac J, i sur. *Klinička infektologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019. 85–470 str.
60. Aronson DM. Infectious mononucleosis. U: UpToDate [Internet]. UpToDate; 2023. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/infectious-mononucleosis>
61. Ivetić V, Kersnik J. *Dijagnostičke pretrage.* Zagreb: Alfa d.d.; 2010. 53–55 str.
62. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract.* prosinac 2019.;20(1):62.
63. Charles PGP. Infectious mononucleosis. *Aust Fam Physician.* listopad 2003.;32(10):785–8.
64. Womack J, Jimenez M. Common Questions About Infectious Mononucleosis. *Am Fam Physician.* 2015.;91(6):373–5.
65. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Streptococcal Pharyngitis Mimics. *J Emerg Med.* svibanj 2018.;54(5):619–29.
66. CDC [Internet]. 2023 [citirano 18. studeni 2023.]. Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html>
67. Luderer R, Kok M, Niesters HGM, Schuurman R, de Weerd O, Thijsen SFT. Real-time Epstein-Barr virus PCR for the diagnosis of primary EBV infections and EBV reactivation. *Mol Diagn J Devoted Underst Hum Dis Clin Appl Mol Biol.* 2005.;9(4):195–200.
68. Sylvester JE, Buchanan BK, Silva TW. Infectious Mononucleosis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* siječanj 2023.;107(1):71–8.
69. AbuSalah MAH, Gan SH, Al-Hatamleh MAI, Irekeola AA, Shueb RH, Yean Yean C. Recent Advances in Diagnostic Approaches for Epstein-Barr Virus. *Pathog Basel Switz.* 18. ožujak 2020.;9(3):226.
70. Wang X, Yang K, Wei C, Huang Y, Zhao D. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virol J.* prosinac 2010.;7(1):247.
71. Omori SM. Infectious Mononucleosis (IM) in Emergency Medicine Differential Diagnoses. Medscape. 11. studeni 2022.;

72. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Hematol.* siječanj 2012.;19(1):14–20.
73. Auwaerter PG. Patient education: Infectious mononucleosis (mono) in adults and adolescents (Beyond the Basics). 27. lipanj 2023.; Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/infectious-mononucleosis-mono-in-adults-and-adolescents-beyond-the-basics?csi=2ac8dbfa-9f56-4a3d-9b65-85b6caf25204&source=contentShare>
74. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract.* 14. svibanj 2019.;20(1):62.
75. Candy B, Chalder T, Cleare AJ, Wessely S, White PD, Hotopf M. Recovery from infectious mononucleosis: a case for more than symptomatic therapy? A systematic review. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* listopad 2002.;52(483):844–51.
76. Borotha M, Matijašec I, Kužić TD, Kumbrija S. Obilježja amoksilinskog osipa tijekom liječenja akutne respiratorne infekcije kod pacijenata s infektivnom mononukleozom. *Med Fam Croat.* 13. prosinac 2018.;26(1–2):63–71.
77. LeClaire AC, Martin CA, Hoven AD. Rash associated with piperacillin/tazobactam administration in infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother.* lipanj 2004.;38(6):996–8.
78. McCloskey GL, Massa MC. Cephalexin rash in infectious mononucleosis. *Cutis.* svibanj 1997.;59(5):251–4.
79. Tzannou I, Papadopoulou A, Naik S, Leung K, Martinez CA, Ramos CA, i ostali. Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 01. studeni 2017.;35(31):3547–57.
80. Ming Y, Cheng S, Chen Z, Su W, Lu S, Wang N, i ostali. Infectious mononucleosis in children and differences in biomarker levels and other features between disease caused by Epstein-Barr virus and other pathogens: a single-center retrospective study in China. *PeerJ.* 2023.;11:e15071.
81. Kilpatric C. [vaccination.org](https://vaccination.org/global-health/an-mrna-vaccine-for-cmv-is-most-promising-in-study/). 2024 [citirano 21. svibanj 2023.]. An mRNA vaccine for CMV is “most promising” in study. Dostupno na: <https://vaccination.org/global-health/an-mrna-vaccine-for-cmv-is-most-promising-in-study/>
82. Weill Cornell Medicine [Internet]. 2024 [citirano 21. svibanj 2024.]. Vaccine Shows Promise Against CMV, a Virus that Causes Birth Defects. Dostupno na: <https://news.weill.cornell.edu/news/2024/02/vaccine-shows-promise-against-cmv-a-virus-that-causes-birth-defects>
83. Panther L, Basnet S, Fierro C, Brune D, Leggett R, Peterson J, i ostali. 2892. Safety and Immunogenicity of mRNA-1647, an mRNA-Based Cytomegalovirus Vaccine in Healthy Adults: Results of a Phase 2, Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Trial. *Open Forum Infect Dis.* 27. studeni 2023.;10(Supplement_2):ofad500.2475.

84. Fierro C, Brune D, Shaw M, Schwartz H, Knightly C, Lin J, i ostali. Safety and Immunogenicity of a Messenger RNA–Based Cytomegalovirus Vaccine in Healthy Adults: Results From a Phase 1 Randomized Clinical Trial. *J Infect Dis.* 13. ožujak 2024.;jiae114.
85. Thompson SK, Doerr TD, Hengerer AS. Infectious Mononucleosis and Corticosteroids: Management Practices and Outcomes. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 01. listopada 2005.;131(10):900.
86. Dubravka PD. Utjecaj promjena u načinu plaćanja bolnica na promjene u poslovanju bolničke zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj [Internet]. [Zagreb]: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2018 [citirano 10. listopada 2023.]. Dostupno na: : <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:074117>
87. Stašević I. Osnove socijalnog i zdravstvenog zakonodavstva [Internet]. Bjelovar: Visoka tehnička škola u Bjelovaru; 2017 [citirano 10. studeni 2023.]. 8 str. Dostupno na: https://vub.hr/wp-content/uploads/2022/01/osnove_socijalnog_i_zdravstvenog_zakonodavstva.pdf
88. Katz BZ, Reuter C, Lupovitch Y, Gleason K, McClellan D, Cotler J, i ostali. A Validated Scale for Assessing the Severity of Acute Infectious Mononucleosis. *J Pediatr.* lipanj 2019.;209:130–3.
89. Rea TD, Russo JE, Katon W, Ashley RL, Buchwald DS. Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *J Am Board Fam Pract.* 2001.;14(4):234–42.
90. Odame J, Robinson J, Khodai-Booran N, Yeung S, Mazzulli T, Stephens D, i ostali. Correlates of Illness Severity in Infectious Mononucleosis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2014.;25(5):277–80.
91. Zhang C, Cui S, Mao G, Li G. Clinical Characteristics and the Risk Factors of Hepatic Injury in 221 Children With Infectious Mononucleosis. *Front Pediatr.* 2021.;9:809005.
92. Medovic R, Igrutinovic Z, Radojevic-Marjanovic R, Markovic S, Raskovic Z, Simovic A, i ostali. Clinical and laboratory differences between Epstein-Barr and cytomegalovirus infectious mononucleosis in children. *Srp Arh Celok Lek.* 2016.;144(1–2):56–62.
93. Li Y, George A, Arnaout S, Wang JP, Abraham GM. Splenic Infarction: An Under-recognized Complication of Infectious Mononucleosis? *Open Forum Infect Dis.* ožujak 2018.;5(3):ofy041.
94. Zhang L, Zhou P, Meng Z, Pang C, Gong L, Zhang Q, i ostali. Infectious mononucleosis and hepatic function. *Exp Ther Med* [Internet]. 10. siječanj 2018. [citirano 19. listopada 2023.]; Dostupno na: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.5736>
95. Hocqueloux L, Causse X, Valery A, Jandali JC, Maitre O, Soin C, i ostali. The high burden of hospitalizations for primary EBV infection: a 6-year prospective survey in a French hospital. *Clin Microbiol Infect.* studeni 2015.;21(11):1041.e1-1041.e7.
96. Liu M, Wang X, Zhang L, Feng G, Zeng Y, Wang R, i ostali. Epidemiological characteristics and disease burden of infectious mononucleosis in hospitalized children in China: A nationwide retrospective study. *Viol Sin.* listopada 2022.;37(5):637–45.

PRIVITCI

Privitak A: Popis ilustracija

Tablice:

Tablica 1. Serološki status u EBV infekciji	13
Tablica 2. Kategorije ozbiljnosti komplikacija kod IM-a	27
Tablica 3. Prikaz distribucije pacijenata po skupinama	31
Tablica 4. Troškovi liječenja prema vrsti liječenja	31
Tablica 5. Distribucija dobne strukture prema vrsti liječenja	32
Tablica 6. Prikaz distribucije težine komplikacija	33
Tablica 7. Mjere središnjeg položaja i standardne devijacije kod težine komplikacija s obzirom na vestu liječenja	33
Tablica 8. Analiza vremena oporavka pacijenata prema vrsti liječenja	34
Tablica 9. Prikaz distribucije troškova liječenja, dobi pacijenata te vremena oporavka s obzirom na vrstu liječenja	36
Tablica 10. Rezultati Mann-Whitney U testa za usporedbu troškova liječenja pacijenata s IM-om u Dnevnoj bolnici i na Odjelu	36
Tablica 11. Tablica rezultata statističkih testova za utvrđivanje razlika u troškovima liječenja infektivne mononukleoze prema dobi pacijenata	37
Tablica 12. Rezultati Mann-Whitney U testa za usporedbu troškova liječenja pacijenata s IM-om u odnosu na spol pacijenata	38
Tablica 13. Prikaz frekvencija težine komplikacija prema vrsti liječenja	38
Tablica 14. Rezultat Pearson hi-kvadrata i M-L hi-kvadrata kod testiranja razlike u težini komplikacija	39
Tablica 15. Mann-Whitney U test s korekcijom kontinuiteta za varijablu vrijeme oporavka	39
Tablica 16. Procjene parametara za troškove liječenja pacijenata s IM-om	40
Tablica 17. Analiza povećanja koeficijenta determinacije za zavisnu varijablu troškovi liječenja i nezavisne varijable (spol, dob, vrsta liječenja) u multivarijantnoj regresiji	42

Slike:

Slika 1. Raspodjela pacijenata prema spolu i vrsti liječenja	32
Slika 2. Prikaz težine komplikacija pacijenata liječenih u Odjelu i Dnevnoj bolnici	34
Slika 3. Prikaz vremena oporavka prema vrsti liječenja	35

Slika 4. Odnos dobi i troškova liječenja	41
Slika 5. Analiza parcijalnih najmanjih kvadrata: R2 vrijednosti za Troškove liječenja (EUR) u odnosu na broj komponenti	42

ŽIVOTOPIS

Jasna Čaćić (r. Marić) započela je svoj životni put u Gradačcu, BiH, dana 4. lipnja 1986. Djetinjstvo je provela u svom rodnom mjestu Grebnice, BiH, dok je osnovno obrazovanje stekla u Osnovnoj školi Braće Radić u Domaljevcu, BiH. Srednjoškolsko obrazovanje nastavila je u Srednjoj školi fra Martina Nedića u Orašju, BiH, gdje je 2005. godine završila smjer za medicinsku sestru opće njege. Nakon završetka srednje škole, 2007. godine dobila je priliku volontirati u Zavodu za javno zdravstvo Županije Posavske, Domu zdravlja Orašje i Županijskoj bolnici Orašje, BiH, kao medicinska sestra opće njege.

Godine 2010. preselila se u Hrvatsku gdje je ponovno volontirala, ovaj put u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Nastavljajući svoj radni put, 2011. godine zaposlila se kao medicinska sestra opće njege u domu za starije i nemoćne Vitanova, Viškovo.

Svoje profesionalno iskustvo nastavila je razvijati u KBC Rijeka, gdje se 2012. godine zaposlila u Zavodu za gastroenterologiju kao medicinska sestra opće njege, radeći na Odjelu za bolesti probavnog trakta i Jedinici intenzivne njege. Godine 2013. premještena je na Zavod za hematologiju, gdje je ostala do 2018. godine, paralelno upisujući i pohađajući prijediplomski studij sestrinstva 2014. godine kao izvanredni student.

Nakon toga, 2018. godine pridružuje se Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka, gdje je dodatno napredovala i diplomirala kao prvostupnica sestrinstva na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci. Tijekom svog boravka na Klinici za infektivne bolesti, dva puta je obnašala dužnost vršiteljice dužnosti glavne sestre, prvo u periodu od pet mjeseci 2021./2022. godine, a zatim u razdoblju od godinu i tri mjeseca od 2022. do 2023. godine.

Paralelno s radom, 2022. godine upisala je diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo-Menadžment u sestrinstvu, koji i dalje uspješno pohađa.

U listopadu 2023. godine, odlučila je napustiti KBC Rijeka kako bi se posvetila daljnjem proširivanju svog iskustva i znanja te više vremena posvetila obitelji, istovremeno gradeći svoju karijeru.