

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Nikola B. Mitrović

**EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE  
HEPATITIS C VIRUSNE INFEKCIJE  
U SRBIJI**

doktorska disertacija

Beograd, 2015

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Nikola B. Mitrović

**EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE  
HEPATITIS C VIRUSNE INFEKCIJE  
U SRBIJI**

doktorska disertacija

Beograd, 2015

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Nikola B. Mitrović

**EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS  
OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION  
IN SERBIA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015

## **Podaci o mentoru i članovima komisije:**

### **Mentor:**

Prof. dr Dragan Delić, specijalista infektologije, subspecijalista gastroenterohepatologije, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,

### **Komentor:**

Prof. dr Ljiljana Marković Denić, specijalista epidemiologije, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

### **Komisija:**

1. Prof. dr Jasmina Simonović Babić, specijalista infektologije i interne medicine, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Nataša Maksimović, specijalista epidemiologije, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Nataša Katanić, specijalista infektologije, profesor Medicinskog fakulteta u Prištini, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

### **Datum odbrane:**

## ZAHVALNICA

Zahvaljujem se svom mentoru prof. dr Draganu Deliću i komentoru prof. dr Ljiljani Marković Denić bez čijih pomoći ova disertacija ne bi nastala.

Zahvaljujem se svojim učiteljima na znanju koje su mi nesebično pružili.

Zahvaljujem se kolegama i prijateljima na razumevanju i pomoći.

Hvala mojim najmilijima kojima ovaj rad i posvećujem.

## **Epidemiološke karakteristike hepatitis C virusne infekcije u Srbiji**

### **SAŽETAK**

Hepatitis C virusna (HCV) infekcija predstavlja globalni zdravstveni problem. Procenjuje se da je oko 3% svetske populacije inficirano ovim virusom. Epidemiološke karakteristike HCV infekcije u Srbiji do sada nisu značajnije ispitivane i nedostatak ovih podataka ima za posledicu činjenicu da Srbija nije uključena ni u jedan od sistema monitoringa ove infekcije u Evropi (kao što je na primer sistem formiran od strane Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti - *European Centre for Disease Prevention and Control*). S obzirom na nedostatak epidemioloških podataka o HCV infekciji u Srbiji, koji se pre svega odnose na opštu populaciju, bilo je potrebno njihovo sveobuhvatno ispitivanje.

Glavni ciljevi ovog istraživanja su: određivanje prevalencije anti-HCV pozitivnih osoba među dobrovoljnim davaocima krvi i procena prevalencije anti-HCV pozitivnih osoba u opštoj populaciji u Srbiji; određivanje faktora rizika za HCV infekciju; utvrđivanje kretanja broja osoba sa HCV infekcijom u petogodišnjem vremenskom periodu (od 1. januara 2009. do 31. decembra 2013. godine).

Za davanje odgovora na postavljena pitanja sprovedena je hibridna studija koja se sastojala od nekoliko delova. Prvi deo istraživanja je obavljen tokom 2013. godine među dobrovoljnim davaocima krvi u deset transfuzioloških centara širom Srbije i kod njih je utvrđena seroprevalencija anti-HCV pozitivnih osoba, a zatim je sprovedena i prva studija slučajeva i kontrola u cilju utvrđivanja faktora rizika za HCV infekciju među njima. „Slučajevi“ su bile osobe sa anti-HCV pozitivnošću, a kontrole anti-HCV negativni dobrovoljni davaoci krvi mečovani po polu, uzrastu i mestu davanja krvi. Drugi deo je obavljen 2013. godine u Klinici za infektivne i tropske bolesti KCS. U cilju utvrđivanja faktora rizika sprovedena je druga studija slučajeva i kontrola kod koje su „slučajevi“ bile osobe sa HCV infekcijom koje za infekciju znaju u

poslednjih pet godina, članovi prve kontrolne grupe pacijenti iz iste ustanove kojima je isključena HCV infekcija i koji su mečovani po polu i uzrastu, a članovi druge kontrolne grupe dobrovoljni davaoci krvi koji su anti-HCV negativni (kontrolna grupa iz prve studije slučajeva i kontrola). Retrospektivno je analizirana zastupljenost genotipova HCV. Treći deo istraživanja je obuhvatio petogodišnji vremenski period (od 2009. do 2014. godine) i odnosio se na opis osnovnih epidemioloških podataka i analizu kretanja učestalosti anti-HCV pozitivnih osoba koje su testirane u virusološkoj laboratoriji Kliničkog centra Srbije. Procena prevalencije anti-HCV pozitivnih osoba u opštoj populaciji u Srbiji je izvršena primenom metoda medijane odnosa na osnovu utvrđene prevalencije među dobrovoljnim davaocima krvi i utvrđenih prevalencija deset zemalja iz okruženja. Korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode za prikaz i analizu podataka. Vrednost  $p < 0,05$  smatrana je za statistički značajnu.

Prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba među dobrovoljnim davaocima krvi iznosi 0,19% (95%CI: 0,14-0,24%). Procenjena prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba u opštoj populaciji u Srbiji iznosi 1,13% (95%CI: 1,0-1,26%). Utvrđena je najveća učestalost genotipa 1 HCV (63%), sledi genotip 3 (27%,) dok su genotip 2 (sa 7%) i genotip 4 (sa 3%) znatno ređe zastupljeni. Nisu registrovani genotipovi 5 i 6. Osobe sa HCV infekcijom su uglavnom bile muškog pola, mlađeg životnog doba, nižeg stepena obrazovanja i iz gradske sredine. Konačno utvrđeni faktori rizika za HCV infekciju primenom multivarijantne analize su: zloupotreba narkotika, transfuzije krvi, tetovaže, hirurške i stomatološke intervencije i boravak u zatvorima. Oko 90% anti-HCV pozitivnih ispitanika iz obe grupe su imale neki od faktora rizika za HCV infekciju. Učestalost anti-HCV pozitivnih osoba testiranih u virusološkoj laboratoriji tokom petogodišnjeg perioda kretala se od 3,84% do 5,44%, s tim da se procenat pozitivnih nije značajnije menjao tokom posmatranog vremenskog perioda.

U zaključku može se navesti da se Srbija nalazi u grupi evropskih zemalja sa srednjom učestalošću anti-HCV pozitivnih osoba među dobrovoljnim davaocima krvi i u opštoj populaciji, da dominiraju genotipovi 1 i 3 HCV, da su faktori rizika za infekciju slični sa

zemljama u okruženju i da se učestalost anti-HCV pozitivnih osoba u prethodnom petogodišnjem vremenskom periodu nije bitnije menjala. Potrebno je uložiti dodatni napor u identifikovanju rizičnih oblika ponašanja kod osoba koje dobrovoljno daju krv i potrebna je modifikacija pristupnog upitnika koji svi potencijalni davaoci prethodno popunjavaju.

**Ključne reči:** hepatitis C; prevalencija; faktori rizika; dobrovoljni davaoci krvi; Srbija.

**Naučna oblast:** Epidemiologija



# **Epidemiological characteristics of hepatitis C virus infection in Serbia**

## **SUMMARY**

Hepatitis C virus (HCV) infection represents global health issue. It is estimated that around 3% of the world population is infected with this virus. Epidemiological characteristics of the HCV infection in Serbia has not been investigated significantly yet, and the missing data is responsible that Serbia is not included in any monitoring systems of this infection in Europe (for example system formed by the European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC). Due to the lack of epidemiological data on HCV infection in Serbia, especially in general population, there was strong need for further investigation.

Aims of this research are: determining the prevalence of anti-HCV positive persons among voluntary blood donors and estimation of prevalence of anti-HCV positive persons in general population in Serbia; determining risk factors for HCV infection; determining trend in number of persons with HCV infection in the five year interval (between January 1st 2009 and December 31st 2013).

To answer all these questions hybrid study was conducted which consisted of several parts. The first part of the research was conducted during the year 2013 among voluntary blood donors at 10 transfusion centers throughout Serbia. Seroprevalence of anti-HCV positive persons among them is estimated, and then the first cases-control study was conducted to determine risk factors for HCV infection in this population. The cases were voluntary blood donors with confirmed anti-HCV positivity and the controls were anti-HCV negative voluntary blood donors matched by sex, age and location of blood donation. The second part of the study was conducted in the year 2013 at the Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Centre of Serbia, in

Belgrade. To determine risk factors for HCV infection, the second case-control study was conducted. The cases were patients with HCV infection aware of the infection in the last five years. The members of the first control group were patients from the same hospital without HCV infection, matched by sex and age. The members of the second control group were voluntary blood donors who are anti-HCV negative (the control group from the first cases-control study). HCV genotypes distribution was determined retrospectively. The third part of research included five year period (between 2009 and 2014). It referred to the trend analysis of frequency of anti-HCV positive persons tested in virology laboratory of the Clinical centre of Serbia and a description of basic epidemiological data. The estimation of the prevalence of anti-HCV positive persons in general population in Serbia was performed using median ratio method based on the established prevalence among voluntary blood donors and established prevalence from ten countries in the region. Descriptive and analytic statistic methods were used to show and analyse data. The value  $p < 0,05$  was considered to indicate statistical significance.

The prevalence of anti-HCV positive persons among voluntary blood donors is 0.19% (95%CI: 0.14-0.24%). The estimated prevalence of anti-HCV positive persons in general population in Serbia is 1.13% (95%CI: 1.0-1.26%). The highest frequency of genotype 1 HCV was determined (63%), followed by genotype 3 (27%), while genotype 2 (with 7%) and genotype 4 (with 3%) are less frequent. Genotypes 5 and 6 were not observed. Persons with HCV infection were mainly men, younger persons, with lower level of education, from urban areas. In the final multivariate analysis risk factors for HCV infection that remained independently predictive are: drug abuse, blood transfusion, tattoos, surgical and dental procedures and imprisonment. In total, around 90% of anti-HCV positive participants from both group had at least one of the risk factors for HCV transmission. The frequency of anti-HCV positive persons tested in the virology laboratory during five year period was 4.7% (between 3.84% and 5.44%). The percentage of positive persons did not change significantly during analyzed period.

In the conclusion we can say that Serbia is in the group of the European countries with medium frequency of anti-HCV positive persons among voluntary blood donors and in general population, that genotypes 1 and 3 of HCV are dominant, that risk factors for the infection are similar with countries in the region, and that the frequency of anti-HCV positive persons in prior five year period did not change significantly. It is necessary to put more effort in identifying risky forms of behaviour in persons who voluntary give blood, and there is need for certain modifications to be made to the questionnaire given to potential donors before they give blood. These measures would lead to greater safety in terms of HCV transmission for patients who need transfusions.

**Key words:** hepatitis C; prevalence; risk factors; voluntary blood donors; Serbia.

**Scientific field:** Epidemiology

## SADRŽAJ:

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Hepatitis C virusna infekcija - opšte napomene</b> .....	1
<b>1.2. Virusologija</b> .....	2
<b>1.3. Epidemiološke karakteristike</b> .....	5
<b>1.4. Prenosjenje hepatitis C virusa</b> .....	7
1.4.1. Transfuzije krvi i krvnih derivata.....	7
1.4.2. Zloupotreba psihoaktivnih supstanci .....	8
1.4.3. Seksualni put transmisije .....	9
1.4.4. Prenosjenje hepatitis C virusa tetoviranjem i pirsinzima.....	10
1.4.5. Prenosjenje HCV putem stomatoloških intervencija .....	11
1.4.6. Medicinske intervencije kao put prenošenja HCV .....	12
1.4.7. Osobe na hemodijalizi.....	13
1.4.8. Vertikalni put prenosa HCV (sa majke na dete).....	14
1.4.9. Retki načini transmisije HCV.....	15
<b>1.5. Patogenetski procesi i prirodni tok infekcije</b> .....	16
<b>1.6. Mikrobiološka ispitivanja vezana za hepatitis C virus</b> .....	20
<b>1.7. Dijagnostički postupci za utvrđivanje HCV infekcije</b> .....	21
<b>1.8. Terapija HCV infekcije</b> .....	22
1.8.1. Lečenje akutnog hepatitisa C .....	23
1.8.2. Lečenje hroničnog hepatitisa C.....	24
<b>1.9. Kvalitet života osoba sa HCV infekcijom</b> .....	25
<b>1.10. Teret HCV infekcije na društvo</b> .....	26
<b>1.11. Situacija u Srbiji</b> .....	27
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	29
<b>3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA</b> .....	30
<b>4. METODE ISTRAŽIVANJA</b> .....	31
<b>4.1. Studija slučajeva i kontrola u populaciji dobrovoljnih davalaca krvi</b> .....	31
4.1.1. Ispitanici – slučajevi i kontrole uključeni u studiju dobrovoljnih davalaca krvi .....	33
4.1.2. Etički aspekti.....	33

4.2.	<b>Studija slučajeva i kontrola sprovedena u Klinici za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije</b> .....	34
4.3.	<b>Primenjeni instrumenti – upitnici</b> .....	35
4.4.	<b>Analiza učestalosti osoba sa HCV infekcijom testiranih u virusološkoj laboratoriji u 5-godišnjem periodu</b> .....	35
4.5.	<b>Određivanje prevalencije anti-HCV pozitivnih osoba u populaciji dobrovoljnih davalaca krvi, procena prevalencije u populaciji u Srbiji i određivanje zastupljenosti genotipova HCV.</b> ....	36
4.6.	<b>Statistička obrada podataka</b> .....	37
4.7.	<b>Etički aspekti studije</b> .....	38
5.	<b>REZULTATI</b> .....	39
5.1.	<b>Rezultati studije sprovedene među dobrovoljnim davaocima krvi</b> .....	39
5.1.1.	Sociodemografske karakteristike ispitanika uključenih u studiju među dobrovoljnim davaocima krvi .....	40
5.1.2.	Faktori rizika za HCV infekciju kod dobrovoljnih davalaca krvi .....	43
5.1.2.1.	<i>Zloupotreba psihoaktivnih supstanci</i> .....	44
5.1.2.2.	<i>Transfuzije krvi</i> .....	45
5.1.2.3.	<i>Hirurške i invazivne stomatološke intervencije</i> .....	46
5.1.2.4.	<i>Tetovaže i pirsinzi</i> .....	46
5.1.2.5.	<i>Seksualna aktivnost ispitanika</i> .....	46
5.1.2.6.	<i>Boravak u zatvorima</i> .....	48
5.1.3.	Faktori rizika koji su bili ređe zastupljeni u studiji .....	48
5.1.4.	Multivarijantna analiza faktora rizika za HCV infekciju .....	49
5.1.5.	Zastupljenost faktora rizika kod anti-HCV pozitivnih dobrovoljnih davalaca .....	50
5.1.6.	Analiza tegoba karakterističnih za HCV infekciju .....	51
5.1.7.	Analiza drugih bolesti i stanja koje se dovode u vezu sa HCV infekcijom.....	52
5.2.	<b>Rezultati studije slučajeva i kontrola među pacijentima u Klinici za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije</b> .....	54
5.2.1.	Sociodemografske karakteristike ispitanika.....	54
5.2.2.	Faktori rizika za HCV infekciju .....	57
5.2.2.1.	<i>Zloupotreba psihoaktivnih supstanci (PAS)</i> .....	59
5.2.2.2.	<i>Transfuzije krvi</i> .....	60

5.2.2.3. Hospitalizacija duže od mesec dana, hirurške i invazivne stomatološke intervencije .....	60
5.2.2.4. Tetovaže i bodi pirsinzi.....	61
5.2.2.5. Boravak u zatvorima.....	61
5.2.2.6. Seksualna aktivnost kao faktor rizika za HCV infekciju.....	61
5.2.3. Faktori rizika koji su ređe bili zastupljeni.....	63
5.2.4. Multivarijantna analiza faktora rizika za HCV infekciju .....	64
5.2.5. Zastupljenost faktora rizika kod pacijenata sa hepatitisom C.....	66
5.2.6. Analiza tegoba karakterističnih za HCV infekciju .....	67
5.2.7. Analiza bolesti i stanja koja se mogu povezati sa HCV infekcijom .....	68
5.2.8. Učestalost pojedinih genotipova HCV.....	69
<b>5.3. Rezultati deskriptivne studije ispitanika testiranih u virusološkoj laboratoriji tokom petogodišnjeg perioda.....</b>	<b>70</b>
5.3.1. Rezultati testiranja na HCV tokom 2009. godine .....	71
5.3.2. Rezultati testiranja na HCV tokom 2010. godine .....	71
5.3.3. Rezultati testiranja na HCV tokom 2011. godine .....	72
5.3.4. Rezultati testiranja na HCV tokom 2012. godine .....	72
5.3.5. Rezultati testiranja na HCV tokom 2013. godine .....	73
5.3.6. Sumirani rezultati testiranja na HCV virusološke laboratorije tokom petogodišnjeg perioda .....	73
<b>5.4. Procena prevalencije anti-HCV pozitivnih osoba u Srbiji.....</b>	<b>76</b>
<b>6. DISKUSIJA.....</b>	<b>77</b>
6.1. Prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba u Srbiji.....	77
6.1.1. Prevalencija u opštoj populaciji i zastupljenost pojedinih genotipova HCV .....	77
6.1.2. Prevalencija među dobrovoljnim davaocima krvi .....	78
6.1.3. Prevalencija među osobama na hemodijalizi.....	79
6.2. Demografske karakteristike osoba sa HCV infekcijom uključenih u studiju .....	80
6.3. Analiza faktora rizika za HCV infekciju.....	81
6.3.1. Zloupotreba psihoaktivnih supstanci .....	81
6.3.2. Transfuzije krvi i krvnih derivata.....	85
6.3.3. Seksualni put transmisije HCV.....	87

6.3.4. Jatrogeni put prenošenja HCV infekcije – hirurške i stomatološke intervencije.....	89
6.3.5. Tetoviranje i pirsinzi .....	91
6.3.6. Boravak u zatvorima .....	92
6.4. Identifikovanje načina prenošenja HCV u studiji.....	93
6.5. HCV infekcija kod migranata u Evropi .....	94
6.6. Analiza tegoba karakterističnih za hepatitis C.....	96
6.7. Udruženost sa drugim bolestima koje se povezuju sa hepatitisom C.....	97
6.8. Kretanje učestalosti anti-HCV pozitivnih osoba tokom petogodišnjeg vremenskog perioda.....	97
<b>7. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>99</b>
<b>8. LITERATURA.....</b>	<b>101</b>
<b>9. PRILOZI.....</b>	<b>116</b>

# 1. UVOD

## 1.1. HEPATITIS C VIRUSNA INFEKCIJA - OPŠTE NAPOMENE

Infekcija hepatitis C virusom (HCV) predstavlja globalni zdravstveni problem. Procenjuje se da je ovim virusom inficirano od 2,5 do 3% svestske populacije, odnosno od 150 do 170 miliona ljudi širom sveta [1, 2]. Među svim uzrocima hronične bolesti jetre - hroničnog hepatitisa, HCV je najčešći i prisutan je sa učestalošću od 25 do 50% [3]. Istovremeno, HCV je jedan od najvažnijih faktora rizika za nastanak hepatocelularnog karcinoma, koji je po učestalosti na petom mestu među svim malignitetima kod muškaraca i osmom među ženama i registruje se kod preko 60% osoba sa ovim malignitetom [4]. Na taj način, uzrokujući terminalnu bolest jetre sa insuficijencijom njene funkcije, HCV je najčešći uzrok transplantacije jetre i oko 40% pacijenata kojima se obavi transplantacija jetre je inficirana ovim virusom [5].

Što se troškova lečenja i nege pacijenata sa HCV infekcijom tiče, istraživanja sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) su pokazala da se godišnje troši više od jedne milijarde dolara na ovaj zdravstveni problem [6]. U istraživanju sprovedenom 2010. godine procenjeno je da se hepatitis C kao uzrok smrtnosti nalazi na 25. mestu, kao i da svake godine umre oko 500.000 ljudi zbog ove infekcije. U Evropi broj umrlih zbog hepatitisa C iznosi oko 86.000 stanovnika godišnje [7].

S obzirom na raširenost infekcije i značaj koji hepatitis C ima, kako za obolelog pojedinca, tako i za društvo u celini, od 2006. godine evropski centar za prevenciju i kontrolu bolesti - *European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)* uveo je sistem aktivnog monitoringa HCV infekcije. Ovaj sistem predviđa praćenje epidemioloških karakteristika HCV infekcije (prevalenciju, incidenciju, puteve prenošenja virusa, sredstva uložena za njenu kontrolu, efikasnost predloženih mera) među članicama evropske ekonomske zone (koja pored zemalja Evropske unije obuhvata i Norvešku, Island i Lihtenštajn).

Izuzev Slovenije i odskora Hrvatske (od 2013. godine), Srbija, kao i druge zemlje formirane od bivše Socijalističke Federativne Republike Jugoslavije nisu



obuhvaćene ovim programom. Osnovni problem predstavlja nedostatak adekvatnih epidemioloških podataka o raširenosti infekcije u populaciji (kako u opštoj populaciji, tako i u rizičnim grupama) i načinima transmisije virusa u pojedinim zemljama. Da bi se bolje sagledala slika o značaju ovog problema važno je istaći da je u novoobjavljenoj Strategiji Centra za prevenciju i kontrolu bolesti (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) od 2010. do 2013. godine navedeno da što se HCV infekcije tiče i pored uloženi svih napora i sredstava i dalje ostaje nepoznata raširenost ove infekcije u populaciji širom Evropske unije [8]. Takođe, na 63. skupu Svetske zdravstvene organizacije (SZO) održanom u Ženevi u maju 2012. godine ustanovljeni su ciljevi i strategije usmereni ka „kontroli, unapređenju znanja, skriningu i edukaciji“ inficiranih HCV [9].

## **1.2. VIRUSOLOGIJA**

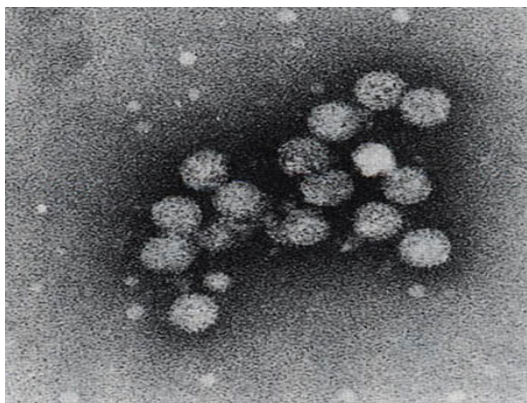
Hepatitis C virus je prvi put izolovan 1989. godine u laboratoriji *Michael Houghton (Michael Houghton's Laboratory)* koja je radila u sklopu kompanije za biotehnologiju *Chiros Corporation*, u saradnji sa laboratorijom *Daniel Bradley (Daniel Bradley's Laboratory)* u Centru za kontrolu i prevenciju bolesti koja je obezbeđivala uzorke šimpanzi za eksperimente [10]. Otkrićem virusa postalo je jasno da je najveći broj obolelih od posttransfuzionog hepatitisa, do tada označenog non-A, non-B, uzrokovan upravo HCV.

Već nakon dve godine, 1991. godine, molekularnim metodama je kloniran virusni genom u celini [11]. Daljim molekularnim istraživanjem i filogenetskom analizom došlo se do zaključka da je HCV prisutan u humanoj patologiji unazad 500 do 2000 godina, a da se diferencijacija u genotipove (kojih je do sada otkriveno 6) dogodila tokom širenja virusa po svetu u poslednjih 200-400 godina [12].

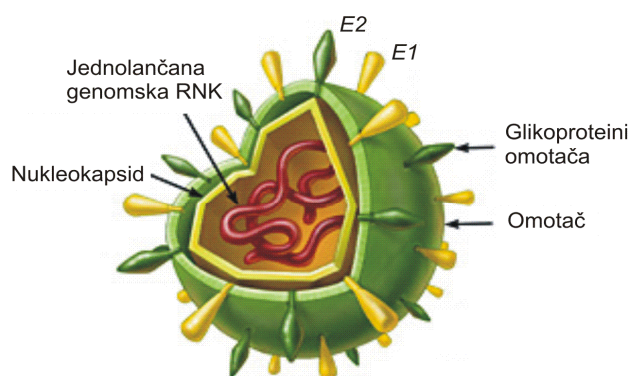
HCV je svrstan u porodicu *Hepacivirus* u okviru familije *Flaviviridae*, u kojoj se još nalaze i uzročnici žute groznice, denge, japanskog i krpeljnog encefalitisa, West Nile virus, GB virus C (ranije zvanog hepatitis G virus), kao i više virusa značajnih pre svega za bolesti životinja [13]. HCV je sferičnog oblika, veličine oko 55 nm i sastoji se

od nukleokapsida i lipidnog omotača sa glikoproteinskim izdancima. Nukleokapsid je veličine oko 30 nm i sadrži genomsku jednolančanu pozitivnu (+) RNK veličine oko 9.600 nukleotida (Slika 1).

**a)**



**b)**



**Slika 1. a) Izgled HCV pri elektronskoj mikroskopiji** (preuzeto iz: The C. Everett Koop Institute. The Hepatitis C Virus) [14]. **b) Šematski prikaz građe HCV** (preuzeto iz: Johns Hopkins Medicine. Gastroenterology and Hepatology. Viral Hepatitis C) [15].

S obzirom da se radi o RNK virusu koji se ne replikuje preko intermedijarne DNK (kao što je to na primer slučaj sa HIV virusom), HCV se ne ugrađuje u genetski materijal ćelije domaćina. Na 5' kraju genoma se nalazi nekodirajući region na koji se direktno nastavljaju geni čijom se translacijom proizvode četiri strukturna proteina i to: kapsidni protein C, dva glikoproteina omotača E1 i E2 i membranski protein p7. Ovaj deo genoma virusa je veoma postojan, mada su geni odgovorni za proteine omotača hipervarijabilni. Na 3' kraju virusa se takođe nalazi nekodirajući deo, nakon čega se nizaju geni za nestrukturalne proteine: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B. Nestrukturalni proteini su najvećim delom enzimi odgovorni za cepanje poliproteina (serin proteaze, cistein proteaze, helikaze), dok je poslednji nestrukturalni protein (NS5B) RNK-zavisna RNK polimeraza [16].

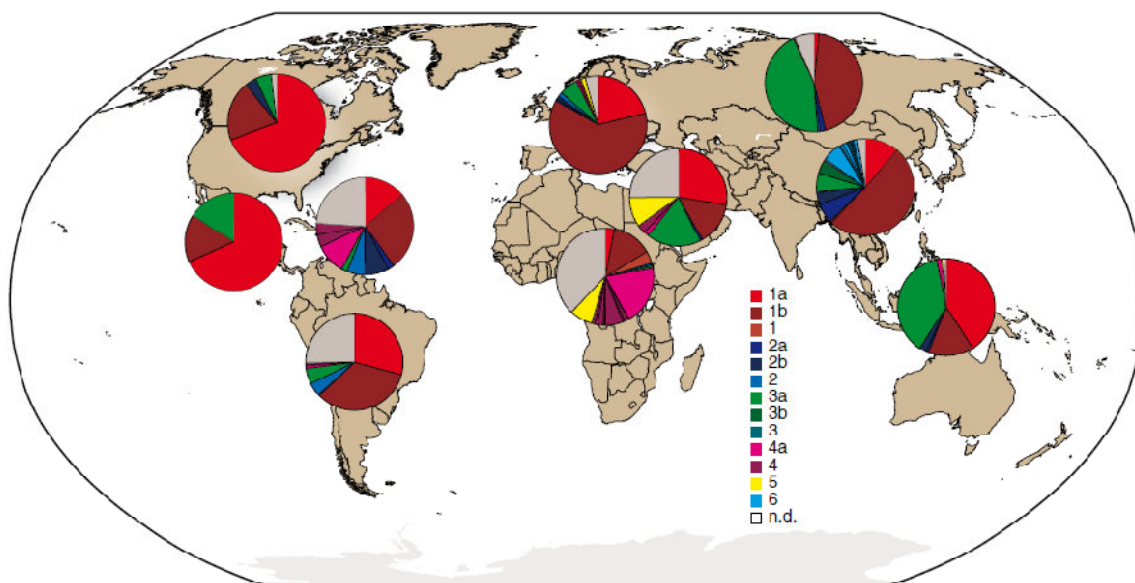
Replikacija virusa započinje njegovom adsorpcijom za površinu ćelije preko interakcije sa više površinskih receptorskih molekula (CD81, LDL receptori DC-SIGN,

L-SIGN, SR-B1 i proteina kladina 1 u okviru čvrstih veza). Nakon tog nastupa penetracija virusa u ćelijski endozom, a zatim oslobađanje RNK preko fuzije proteina omotača virusa sa endozomalnom membranom. Tako oslobođena virusna RNK ima ulogu informacione RNK i preko translacije na ribozomima endoplazmatskog retikuluma nastaju proteinske komponente virusa.

U daljem toku formira se replikacijski kompleks sastavljen od NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B koji preko 3' kraja virusne +RKN sintetiše negativnu kopiju genoma (-RNK) koja suži kao model za replikaciju novih +RNK. Za razliku od HIV virusa intermedijerna DNK se ne stvara. Novonastale kopije genoma se pakuju u virusne partikule koje se oslobađaju iz ćelije vezikularnom sekrecijom čime virus dobija lipidni omotač, postaje kompletan virion i replikacijski ciklus se ponavlja [17]. Iako je jetra primarni organ infekcije HCV, replikacija virusa je dokazana i u perifernim mononuklearnim ćelijama limfoidnih struktura i koštane srži [18].

Takođe, virus se može naći i u drugim delovima tela, u sklopu ekstrahepatičkih manifestacija HCV infekcije. Tako je izolovan iz kože u slučaju postojanja vaskulitisa, bubrega kod glomerulonefritisa, neurona, kao i iz telesnih tečnosti - ascitesa, sperme, vaginalnog sekreta, mleka, pljuvačke, suza i urina [19].

Na osnovu razlika u nukleotidnom nizu genoma HCV, do sada je otkriveno 6 genotipova koji su obeleženi brojevima od 1 do 6 (međusobna razlika u genetskom materijalu je oko 30%) sa preko 90 podtipova (sa manjim stepenom razlike u genetskom materijalu, od 20 do 25%). S obzirom da se radi o RNK virusu koji se replikuje pomoću RNK polimeraze koji nema sposobnost prepoznavanja grešaka u nizu nukleotida prilikom replikacije, nastaje veliki broj različitih varijanti virusa, tzv. kvazispicijesa unutar inficiranog organizma. Uzimajući u obzir i činjenicu da se tokom jednog dana proizvede oko  $10^{12}$  kopija virusa, tokom vremena nastaju akumulacije virusnih mutacija, čime je heterogenost HCV ogromna [20]. Distribucija genotipova i osnovnih podtipova u svetu je prikazana na Slici 2.



**Slika 2. Distribucija genotipova i pojedinih važnijih podtipova HCV u svetu** (preuzeto iz: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases) [21].

### 1.3. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE

Na osnovu procene SZO u svetu je inficirano oko 170 miliona ljudi HCV, odnosno 3% svetske populacije [1]. Prisustvo HCV infekcije praktično je dokazano u svim zemljama širom sveta, odnosno u svakoj zemlji gde za njom na ozbiljan način tragalo.

Kada su pojedine zemlje i regioni sveta u pitanju, prisutna je neravnomerna distribucija obolelih. Najviša prevalencija inficiranih je u zemljama bliskog istoka (gde prosečno iznosi 4,7%) i Africi (3,2%), a nešto niža u Aziji (2,1%).

Zemlje sa najvišom prevalencijom (preko 10%) su Egipat, Kamerun, Ruanda, Bolivija, Gabon, Burundi i Mongolija. U Severnoj Americi se procenjuje da prevalencija HCV inficiranih iznosi 1,8%, što je približno raširenosti infekcije u Australiji i zemljama dalekog istoka [22]. Kada je Evropa u pitanju, globalna prevalencija iznosi oko 1,5%, odnosno broj inficiranih je oko 9 miliona.

Najmanji broj inficiranih je u razvijenim, severnim zemljama zapadne Evrope, a najveći u mediteranskim zemljama i zemljama bišeg Sovjetskog saveza. Tako, procenjuje se da se najniži procenat inficiranih HCV nalazi u skandinavskim zemljama (Norveška, Švedska i Danska 0,2%, Finska 0,1%), u Islandu i Holandiji (oko 0,2%).

Nešto viši procenat inficiranih (između 0,5 i 1,5%) se nalazi u zemljama centralne Evrope (Nemačkoj i Austriji oko 0,6%, Velikoj Britaniji, Belgiji, Švajcarskoj, Češkoj i Slovačkoj oko 1%, Francuskoj 1,3%). Sledeći po učestalosti su zemlje mediteranskog regiona - u Grčkoj je procenat inficiranih oko 1,9%, Italiji 2,7%, Španiji 2,5% i Turskoj oko 2%.

Najviši procenat inficiranih u Evropi je zabeležen u Rumuniji (3,2%), kao i u Ukrajini (4%). Kada su zemlje Balkana u pitanju, odnosno zemlje nastale raspadom SFRJ, procenjuje se da prevalencija HCV infekcije iznosi oko 1,5% [23, 24, 25, 26].

U pogledu starosti osoba sa HCV infekcijom, u današnje vreme uglavnom novonastala HCV infekcija, odnosno akutni hepatitis C, beleži se među mladim odraslim osobama. Sa druge strane, manifestni oblici hronične HCV infekcije su prisutni kod starijih osoba, jer je potrebno da prođe dovoljno dug vremenski period do razvoja uznapredovalih, manifestnih oblika bolesti jetre.

Među inficiranim osobama u prošlosti, naročito se ističe generacija rođena od 1945. do 1964. godine, nazvana „bejbi bum“ generacija (*baby boom generation*). Osobe rođene u ovom vremenskom periodu, nakon Drugog svetskog rata, se značajno razlikuju u odnosu na starije. Tada se razvijao globalni sistem komunikacije i putovanja, odbacivale su se i menjale tradicionalne vrednosti, menjale su se dotadašnje moralne norme, uspostavljale su se ljudske slobode i prava građana, uz sveukupni društveni i ekonomski prosperitet. U takvim uslovima širenje HCV tokom 70-tih i 80-tih godina XX veka je bilo naročito pospešeno i izraženo.

Prema procenama CDC čak 75% odraslih inficiranih osoba je upravo među ovim osobama, odnosno ove osobe imaju pet puta veću šansu da imaju hepatitis C. Iz tog razloga u Americi je pokrenuta kampanja kojom se preporučuje da bi osobe rođene od 1945. do 1964. godine trebalo sistematski testirati na HCV infekciju [27].

## **1.4. PRENOŠENJE HEPATITIS C VIRUSA**

HCV spada u grupu inokulacionih virusa (zajedno sa HIV i HBV) i prenosi se pre svega parenteralnim putem, odnosno putem krvi. Takođe, može se preneti seksualnim putem, kao i vertikalno, sa majke na dete. Virus je dokazan u gotovo svim telesnim tečnostima, ali sa epidemiološkog stanovišta najznačajnije je njegovo prisustvo u krvi, gde se kod hronično inficiranih osoba obično nalazi više miliona kopija virusa po mililitru krvi. Dovoljna je količina krvi od svega 0,0001mL za prenošenje infekcije.

### **1.4.1. Transfuzije krvi i krvnih derivata**

Pre otkrića HCV najvažniji put njegovog prenošenja su bile transfuzije krvi i krvnih derivata. Nakon otkrića HBV 1965. godine, kao prvog identifikovanog uzročnika „serumskog“ hepatitisa, postalo je jasno da se transfuzijama može i dalje preneti hepatitis, iako se isključi infekcija HBV donora krvi. S obzirom da uzrok nije bio poznat narednih 25 godina, tako nastala bolest jetre je nazvana postransfuzioni hepatitis, odnosno non-A, non-B hepatitis, a pretpostavljeni uzročnik non-A, non-B uzročnik hepatitisa.

Nakon mukotrpnog rada od 1982. do 1989. godine virus je identifikovan i nazvan je HCV. U kasnijim istraživanjima došlo se do zaključka da je na ovaj način transmisija virusa bila vrlo laka i u jednom istraživanju iz 1995. godine čak 81% recipijenata krvi su dobili hepatitis C nakon primanja krvi od anti-HCV pozitivnih donora [28]. Sa druge strane, procenjuje se da je oko 10% osoba koje su nekada primale krv tokom života pre 90-tih godina XX veka inficirano HCV [29].

Od devedesetih godina XX veka započeto je sistematsko testiranje krvi dobrovoljnih davalaca krvi na HCV širom sveta. Prvih godina je korišćen serološki test prve generacije kojim su detektovana anti-HCV antitela i rizik za transmisiju ovim putem je iznosio oko 0,3%. Nakon dve godine uveden je test druge generacije, a od 1996. treće generacije, čime je rizik za prenošenje HCV značajno redukovano na oko 1 na 100.000 jedinica krvi.

Od 2000. godine u razvijenim zemljama (kao što su SAD, Francuska, Nemačka, Velika Britanija) uvode se novi sistemi bazirani na detekciji HCV RNK u krvi, kao što je Molekularno testiranje za HCV RNK koje koristi tehnologiju umnožavanja nukleinskih kiselina - *Molecular testing for HCV-RNA utilizing nucleic acid amplification technology (NAT)*. Ovim, izuzetno skupim načinima testiranja krvi, rizik za prenošenje HCV je još više redukovano i iznosi oko 1 na 1.000.000 jedinica krvi [30].

Sa druge strane, u izveštaju SZO iz 2011. godine na kojem su sumarno prikazani globalni svetski podaci o transfuziološkoj praksi prikupljanja, kontroli i primeni derivata krvi, istaknuto je da se u čak 39 zemalja u svetu ne primenjuje rutinsko testiranje krvi namenjene za transfuzije na inokulacione bolesti (a time ni na HCV) [31].

Kada je Srbija u pitanju, od prvog januara 1994. godine uvedeno je sistematsko testiranje krvi svih dobrovoljnih davalaca na HCV u celoj zemlji. U praksi se primenjuje dvostepeni sistem testiranja krvi na HCV, pri čemu se prvo primenjuje imunoenzimski test - ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) test treće generacije. Ukoliko ovaj test bude pozitivan, primenjuje se potvrdni test (još jedan ELISA test ili Western blot test ukoliko je dostupan) i ukoliko i on bude pozitivan takav davalac se trajno isključuje iz sistema prikupljanja krvi, a krv se uništava. Na taj način, Srbija se nalazi u grupi zemalja u kojima transfuzije krvi nose nizak rizik za transmisiju HCV, ali se ta mogućnost svakako ne može isključiti.

#### **1.4.2. Zloupotreba psihoaktivnih supstanci**

Uvođenjem sistematskog testiranja krvi namenjene za transfuziju na HCV, zloupotreba narkotika je postala najvažniji put prenošenja HCV. Sama zloupotreba narkotika je važan medicinski, socijalni i društveni problem širom sveta i procenjuje se da oko 16 miliona ljudi (od 11 do 21 milion) koristi psihoaktivne supstance (PAS) [32]. Veliki deo procenjenog negativnog uticaja zloupotrebe PAS na društvo u celini upravo otpada na prenošenje inokulacionih bolesti.

Istovremeno, intravenska zloupotreba narkotika je najefikasniji način zaražavanja HCV i osobe koje se na ovaj način inficiraju imaju kraću inkubaciju. Pretpostavlja se da razlog leži u direktnom unošenju veće količine virusa u krvotok preko zaraženih igala [33]. Takođe, HCV se na ovaj način deset puta lakše prenosi nego HIV.

Prevalencija HCV infekcije među osobama koje zloupotrebljavaju PAS je visoka, iznosi oko 60% do 80% i zavisi pre svega od dužine njihove zloupotrebe. Godišnja incidencija novozaraženih iznosi od 5 do 45%, s prosečnim rizikom za zaražavanje od 10% za svaku godinu zloupotrebe PAS. Najviša prevalencija inficiranih se beleži u zemljama sa najvećim brojem stanovnika (Kina, Rusija, SAD) i u njima prelazi 70%. Na ovaj način procenjuje se da u svetu oko 10 miliona osoba koje zloupotrebljavaju PAS imaju i HCV infekciju, što je oko 3,5 puta više od procenjenog broj onih koji imaju HIV infekciju (procenjuje se da njih ima oko 2,8 miliona) i gotovo 8,5 puta više od HBV infekcije (za koje se procenjuje da ih ima oko 1,2 milion) [34]. Iz navedenih razloga, u današnje vreme veliki naponi se pridaju prevenciji dalje transmisije HCV među narkomanima, i to kroz edukaciju, obezbeđivanjem pribora za jednokratnu upotrebu, kao i lečenjem inficiranih (čime se sprečava dalja transmisija virusa sa osobe koja ima hepatitis C).

Nazalna zloupotreba PAS takođe predstavlja faktor rizika za HCV infekciju. Pretpostavlja se da upotreba različitih cevčica za nazalno ušmrkavanje PAS dovodi do oštećenja sluznice nosa, čime se njihovim deljenjem stvaraju uslovi za transmisiju virusa i zaražavanje. Tako u studiji iz 2003. godine utvrđena je prevalencija od 19,5% anti-HCV pozitivnih među osobama koje zloupotrebljavaju narkotike isključivo nazalno [35].

### **1.4.3. Seksualni put transmisije**

Nezaštićen seksualni odnos bez upotrebe kondoma je takođe put transmisije HCV. Rizik za infekciju kod stalnih seksualnih partnera je nizak i prosečno iznosi 0,6% na godišnjem nivou. Sa druge strane, on značajno raste sa povećanjem broja partnera



(rizik je oko 1,8% za promiskuitetne osobe na godišnjem nivou), stupanjem u seksualne odnose pod uticajem alkohola i narkotika i prilikom koinfekcije sa virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili neke druge polno prenosive bolesti [36]. Ovo se naročito odnosi na homoseksualce među kojima je prevalencija infekcije HCV oko 11,5% [37].

Iako postoje studije koje ovaj rizik zanemaruju u transmisiji HCV, činjenice da je virus dokazan u spermi i crikalnom sekretu, da je učestalost HCV infekcije viša kod promiskuitetnih osoba i osoba koje se bave prostitucijom u odnosu na opštu populaciju, nesumnjivo govore u prilog ovog načina transmisije virusa. Ipak, studije su pokazale da je veza između seksualnog ponašanja i HCV infekcije značajno manja u odnosu na druge virusne inokulacione bolesti (HBV i HIV) ili sifilis. Pretpostavlja se da najvažniji razlog za ovu činjenicu leži u niskoj koncentraciji HCV u telesnim tečnostima [38]. Do infekcije dolazi zbog izloženosti oštećenje sluzokože krvlju inficirane osobe ili drugih telesnih tečnosti, što bi moglo objasniti lakše prenošenje HCV među homoseksualcima, kao i u slučaju postojanja neke druge polno prenosive bolesti.

#### **1.4.4. Prenošnje hepatitis C virusa tetoviranjem i pirsinzima**

Sledeći, često razmatrani putevi prenošenja HCV su tetoviranje i pirsinzi. Iglama koje se koriste u ove svrhe narušava se integritet kože što je neophodan uslov za prenošenje virusa sa inficirane osobe. Tetoviranje i pirsinzi se praktikuju praktično u celom svetu, hiljadama godina unazad, ali poslednjih decenija postali su naročito popularni. Tako, u jednoj studiji iz SAD zabeleženo je da kod osoba starosti od 18 do 50 godina, učestalost postojanja bar jedne tetovaže iznosi 24%, a pirsinga 14% [39]. Kada je Srbija u pitanju, zvaničnih podataka o raširenosti ovih procedura nema, ali je nesumnjivo da su poslednjih godina postali sve popularniji. Ovo se naročito odnosi na tetovaže.

Poslednjih godina postoji tendencija da se ovaj rizik transmisije HCV umanja, ali je u nedavno sprovedenoj metaanalizi pokazano da osobe koje se tetoviraju, ili koje imaju pirsing, imaju 2,0 do 3,6 puta veći rizik za ovu infekciju [40].

Kada se razmatra ovaj rizik mora se uzeti u obzir da on u velikoj meri zavisi od uslova u kojima se ove procedure sprovode (ko ih vrši, na kojim mestima, na koji način, kojim instrumentima i slično).

#### **1.4.5. Prenosjenje HCV putem stomatoloških intervencija**

Prisustvo HCV u tečnostima iz usta je važno sa stanovišta transmisije virusa i ukazuje da se infekcija može preneti preko pljuvačke i gingivalnog sekreta. Stomatolozi se nalaze u grupi osoba sa visokim profesionalnim rizikom za hepatitis C [41]. Slično ovome i stomatolozi mogu preneti HCV svojim pacijentima, ukoliko ne poštuju pravila i mere za kontrolu infekcije. Studije su pokazale da se rizik za HCV infekciju povećava u slučaju opsežnih stomatoloških intervencija, kao što su apikotomije, oralne operacije ili sprovođenje terapije zubnih kanala [42].

Sa druge strane postoje studije, naročito u pedijatrijskoj populaciji, koje nisu identifikovale stomatološke intervencije kao faktor rizika za hepatitis C. Bez obzira na ovu činjenicu, opšte je prihvaćen stav da je prenošenje HBV i HCV preko stomatoloških intervencija moguće, kako sa pacijenta na pacijenta, tako i sa stomatologa na pacijenta ili obrnuto i velika pažnja mora biti usmerena na njihovo sprečavanje. Mere prevencije se odnose na upotrebu jednokratnih instrumenata gde god je to moguće, pravilnu sterilizaciju i strogo pridržavanje principima asepse, nošenje rukavica i druge zaštitne opreme tokom rada [43].

Kada je u pitanju veza hepatitisa C i zdravlja zuba, studije su takođe pokazale da su osobe koje imaju hepatitis C sklonije karijesima i da imaju lošiju oralnu higijenu, što dalje doprinosi osećanju manjeg samopoštovanja. Ovi pacijenti takođe imaju češći osećaj suvoće usta i kserostomiju, kao i problem sa sprovođenjem adekvatnog načina ishrane koji bi bio pogodan za pacijente sa oboljenjem jetre zbog lošeg oralnog zdravlja [44].

#### **1.4.6. Medicinske intervencije kao put prenošenja HCV**

Prenošenje HCV u hospitalnim uslovima i tokom medicinskih intervencija je dobro poznat i dokumentovan način transmisije virusa. Najznačajniji put je korišćenje igala za višekratnu upotrebu bez adekvatne sterilizacije. Pretpostavlja se da je na ovaj način inficiran veliki broj osoba u Egiptu tokom parenteralnog lečenja šistozomijaze tokom 20-tih godina prošlog veka, što za posledicu i danas ima činjenicu da je Egipat sa 20% zemlja sa najvišom prevalencijom HCV infekcije na svetu [45].

Generalno, u bolničkom uslovima infekcija HCV se može preneti sa pacijenta na pacijenta (npr. zbog neadekvatnog sprovođenja kontrolne bolničkih infekcija), sa medicinskog osoblja na pacijenta (npr. tokom hirurških intervencija), ili obrnuto (npr. prilikom uboda na zaražene igle). Rizik transmisije zavisi od faktora vezanih za sam virus, od osobina domaćina, kao i od vrste sprovedene medicinske procedure. HCV može preživeti u spoljašnjoj sredini oko 16 sati na suvoj podlozi, a u vodi koja se nalazi na niskoj temperaturi i do 5 meseci [46].

Kada su u pitanju karakteristike domaćina, važna je činjenica da li pacijent zna za infekciju HCV i da li je to saopštio medicinskom osoblju, kao i nivo viremije. Do sada je u gotovo svim invazivnim medicinskim procedurama zabeleženo prenošenje HCV [47]. U zemljama gde se sprovode adekvatne preventivne mere, nozokomijalni način transmisije virusa je redak i uglavnom je vezan za greške i nepoštovanje usvojenih načina ponašanja i protokola. Takođe, u studiji sprovedenoj u Španiji koja je analizirala načine transmisije HCV kod pacijenta sa akutnom infekcijom, došlo se do zaključka da bi nozokomijalni način transmisije HCV mogao biti jedan od najlakših za prevenciju i da bi se zaista mogao svesti na zanemarljiv nivo [48].

Prenošenje HCV sa medicinskog osoblja na pacijente tokom hirurških intervencija je takođe zabeleženo. Međutim, kada je kritički razmatrana ova mogućnost došlo se do zaključka da je ovaj rizik izrazito nizak. Tako je procenjeno da kada je HCV status hirurga nepoznat, rizik za transmisiju virusa tokom jedne operacije iznosi  $0,00018\% \pm 0,00002\%$ . Ukoliko je poznato da hirurg ima hepatitis C rizik iznosi  $0,014\% \pm 0,002\%$ . Na ovaj način verovatnoća da će hirurg preneti HCV u jednoj od

5000 obavljenih hirurških intervencija za 10 godina je  $0,9\% \pm 0,1\%$  ako je njegov HCV status nepoznat, a  $50,3\% \pm 4,8\%$  ukoliko je HCV PNK pozitivan. S obzirom na ovako nizak rizik i realno malu mogućnost zaražavanja pacijenta, ne postoje preporuke kojim bi se hirurzima ili drugom medicinskom osoblju ograničio opseg profesionalnog rada u medicinskoj struci [49].

Prenošenje HCV na medicinske radnike sa pacijenata prilikom uboda na igle se dešava kod oko 3% ozleđenih. Na taj način rizik je oko 10 puta veći nego za prenošenje HIV (rizik iznosi oko 0,3%), a oko 10 puta manji od prenošenja HBV (koji iznosi 30% nakon uboda). Rizik za prenošenje HCV zavisi kako od visine viremije pacijenta, tako i od vrste medicinskog instrumenta kojim je povreda nanešena i karaktera povreda. Studije su pokazale da najveći rizik predstavlja dubok ubod na šiljati instrument sa lumenom koji je kontaminiran krvlju pacijenta koji ima visoku viremiju. Izuzev prenošenja HCV kroz povredu na koži, transmisija virusa je takođe zabeležena i u slučaju prskanja krvi po konjunktivi [50].

#### **1.4.7. Osobe na hemodijalizi**

Prenošenje HCV kod pacijenata na hemodijalizi zahteva poseban osvrt, kako zbog učestalosti ove infekcije kod njih, tako i u pogledu značaja same infekcije. Prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba u ovoj grupi je visoka, kako u razvijenim, tako i nerazvijenim zemljama i obično se kreće oko 50-60% (do čak 70%). Prosečan rizik među ovim pacijentima za infekciju HCV u proseku iznosi oko 2% na godišnjem nivou. Sa druge strane, postoje i zemlje kao što su SAD i zemlje severne Evrope u kojima je prevalencija znatno niža i kreće se oko 10%, ali je broj ovih zemalja sa niskom prevalencijom mali [51].

Kod pacijenta na dijalizi istovremena anti-HCV pozitivnost je povezana sa češćim razvojem ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma, kao i sa ranijom smrtnošću. Takođe ovi pacijenti imaju i sveukupno niži kvalitet života [52]. Kada je u pitanju lečenje hepatitisa C kod ovih osoba, s obzirom da se isključivo primenjuje monoterapija interferonom, sveukupna efikasnost je niža (uspeh terapije se postiže

kod oko 37% pacijenata). Sa druge strane ovi pacijenti uglavnom imaju nižu viremiju, histološki nalaz oštećenja jetre je blaži, a i klirens interferona je sporiji, što sveukupno dovodi do većeg uspeha lečenja hepatitisa C kod njih nego kod osoba bez oštećenja funkcije bubrega (kod njih uspeh monoterapije iznosi do 16% lečenih) [53].

#### **1.4.8. Vertikalni put prenosa HCV (sa majke na dete)**

HCV je vodeći uzrok hroničnog hepatitisa kod dece. Do 1992. godine najznačajniji put prenosa virusa, kao i kod odraslih, bile su transfuzije krvi i krvnih derivata, a od tada prenošenje sa majke na dete je najznačajnije [54]. Prenošnje HCV sa majke na dete se definiše kao transmisija virusa u toku trudnoće na fetus, ili u perinatalnom periodu na dete. Tačno vreme i mehanizam transmisije virusa nije jasno utvrđen. Deca na koju je infekcija prenešena sa majke su najčešće HCV RNK negativna u prvim danima života i obično postaju pozitivna nekoliko nedelja nakon porođaja. Ova činjenica ukazuje da do prenošenja sa majke na dete nastaje najčešće u kasnim fazama trudnoće ili tokom porođaja [55].

Sveukupno uzevši, prenošenje HCV sa majke na dete se retko dešava. Procenjuje se da učestalost perinatalne transmisije virusa iznosi oko 4% (od 2 do 5%, zavisno da li je majka samo anti-HCV pozitivna, ili i HCV RNK pozitivna). Studije su takođe pokazale da je veća učestalost prenošenja virusa ukoliko je i viremija majke viša, zbog čega se obično preporučuje sprovođenje antivirusnog lečenja pre trudnoće [56].

Ostali faktori rizika koji su često identifikovani da pospešuju infekciju su i: invazivne dijagnostičke procedure tokom trudnoće, produženo trajanje porođaja nakon ruptur membrana (i to preko 6 sati), a interesantno je i zapažanje da je kod blizanačke trudnoće obično inficirano samo jedno dete, i to ono koje se drugo rodi [57]. Ovakvi nalazi bi mogli ukazivati da do infekcije češće dolazi tokom vaginalnog porođaja nego kod carskog reza, ali rezultati velikih studija nisu zabeležile ovakva očekivanja, niti je i za jednu perinatalnu strategiju tokom porođaja pokazano da redukuje rizik za HCV infekciju [58].

Kao faktori rizika identifikovani od strane majke za infekciju su pored nivoa viremije i HIV koinfekcije, i intravenska zloupotreba narkotika i povišen nivo transaminaza godinu dana pre trudnoće i tokom porođaja. Takođe je interesantno i zapažanje da ženska deca imaju veći rizik da budu inficirana, za šta ne postoji jasno objašnjenje, izuzev pretpostavke da je važna genetska razlika vezana za pol.

Poslednjih godina aktuelna je teorija prenošenja HCV sa majke na dete po mehanizmu trojanskog konja, odnosno putem inficiranih mononuklearnih ćelija periferne krvi koje nose HCV i kojima je fetus izložen tokom trudnoće. Naravno, i mogućnost direktnog prenošenja virusa preko ozleda fetusa tokom porođaja se ne može zanemariti [59].

HCV virus je identifikovan u majčinom mleku, ali dosadašnja ispitivanja nisu utvrdila da dojenje predstavlja faktor rizika za njegovo prenošenje sa majke na dete. Shodno tome, preporuke najvažnijih medicinskih institucija (kao što je npr. CDC) su nedvosmislene kada govore o sigurnosti dojenja. Izuzetak predstavljaju situacije kada postoje oštećenja bradavica u vidu ragada i krvarenje, kada se zbog nedostatka dovoljne količine podataka savetuje privremeno, do saniranja povreda, obustavljanje dojenja HCV pozitivnih majki [60].

#### **1.4.9. Retki načini transmisije HCV**

Do sada navedeni načini transmisije virusa se smatraju dominantim i najvažnijim. Ipak, studije su pokazale da kod izvesnog broja osoba sa hepatitisom C način transmisije virusa ostaje nepoznat. Ovakvi nalazi ukazuju da postoje i drugi, manje zastupljeni načini transmisije virusa. Tako je dokazano da se virus prenosi i u berbernicama upotrebom instrumenata koje se ne sterilisu, akupunkturuom, ritualnim procedurama kao što su obrezivanje, bratimljenje i slično. Ipak, ovi načini transmisije virusa su retko zastupljeni u našoj sredini i uglavnom su identifikovani u zemljama bliskog istoka, Africi i Aziji [61, 62].

## 1.5. PATOGENETSKI PROCESI I PRIRODNI TOK INFEKCIJE

Nakon transmisije HCV sa inficirane osobe sa simptomatskom ili asimptomatskom infekcijom dolazi do nastanka akutne HCV infekcije. Nekoliko dana od kontakta sa virusom (obično između prve i četvrte nedelje) u plazmi se može identifikovati HCV RNK. Viremija dostiže maksimum između 8 i 12 nedelje od inokulacije, a zatim pada na nizak i postojan nivo.

Prvih dana od izlaganja može doći i do potpunog iščezavanja virusa iz krvi, a zatim ponovne pojave, što ukazuje da se odvija „izbegavanje“ virusa od imunog sistema domaćina koji je inicijalno bio efikasan [63]. Između 6. i 12. nedelje u krvi se pojavljuju anti-HCV antitela usmerena protiv različitih antigena koji su produkt strukturnih i nestrukturnih gena virusa. Pojava ovih antitela ne korelira sa istovremenim iščezavanjem virusa iz krvi.

Na osnovu dosadašnjih istraživanja smatra se da humoralni imuni odgovor može neutralisati pojedine varijante HCV i možda uticati na težinu ponovne infekcije, ali njegov značaj za izlečenje od akutne infekcije i uticaj na prelazak bolesti u hronicitet je minimalan [64]. Replikacija virusa se odvija u ćelijama periferne krvi (B limfociti i monociti), kao i u hepatocitima.

Nakon infekcije hepatocita HCV mehanizam njihovog oštećenja nije u potpunosti razjašnjen. Pretpostavlja se da virus ima izvesno citopatogeno svojstvo, kao i ostali virusi iz familije *Flavivirida*, ali da su posredni, imunski mehanizmi oštećenja ipak ključni. Nekroza hepatocita se dešava putem nekoliko mehanizama koji uključuju imunski posredovanu citolizu udruženu sa različitim metaboličkim fenomenima kao što su steatoza hepatocita, oksidativni stres i insulinska rezistencija.

Urođeni imunitet predstavlja prvu liniju odbrane. Nakon infekcije HCV ćelije sintetizuju IFN tip 1 (alfa i beta) i citokine koji indukuju otpornost susednih ćelija za infekciju, usporavaju virusnu replikaciju, aktiviraju prirodne ćelije ubice - *Natural killer cells (NK)*, makrofage i Kupferove ćelije i aktiviraju adaptivni imuni odgovor. HCV efikasno izbegava urođeni imuni sistem putem sinteze nestrukturnih proteina virusa koji stvaraju kompleks sa promotorom IFN i time usporavaju ili u potpunosti

sprečavaju sintezu IFN. Takođe i NK ćelije bivaju inaktivisane, a one su upravo ključni efektor urođenog imuniteta protiv HCV (one eliminišu inficirane hepatocite, proizvode INF- $\gamma$  i TNF- $\alpha$  i stimulišu T limfocite) [65, 66]. Nakon uspešnog izbegavanja urođenog imuniteta, u hepatocitima se odvija replikacija HCV i virusni proteinski molekuli dospevaju na površinu ćelija u kontekstu proteina glavnog histokompatibilnog kompleksa - *major histocompatibility complex (MHC)* tip I i tip II. Ovi antigeni bivaju prepoznati od strane T limfocita (CD4+ i CD8+) i postaju aktivni. Citotoksični CD8+ T limfociti su u većini (oko 80% od svih aktiviranih T limfocita) i oni direktno uništavaju inficirane hepatocite. Ipak ne bivaju sve inficirane ćelije uništene, s obzirom da HCV ima nekoliko mehanizama kojima izbegava njihovu citotoksičnu aktivnost, od kojih je najvažniji smanjivanje ekspresije MHC molekula čime se smanjuje prezentacija virusnih peptida na ćelijskoj površini [67]. Sa druge strane, dendritične ćelije koje su preuzele fragmente HCV iz razorenih hepatocita aktiviraju pomoćne CD4+ T limfocite preko MHC molekula II klase. Ovako aktivirani CD4+ T limfociti sintetizuju različite citokine (TNF $\alpha$ , IL12, a posredno i IFN- $\gamma$ ) koji aktiviraju citotoksične limfocite, dendritične ćelije i makrofage koje takođe odstranjuju inficirane hepatocite [68]. Na taj način, ishod akutne HCV infekcije, koji može biti u izlečenju ili prelasku u hroničnu formu bolesti, zavisi od jačine i postojanosti Th1 imunog odgovora.

Kod osoba kod kojih se razvija snažan i postojan Th1 imuni odgovor inficirani hepatociti bivaju efikasno odstranjeni i bolest se završava izlečenjem. Ukoliko je odgovor slab, sa slabom produkcijom citokina, bolest prelazi u hronicitet [69]. I pored svih uključenih mehanizama odbrane organizma, kod većine pacijenata akutna HCV infekcija prelazi u hroničnu. Pretpostavlja se da su razlozi za ovu činjenicu velika varijabilnost virusa i proizvodnja različitih varijanti virusa - kvazispecijesa koji se međusobno razlikuju, smanjenje produkcije citokina i smanjena efikasnost CTL, kao i proizvodnja antagonističkih peptida.

Nakon transmisije HCV nastaje akutna HCV infekcija. Većina pacijenata sa novonastalom HCV infekcijom nema tegobe karakteristične za akutno virusno

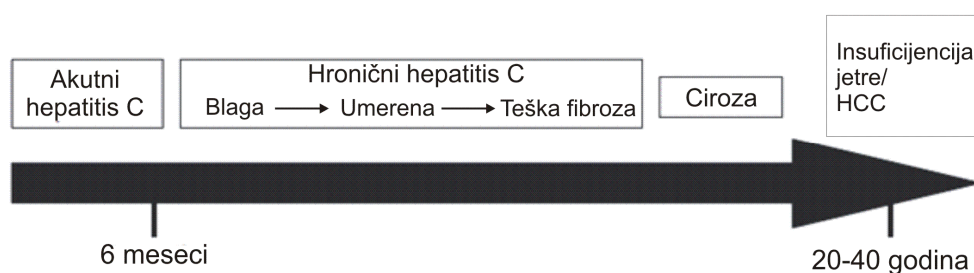


oštećenje jetre, odnosno akutni hepatitis. Procenjuje se da svega 10-15% novoobolelih razvije simptomatski oblik bolesti sa klasičnim simptomima i znacima akutnog hepatitisa - žutilo kože i sluzokoža, umor, mijalgije, niska febrilnost, osećaj neprijatnosti u desnom gornjem kvadrantu abdomena, gubitak apetita, mučnina i povraćanje. Ostali imaju potpuno asimptomatski oblik bolesti, ili imaju blage i neodređene tegobe kao što su mučnina, slabiji apetit, osećaj umora sa umereno povišenim vrednostima alanin aminotransferaze (ALT), obično ispod 1000 IU/mL [70].

Nakon akutno nastale HCV infekcije spontano izlečenje nastupa kod oko 15-25% pacijenata, dok ostalih 75-85% razvija hroničnu formu bolesti. Ispitivanja su pokazala da je spontano izlečenje češće ukoliko je bolest simptomatska sa žuticom, kod osoba ženskog pola, kod mlađih osoba, ukoliko infekcija nije nastala intravenskom zloupotrebom narkotika i ako je genotip ILB28 povoljan [71]. Izlečenju značajno doprinosi i primena interferona alfa (rekombinantnog ili pegilovanog, sa ili bez dodatne antivirusne terapije u vidu ribavirina), naročito ukoliko se terapija primeni u ranim fazama bolesti (pre 12 nedelje od zaražavanja). Na ovaj način izlečenje može dostići procenat i do 70%, ali s obzirom da je akutna HCV infekcija najčešće asimptomatska i da prolazi nezapaženo procenat osoba kod kojih se primenjuje antivirusna terapija u ovoj fazi je zanemarljiv. Tako, lečenje osoba sa akutnim hepatitisom C ne doprinosi značajno smanjenju broja hronično obolelih [72].

Kod osoba kod kojih se ne dogodi izlečenje akutne infekcije bolest prelazi u hroničnu. Ove osobe su pod rizikom za razvoj progresivne bolesti jetre koja se karakteriše kontinuiranom nekroinflamacijom u jetri. Ova zapaljenska reakcija se sastoji u nakupljanju limfoidnih agregata i folikula sastavljenih od limfocita i plazma ćelija u portnim prostorima. Takođe i interlobularni žučni putevi su oštećeni sa nakupljanjem limfocitnih infiltrata u zidovima kanalića i formiranjem vakuola u epitelnim ćelijama. Daljim napredovanjem procesa inflamacija se širi sa portalnih prostora na periportalni parenhim i nastaje oštećenje hepatocita u vidu tzv. "piecemeal" nekroza ili "interference" hepatitisa.

Nekroza hepatocita je praćena procesima regeneracije i formiranjem regenerativnih nodula. Kontinuirana inflamacija konačno dovodi do nakupljanja vezivnih vlakana u jetrinom tkivu i nastanka fibroze, i to najpre periportalne, zatim porto-portalne, porto-centralne i konačno centro-centralne *bridging* fibroze. Navedena *bridging* fibroza i regenerativni noduli narušavaju normalnu arhitektoniku jetre i rezultiraju u nastanku ciroze [73]. Prirodni tok HCV infekcije je prikazan na slici 3.



**Slika 3. Šematski prikaz prirodnog toka HCV infekcije;** (preuzetio iz: Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009)) [74].

Navedene promene u jetri nastaju postepeno i potrebne su godine da bi bolest prešla iz nemanifestnog u simptomatski oblik sa simptomima i znacima ciroze jetre. Studije koje su analizirale prirodni tok hronične HCV infekcije su pokazale da se nakon oko 20 godina kod 5-20% osoba razvija posthepatitisna ciroza jetre. Na spontani tok hronične HCV infekcije utiču brojni egzogeni i endogeni činioci. Tako, utvrđeno je da su dužina trajanje infekcije, uzrast kada se dogodila transmisija HCV, HIV koinfekcija, konzumacija alkoholnih pića u većim količinama, muški pol, gojaznost, dijabetes melitus i nalaz steatoze jetre pri patohistološkoj analizi u pozitivnoj korelaciji sa progresijom bolesti ka cirozi.

Kada bolest pređe u stadijum ciroze jetre, kod oko 25% pacijenata bolest dalje progredira i dolazi do pojave krajnjih stadijuma bolesti jetre (*end stage liver disease*) u vidu dekompenzovane ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (HCC). Incidencija pojave dekompenzacije iznosi oko 1-10% godišnje, a rizik pojave HCC iznosi oko 1-4% na godišnjem nivou [75].

## 1.6. MIKROBIOLOŠKA ISPITIVANJA VEZANA ZA HEPATITIS C VIRUS

Mikrobiološka ispitivanja usmerena ka HCV se mogu podeliti u dve grupe: a) serološki testovi kojima se utvrđuje prisustvo antitela na HCV (anti-HCV) i b) molekularne metode kojima se direktno dokazuje HCV RNK u krvi. Anti-HCV antitela se detektuju brojnim enzimskim imunesj metodama - *enzyme immunoassays (EIAs)* koja se sekretuju protiv NS3, NS4, NS5 sekvenci, kao i protiv nukleokapsidnog antigena (*core*).

Senzitivnost savremenih imunoenzimskih (ELISA) testova treće generacije koji sada detektuju sve navedene antigene je oko 99%, a specifičnost čak 100% kod osoba sa hroničnim hepatitisom C [76].

Ranije generacije ELISA testova (prva i druga) su bili manje senzitivni i specifični, zbog čega su razvijeni potvrdni serološki rekombinantni imunoblot test (*recombinant immunoblot assay*) kojim se dokazuje prisustvo antitela u serumu na osnovu vezivanja za pojedinačne razdvojene antigene virusa na nitroceluloznoj traci. Pozitivni serološki testovi kojima se detektuju anti-HCV su merilo infekcije a ne stečenog imuniteta, i osobe koje su pozitivne na oba navedena testa najčešće (njih oko 80%) imaju i HCV RNK [28]. Takođe su razvijeni i testovi za detekciju anti-*core* HCV IgM antitela, ali ona nemaju značaja u dijagnostici akutne HCV infekcije, kao što je to sa nekim drugim bolestima kod kojih su IgM antitela dijagnostička.

HCV se može i direktno otkriti u serumu i plazmi preko detekcije njegovog genoma (HCV RNK) reakcijama lančanog umnožavanja - *polymerase chain reaction (PCR)*. Ovi testovi mogu biti kvalitativni (kojima se samo utvrđuje prisustvo HCV RNK) i kvantitativni (kojima se utvrđuje i nivo viremije).

Kvantitativni PCR testovi koji su ranije korišćeni su bili manje senzitivnosti od kvalitativnih. Sa razvojem savremenih PCR testova (kao što je *real time PCR* i *transcription-mediated amplification-TMA*) koji imaju senzitivnost detekcije nivoa viremije od svega 10-50 UI/mL krvi, kvalitativni testovi postepeno imaju sve manji značaj [77].

Određivanje genotipova virusa se vrši tehnikama sekvencioniranja virusa (kojima se može „pročitati” ceo genom virusa i tako odrediti sve njegove karakteristike) ili hibridizacionim testovima koji su zasnovani na principu blotinga nakon prethodno izvedenog PCR testa.

## **1.7. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI ZA UTVRĐIVANJE HCV INFEKCIJE**

Dijagnoza HCV infekcije se postavlja na osnovu kliničke slike, vrednosti biohemijskih analiza i mikrobioloških nalaza. Dijagnoza akutne HCV infekcije je relativno laka kada su prisutni simptomi i znaci sindroma akutnog hepatitisa, ali s obzirom da je ova infekcija najčešće asimptomatska njeno prepoznavanje je naročito teško.

Dijagnostički kriterijumi obuhvataju: povišenu vrednost serumskih aminotferaza - aspartat aminotferaze i alanin aminotferaze više od 8 puta od referentnih vrednosti, uz pozitivan nalaz HCV RNK PCR i serokonverziju, odnosno pojavu anti-HCV antitela kod osoba koje su u prethodnom testiranju bile negativne [72].

Dijagnoza hroničnog hepatitisa C je takođe otežana. Prvih godina najveći broj osoba je bez bilo kakvih tegoba ili su te tegobe diskretne i nekarakteristične. U ovom stadijumu bolest se obično prepozna slučajno kada se uoči lako do umereno povišena vrednost transaminaza u biohemijskim analizama i kada se urade virusološke analize, ili se osobe podvrgnu virusološkom testiranju zbog prisutnih faktora rizika. Tada se definitivna dijagnoza hroničnog hepatitisa postavlja biopsijom jetre i patohistološkim pregledom uzorka tkiva.

I na kraju, kada HCV dovede do krajnjeg stadijuma oštećenja jetre (dekompenzovana ciroza jetre i HCC) dijagnoza navedenih stanja je laka (kliničko-biohemijskim ispitivanjem i vizualizacionim pregledima), a virusološki testovi potvrđuju kauzalnu prirodu navedenih stanja [78].

## 1.8. TERAPIJA HCV INFEKCIJE

Terapija HCV infekcije je značajno unapređena u poslednje dve decenije. Još pre otkrića HCV, 1986. godine interferon je počeo da se primenjuje u njenom lečenju (odnosno kako se tada zvao posttransfuzionog non-A, non-B hepatitis), čime je napravljen prvi i ključni korak u njenom lečenju. Nakon 25 godina dinamičnog i brzog razvoja antivirusne terapije pojavila su se smela i optimistična razmišljanja da će HCV infekcija postati u potpunosti izlečiva, i to ne samo u ranim stadijumima akutne faze, već da će postati i prva hronična virusna infekcija koju je moguće u potpunosti izlečiti [79].

Interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) je potentni inhibitor antivirusne replikacije koji svoju aktivnost ostvaruje mehanizmom indukcije gena domaćina čiji produkti imaju antivirusno svojstvo. IFN- $\alpha$  takođe postiže antivirusno dejstvo direktnim remećenjem translacije proteina virusa, kao i povećanjem ekspresije virusnih antigena na površini inficiranih ćelija.

Prvih godina u lečenju HCV infekcije primenjivao se rekombinantni IFN- $\alpha$  alfa 2a i alfa 2b, ali s obzirom na nepovoljne farmakokinetičke osobine (kratak poluživot i velika fluktuacija nivoa u serumu koja zahteva često aplikovanje, veliki volumen distribucije, nestabilnost) uspešnost lečenja je bila niska. Narednih godina napravljen je značajan tehnološki napredak dodavanjem polimera polietilenglikola IFN u postupku pegilacije, čime su negativne farmakokinetičke karakteristike standardnog interferona bile prevaziđene. Tako se povećala i efikasnost lečenja [80].

Sledeći značajan korak u lečenju HCV infekcije bilo je započinjanje primene antivirusnog leka ribavirina od 1998. godine, čime je započeta era kombinovane antivirusne terapije. Ribavirin je lek koji ima sinergističko dejstvo sa IFN- $\alpha$ , a antivirusno dejstvo ostvaruje putem indukcije promene Th2 u Th1 imuni odgovor inficirane osobe, direktnom inhibicijom replikacije virusa i indukcijom mutageneze, čime se stvaraju defektne virusne partikule [81]. Navedena kombinovana antivirusna terapija (PEG IFN+ribavirin) je celu deceniju bila standardna terapija za HCV infekciju (pre svega hroničnu) i imala je visoku terapijsku efikasnost.

Ipak, s obzirom da su postojala brojna ograničenja u njenoj primeni (kontraindikacije vezane za čest komorbiditet, starost bolesnika, stadijum bolesti) i brojna neželjena dejstva (koja se pre svega pripisuju primeni IFN), istraživanje se nastavilo u cilju pronalaženja novih lekova za efikasniju i sigurniju primenu. Zahvaljujući pre svega rasvetljavanju kompletnog životnog ciklusa HCV od 2010. godine u terapiju su uvedeni novi antivirusni lekovi, koji imaju direktno antivirusno dejstvo [82]. Prva generacija ovih lekova su bili proteazni inhibitori (telaprevir i boceprevir) koji su njihovim dodavanjem standardnoj kombinovanoj antivirusnoj terapiji dodatno povećali terapijsku efikasnost i skratili vreme potrebno za lečenje, ali su istovremeno izazivali i značajna neželjena dejstva. Krajem 2013. godine počeo je da se upotrebljava proteazni inhibitor druge generacije - semiprevir, kao i novi lek sofosbuvir koji ima potpuno drugačiji mehanizam dejstva - inhibiciju polimeraze. Njihovom primenom uspeh terapije je premašio 90% lečenih (što se smatra potpunim uspehom). Ovi lekovi su i dalje vezani za primenu IFN, ali je pretpostavka da će u bliskoj budućnosti početi da se primenjuju i drugi lekovi koji su u fazi ispitivanja i da će time potreba za primenom interferona prestati [83].

### **1.8.1. Lečenje akutnog hepatitisa C**

U terapiji akutnog hepatitisa C primenjuje se IFN- $\alpha$ , rekombinantni ili pegilovani sa ili bez ribavirina, čime se postiže oporavak i sprečava prelazak bolesti u hronicitet kod oko 70-80% lečenih. Interesantna je činjenica da je terapijski uspeh sličan kod upotrebe rekombinantnog i pegilovanog interferona, izuzev što je primena drugog komfornija za pacijente jer se primenjuje jednom nedeljno (za razliku od standardnog koji se primenjuje tri puta nedeljno) i verovatno poboljšava komplijansu pacijenata [84].

Na uspeh lečenja utiču brojni faktori kao što su pol, starost pacijenta, vreme započinjanja terapije, oblik bolesti (asimptomatski ili simptomatski sa žuticom), način transmisije virusa, kao i drugi manje značajni činioci.

### **1.8.2. Lečenje hroničnog hepatitisa C**

Kada je hronični hepatitis C (HHC) u pitanju pod terapijskim uspehom se smatra postizanje stabilnog virusološkog odgovora - *stabile virological response* (SVR) koji se definiše kao odsustvo virusa u krvi meren PCR metodom šest meseci od završetka terapije. Postizanje SVR-a je povezano sa usporenjem ili sprečavanjem progresije bolesti, pozitivnim uticajem na kvalitet života i sprečavanjem dalje transmisije virusa.

Lečenje hroničnog hepatitisa C se prvo sprovodilo primenom standardnog interferona alfa, ali sa skromnim uspehom od svega oko 20% lečenih uz značajne neželjene efekte lečenja. Uvođenjem ribavirina u terapiju u kombinaciji sa IFN uspeh lečenja se povećao na oko 30-40%. Od 1997. godine započeta je primena PEG IFN koji je u kombinaciji sa ribavirinom povećao stopu SVR na oko 65 do 80% (zavisno od genotipa virusa).

Kada je Srbija u pitanju, istraživanje koje je sprovedeno 2012. godine na 387 ispitanika uspeh kombinovane antivirusne terapije iznosio je 70,5% (i to 60,7% inficiranih genotipom 1 i 87,8% genotipom 3). Kao pozitivni prognostički faktori su identifikovani mlađe životno doba, način infekcije, stepen fibroze i doza primenjenih lekova [85].

Dodavanjem trećeg antivirusnog leka (boceprevira i telaprevira) od 2011. godine povećana je efikasnost postizanja SVR-a na oko 75%, ali je to bilo skopčano sa brojnim neželjenim dejstvima lekova.

I na kraju, uvođenje novih antivirusnih lekova (semiprevir i telaprevir) od kraja 2013. godine povećalo je stopu SVR-a na preko 90%, ali njihova cena je i dalje vrlo visoka i dostupna je samo za najbogatije zemlje [86].

### **1.9. KVALITET ŽIVOTA OSOBA SA HCV INFEKCIJOM**

Osobe inficirane sa HCV-om imaju smanjen kvalitet života usled oslabljenih fizičkih, socijalnih i mentalnih funkcija, što pokazuju rezultati studija koje su koristile i

generičke i specifične instrumente merenja kvaliteta života povezanog sa zdravljem. Smanjenje vitalnosti nastaje iz same činjenice da je HCV infekcija hronična bolest jetre. Prvih godina bolest se manifestuje nespecifičnim tegobama, kao što su osećaj umora, slabiji apetit, bolovi u mišićima i zglobovima, abdominalni diskomfor. Ove tegobe iako blage, obično utiču nepovoljno na osećaj dobrog zdravlja inficirane osobe i mogu dovesti do emocionalnih problema, što umanjuje kvalitet života, kako su pokazala ispitivanja koja su koristila generički SF-36 upitnik i Profil uticaja bolesti (Sickness Impact Profile) [87]. Kada nakon više godina HCV infekcija dovede do krajnjih stadijumima bolesti jetre (ciroza jetre i HCC) nastaje značajno umanjenje telesnih sposobnosti, smanjenje mogućnosti kretanja, pojave bolova, što izrazito nepovoljno utiče na kvalitet života.

Osobe inficirane HCV često imaju osećaj stigmatizacije od okoline i odbacivanja, kao i osećaj stida. Istovremeno, primena antivirusne terapije zahteva redovnu nedeljnu angažovanost, što nepovoljno utiče na planiranje slobodnog vremena i profesionalnu aktivnost, i sveukupno dolazi do remećenja socijalnih odnosa i obavljanja dnevnih aktivnosti [88]. Pojedine studije su pokazale da je HCV infekcija povezana i sa češćom nezaposlenošću, razvodom i socijalnom izolacijom.

Kada su mentalne funkcije u pitanju, kognitivni pad i pojava zamora su uobičajena kod većine bolesnika sa HCV infekcijom, uz progresiju u krajnjim stadijumima bolesti. Pad kognitivnih funkcija je zabeležen kod oko trećine osoba sa hroničnim hepatitisom C i izazvan je samim patogenim dejstvom virusa i udruženim komorbiditetom [89]. Takođe je utvrđeno da skoro svaka četvrta osoba sa hepatitisom C ispoljava depresivnu simptomatologiju sa najčešćim osećajima beznadežnosti, emocionalnom labilnošću i plačljivošću, a čak 60% od njih zahteva i psihijatrijsko lečenje. Kada se uzme u obzir i činjenica da antivirusno lečenje samo po sebi može indukovati depresivnost ili pogoršanje već postojeće depresivne simtomatologije u svim njenim psihosocijalnim i somatskim aspektima, nepovoljan uticaj HCV infekcije na mentalne domene kvaliteta života je naročito značajan [90]. Zloupotreba alkohola (aktuelna ili ranije tokom života) i zloupotreba PAS povećavaju incidenciju



psiholoških poremećaja i psihijatrijskih bolesti kod osoba sa HCV infekcijom, što takođe smanjuje njihov kvalitet života. Sa druge strane, poboljšanje kvaliteta života, u svim merenim domenima, je ustanovljeno kod pacijenata kod kojih je sprovedeno antivirusno lečenje i koji su postali HCV RNK negativni. Svakako i transplantacija jetre popravlja kvalitet života kod osoba sa krajnjim stadijumima bolesti jetre. Uspešnim lečenjem se zaustavlja progresija bolesti, pozitivno se utiče na ekstrahepatične manifestacije hepatitisa C, a HCV RNK negativnost stvara osećaj izlečenosti i prestanak zaraznosti, čime se stigmatizacija i socijalna izolacija znatno smanjuju ili prestaju [91].

#### **1.10. TERET HCV INFEKCIJE NA DRUŠTVO**

Zahvaljujući sprovođenju organizovanih mera prevencije, dijagnostike i lečenja pacijenata sa HCV infekcijom na globalnom nivou, očekuje se da će se narednih godina broj novoinficiranih osoba postepeno smanjivati.

Suprotno ovome, procenjuje se da će broj osoba sa krajnjim stadijumima bolesti jetre (ciroza, dekompenzovana ciroza i HCC) izazvanih HCV narednih godina progresivno rasti, s obzirom da će proteći dovoljno dugo vremena (20 i više godina) od inficiranja da bi stepen oštećenja jetre dostigao krajnji stadijum. Tako, u većini zemalja se očekuje da će broj ovako obolelih dostići pik do 2030. godine. Izuzetak od ove procene predstavlja Francuska, gde je sprovođenjem programa efikasne dijagnostike, a zatim i lečenja pacijenata sa uznapredovalom fibrozom jetre, progresija bolesti kod većine zaustavljena (kod oko 60%, koliki je prosečni uspeh primenjene antivirusne terapije) i ovakav trend se ne očekuje [92].

Istraživanja koja su analizirala teret HCV infekcije u Evropi su pokazala da inficirane osobe u poređenju sa zdravim imaju manju produktivnost na poslu i češće posete lekarima na godišnjem nivou. Smatra se da lošija radna produktivnost odnosi preko 7500 evra po zaposlenom pacijentu godišnje [93].

U studiji sprovedenoj u SAD izračunato je da su prosečni troškovi lečenja jednog pacijenta sa uznapredovalom bolešću jetre na godišnjem nivou 4956 dolara i uglavnom se odnose na troškove hospitalnog lečenja [94].

Istovremeno i troškovi antivirusne terapije su visoki. Tako cena antivirusnih lekova, pegilovanog interferona i ribavirina, za lečenje jednog pacijenta inficiranog genotipom 1 HCV iznosi oko 7000 evra u našoj sredini i ne obuhvata ostale troškove, kao što su redovni lekarski pregledi, biohemijske i virusološke analize ili troškove lečenja relativno čestih neželjenih dejstava lekova i nastalih komplikacija. U budućnosti troškovi antivirusnih lekova će biti još veći. Nedavno je objavljen podatak da je cena sofosbuvira, novog direktnodelujućeg antivirusnog leka za koji se pretpostavlja da će postati standardan član terapijskih protokola, iznosi 84.000 dolara za uobičajeni 12-nedeljni tretman. Proizilazi da cena jedne tablete iznosi čak 1000 dolara. Američka asocijacija za bolesti jetre - *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* je dala najnoviju preporuku o primeni kombinovane peroralne antivirusne terapije bez interferona kod osoba kod kojih je on kontraindikovano. Cena primene kombinovano sofosbuvira i ribavirina tokom preporučene 24 nedelje iznosi 169.000 dolara, a sofosbuvira i simeprevira tokom preporučenih 12 nedelja 150.000 dolara [95]. Iz tog razloga, u naučnim krugovima se već pojavljuje zabrinutost o dostupnosti, ionako već skupe antivirusne terapije, u najvećem broju zemalja širom sveta, kao i njenom značaju ne samo u lečenju pojedinačnih pacijenata već, i kao preventivne mere [96].

### **1.11. SITUACIJA U SRBIJI**

U Srbiji do sada nisu vršena ispitivanja epidemioloških karakteristika HCV infekcije. Tako, o prevalenciji HCV infekcije u Srbiji može se samo pretpostavljati, a takođe nisu rađena ni ispitivanja načina transmisije virusa, odnosno faktora rizika za sticanje ove infekcije. Dosadašnje studije su bile vrlo selektivne, retrospektivne i odnosile su se ili na uzorke ispitanika koji su planirani za sprovođenje antivirusne terapije, ili na ispitanike koji su poticali iz unapred definisanih populacija sa poznatim faktorima rizika (zatvorenici, intravenski narkomani, pacijenti na hemodijalizi). Tako, nakon evropske naučne konferencije održane 2010. godine o epidemiološkim

karakteristikama hepatitisa B i hepatitisa C, u decembru 2012. godine održan je sličan naučni skup u Nikoziji na Kipru, predstavnika sa Balkana i Mediteranskog regiona.

Na ovom skupu su učestvovali predstavnici iz 24 zemlje ovih regiona, kao i predstavnici Velike Britanije, SAD, Evropskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (ECDC), Evropskog centra za kontrolu lekova (EMCDDA), Evropske komisije, Evropskog parlamenta i SZO. Među učesnicima su bili i predstavnici iz Srbije. Jedan od značajnih zaključaka je bio da su u Srbiji, izuzev podatka da je prevalencija HCV infekcije među korisnicima narkotika između 45 i 69%, ostali podaci (koji se odnose na opštu populaciju, dobrovoljne davaoce krvi, zdravstvene radnike ili trudnice) potpuno nepoznati. Samim tim kao jedan od prioriteta vezanih za HCV infekciju je istaknuta urgentna potreba za prikupljanje ovih podataka [97].

Poznavanje raširenosti HCV infekcije u Srbiji i poznavanje puteva njenog prenošenja su neophodni za adekvatnu i efikasnu implementaciju preventivnih strategija za njenu kontrolu. Na taj način broj novoobolelih bi se mogao efikasnije smanjiti. Istovremeno, ovi podaci su neophodni za planiranje zdravstvene službe i sredstava za lečenje pacijenata sa ovom infekcijom, kao i za predviđanje pojave bolesnika sa terminalnim bolestima jetre uzrokovanih HCV (kao što su ciroza jetre i hepatocelularni karcinom). Broj ovih bolesnika će se u budućnosti nesumnjivo povećavati, a istovremeno bolesnici sa terminalnim bolestima jetre su komplikovani za lečenje ne samo sa stručno-tehničkog aspekta, već i njihovo lečenje zahteva izdvajanje ogromnih materijalnih sredstava, kako je napred istaknuto. Takođe, ovakvi podaci bi mogli biti polazna osnova za uključivanje Srbije u evropske sisteme monitoringa HCV infekcije, a i Srbija bi prestala da bude jedna od retkih zemalja Evrope koja je obično na epidemiološkim mapama označena kao zemlja bez dostupnih podataka. Iz tog razloga sveobuhvatna epidemiološka studija HCV infekcije u Srbiji je bila neohodna i njen javno-zdravstveni značaj je veliki.

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog istraživanja su:

- 1.** Određivanje prevalencije anti-HCV pozitivnih osoba među dobrovoljnim davaocima krvi
- 2.** Procena prevalencije anti-HCV pozitivnih osoba u populaciji u Srbiji
- 3.** Određivanje faktora rizika za nastanak HCV infekcije u našoj sredini
- 4.** Sagledavanje faktora rizika koje je moguće modifikovati
- 5.** Utvrđivanje kretanja broja osoba sa HCV infekcijom u petogodišnjem periodu

### **3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

Hipoteze ovog istraživanja su:

- 1.** Prevalencija osoba sa HCV infekcijom u Srbiji u populaciji i među dobrovoljnim davaocima krvi je slična kao u zemljama u okruženju.
- 2.** Faktori rizika za nastanak HCV infekcije u našoj sredini ne razlikuju se od faktora rizika zabeleženih u evropskim zemljama;
- 3.** Broj osoba sa hepatitisom C je u porastu u proteklom petogodišnjem periodu.

## **4. METODE ISTRAŽIVANJA**

U cilju davanja odgovora na postavljena pitanja sprovedena je hibridna studija koja se sastojala iz više delova i koja je trajala od 1. januara do 31. decembra 2013. godine.

Hibridna studija se sastojala iz sledećih delova:

- a. studija slučajeva i kontrola u populaciji dobrovoljnih davalaca krvi iz više transfuzioloških centara širom Srbije.
- b. studija slučajeva i kontrola u kojoj su i oboleli i pripadnici kontrolne grupe bili selektovani od pacijenata Klinike za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije.
- c. deskriptivne analize osnovnih epidemioloških podataka i sagledavanja učestalosti osoba sa HCV infekcijom tokom prethodnih pet godina na osnovu testiranja u Virusološkoj laboratoriji (Odsek za virusologiju, Službe za mikrobiologiju Kliničkog centra Srbije).

### **4.1. STUDIJA SLUČAJEVA I KONTROLA U POPULACIJI DOBROVOLJNIH DAVALACA KRVI**

Prvi deo istraživanja je bila multicentrična studija slučajeva i kontrola koja je sprovedena među dobrovoljnim davaocima krvi. U ispitivanje je uključeno deset glavnih transfuzioloških centara širom Srbije, sa ciljem što veće kako teritorijalne, tako i populacione pokrivenosti. Ispitivanje je sprovedeno među dobrovoljnim davaocima krvi iz: Instituta za transfuziju krvi Srbije u Beogradu, Instituta za transfuziju krvi Vojvodine u Novom Sadu, Zavoda za transfuziju krvi Niš, kao i u službama za transfuziju krvi koji su organizovani pri zdravstvenim centrima u Subotici, Somboru, Pančevu, Kraljevu, Čačku, Loznici i Negotinu.

U Republici Srbiji dobrovoljno davanje krvi se sprovodi po standardima Ministarstva zdravlja i Zakonu o transfuziološkoj delatnosti koji se primenjuje od 2010. godine.

Na osnovu ovih standarda, davalac krvi može da bude svaka punoletna osoba starosti od 18 do 65 godina koja je zdrava i od koje se dobrovoljno i bez nadoknade uzima cela krv koja se priprema za transfuziju ili služi za dalju preradu.

Svaki potencijalni davalac krvi podleže lekarskom pregledu, određuje mu se krvna grupa u ABO i Rh sistemu, kao i nivo hemoglobina. Svaki dobrovoljni davalac krvi popunjava upitnik za davaoce koji obuhvata pitanja o osnovnim demografskim podacima, podatke o zdravstvenom stanju, kao i podatke o rizičnim oblicima ponašanjima.

Razlozi za odbijanje potencijalnih davalaca krvi mogu biti privremeni ili trajni. Privremeni razlozi, u ograničenom vremenskom trajanju, su: hipo- ili hipertenzija, akutna zarazna bolest, upotreba određenih lekova (kao što su antibiotici, antikoagulansi, kortkosteroidi), skorašnja vakcinacija, rizični seksualni odnosi (kao što su sa osobama koje imaju HIV, HBV ili HCV infekciju, pružanje seksualnih usluga za pare), direktan kontakt sa osobom sa hepatitisom A, primanje transfuzija, neregulisana epilepsija, astenija, tetoviranje, veće hirurške intervencije.

Razlozi za trajnu zabranu dobrovoljnog davanja krvi su: neregulisane kardiovaskularne, plućne, gastrointestinalne i endokrinološke bolesti, maligniteti, arterijska tromboza, psihoza, hronične infektivne bolesti (kao što su HIV infekcija, infekcija HBV i HCV, tropske bolesti, sifilis, hronična toksoplazmoza, malarija, prionske bolesti), hronične autoimune bolesti, alkoholizam i narkomanija.

Svaka jedinica krvi se testira na transmisivne bolesti: HIV infekciju, hepatitis B, hepatitis C i sifilis. U cilju ispitivanja krvi na HCV sprovodi se ELISA test III generacije kojim se detektuju anti-HCV antitela. Ukoliko inicijalni test bude pozitivan, vrši se još jedan, potvrdni test. Ukoliko se potvrdi anti-HCV pozitivnost dobrovoljni davalac se poziva pismenim putem na razgovor kada mu se saopštava podatak o pozitivnosti i upućuje se u nadležnu zdravstvenu ustanovu radi dalje dijagnostike i lečenja.

#### **4.1.1. Ispitanici – slučajevi i kontrole uključeni u studiju dobrovoljnih davalaca krvi**

„Slučajevi“ u ovoj studiji su bili dobrovoljni davaoci krvi kojima je potvrđena anti-HCV pozitivnost, a isključena infekcija drugim inokulacionim virusima (HIV i/ili HBV). Njima je nakon standardne procedure obaveštenja o anti-HCV pozitivnosti objašnjena svrha i ciljevi studije i pozivani su da dobrovoljno u njoj učestvuju.

Osobama koje su dobrovoljno pristale da učestvuju u studiji ponuđeno je da popune anonimni upitnik, namenski konstruisan za svrhu ove studije. Ispitanici su samostalno i u tajnosti popunjavali upitnik. Anonimnost je obezbeđivana i na taj način što su popunjeni upitnik ispitanici stavljali u prazan koverat koji je zatvaran lepljenjem i koji je naknadno obeležavan rednim brojevima po vremenu uključivanja u studiju. Koverat je otvaran tek prilikom analize podataka.

Za svaku osobu kojoj je dijagnostikovana HCV infekcija („slučaj“) izabrana su po dva kontrolna ispitanika, dobrovoljana davaoca krvi, kojima je isključeno postojanje HCV infekcije ili infekcija drugim inokulacionim virusima, a hronološki su dali krv odmah (u istoj nedelji) nakon osoba sa HCV infekcijom. Oni su sa slučajevima mečovani (sparivani) po polu, uzrastu (+/- 5 godina starosti ispitanika) i mestu davanja krvi.

Na identičan, prethodno opisan način, su i kontrolni ispitanici anonimno popunjavali isti upitnik kao i „slučajevi“.

#### **4.1.2 Etički aspekti**

Izvođenja studije u transfuziološkim centrima je odobreno od strane nadležnih etičkih odbora i to: Etičkog odbora Instituta za transfuziju krvi Republike Srbije iz Beograda broj 8280/3, Etičkog odbora Zavoda za transfuziju krvi Vojvodine iz Novog Sada broj 01-9/13 i Etičkog odbora Zavoda za transfuziju krvi Niš broj 253.



#### **4.2. STUDIJA SLUČAJEVA I KONTROLA SPROVEDENA U KLINICI ZA INFEKTIVNE I TROPSKE BOLESTI, KLINIČKI CENTAR SRBIJE**

U ovom delu istraživanja formirana je grupa obolelih („slučajeva“) koja je upoređena sa dve kontrolne grupe. „Slučajevi“ su bili bolesnici koji su hospitalizovani u postupku ispitivanja i lečenja u Klinici za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, tokom 2013. godine, kod kojih je infekcija HCV potvrđena u poslednjih pet godina, ali koji još uvek nisu počeli da primaju terapiju.

To su bili pacijenti sa pozitivnim nalazom anti-HCV antitela potvrđenim ELISA testovima (svaki ispitanik je testiran u dva navrata, inicijalnim i potvrđnim testom, sa vrednostima ekstinkcije 3 puta većim od zadate granične-*cut-off* vrednosti). Indeterminantni slučajevi su proveravani PCR testom. Kriterijumi za njihovo uključivanje u studiju su bili: dokazana HCV seropozitivnost, osoba starija od 18 godina i dat pristanak za uključivanje u studiju.

Nakon donošenja odluke o uključivanju osobe sa HCV infekcijom u studiju njima su detaljno davana objašnjenja o ciljevima i svrsi studije, i pozivani su da dobrovoljno u njoj učestvuju.

Nakon pristanka o učestvovanju u studiji, pacijenti su samostalno i u tajnosti popunjavali anonimni upitnik koji je na kraju obeležavan rednim brojevima po vremenu uključivanja u studiju. Na posebnom formularu je vođena evidencija kojem rednom broju pripada koji ispitanik. Uvid u ovaj formular imao je samo doktorand.

Za svakog obolelog birana je bolnička kontrola (pripadnik prve kontrolne grupe) koju je predstavljala osoba istog pola, sličnog uzrasta ( $\pm 5$  godina), koja je hospitalizovana u istoj zdravstvenoj ustanovi (Infektivnoj klinici) zbog nejasnih kliničkih stanja koja ne uključuju bolest jetre, a kod koje je definitivno isključena HCV infekcija. Ovi pacijenti su popunjavali identičan upitnik na identičan način kao i „slučajevi“.

Drugu kontrolnu grupu činili su svi članovi kontrolne grupe iz prve studije slučajeva i kontrola, odnosno dobrovoljni davaoci krvi kojima je isključena infekcija HCV. Ova kontrolna grupa nije sparivana (mečovana) sa studijskom grupom.

#### **4.3. PRIMENJENI INSTRUMENTI – UPITNICI**

Svi ispitanici uključeni u obe studije slučajeva i kontrola su popunjavali upitnik koji je posebno konstruisan u svrhu studije na osnovu upotrebljivanih upitnika u sličnim studijama, na osnovu znanja i iskustva mentora i komentora o problematici koja je ispitivana, kao i na osnovu specifičnosti vezanih za našu zemlju. Upitnik se sastoji iz sledećih pitanja:

- Demografskih podataka: uzrast, pol, mesto stanovanja, zanimanje
- Podataka o ekspoziciji: uključeni su svi značajni načini transmisije HCV (intravenska i nazalna zloupotreba narkotika, transfuzije krvi, hirurške i stomatološke intervencije, hemodijaliza, vertikalna transmisija, tetovaže, pirsinzi, ubod na potencijalno zaražene igle), sa posebnim osvrtom na inokulacione rizike koji se često zanemaruju (seksualni način transmisije, ostali kontakti u kućnim uslovima, akupunktura, boravak u zatvorima, minimalne hirurške intervencije).
- Podataka o često zanemarenim tegobama kod tzv. asimptomatskih nosilaca HCV koje bi mogle ukazivati na HCV infekciju i ekstrahepatičke manifestacije HCV.

Upitnik je prethodno testiran na 10 osoba hospitalizovanih u Klinici za infektivne i tropske bolesti (po 5 osoba sa HCV infekcijom i bez infekcije). Sugestije i zamerke vezane za sadržaj i formulaciju pitanja ispitanika su uzete u obzir i upitnik je modifikovan, a navedeni ispitanici nisu uključeni u istraživanje.

#### **4.4. ANALIZA UČESTALOSTI OSOBA SA HCV INFEKCIJOM TESTIRANIH U VIRUSOLOŠKOJ LABORATORIJI U 5-GODIŠNJEM PERIODU**

U cilju deskripcije učestalosti HCV pozitivnih osoba i eventualne promene u učestalosti u petogodišnjem periodu praćenja, analizirani su rezultati testiranja

Virusološke laboratorije Kliničkog centra Srbije od prvog januara 2009. godine do 31. decembra 2013. godine. Da bi se odgovorilo na postavljena pitanja, korišćeni su protokoli virusološke laboratorije u navedenom petogodišnjem vremenskom periodu u koje se unose osnovni podaci o testiranim osobama (pol, uzrast, mesto stanovanja).

Na posebnim formularima beleže se ekstinkcije serološkog testiranja na anti-HCV pozitivnost svake osobe i brojevi pozitivnih osoba su sparivani sa brojevima u protokolima čime su ispitanici identifikovani i dobijane su potrebne informacije. Naime, svake godine u virusološkoj laboratoriji se testira između 13.000 i 15.000 osoba na anti-HCV ELISA metodom (inicijalno i potvrdno testiranje), iz zdravstvenih ustanova Beograda i drugih zdravstvenih centara širom Srbije. Izračunata je ukupna prevalencija pozitivnih na HCV infekciju kao broj osoba sa pozitivnim testovima na HCV podeljenih sa brojem testiranih osoba za datu godinu, uz prikaz osnovnih demografskih podataka.

#### **4.5. ODREĐIVANJE PREVALENCIJE ANTI-HCV POZITIVNIH OSOBA U POPULACIJI DOBROVOLJNIH DAVALACA KRVI, PROCENA PREVALENCIJE U POPULACIJI U SRBIJI I ODREĐIVANJE ZASTUPLJENOSTI GENOTIPOVA HCV**

Nakon prikupljanja podataka iz transfuzioloških centara širom Srbije određena je prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba među dobrovoljnim davaocima krvi, koja je dobijena deljenjem broja anti-HCV pozitivnih osoba iz svih uključenih transfuzioloških centara sa ukupnim brojem dobrovoljnih davalaca krvi.

Procena prevalencije osoba sa anti-HCV pozitivnošću u opštoj populaciji u Srbiji izvršena je primenom metoda medijane odnosa (*median ratio*) između prevalencije anti-HCV pozitivnih u opštoj populaciji i među dobrovoljnim davaocima krvi zemalja u okruženju u kojima su ovi podaci dostupni. Tako dobijena vrednost odnosa medijana je kombinovana sa empirijski dobijenom prevalencijom

dobrovoljnih davalaca krvi tokom istraživanja, sa opsegom koji odgovara 95% intervalu poverenja (*95% Coinfidence interval*).

Opisani metod je primenjen u radu Hope i sar. 2014. godine kojim je procenjivana prevalencija hepatitisa B i hepatitisa C u evropskom regionu [98]. Lista deset zemalja iz okruženja sa epidemiološkim podacima koji su korišćeni za procenu prevalencije HCV infekcije u Srbiji se nalazi u Prilogu II.

I na kraju, izvršena je analiza učestalosti pojedinih genotipova HCV. Pacijentima sa hepatitisom C iz Infektivne klinike koji su uključeni u studiju, retrospektivno je prikupljen i podatak o genotipu HCV (kod onih kod kojih je rađen) u cilju određivanja njihove pojedinačne zastupljenosti.

#### **4.6. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA**

U cilju prikazivanja i analize prikupljenih podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i varijabiliteta (standardna devijacija, opseg) uz prikazivanje podataka tabelarno i pomoću grafikona. Rizik je procenjen na osnovu unakrsnog odnosa (*odds ratio* - OR) sa 95% intervalom poverenja (*95% Confidence interval* - CI).

Za procenu značajnosti razlike korišćeni su se parametarski i neparametarski testovi (zavisno od empirijske situacije, vrste prikupljenih podataka i njihovog varijabiliteta) i to: Studentov t-test,  $X^2$  test, Fisherov test tačne verovatnoće, Man-Vitnijev (*Mann-Whitney*) U test, Vilkoksonov (*Wilcoxon*) test ekvivalentnih parova. Za faktore rizika za koje je u univarijantnoj analizi utvrđena statistička značajnost na nivou od  $p < 0,1$  sprovedena je multivarijantna analiza primenom multiple logističke regresije radi potencijalog konfaundiranja i definitivnog zaključka o statističkoj povezanosti faktora rizika i HCV infekcije.

Statistička značajnost testova je procenjena na dva nivoa: 0,05 (statistički značajna razlika) i 0,01 (visoko statistički značajna razlika). Statistička analiza izvršena je uz pomoć statističkog programa SPSS verzija 15.0 (SPSS Inc, 1989-2006).

#### **4.7. ETIČKI ASPEKTI STUDIJE**

Izuzev prethodno navedenih odobrenja etičkih odbora ustanova za transfuziju krvi, izvođenje studije i izrada doktorske disertacije je konačno odobrena i od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, pod brojem 29/IX-7.

## 5. REZULTATI

### 5.1. REZULTATI STUDIJE SPROVEDENE MEĐU DOBROVOLJNIM DAVAOCIMA KRVI

U vremenskom periodu od godinu dana (od 1. januara do 31. decembra 2013. godine) u deset transfuzioloških centara širom Srbije, na HCV je ukupno testirano 124.824 dobrovoljna davaoca krvi. Od ukupnog broja testiranih, njih 27.160 su dobrovoljno dali krv prvi put. Kod 52 je potvrđena anti-HCV pozitivnost (inicijalnim i potvrđnim testiranjem) i sve su bile osobe koji krv daju prvi put.

U tabeli 1 prikazana je učestalost dobrovoljnih davalaca krvi i anti-HCV pozitivnih osoba u transfuziološkim centrima.

**Tabela 1. Učestalost dobrovoljnih davalaca krvi i anti-HCV pozitivnih po transfuziološkim centrima u Srbiji**

<b>Transfuziološki centar</b>	<b>Broj testiranih dobrovoljnih davalaca krvi</b>	<b>Broj dobrovoljnih davalaca koji krv daju prvi put</b>	<b>Broj anti-HCV pozitivnih dobrovoljnih davalaca (%)</b>
<b>Beograd</b>	49.815	16.851	29 (0,17)
<b>Novi Sad</b>	28.695	2.725	5 (0,18)
<b>Niš</b>	14.472	3.541	2 (0,06)
<b>Subotica</b>	8.914	936	2 (0,21)
<b>Pančevo</b>	5.694	867	1 (0,12)
<b>Sombor</b>	4.902	414	1 (0,24)
<b>Loznica</b>	3.836	472	3 (0,64)
<b>Čačak</b>	3.824	312	4 (1,28)
<b>Negotin</b>	1.095	55	1 (1,81)
<b>Ukupno</b>	124.824	27.160	52 (0,19)

Najveći procenat anti-HCV pozitivnih osoba je bio iz Negotina (1,81%) i Čačka (1,28%), a najmanji iz Niša (0,06%). Sveukupno, prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba među dobrovoljnim davaocima iznosi 0,19% (95%CI: 0,14-0,24%).

Od 52 anti-HCV pozitivna dobrovoljna davaoca krvi njih 32 (61,5%) su prihvatili da učestvuju u studiji slučajeva i kontrola radi određivanja faktora rizika za HCV infekciju. Ostalih 20 (38,5%) ispitanika nisu uključeni u studiju. Od njih 20, 16 (30,8%) se nisu odazvali pozivu da se jave u transfuziološki centar radi saopštavanja pozitivnog nalaza. Ostalih 4 (7,7%) nisu prihvatili da učestvuju u studiji, bez ulaženja u razloge takve odluke. Stopa odgovora (*response rate*) je iznosila 61,5%.

Za svakog anti-HCV pozitivnog dobrovoljnog davaoca krvi (njih 32) u studiju slučajeva i kontrola određena su po dva člana kontrolne grupe (ukupno 64) mečovana po polu, starosti i mestu davanja krvi.

#### **5.1.1. Sociodemografske karakteristike ispitanika uključenih u studiju među dobrovoljnim davaocima krvi**

U tabeli 2 su prikazane sociodemografske karakteristike ispitanika uključenih u studiju slučajeva i kontrola.

Više od dve trećine ispitanika su bili muškarci, sa odnosom među polovima 1:1,38 u korist muškaraca. Prosečna starost je iznosila  $32,1 \pm 8,4$  godine, a kretala se od 18 do 60 godina. Najveći broj ispitanika (78,1%) su bili srednje životne dobi (od 25 do 44 godine), a svega tri ispitanika (9,4%) su bili stariji od 45 godina.

Nije bilo statistički značajne razlike po polu i uzrastu između pripradnika studijske i kontrolne grupe, s obzirom da su pripadnici grupa sparivani (mečovani) po ovim obeležjima.

U pogledu obrazovanja, kada se sve kategorije statistički analiziraju zajedno, razlika između grupa je bila na granici statističke značajnosti ( $p=0,073$ ). Daljom analizom utvrđeno je da su ispitanici iz kontrolne grupe bili višeg nivoa obrazovanja.

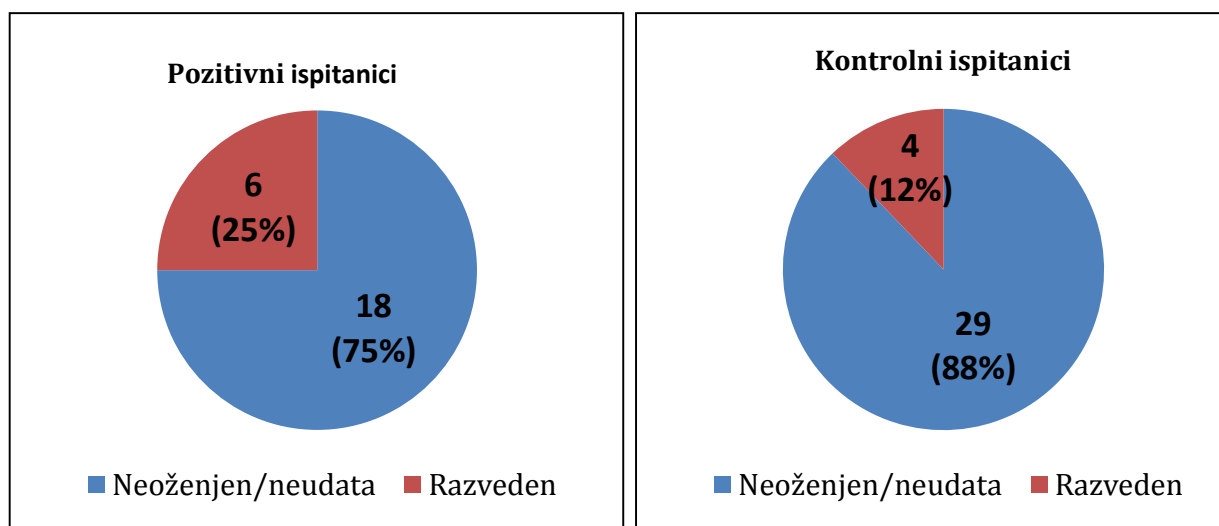
Naime, u kontrolnoj grupi 45,3% je završilo višu školu ili fakultet, dok je među anti-HCV pozitivnim ispitanicima taj procenat iznosio 21,9%, što je bilo statistički značajna razlika ( $p=0,025$ ).

**Tabela 2. Osnovne demografske karakteristike ispitanika uključenih u studiju slučajeva i kontrola.**

<b>Karakteristike</b>	<b>Slučajevi (anti-HCV pozitivni ispitanici) (n=32)</b>	<b>Kontrole (anti HCV- negativni ispitanici) (n=64)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Pol</b>			
Muški	25 (78,1%)	50 (78,1%)	1,00
Ženski	7 (21,9%)	14 (21,9%)	
<b>Starosne kategorije (godine)</b>			
18-24	4 (12,5%)	8 (12,5%)	1,00
25-34	16 (50,0%)	32 (50,0%)	
35-44	9 (28,1%)	18 (28,1%)	
45-54	2 (6,3%)	4 (6,3%)	
55-65	1 (3,1%)	2 (3,1%)	
<b>Obrazovanje</b>			
Osnovna škola (8 godina školovanja)	3 (9,4%)	5 (7,8%)	0,073
Srednja škola (12 godina obrazovanja)	22 (68,8%)	30 (46,9%)	
Viša škola (15 godina obrazovanja)	6 (18,8%)	15 (23,4%)	
Završen fakultet (>15 godina obrazovanja)	1 (3,1%)	14 (21,9%)	
<b>Bračni status</b>			
Oženjen/Udata	8 (25%)	31 (48,4%)	<b>0,028</b>
Van bračne zajednice	24 (75%)	33 (51,6%)	



U braku je živelo samo 25% anti-HCV pozitivnih ispitanika, a među kontrolnim njih 48,4% ( $p=0,028$ ). Na slici 1 prikazan je bračni status ispitanika koji nisu bili u bračnoj zajednici u vreme sprovođenja studije.



**Slika 1. Učestalost osoba koje nisu stupale u brak i razvedenih među onima koji ne žive u bračnoj zajednici**

U grupi anti-HCV pozitivnih ispitanika koji žive van braka, veći procenat je bilo onih koji su razvedeni u odnosu na kontrolnu grupu, ali ova razlika nije bila statistički značajna ( $\chi^2=1,593$ ,  $p=0,207$ ).

Zanimanje pripadnika studijske i kontrolne grupe prikazano je u tabeli 3. Među anti-HCV pozitivnim dobrovoljnim davaocima krvi bilo je više onih koji su pretežno obavljali fizičke poslove, kao i veći broj nezaposlenih u odnosu na članove kontrolne grupe.

Sa druge strane, manji broj je zabeležen učenika i studenata, kao i osoba koje pretežno obavljaju intelektualne poslove. Ipak, uočene razlike nisu bile statistički značajne ( $p=0,053$  za kategoriju učenika i studenata,  $p=0,32$  za bavljenje intelektualnim poslovima i  $p=0,075$  za kategoriju nezaposlenih). Zdravstveni radnici su podjednako bili zastupljeni u obe grupe (po 3,1%).

**Tabela 3. Zanimanje ispitanika po kategorijama**

Zanimanje (kategorije)	Slučajevi (n=32)	Kontrole (n=64)	<i>p</i>
Nezaposleni	5 (15,6%)	3 (4,7%)	
Učenici i studenti	2 (6,3%)	14 (21,9%)	
Zdravstveni radnici*	1 (3,1%)	2 (3,1%)	
Pretežno intelektualni posao**	9 (28,1%)	24 (37,5%)	0,093
Pretežno fizički posao***	14 (43,8%)	21 (32,8%)	
Penzioneri	1 (3,1%)	0 (0,0%)	

\* lekari, stomatolozi, medicinske sestre, laboranti

\*\* nastavnici i profesori, inženjeri, ekonomisti, pravnici, službenici, novinari, arhitekta

\*\*\*fizički radnici, automehaničari, portiri, vozači, zanatski radnici, vatrogasci, policajci

### 5.1.2. Faktori rizika za HCV infekciju kod dobrovoljnih davalaca krvi

U tabeli 4 su prikazani faktori rizika za nastanak HCV infekcije za koje je izračunat unakrsni odnos, 95% interval poverenja i *p* vrednost upotrebom  $\chi^2$  testa.

Zloupotreba narkotika, primanje transfuzija krvi, tetovaže i nivo obrazovanja su bili statistički značajno češće zastupljeniji u grupi anti-HCV pozitivnih ispitanika nego među kontrolama.

**Tabela 4. Faktori rizika za nastanak HCV infekcije**

<b>Faktori rizika</b>	<b>Slučajevi (n=32)</b>	<b>Kontrole (n=64)</b>	<b>mOR*</b>	<b>95% CI**</b>	<b>p</b>
<b>Zloupotreba narkotika</b>	15 (46,9%)	3 (4,7%)	17,9	4,7-69,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>I.V. zloupotreba PAS***</b>	8 (25%)	1 (1,6%)	21,0	2,5-176,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>Nazalna zloupotreba PAS</b>	15 (46,9%)	2 (3,1%)	18,6	3,8-90,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>Transfuzije</b>	8 (25%)	4 (6,3%)	5,0	1,4-18,2	<b>0,009</b>
<b>Hirurške intervencije</b>	14 (43,8%)	16 (25%)	2,3	0,9-5,7	0,101
<b>Invazivne stomatološke intervencije</b>	4 (12,5%)	6 (9,4%)	1,4	0,4-5,3	0,727
<b>Tetovaže</b>	20 (62,5%)	6 (9,4%)	16,1	5,3-48,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>Boravak u zatvorima</b>	4 (12,5%)	2 (3,1%)	4,4	0,8-25,6	0,074
<b>Nivo obrazovanja - viša škola/fakultet</b>	7 (21,9%)	29 (45,3%)	2,9	1,1-7,8	<b>0,025</b>
<b>Seksualna aktivnost</b>	31 (96,9%)	59 (92,2%)	2,6	0,3-23,55	0,371

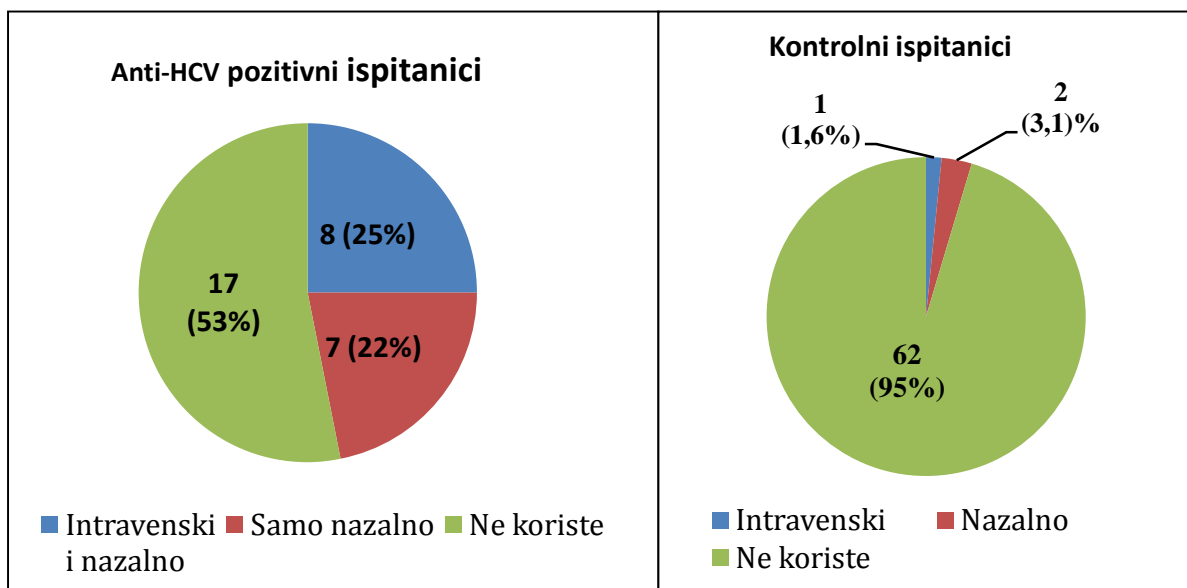
\*Mečovani unakrsni odnos (*Matched odds ratio*-mOR), individualno mečovani ispitanici po polu, uzrastu i mestu uključivanja u studiju;

\*\*Interval poverenja (*Confidence interval*);

\*\*\*Intravenska zloupotreba psihoaktivnih supstanci

#### **5.1.2.1. Zloupotreba psihoaktivnih supstanci**

Zloupotreba psihoaktivnih supstanci (PAS) je bila statistički značajno povezana sa HCV infekcijom. Ispitanici koji su zloupotrebljavali PAS su imali gotovo 18 puta veću šansu da budu anti-HCV pozitivni nego oni koji ih nisu koristili (tabela 4). Učestalost pojedinih načina zloupotrebe narkotika prikazana je na slici 2.



**Slika 2.** Učestalost pojedinih načina zloupotrebe narkotika

U grupi anti-HCV pozitivnih ispitanika koji su zloupotrebljavali PAS, svi su ih koristili nazalno, a četvrtina je koristila i nazalno i intravenski. Njih 9 (60%) su naveli da su PAS samo probali, dok su preostalih 6 (40%) koristili redovno. Među kontrolama, sva tri ispitanika su navela da su PAS samo probali nekada tokom života. Niko od ispitanika (ni anti-HCV pozitivni ispitanici ni kontrolni) nisu naveli da su PAS koristili u vreme davanja krvi.

Na pitanje koliko dugo su koristili narkotike, svega tri ispitanika su uopšte dali odgovor i svi su bili anti-HCV pozitivni. Dva ispitanika su PAS koristili tokom 6 godina, a jedan 3 godine. Svi ispitanici koji su zloupotrebljavali PAS su negirali da su delili pribor za aplikaciju PAS.

### **5.1.2.2. Transfuzije krvi**

Transfuzije krvi i/ili krvnih derivata su bili faktor rizika za HCV infekciju među dobrovoljnim davaocima krvi. Oni koji su primali tranfuzije krvi imali su 5 puta veću šansu da budu anti-HCV pozitivni nego oni koji nisu (tabela 4).

Od 8 anti-HCV pozitivnih ispitanika koji su primali transfuzije, njih 4 (50%) su transfuzije primali više od jedan put, dok su svi ispitanici iz kontrolne grupe transfuzije primali samo jednom. Takođe, polovina anti-HCV pozitivnih osoba su transfuzije primali pre 1994. godine (godina kada je u Srbiji uvedeno rutinsko testiranje krvi na HCV), dok je samo jedan kontrolni ispitanik krv primio pre 1994. godine. I pored ove procentualne razlike primenom Fišerovog testa tačne verovatnoće statistička značajnost nije postignuta ( $p > 0,05$ ).

#### ***5.1.2.3. Hirurške i invazivne stomatološke intervencije***

Ispitanici koji su pripadali grupi anti-HCV pozitivnih su češće imali hirurške intervencije od kontrolnih ispitanika (43,8 nasuprot 25%), ali ova razlika nije bila statistički značajna ( $\chi^2=0,3491$ ;  $p=0,101$ ). Kada se uzme u obzir broj hirurških intervencija, razlika takođe nije bila statistički značajna ( $p=0,523$ ).

Slično hirurškim intervencijama, i opsežne stomatološke intervencije su češće bile zastupljene u grupi anti-HCV pozitivnih ispitanika (12,5% nasuprot 9,4%), ali bez statističke značajnosti ( $\chi^2=0,223$ ,  $p=0,727$ ) među grupama.

#### ***5.1.2.4. Tetovaže i pirsinzi***

Tetoviranje je bio značajan faktor rizika za anti-HCV pozitivnost i osobe koje su se tetovirale imale su 16 puta veću šansu za HCV infekciju. Broj tetovaža nije imao značaja, kao ni godina tetoviranja (iako su se anti-HCV osobe prosečno ranije tetovirale). Sa druge strane, pirsing je imao samo jedan ispitanik sa HCV infekcijom i ni jedan kontrolni ispitanik.

#### ***5.1.2.5. Seksualna aktivnost ispitanika***

Analiza navika u vezi sa seksualnim ponašanjem dobrovoljnih davalaca krvi koje bi mogle biti povezane sa HCV infekcijom je prikazana na tabeli 5. Najveći broj ispitanika koji su učestvovali u studiji u obe grupe su stupali u seksualne odnose (u

grupi „slučajeva“ 96,9%, kontrolnoj 92,2%), što samo po sebi nije bilo značajan faktor rizika za HCV infekciju ( $p=0,371$ ).

**Tabela 5. Seksualna aktivnost anti-HCV pozitivnih i kontrolnih ispitanika**

Faktori rizika	Slučajevi (n=32)	Kontrole (n=64)	mOR*	95% CI**	<i>p</i>
<b>Stupanje u seksualne odnose</b>	31 (96,9%)	59 (92,2%)	2,63	0,29-23,49	0,371
<b>Upotreba kondoma (Ne/ponekad)</b>	26 (83,9%)	36 (61,0%)	3,32	1,12-9,89	<b>0,026</b>
<b>Seks sa osobama sa rizikom za hepatitis C</b>	6 (19,4%)	5 (8,5%)	2,59	0,72-9,30	0,134
<b>Analni seks</b>	5 (16,1%)	3 (5,1%)	3,59	0,79-16,17	<b>0,08</b>
<b>Seksualno prenosive bolesti</b>	1 (3,1%)	3 (4,7%)	0,656	0,065-6,569	0,718
<b>Broj seksualnih partnera</b>	Med=9,5	Med=3,5	/	/	<b>0,014</b>

\*Mečovani unakrsni odnos (*Matched odds ratio*-mOR);

\*\*Interval poverenja (*Confidence interval*);

Sa druge strane, anti-HCV pozitivne osobe su statistički značajno ređe redovno upotrebljavale kondome od osoba iz kontrolne grupe (16,1% nasuprot 39%,  $p=0,026$ ). Osobe koje nisu upotrebljavale kondome su imale 3,3 puta veći rizik za HCV infekciju.

Takođe, osobe sa HCV infekcijom su se ponašale promiskuitetnije, odnosno statistički značajno su imale veći broj seksualnih partnera od kontrolnih ispitanika (prosečno 9,5 partnera nasuprot 3,5 partnera - vrednosti medijane;  $p=0,014$ ). Među osobama koje su bile anti-HCV pozitivne, samo jedna je imala seksualne odnose sa osobom koja ima HCV infekciju, tri sa korisnicima narkotika i dve sa promiskuitentnim osobama.

U kontrolnoj grupi pet osoba su prijavile seksualne odnose sa promiskuitetnim osobama. Na taj način osobe sa anti-HCV pozitivnošću su više od dva puta češće imali seks sa osobama sa rizikom za HCV infekciju (19,4% nasuprot 8,5%), ali ova razlika nije bila statistički značajna ( $\chi^2=2,242$ ,  $p=0,134$ ).

Seksualno prenosive bolesti je imao svega jedan ispitanik (3,1%) iz grupe anti-HCV pozitivnih i tri osobe (4,7%) iz kontrolne grupe ( $p=0,718$ ), a seksualne odnose sa partnerima istog pola (*men who have sex with man-MSM*) samo jedna osoba (1,6%) iz kontrolne grupe.

#### **5.1.2.6. Boravak u zatvorima**

Procenat ispitanika koji su boravili u zatvoru je veći u grupi osoba sa HCV infekcijom (12,5%) nego u kontrolnoj grupi (3,1%) i osobe koje su boravile u zatvorima su imale četiri puta veću šansu da imaju hepatitis C. Ova razlika je bila blizu statističke značajnosti ( $\chi^2=3,20$ ,  $p=0,07$ ).

Svi ispitanici u obe grupe su boravili po jedan put u zatvoru, izuzev jednog ispitanika iz grupe „slučajeva“ koji je bio dva puta u zatvoru. Što se dužine boravka tiče, svi sem jednog ispitanika su služili zatvorsku kaznu kraće od godinu dana i u zatvoru su boravili posle 1995. godine. Samo jedan ispitanik iz kontrolne grupe je boravio 45 meseci u zatvoru i to od 1981. do 1985. godine.

#### **5.1.3. Faktori rizika koji su bili ređe zastupljeni u studiji**

U tabeli 6 su prikazani ostali faktori rizika za hepatitis C koji su bili zastupljeni samo kod malog broja ispitanika.

Izuzev navedenih faktora rizika, takođe ni jedan ispitanik nije imao transplantaciju organa, nikada bio podvrgnut hemodijalizi, niti je učestvovao u tradicionalnom načinu bratimljenja.

**Tabela 6. Ređe zastupljeni faktori rizika za HCV infekciju**

<b>Faktori rizika</b>	<b>Slučajevi (n=32)</b>	<b>Kontrole (n=64)</b>
<b>Profesionalna izloženost krvi</b>	2 (6,25%)	0
<b>Život sa osobom koja ima hepatitis C</b>	2 (6,4%)	2 (3,1%)
<b>Život sa korisnicima PAS</b>	0	0
<b>Majka je imala HCV infekciju ili je koristila PAS</b>	0	0
<b>Ubodi na medicinske igle</b>	0	0
<b>Pirsinzi</b>	1 (3,1%)	0
<b>Cirkumcizija</b>	0	1 (1,6%)
<b>Akupunktura</b>	1 (3,1%)	1 (3,1%)
<b>Hospitalizacija duže od mesec dana</b>	3 (9,4%)	1 (1,6%)
<b>Abortusi</b>	1 (14,3%)	3 (21,4%)

#### **5.1.4. Multivarijantna analiza faktora rizika za HCV infekciju**

Pojedinačni nezavisni faktori rizika koji su bili povezani sa anti-HCV pozitivnošću na nivou statističke značajnosti od  $p < 0,1$  u univarijantnoj analizi uključeni su u finalnu multivarijantnu analizu, odnosno u multivarijabilnu logističku regresiju (tabela 7).

Primenom multivarijantne logističke regresije, nezavisni faktori rizika za anti-HCV pozitivnost su bili: zloupotreba PAS (OR= 17,9; CI=2,983-107,457), primanje transfuzija krvi i/ili krvnih derivata (OR=8,743; CI=1,529-50,011) i tetoviranje (OR=10,766 ; CI=2,614-44,348).



**Tabela 7. Faktori rizika za nastanak HCV infekcije identifikovani logističkom regresijom**

Faktori rizika	Logistička regresija					
	Univarijantna			Multivarijantna		
	OR*	95% CI**	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
<b>Bračni status</b>	2,82	1,1-7,2	0,028	1,75	0,38-8,11	0,472
<b>Nivo obrazovanja***</b>	2,95	1,21-7,82	0,025	1,44	0,318-6,55	0,634
<b>Zloupotreba narkotika</b>	17,94	4,65-69,28	<0,001	16,5	2,54-107,2	<b>0,003</b>
<b>Transfuzije</b>	5,0	1,38-18,17	0,009	11,24	1,81-69,7	<b>0,009</b>
<b>Tetovaže</b>	16,11	5,34-48,59	<0,001	8,83	2,02-38,53	<b>0,004</b>
<b>Izbegavanje upotrebe kondoma</b>	3,32	1,12-9,89	0,026	2,84	0,54-14,96	0,218
<b>Analni seks</b>	3,59	0,79-16,17	0,08	2,29	0,21-27,7	0,494
<b>Boravak u zatvorima</b>	4,43	0,766-25,61	0,074	3,82	0,34-43,1	0,278

\*Unakrsni odnos (*Matched odds ratio*);

\*\*Interval poverenja (*Confidence interval*)

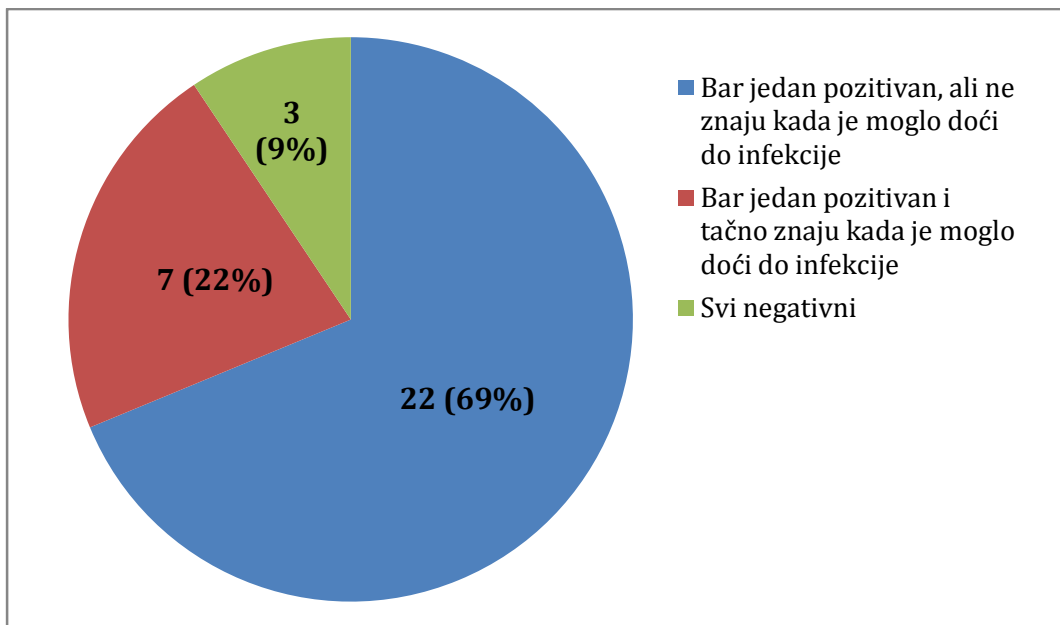
\*\*\* Osnovna i srednja škola u poređenju sa višom školom i fakultetom

#### **5.1.5. Zastupljenost faktora rizika kod anti-HCV pozitivnih dobrovoljnih davalaca**

Na slici 3 prikazani su učestalost pozitivnih odgovora ispitanika na pitanja koja se odnose na faktore rizika za HCV infekciju.

I na kraju, kada su u pitanju faktori rizika za hepatitis C među dobrovoljnim davaocima krvi, od 32 anti-HCV pozitivna ispitanika, njih 29 (90,7%) dali su pozitivan odgovor makar na jedan od poznatih inokulacionih faktora rizika. Preostala tri (9,3%) anti-HCV pozitivna ispitanika negirala su sve poznate inokulacione rizik.

Od njih 29, sedam (24,1%) su smatrali da tačno znaju kada je moglo doći do infekcije HCV, a ostalih 75,9% nisu.



**Slika 3.** Učestalost faktora rizika u grupi anti-HCV pozitivnih ispitanika (n=32)

#### 5.1.6. Analiza tegoba karakterističnih za HCV infekciju

U tabeli 8 prikazani su simptomi i znaci ispitanika karakteristični za HCV infekciju i hronični hepatitis C.

U grupi anti-HCV pozitivnih ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu (grupu zdravih), statistički značajno češće su registrovani: brže zamaranje, lošije raspoloženje, osećaj neprijatnosti ili tupog bola u gornjem delu trbuha sa desne strane i gubitak u telesnoj težini.

Među ispitanicima koji su anti-HCV pozitivni, njih 15,7% su naveli da su u laboratorijskom analizama koje su ranije radili uočene povišene vrednosti serumskih aminotransferaza.

Sa druge strane, svega 1,6% ispitanika iz kontrolne grupe su naveli da su im u laboratorijskim analizama koje su ranije radile beležene povišene vrednosti ovih enzima i ova razlika je bila statistički visoko značajna ( $p=0,007$ ).

**Tabela 8. Tegobe karakteristične za HCV infekciju**

<b>Tegobe</b>	<b>Slučajevi (n=32)</b>	<b>Kontrole (n=64)</b>	<b>Vrednost X<sup>2</sup> testa</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Zamaranje</b>	11 (34,4%)	6 (9,4%)	9,150	<b>0,002</b>
<b>Lošije raspoloženje</b>	14 (43,8%)	6 (9,4%)	15,284	<b>&lt;0,001</b>
<b>Neprijatnost u trihu sa gornje strane</b>	5 (15,6%)	0	10,549	<b>0,001</b>
<b>Gubitak u TT</b>	5 (15,6%)	0	10,549	<b>0,001</b>
<b>Otok trbuha</b>	1 (3,1%)	0	2,021	0,155
<b>Otok nogu</b>	0	0	/	/
<b>Povišene vrednosti enzima jetre</b>	5 (15,7%)	1 (1,6%)	7,200	<b>0,007</b>

#### **5.1.7. Analiza drugih bolesti i stanja koje se dovode u vezu sa HCV infekcijom**

U tabeli 9 prikazane su bolesti za koje se smatra da su povezane sa HCV infekcijom ili su ekstrahepatičke manifestacije HCV infekcije, kao i postojanje akutnog hepatitisa ranije tokom života.

Na osnovu podatka prikazanih u tabeli 9, uočava se da su u grupi anti-HCV pozitivnih osoba u odnosu na kontrolne ispitanike češće beleženi akutni hepatitis i

depresija (6,1% nasuprot 1,6%), ali statistička značajnost razlike nije postignuta. Jedan anti-HCV ispitanik je imao dermtološku bolest.

Ostale bolesti koje se dovode u vezu sa hroničnim hepatitisom C nisu zabeležene ni kod jednog ispitanika među dobrovoljnim davaocima krvi.

**Tabela 9. Bolesti i stanja koje se dovode u vezu sa hroničnom HCV infekcijom**

<b>Bolesti i stanja</b>	<b>Slučajevi (n=32)</b>	<b>Kontrole (n=64)</b>	<b>Vrednost X<sup>2</sup> testa</b>	<b>p</b>
<b>Žutica ranije tokom života*</b>	2 (6,1%)	1 (1,6%)	2,298	0,317
<b>Dermatološke bolesti**</b>	1 (3,1%)	0	2,021	0,155
<b>Endokrinološke bolest</b>	0	0	/	/
<b>Reumatske bolesti</b>	0	0	/	/
<b>Hematološke bolest</b>	0	0	/	/
<b>Druge bolesti***</b>	2 (6,3%)	1 (1,6%)	1,548	0,213

\*U grupi „slučajeva“ jedan je imao akutnu HCV infekciju, jedan je imao akutni hepatitis nepoznatog uzroka, među kontrolama jedan je imao akutni hepatitis nepoznatog uzroka

\*\*ispitanik je imao lihen planus

\*\*\*svi ispitanici iz obe grupe su imali dijagnostikovanu depresiju

## **5.2. REZULTATI STUDIJE SLUČAJEVA I KONTROLA MEĐU PACIJENTIMA U KLINICI ZA INFEKTIVNE I TROPSKE BOLESTI, KLINIČKI CENTAR SRBIJE**

Tokom 2013. godine u Klinici za infektivne i tropske bolesti u Beogradu sprovedena je studija slučajeva i kontrola koju su činile studijska grupa – slučajevi i dve kontrolne grupe. U studijsku grupu uključeno je 106 pacijenata sa hroničnim hepatitisom C, kod kojih se infekcija javila u okviru poslednjih pet godina.

Prvu kontrolnu grupu (bolnička kontrolna grupa) činio je isti broj (106) ispitanika koji su hospitalizovani u Infektivnoj klinici zbog nekih drugih akutnih zdravstvenih problema (akutne respiratorne infekcije, urinarne infekcije, meningitisa, akutne crevne infekcije, nejasnog febrilnog stanja), a kojima je isključena HCV infekcija. Ispitanici su mešovani po polu i uzrastu ( $\pm 5$  godina starosti).

Drugu kontrolnu grupu su činila 64 dobrovoljna davaoca krvi koja nisu imali HCV infekciju (zdrave osobe) iz prethodne studije slučajeva i kontrola sprovedene među dobrovoljnim davaocima krvi (kontrolna grupa dobrovoljnih davalaca krvi).

### **5.2.1. Sociodemografske karakteristike ispitanika**

Osnovne demografske karakteristika slučajeva i članova bolničke i kontrolne grupe dobrovoljnih davalaca krvi prikazane su u tabeli 10.

Među ispitanicima sa HCV infekcijom iz Klinike za infektivne i tropske bolesti bilo je više muškaraca (64,2%), sa odnosom među polovima 1:1,79 u korist muškog pola. Prosečna starost ispitanika je iznosila  $41,3 \pm 11,6$  godina i nije se razlikovala od prosečne starosti bolničke kontrolne grupe koja je iznosila  $40,9 \pm 11,5$  ( $p=0,975$ ).

Ispitanici iz kontrolne grupe dobrovoljnih davalaca krvi su bili mlađeg uzrasta ( $34,5 \pm 11,6$  god.) i ova razlika je bila statistički značajna ( $p < 0,001$ ).

Ispitanici iz sve tri grupe su većinom poticali iz gradske sredine (više od tri četvrtine ispitanika) i statistički značajna razlika među grupama nije registrovana.

**Tabela 10. Osnovne demografske karakteristike ispitanika uključenih u studiju**

Karakteristike	Slučajevi (ispitanici sa HCV infekcijom) (n=106)	Kontrola bolnička (n=106)	<i>p</i>	Kontrola dobrovoljnih davalaca krvi (n=64)	<i>p</i>
<b>Pol</b>					
Muški	68 (64,2%)	68 (64,2%)	1,00	50 (78,1%)	0,061
Ženski	38 (35,8%)	38 (38%)		14 (21,9%)	
<b>Starosne kategorije (godine)</b>					
18-24	1 (0,9%)	3 (2,8%)	0,810	15 (23,4%)	<0,001
25-34	35 (33,0%)	35 (33,0%)		17 (26,6%)	
35-44	37 (34,9%)	33 (31,1%)		20 (31,3%)	
45-54	14 (13,2%)	19 (17,9%)		8 (12,5%)	
55-65	15 (14,2%)	13 (12,3%)		4 (6,3%)	
>65	4 (3,8%)	3 (2,8%)		0	
<b>Mesto stanovanja</b>					
Grad	80 (75,7%)	92 (86,8%)	0,091	47 (73,4%)	0,613
Prigradska sredina	16 (15,1%)	10 (9,4%)		8 (12,5%)	
Selo	10 (9,4%)	4 (3,8%)		9 (14,1%)	
<b>Obrazovanje</b>					
Osnovna škola (8 godina školovanja)	16 (15,1%)	6 (5,7%)	0,017	5 (7,8%)	0,009
Srednja škola (12 godina školovanja)	68 (64,2%)	59 (56,6%)		30 (46,9%)	
Viša škola (15 godina školovanja)	8 (7,5%)	17 (16,0%)		15 (23,4%)	
Završen fakultet (>15 godina školovanja)	12 (11,3%)	26 (21,7%)		14 (21,9%)	
<b>Bračni status</b>					
Neoženjen/Neudata	38 (35,8%)	33 (31,1%)	0,029	29 (45,3%)	0,124
Oženjen/Udata	48 (45,3%)	63 (59,4%)		31 (48,4%)	
Razveden/a	18 (17%)	6 (5,7%)		4 (6,3%)	
Udovac/Udovica	2 (1,9%)	4 (3,8%)		0	

U odnosu na stepen obrazovanja, ispitanici iz obe kontrolne grupe su statistički značajno bili višeg stepena obrazovanja, odnosno, bilo ih je više sa završenom višom školom i fakultetom ( $p < 0,001$ ).

Kada je bračni status u pitanju, razlika je zabeležena samo između pacijenata sa HCV infekcijom i bolničke kontrole grupe ( $p = 0,029$ ), i to tako da je u grupi „slučajeva“ značajno manje bilo osoba koje su u braku (45,3%, nasuprot 59,4%;  $p = 0,039$ ), a više osoba koje su razvedene (17% nasuprot 5,7%;  $p = 0,009$ ).

**Tabela 11. Zanimanje obolelih i pripadnika kontrolnih grupa**

Zanimanje (kategorije)	Slučajevi (n=106)	Kontrola bolnička (n=106)	<i>p</i>	Kontrola dobrovoljnih davalaca krvi (n=64)	<i>p</i>
<b>Nezaposleni</b>	17 (16%)	10 (9,4%)		3 (4,7%)	
<b>Učenici i studenti</b>	1 (0,9%)	5 (4,7%)		14 (21,9%)	
<b>Zdravstveni radnici*</b>	7 (6,6%)	7 (6,6%)		2 (3,1%)	
<b>Pretežno intelektualni posao**</b>	30 (28,3%)	46 (43,4%)	0,074	24 (37,5%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pretežno fizički posao***</b>	37 (34,9%)	31 (29,2%)		21 (32,8%)	
<b>Umetnici****</b>	7 (6,6%)	2 (1,9%)		0	
<b>Penzioneri</b>	7 (6,6%)	5 (4,7%)		0	

\*lekari, stomatolozi, medicinske sestre, laboranti

\*\*nastavnici i profesori, inženjeri, ekomomisti, pravnici, službenici, novinari, arhitekta

\*\*\*fizički radnici, automehaničari, portiri, vozači, zanatski radnici, vatrogasci, policajci

\*\*\*\*dizajneri, muzičari, slikari, fotografi.

Između ispitanika iz grupe „slučajeva“ i bolničke kontrolne grupe u pogledu zanimanja razlika je bila na granici statističke značajnosti. Daljom analizom, upoređivanjem pojedinačnih kategorija zanimanja, veći procenat osoba koje se bave intelektualnim poslom registrovan je u kontrolnoj grupi (43,4% nasuprot 28,3%) i ova razlika je bila statistički značajna ( $p=0,022$ ). Za ostale kategorije zanimanja ova razlika nije ustanovljena.

Sa druge strane, razlika između grupe „slučajeva“ i kontrolne grupe dobrovoljnih davalaca krvi u pogledu zanimanja bila je statistički značajna ( $p<0,001$ ). Tako, među pacijentima sa HCV infekcijom značajno je bilo više nezaposlenih (16% nasuprot 9,4%,  $p=0,03$ ), a među kontrolama više ispitanika je bilo iz kategorije učenika i studenata (4,7% nasuprot 0,9%;  $p=0,02$ ). U kontrolnoj grupi niko od ispitanika se nije bavio umetnošću kao zanimanjem i nije bilo penzionera.

Razlika između ostalih kategorija nije zabeležena.

### **5.2.2. Faktori rizika za HCV infekciju**

U tabeli 12 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresije kojom su određivani faktori rizika za nastanak HCV infekcije i to poređenjem obolelih sa HCV infekcijom i članova prve kontrolne grupe - bolničke kontrole, kao i obolelih sa HCV infekcijom i članova druge kontrolne grupe - zdravih dobrovoljnih davalaca krvi.



Tabela 12. Rezultati univarijantne analize faktora rizika za HCV infekciju

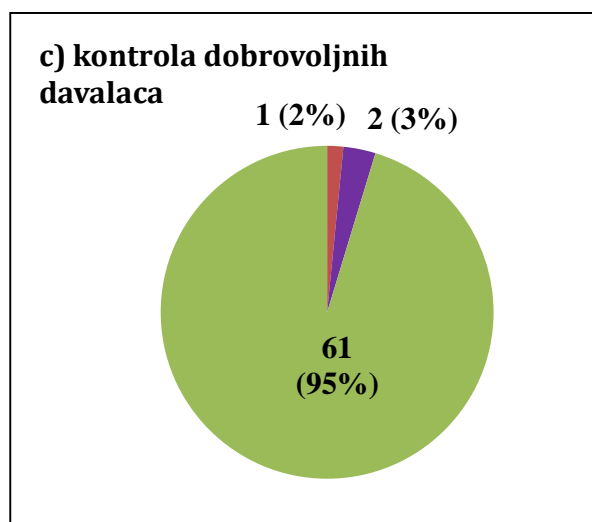
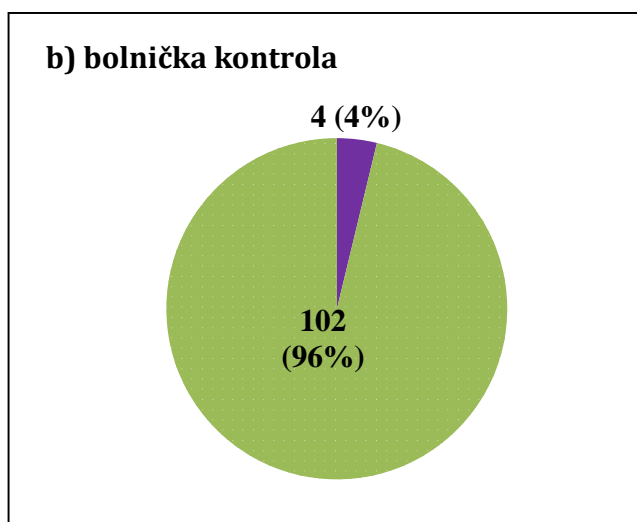
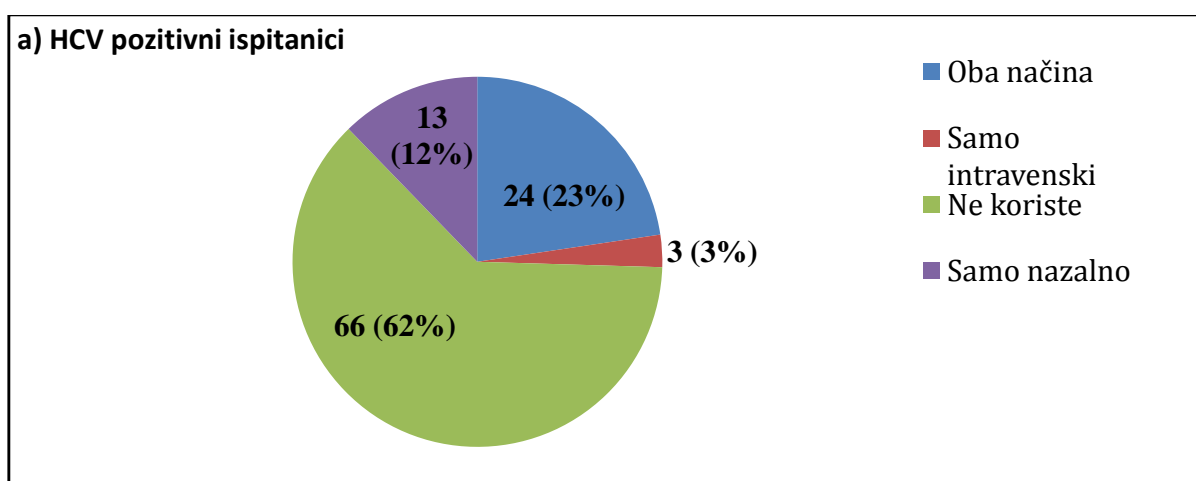
Faktori rizika	Slučajevi (n=106)	Kontrola bolnička (n=106)	mOR (95%CI)*	<i>p</i>	Kontrola dobrovoljnih davalaca krvi (n=64)	OR (95%CI)	<i>p</i>
Zloupotreba narkotika	40 (37,7%)	4 (3,8%)	15,5 (5,3-45,2)	<b>&lt;0,001</b>	3 (4,7%)	12,3 (3,6-41,9)	<b>&lt;0,001</b>
I.V. zloupotreba PAS	27 (25,5%)	0	1,342 (1,2-1,5)	<b>&lt;0,001</b>	1 (1,6%)	21,5 (2,8-162,8)	<b>&lt;0,001</b>
Nazalna zloupotreba PAS	38 (35,8%)	4 (3,8%)	14,25 (4,9-41,7)	<b>&lt;0,001</b>	2 (3,1%)	17,3 (4,0-74,8)	<b>&lt;0,001</b>
Transfuzije	25 (23,6%)	12 (11,3%)	4,4 (1,1-5,1)	<b>0,019</b>	4 (6,3%)	4,63 (1,5-14,0)	<b>0</b>
Hirurške intervencije	69 (65,1%)	58 (54,7%)	1,5 (0,9-2,7)	0,123	16 (25%)	5,6 (2,8-11,2)	<b>&lt;0,001</b>
Invazivne stomatološke intervencije	30 (28,3%)	15 (14,2%)	2,4 (1,2-4,8)	<b>0,012</b>	6 (9,4%)	3,8 (1,5-9,8)	<b>0</b>
Hospitalizacija duže od mesec dana	30 (28,3%)	15 (14,2%)	2,4 (1,2-4,8)	<b>0,032</b>	1 (1,6%)	24,8 (3,3-187,5)	<b>&lt;0,001</b>
Tetovaže	28 (26,4%)	14 (13,2%)	2,4 (1,2-4,8)	<b>0,016</b>	6 (9,4%)	3,4 (1,3-8,9)	<b>0,01</b>
Bodi pirsinzi	15 (14,2%)	2 (1,9%)	8,6 (1,9-38,5)	<b>0,001</b>	0	1,2 (1,1-1,3)	<b>0</b>
Boravak u zatvorima	15 (14,2%)	4 (3,8%)	4,2 (1,3-13,1)	<b>0,008</b>	2 (3,1%)	1,1 (1,1-23,1)	<b>0,02</b>
Seksualna aktivnost	105 (99,1%)	103 (97,2%)	3,1 (0,3-29,9)	0,313	59 (92,2%)	8,9 (1,1-77,9)	<b>0,02</b>
Abortusi	22 (20,7%)	19 (17,9%)	0,7 (0,9-1,6)	0,377	3 (4,7%)	3,0 (0,7-12,5)	<b>0,11</b>

\*Mečovani unakrsni odnos (*Matched odds ratio*) - individualno mečovani ispitanici po polu i uzrastu i interval poverenja (*Confidence interval*):

### 5.2.2.1. Zloupotreba psihoaktivnih supstanci (PAS)

Razlika u zloupotrebi PAS između grupe pacijenata sa hepatitisom C i ispitanika iz obe kontrolne grupe bila je visko statistički značajna ( $p < 0,001$ ), bez obzira da li se radi o nazalnom ili intravenskom načinu aplikacije PAS.

Učestalost pojedinih načina zloupotrebe PAS prikazana je na slici 4.



Slika 4. Raspodela učestalosti načina zloupotrebe PAS

Sa slike 4 se može videti da je najmanji broj ispitanika PAS koristio samo intravenski, a od HCV pozitivnih ispitanika najveći broj ih je zloupotrebljavao na oba načina.

Od 27 ispitanika sa HCV infekcijom koji su pozitivno odgovorili na pitanje o intravenskoj upotrebi narkotika, njih 22 (81,5%) su naveli da su ih koristili ranije tokom života, 3 (11,1%) su ih samo probali, a po jedan (3,7%) su odgovorili da koriste redovno, odnosno povremeno. Od kontrolnih ispitanika, samo jedna osoba iz grupe dobrovoljnih davalaca krvi je probala PAS intravenskim načinom aplikacije.

Kada je u pitanju nazalna zloupotreba PAS, od 38 ispitanika sa HCV infekcijom, 23 (60,5%) su naveli da su ih na ovaj način koristili ranije, 13 (34,2%) su samo probali, a 2 (5,3%) su ih koristili povremeno. Od kontrolnih ispitanika samo jedan iz bolničke kontrolne grupe je naveo da PAS koristi povremeno, dok su svi ostali naveli da su ih samo probali.

Deset osoba (25%) sa HCV infekcijom su naveli da su delili pribor za zloupotrebu PAS, dok niko iz kontrolne grupe nije naveo da je pribor ikada delio sa drugima.

#### ***5.2.2.2 Transfuzije krvi***

Transfuzije krvi i/ili krvnih derivata su bile faktor rizika za HCV infekciju poredeći pacijente sa hepatitisom C i ispitanike iz obe kontrolne grupe. Kada se u obzir uzme godina primanja transfuzija (pre ili posle 1994. godine), ispitanici iz grupe „slučajeva“ su nešto češće transfuzije primali pre 1994. godine u odnosu na ispitanike iz bolničke kontrolne grupe (17,9% nasuprot 10,4), ali ova razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,11$ ). Sa druge strane kada se grupa „slučajeva“ uporedi sa drugom kontrolnom grupom (grupom dobrovoljnih davalaca krvi) razlika je bila visoko statistički značajna (17,9% nasuprot 1,6%;  $p=0,001$ ).

#### ***5.2.2.3. Hospitalizacija duže od mesec dana, hirurške i invazivne stomatološke intervencije***

Hospitalizacija u trajanju dužem od mesec dana je bila povezana sa rizikom za HCV infekciju, poredeći grupu osoba sa hepatitisom C i obe kontrolne grupe. Kada su u pitanju zdravstvene intervencije, statistički značajna razlika za hirurške intervencije je zabeležena samo između grupe ispitanika sa hepatitisom C i kontrolne grupe

dobrovoljnih davalaca, dok za invazivne stomatološke intervencije (operacije, apikotomije, kiretaže) razlika je registrovana između grupe „slučajeva“ i obe kontrolne grupe.

U pogledu godine izvođenja i broja hirurških i stomatoloških intervencija razlika između grupe „slučajeva“ i kontrolnih grupa nisu zabeležene.

#### **5.2.2.4. Tetovaže i bodi pirsinzi**

Tetovaže i bodi pirsinzi su statistički bili značajno povezani sa HCV infekcijom – njihova veća učestalost je zabeležena u grupi ispitanika sa HCV infekcijom u odnosu na obe kontrolne grupe. Za tetovaže razlika između grupa ispitanika nije zabeležena u odnosu na broju tetovaža i godinu izvođenja, a takođe ova razlika nije zabeležena ni za bodi pirsinge.

#### **5.2.2.5. Boravak u zatvorima**

Boravak u zatvorima je takođe bio statistički značajno povezan sa HCV infekcijom – razlika u pogledu boravka u zatvorima je zabeležena između grupe pacijenata sa hepatitisom C i obe kontrolne grupe. Niko od ispitanika iz sve tri grupe nije boravio više od jedan put u zatvoru. U pogledu dužine boravka u zatvoru, najduže su boravili ispitanici sa hepatitisom C (prosečno  $28,1 \pm 30,8$  meseci), ispitanici iz grupe dobrovoljnih davalavca krvi nešto kraće ( $24 \pm 29,7$  meseci), ali bez statističke značajnosti ( $p=0,79$ ), a najkraće ispitanici iz bolničke kontrolne grupe ( $2,88 \pm 2,25$  meseci). Ova razlika je bila statistički značajna ( $p=0,045$ ).

#### **5.2.2.6. Seksualna aktivnost kao faktor rizika za HCV infekciju**

U tabeli 13 prikazani su rezultati analize navika koje su u vezi sa seksualnom aktivnošću u pogledu rizika za HCV infekciju. Na osnovu rezultata prikazanih u tabeli 13 uočava se da su se grupa osoba sa HCV infekcijom i kontrolna grupa dobrovoljnih davalaca krvi značajno razlikovale u odnosu na stupanje u seksualne odnose ( $p=0,019$ ). U odnosu na bolničku kontrolnu grupu ova razlika nije zabeležena.

Takođe, statistički značajna razlika između „slučajeva“ i dobrovoljnih davalaca krvi je zabeležena i u odnosu na izbegavanje upotrebe kondoma, i to tako što su osobe sa hepatitisom C ređe upotrebljavale kondome ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 13. Seksualna aktivnost kao faktor rizika za HCV infekciju**

Faktori rizika	Slučajevi (n=106)	Kontrola bolnička (n=106)	mOR (95% CI)	<i>p</i>	Kontrola dobrovoljnih davalaca krvi (n=64)	OR (95%CI)	<i>p</i>
<b>Seksualni odnosi</b>	105 (99,1%)	103 (97,2%)	3,1 (0,3-29,9)	0,313	59 (92,2%)	8,9 (1,1-77,9)	<b>0,019</b>
<b>Izbegavanje upotrebe kondoma</b>	92 (88,5%)	83 (80,6%)	1,8 (0,9-4,0)	0,117	36 (61%)	4,9 (2,2-10,9)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Seks sa osobama sa rizikom za hepatitis C</b>	40 (37,7%)	8 (7,5%)	7,4 (3,3-16,9)	<b>&lt;0,01</b>	5 (8,5%)	6,5 (2,4-17,7)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Analni seks</b>	17 (16,3%)	12 (11,8%)	1,5 (0,7-3,3)	0,345	3 (5,1%)	3,6 (1,0-13,0)	<b>0,035</b>
<b>Polno prenosive bolesti</b>	8 (7,5)	9 (8,5%)	0,9 (0,3-2,4)	0,8	3 (5,1%)	1,7 (0,4-6,5)	0,46
<b>Broj seksualnih partnera</b>	Med=9,0	Med=4,0	/	<b>0,024</b>	Med=3,5	/	<b>0,005</b>

Stupanje u seksualne odnose sa osobama koje su imale rizik za HCV infekciju je statistički češće bilo prisutno među pacijentima sa hepatitisom C u odnosu na obe kontrolne grupe ( $p < 0,001$ ).

Uprajnjavanje analnog seksa i bolovanje od neke seksualno prenosive bolesti tokom života nisu bili povezani sa HCV infekcijom.

Što se broja seksualnih partnera tiče, prosečno najveći broj partnera su imali ispitanici sa HCV infekcijom (prosečno devet partnera). Broj seksualnih partnera u ovoj grupi ispitanika je statistički značajno bio veći u odnosu na bolničku kontrolnu grupu (prosečan broj seksualnih partnera četiri;  $p=0,024$ ), kao i u odnosu na kontrolu grupu dobrovoljnih davalaca krvi (prosečan broj 3,5;  $p=0,005$ ).

### 5.2.3. Faktori rizika koji su ređe bili zastupljeni

Ostali faktori rizika za HCV infekciju koji su analizirani, a koji su u studiji bili ređe zastupljeni za donošenje validnih zaključaka su prikazani u tabeli 14.

**Tabela 14. Ređe prisutni faktori rizik za HCV infekciju u studiji**

<b>Faktori rizika</b>	<b>Slučajevi (n=106)</b>	<b>Kontrola bolnička (n=106)</b>	<b>Kontrola dobrovoljnih davalaca krvi (n=64)</b>
<b>Profesionalna izloženost krvlju</b>	4 (3,77%)	5 (4,71%)	0
<b>Život sa osobom koja ima hepatitis C</b>	9 (8,5%)	2 (1,9%)	0
<b>Majka ima hepatitis C</b>	1 (0,94%)	0	0
<b>Cirkumcizija</b>	2 (1,89%)	4 (3,77%)	1 (1,56%)
<b>Akupunktura</b>	7 (6,6%)	5 (4,72%)	0
<b>Seksualni odnosi partnerima istog pola</b>	3 (2,83%)	0	1 (1,56%)
<b>Transplantacija organa</b>	0	0	0

#### 5.2.4. Multivarijantna analiza faktora rizika za HCV infekciju

Pojedinačni nezavisni faktori rizika koji su bili povezani sa HCV infekcijom pri univarijantnoj statističkoj analizi na nivou statističke značajnosti od  $p < 0,1$  uključeni su u finalnu multivarijantnu analizu, odnosno u multivarijabilnu logističku regresiju. Urađene su dve multivarijantne analize: prva, za poređenje HCV pozitivnih sa prvom kontrolnom grupom (bolničkom kontrolom) i druga, za poređenje HCV pozitivnih i druge kontrolne grupe (kontrola dobrovoljnih davalaca krvi) (tabele 15 i 16).

**Tabla 15. Multivarijantna logistička regresiona analiza faktora rizika za HCV infekciju; poređenje pacijenata sa HCV infekcijom i bolničke kontrolne grupe**

Faktori rizika	Multivarijantna analiza		
	OR	95% CI	<i>p</i>
Život izvan bračne zajednice	1,01	0,49-2,05	0,984
Obrazovanje (viša škola i fakultet/ ostali nivoi obrazovanja)	2,19	0,98-4,89	0,055
Zanimanje (intelektualni poslovi/ ostali poslovi)	1,63	0,78-3,44	0,196
Zloupotreba narkotika	11,0	2,85-52,6	<b>0,001</b>
Transfuzije	3,37	1,43-7,96	<b>0,005</b>
Invazivne stomatološke intervencije	2,94	1,30-6,76	<b>0,010</b>
Tetovaže	0,72	0,45-2,06	0,534
Bodi pirsinzi	5,37	0,88-32,8	0,069
Seksualni odnosi sa osobama sa rizikom za HCV infekciju	2,41	0,85-6,81	0,097
Boravak u zatvorima	2,19	0,51-9,51	0,294
Prethodna hospitalizacija (duža od mesec dana)	1,47	0,68-3,41	0,364

Primenom multivarijantne regresione analize nezavisni faktori rizika za HCV infekciju su: zloupotreba PAS (OR = 11,02; 95%CI = 2,85-52,6), primanje transfuzija krvi i/ili krvnih derivata (OR = 3,37; 95%CI = 1,43-7,96) i invazivne stomatološke intervencije (OR = 2,94; 95%CI = 1,30-6,76).

**Tabela 16. Multivarijantna logistička regresiona analiza faktora rizika za HCV infekciju: poređenje pacijenata sa HCV infekcijom i kontrole dobrovoljnih davalaca krvi**

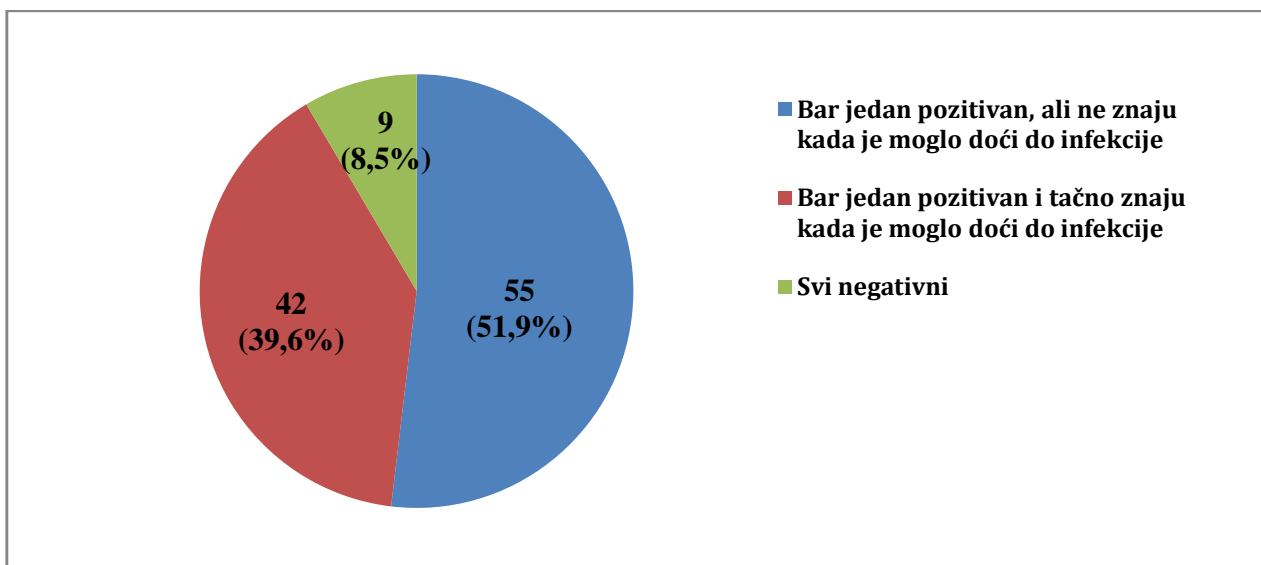
Faktori rizika	Multivarijantna analiza		
	OR	95% CI	<i>p</i>
Starost (<35 / ≥35)	1,67	0,58-4,67	0,340
Obrazovanje (ostali stepeni obrazovanja / viša škola i fakultet)	4,31	1,36-13,67	<b>0,013</b>
Zanimanje (intelektualni poslovi/ ostali poslovi)	2,45	0,49-12,24	0,275
Zloupotreba narkotika	9,00	1,87-44,84	<b>0,007</b>
Transfuzije	4,29	1,09-16,89	<b>0,037</b>
Hirurške intervencije	5,56	2,02-15,28	<b>0,001</b>
Invazivne stomatološke intervencije	3,16	0,87-11,46	0,081
Tetovaže	1,40	0,35-5,53	0,631
Izbegavanje upotrebe kondoma	2,88	0,79-10,52	0,109
Seksualni odnosi sa osobama sa rizikom za HCV infekciju	2,84	0,72-11,25	0,137
Boravak u zatvorima	14,6	1,54-138,2	<b>0,019</b>
Prethodna hospitalizacija (duža od mesec dana)	2,96	0,39-22,0	0,288



Primenom multivarijantne regresione analize nezavisni faktori rizika za HCV infekciju su: niži stepen obrazovanja (OR = 4,31; 95%CI = 1,36-13,67), zloupotreba PAS (OR = 9,00; 95%CI = 1,87-44,84), primanje transfuzija krvi i/ili krvnih derivata (OR = 4,29; 95%CI = 1,09-16,88), hirurške intervencije (OR = 5,56; 95%CI = 2,02-15,28) i boravak u zatvorima (OR = 14,6; 95%CI = 1,54-138,2).

### 5.2.5. Zastupljenost faktora rizika kod pacijenata sa hepatitisom C

Na slici 5 prikazani su učestalost pozitivnih odgovora ispitanika na pitanja koja se odnose na faktore rizika za HCV infekciju.



**Slika 5. Učestalost pojedinih faktora rizika kod pacijenata sa HCV infekcijom (n=106)**

Od ukupno 106 ispitanika sa hepatitisom C, njih 97 (91,5%) su odgovorili pozitivno na bar jedan od faktora rizika za HCV infekciju. Devet ispitanika (8,5%) su negirali sve poznate faktore rizika. Daljom analizom utvrđeno je da je 42 ispitanika (39,6%) tačno i pretpostavljalo kada je moglo doći do infekcije, dok ostalih 60,4% to nisu znali.

### 5.2.6. Analiza tegoba karakterističnih za HCV infekciju

U tabeli 17 prikazani su simptomi i znaci kod ispitanika uključenih u studiju koji su karakteristični za HCV infekciju i hronični hepatitis C.

**Tabela 17. Tegobe karakteristične za hepatitis C**

Tegobe	Slučajevi (n=106)	Kontrola bolnička (n=106)	<i>p</i>	Kontrola dobrovoljnih davalaca krvi (n=64)	<i>p</i>
Zamaranje	54 (50,9%)	42 (39,6%)	0,172	6 (9,4%)	<0,001
Lošije raspoloženje	54 (50,9%)	28 (26,4%)	<0,001	6 (9,4%)	<0,001
Neprojatnost u trbuhu sa gornje strane	32 (30,18%)	15 (14,2%)	0,005	0	<0,001
Gubitak u težini	29 (27,4%)	29 (27,4%)	1,0	0	<0,001
Otok trbuha	6 (5,7%)	4 (3,8%)	0,517	0	0,053
Otok nogu	12 (11,4%)	7 (6,6%)	0,221	0	0,005
Povišene vrednosti enzima jetre	43 (40,6%)	14 (13,2%)	<0,001	1 (1,6%)	<0,001

Polovina ispitanika sa HCV infekcijom su imali osećaj lošijeg raspoloženja nasuprot 26,4% ispitanika iz bolničke kontrolne grupe i 9,4% iz grupe dobrovoljnih davalaca krvi, što je bila visoko statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ). Takođe, osobe sa HCV infekcijom su imale značajno češće osećaj neprijatnosti u gornjem delu trbuha sa desne strane u odnosu na obe kontrolne grupe.

U pogledu osećaja zamaranja, gubitka u telesnoj težini i oticanja potkolenica, statistički značajna razlika je uočena u poređenju osoba sa HCV infekcijom i kontrolne grupe dobrovoljnih davalaca krvi, ali ne i u odnosu na kontrolnu grupu bolničkih ispitanika. Razlika u učestalosti oticanja trbuha nije registrovana ni u odnosu na jednu kontrolnu grupu.

### 5.2.7. Analiza bolesti i stanja koja se mogu povezati sa HCV infekcijom

U tabeli 18 prikazane su bolesti za koje se smatra da su povezane sa HCV infekcijom ili su ekstrahepatičke manifestacije HCV infekcije, kao i postojanje akutnog hepatitisa ranije tokom života.

Pacijenti sa HCV infekcijom značajno češće su imali akutni hepatitis u odnosu na obe grupe kontrolnih ispitanika.

**Tabela 18. Bolesti i stanja koja se dovode u vezu sa HCV infekcijom**

Bolesti i stanja	Slučajevi (n=106)	Kontrola bolnička (n=106)	<i>p</i>	Kontrola dobrovoljnih davalaca krvi (n=64)	<i>p</i>
<b>Žutica ranije tokom života</b>	13 (12,3%)	3 (2,8%)	0,009	1 (1,6%)	<b>0,01</b>
<b>Dermatološke bolesti*</b>	2 (1,9%)	3 (2,8%)	0,65	0	0,27
<b>Endokrinološke bolest**</b>	4 (3,78%)	3 (2,8%)	0,41	0	0,12
<b>Reumatske bolesti***</b>	6 (95,7%)	2 (1,9%)	0,15	0	<b>0,053</b>
<b>Hematološke bolest</b>	1 (0,9%)	0	/	0	/
<b>Druge bolesti****</b>	11 (10,4%)	10 (9,4%)	0,82	1 (1,6%)	0,069

\*jedan „slučaj“ je imao purpuru, jedan lihen planus. Među kontrolama 2 su imala lihen planus, a 1 uporan svrab kože.

\*\*četiri „slučaja“ su imali dijabetes melitus, a među kontrolnim ispitanicima 2 su imala dijabetes, a jedan tireoiditis.

\*\*\*tri „slučaja“ su imala perifernu neuropatiju, dva reumatoidni artritis, jedan vaskulitis. Među kontrolama po jedan su imali periferni neuropatiju i reumatoidni artritis.

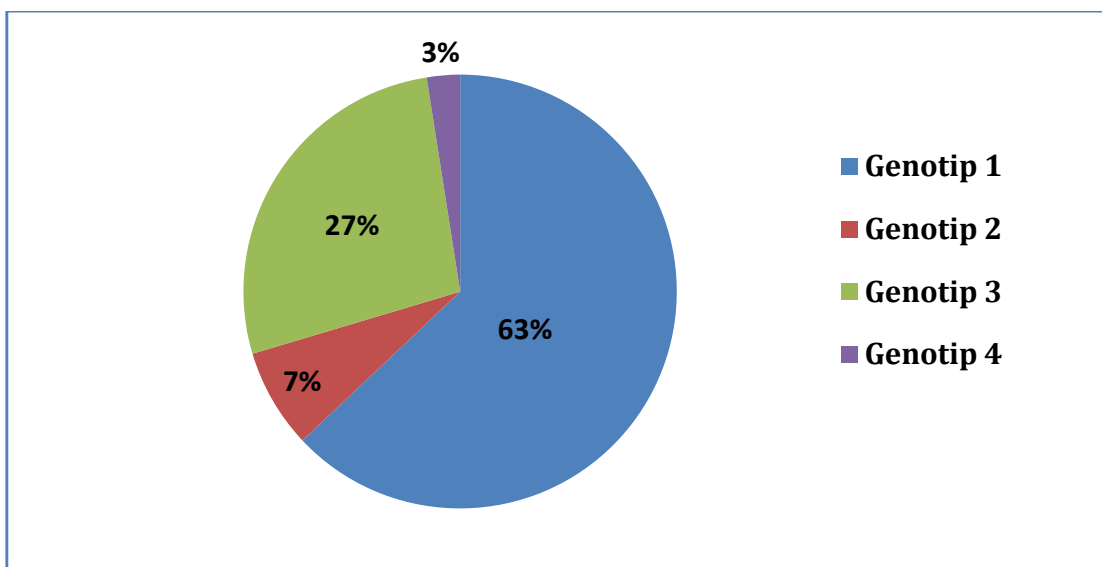
\*\*\*\*u grupi „slučajeva“ 10 su imali depresiju (šest u u grupi bolnička kontrola), po jedan ispitanik iz obe grupe su imali plućnu fibrozu, a tri kontrola ispitanika su imala kardiomiopatiju. Jedini ispitanik iz kontrolne grupe dobrovoljnih davalaca krvi je imao depresiju

Među anti-HCV pozitivnim ispitanicima sedam su imali akutni hepatitis C, tri su imali akutni hepatitis A, jedan akutni hepatitis B, a dva su imali akutni hepatitis nepoznatog uzroka.

U bolničkoj kontrolnoj grupi svi su imali akutni hepatitis A, a iz druge kontrolne grupe akutni hepatitis nepoznatog uzroka. Za bolesti za koje se smatra da mogu biti povezane sa HCV infekcijom, kod anti-HCV pozitivnih češće je registrovana depresija, reumatološke i endokrinološke bolesti, ali ova razlika nije bila statistički značajna ( $p>0,05$ ).

### 5.2.8 . Učestalost pojedinih genotipova HCV

Od ukupno 106 pacijenata sa hepatitisom C, kod 81 (76,4%) je određen genotip HCV i njihova učestalost je prikazana na slici 6.



**Slika 6. Učestalost pojedinih genotipova HCV**

U najvećem broju slučajeva (kod 51 pacijenata) je utvrđena infekcija genotipom 1 HCV. Sledeći po učestalosti je bio genotip 3 (22 pacijenta), zatim genotip 2 (6 pacijenata), a najređe zabeležen je genotip 4 HCV (samo kod 2 pacijenta).

### 5.3. REZULTATI DESKRIPTIVNE STUDIJE ISPITANIKA TESTIRANIH U VIRUSOLOŠKOJ LABORATORIJI TOKOM PETOGODIŠNJEG PERIODA

U ovom delu istraživanja obrađeni su podaci iz virusološke laboratorije za testiranje osoba na HCV u petogodišnjem periodu (od 2009. do 2014. godine). Osobe koje su testirane pripadaju najrazličitim populacionim grupama: rutinski testirane osobe (osobe tokom trudnoće ili pred porođaj, u okviru preoperativne pripreme, pri putovanju u inostranstvo, pre zaposlenja...), osobe koje se ispituju zbog nejasnih kliničkih stanja (febrilnost nejasnog porekla, različite vrste osipa, reumatološke tegobe, hematološki poremećaji...), osobe kod kojih je postojala klinička sumnja na hepatitis C, kod osoba sa rizikom (zdravstveni radnici, nakon nezaštićenih seksualnih odnosa, zloupotrebe narkotika...) ili osobe koje su na hemodijalizi, te im se prati virusološki status. Rezultati testiranja na HCV su prikazani u tabeli 19. Detaljniji prikaz rezultata testiranja po mesecima u posmatranim godinama dat je u prilogima III-VII.

**Tabela. 19. Rezultati testiranja na HCV u virusološkoj laboratoriji KCS od 2009. do 2014. godine**

<b>Godina testiranja</b>	<b>Ukupan broj testiranih*</b>	<b>Broj anti-HCV pozitivnih</b>	<b>Broj testiranih osoba na hemodijalizi</b>	<b>Broj anti-HCV pozitivnih - na hemodijalizi</b>
<b>2009.</b>	13.503	618 (4,57%)	498	86 (17,26%)
<b>2010.</b>	11.228	452 (4,02%)	255	47 (18,43%)
<b>2011.</b>	13.733	747 (5,44%)	288	77 (23,74%)
<b>2012.</b>	14.622	701 (4,79%)	368	56 (15,22%)
<b>2013.</b>	15.083	579 (3,84%)	287	55 (19,16%)

\*testirane osobe bez ispitanika na hemodijalizi

Tabele sa detaljnijim podacima o testiranim ispitanicima po godina se nalaze u prilogima.

### **5.3.1. Rezultati testiranja na HCV tokom 2009. godine**

Od 13.503 testiranih tokom 2009. godine, kod 618 potvrđena je anti-HCV pozitivnost. Prevalencija anti-HCV pozitivnih je iznosila 4,57%. Njihova prosečna starost je bila  $40,7 \pm 17,3$  godine, a kretala se od 0-85 godina starosti. Muškaraca sa HCV infekcijom je bilo 369 (59,7%), osoba ženskog pola 249 (40,3%), sa odnosom među polovima 1:1,48 u korist muškog pola. Prosečna starost muškaraca je iznosila  $39,5 \pm 16,2$  godina (sa opsegom od 0 do 85 godina), a žena  $42,4 \pm 18,5$  godina (sa opsegom od 0 do 81 godine).

Tokom 2009. godine testirano je i 498 osoba na hemodijalizi i njih 86 su bili anti-HCV pozitivni. Prevalencija je iznosila 17,2%. Prosečna starost osoba sa HCV na hemodijalizi je iznosila  $51,4 \pm 6,5$  godine, a kretala se od 29 do 69 godine. Anti-HCV pozitivnih muškaraca je bilo 44 (51,2%) prosečne starosti  $39 \pm 14,1$  godine (a kretala se od 29 do 49 godine), a žena (48,8%) prosečne starosti  $59,7 \pm 13,6$  godine (kretala se od 44 do 69 godine).

### **5.3.2 Rezultati testiranja na HCV tokom 2010. godine**

Tokom 2010. godine u virusološkoj laboratoriji testirano je ukupno 11.228 osoba, od čega su 452 bile anti-HCV pozitivne. Prevalencija je iznosila 4,02%. Njihova prosečna starost je bila  $43,9 \pm 16,7$  godine, sa opsegom od 0 do 86 godina starosti. Od ukupnog broj osoba sa HCV infekcijom muškog pola je bilo 287 (63,5%), a žena 165 (36,5%), sa odnosom među polovima 1:1,7 u korist muškog pola. Prosečna starost anti-HCV pozitivnih muškaraca je bila  $43,2 \pm 15,7$  godine (kretala se od 17 do 84 godine), a ženskog  $45,1 \pm 18,3$  godine (od 0 do 86 godine).

Ukupan broj testiranih na hemodijalizi 2010. godine je bio 255, od kojih su njih 47 bili anti-HCV pozitivni. Prevalencija iznosi 18,43% godine. Prosečna starost je bila  $53,5 \pm 12,3$  godine, a kretala se od 32 do 75 godina. Pozitivnih muškaraca na hemodijalizi bilo je 26 (55,3%) prosečne starosti  $52,5 \pm 11,1$  godina (od 36 do 75 godine), a žena 21 (44,7%) starosti  $55,3 \pm 14,8$  godine (od 32 do 72 godine).

### **5.3.3. Rezultati testiranja na HCV tokom 2011. godine**

Tokom 2011. godine testirano je 13.733 osobe i njih 747 su bili anti-HCV pozitivni. Prevalencija anti-HCV pozitivnih za 2011. godinu je iznosila 5,44%.

Prosečna starost pozitivnih osoba je iznosila  $43,9 \pm 18,2$  godine (sa opsegom od 0 do 90 godina). Od ukupnog broja anti-HCV pozitivnih, muškaraca je bilo 449 (60,1%), a žena 298 (39,9%), sa odnosnom među polovima 1,51 u korist muškog pola. Prosečna starost muškaraca sa HCV infekcijom je iznosila  $42,4 \pm 17,9$  godine (kretala se od 0 do 90 godina), a žena  $46,0 \pm 18,3$  godina (od 0 do 85 godina).

Tokom 2011. godine na HCV testirano je i 288 osoba na hemodijalizi i njih 77 je bilo pozitivno. Prevalencija je iznosila 23,7%. Prosečna starost pozitivnih na hemodijalizi je bila  $40,7 \pm 13,8$  godina, a kretala se od 25 do 51 godinu. Pozitivnih muškaraca je bilo 36 (46,8%), a žena 41 (53,2%).

### **5.3.4 Rezultati testiranja na HCV tokom 2012. godine**

Tokom 2012. godine u virusološkoj laboratoriji na HCV testirano je 14.622 osoba, od kojih su 701 bile anti-HCV pozitivne. Prevalencija je iznosila 4,79%. Prosečna starost je bila  $43,8 \pm 18,4$  godine, a kretala se od 0 do 91 godine. Pozitivnih muškaraca je bilo 434 (61,9%), a žena 267 (38,1%). Odnos među polovima je iznosio 1:1,63 u korist muškog pola. Prosečna starost osoba muškog pola sa HCV infekcijom je iznosila  $42,6 \pm 17,9$  godine (sa opsegom od 0 do 91 godine starosti), a ženskog  $45,8 \pm 19,3$  godine (od 0 do 86 godina starosti).

Tokom 2012. godine testirano je i 368 osoba koje su na hemodijalizi, od kojih je 56 imalo HCV infekciju, sa prevalencijom 15,22%. Prosečna starost pozitivnih je iznosila  $57,1 \pm 15,9$  godine (kretala se od 24 do 83 godine). Pozitivnih muškaraca je bilo 35 (62,5%) prosečne starosti  $54,5 \pm 16,06$  godine (od 24 do 80 godina), a osoba ženskog pola 21 (37,5%) starosti  $62,8 \pm 15,1$  godina (od 41 do 83 godine starosti).

### **5.3.5. Rezultati testiranja na HCV tokom 2013. godine**

U 2013. godini u virusološkoj laboratoriji je testirano 15.083 osoba, od kojih su 579 bile anti-HCV pozitivne. Prevalencija anti-HCV pozitivnih je iznosila 3,84%. Prosečna starost pozitivnih je bila  $40,9 \pm 17,3$  godine, a kretala se od 0 do 85 godina. Među anti-HCV pozitivnim njih 371 (64,1%) su bili muškog pola, a 208 (35,9%) ženskog, sa odnosom među polovima 1:1,78 u korist muškog pola.

Prosečna starost anti-HCV pozitivnih muškaraca je iznosila  $40,2 \pm 14,9$  godina (a kretala se od 0 do 75 godina), a žena  $42,4 \pm 21,2$  (sa opsegom od 0 do 85 godina starosti).

Tokom 2013. godine testirano je i 287 osoba na hemodijalizi, od kojih su 55 bili anti-HCV pozitivni. Prevalencija je iznosila 19,16%. Od anti-HCV pozitivnih 32 (58,2%) su bili muškog pola, a ostalih 23 (41,8%) ženskog pola. Prosečna starost je iznosila  $53,1 \pm 12,9$ , a kretala se od 33 do 73 godine starosti.

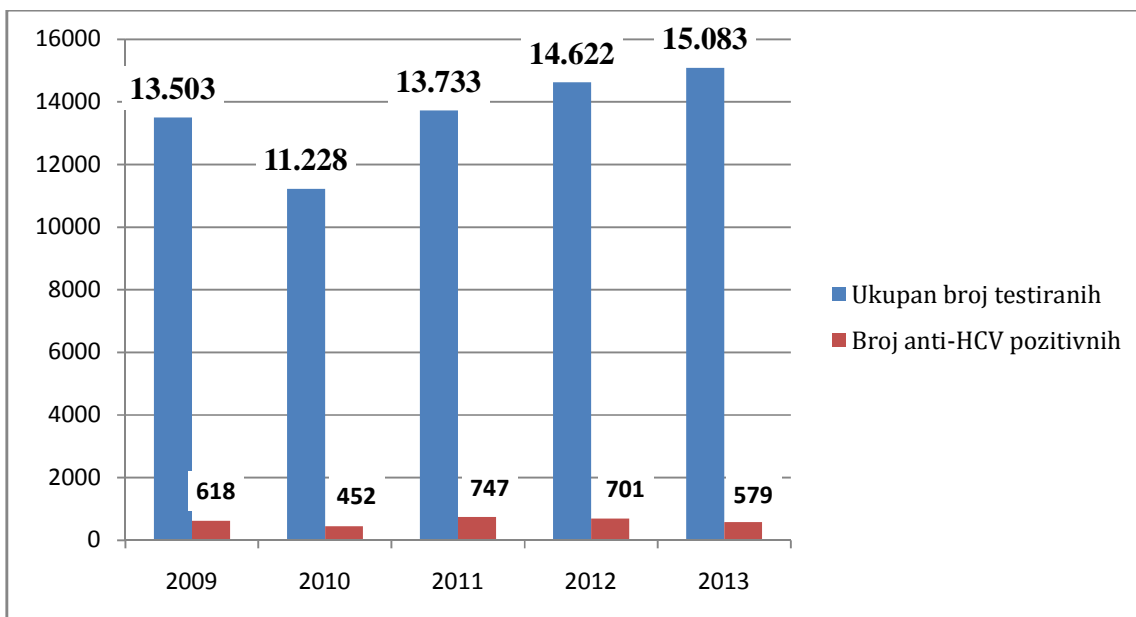
### **5.3.6. Sumirani rezultati testiranja na HCV virusološke laboratorije tokom petogodišnjeg perioda**

Na slici 7 prikazan je broj testiranih osoba (rutinski testiranih osoba, prilikom ispitivanja osoba sa nejasnim kliničkim stanjima, kod onih kod kojih je postojala klinička sumnja na hepatitis C) i broj anti-HCV pozitivnih među njima.

Broj testiranih osoba na HCV u virusološkoj laboratoriji KCS u petogodišnjem periodu (od 2009. do 2013. godine) postepeno je rastao i najveći je bio u poslednjoj godini praćenja, odnosno 2013. godine.

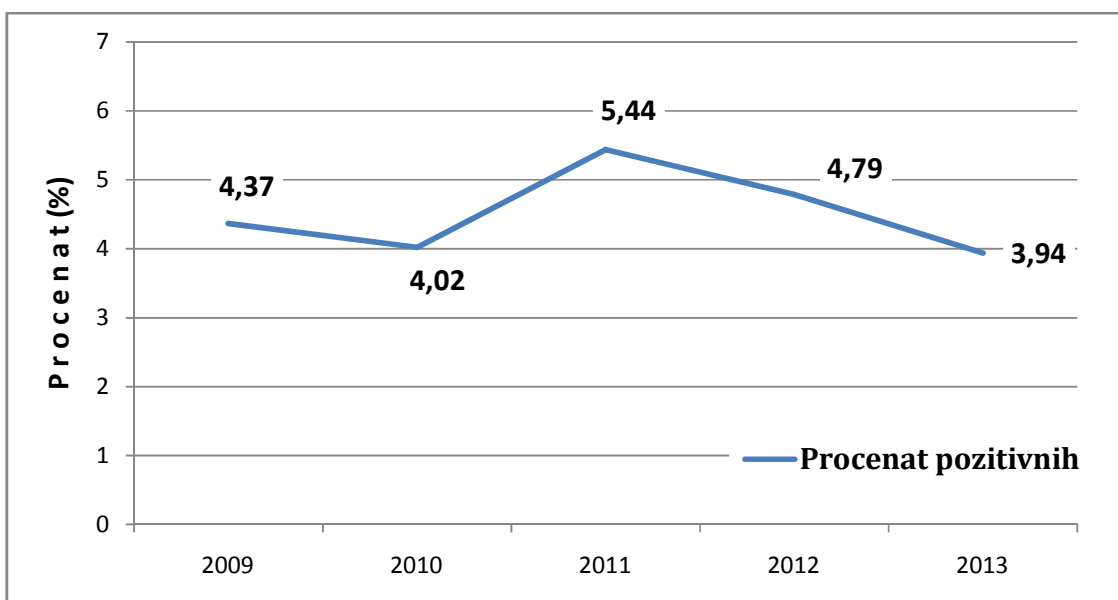
Broj anti-HCV pozitivnih je relativno stabilan u posmatranom petogodišnjem periodu, iako se uočava da je u poslednje tri godine praćenja nešto veći; najveći je bio 2011. godine kada je registrovano 747 anti-HCV pozitivnih osoba.





**Slika 7. Broj testiranih na HCV u Virusološkoj laboratoriji Kliničkog centra Srbije i broj anti-HCV pozitivnih osoba, 2009-2013.**

Procenat anti-HCV pozitivnih tokom posmatranog petogodišnjeg perioda prikazan je na slici 8.



**Slika 8. Procenat anti-HCV pozitivnih osoba u virusološkoj laboratoriji, 2009-2013.**

Sa slike 8 može se uočiti da ne postoji značajna promena procenta anti-HCV pozitivnih tokom petogodišnjeg perioda praćenja, s tim da je najveći bio 2011. godine (5,44%), a najmanji 2013. godine (3,84%). Prosečna prevalencija HCV pozitivnih osoba među dobrovoljnim davaocima krvi u periodu 2009-2013. iznosila je 4,7%.

Broj anti-HCV pozitivnih osoba po polu prikazan je u tabeli 20.

Za sve godine praćenja broj anti-HCV pozitivnih osoba muškog pola je bio veći od ženskog, i to u gotovo konstantnom odnosu.

**Tabela 20. Broj anti-HCV pozitivnih osoba prema podacima virusološke laboratorije, po polu, 2009-2013.**

<b>Godina</b>	<b>Broj anti-HCV pozitivnih muškaraca</b>	<b>Broj anti-HCV pozitivnih žena</b>	<b>Odnos muškarci : žene</b>
<b>2009.</b>	369 (59,7%)	249 (40,3%)	1,48
<b>2010.</b>	287 (63,5%)	165 (36,5%)	1,74
<b>2011.</b>	449 (60,1%)	298 (39,9%)	1,51
<b>2012.</b>	434 (61,9%)	267 (38,1%)	1,63
<b>2013.</b>	371 (64,1%)	208 (35,9%)	1,78

#### **5.4. PROCENA PREVALENCIJE ANTI-HCV POZITIVNIH OSOBA U SRBIJI**

U cilju procene prevalencije anti-HCV pozitivnih osoba u opštoj populaciji u Srbiji primenjen je metod medijane odnosa na empirijski određenu prevalenciju anti-HCV pozitivnih dobrovoljnih davalaca krvi koja iznosi 0,19%. Analizom već utvrđenih podataka iz deset zemalja iz okruženja o prevalenciji anti-HCV pozitivnih osoba u opštoj populaciji i među dobrovoljnim davaocima (ovi podaci se nalaze u Prilogu II), određena je medijana za opštu populaciju od 1,7, a za dobrovoljne davaoce krvi 0,285. Odnos medijana iznosi 5,96. Množenjem ove vrednosti sa utvrđenom prevalencijom anti-HCV pozitivnih dobrovoljnih davalaca krvi dobijena je procena prevalencije u opštoj populaciji u Srbiji. Procenjena prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba u Srbiji iznosi 1,13% (95% CI: 1,0-1,26%).

## **6. DISKUSIJA**

### **6.1. PREVALENCIJA ANTI-HCV POZITIVNIH OSOBA U SRBIJI**

#### **6.1.1. Prevalencija u opštoj populaciji i zastupljenost pojedinih genotipova HCV**

Prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba u opštoj populaciji u Srbiji procenjeno je da iznosi 1,13% (između 1,0 i 1,26%). Ovaj procenat je niži u odnosu na procenjeno prevalenciju osoba sa hepatitisom C koju su izvršili Lavanchy i Esteban sa sar. u svojim radovima (mada u njima nije tačno navedeno na koji način su došli do podataka koje se odnose na Srbiju) [23, 24]. Na taj način, Srbija se svrstava u grupu evropskih zemalja sa srednjom učestalošću HCV infekcije, zajedno sa Češkom, Slovačkom, Irskom, Poljskom, Belorusijom [99].

Među zemljama u okruženju, procenjeni procenat pozitivnih u opštoj populaciji je sličan sa Hrvatskom, Slovenijom i Bugarskom (gde iznosi od 1 do 1,3%), a viši je u odnosu na Mađarsku (gde iznosi 0,7%) [23, 100, 101, 102]. Sa druge strane, među okolnim zemljama viša prevalencija u opštoj populaciji je registrovana u Bosni i Hercegovini, Makedoniji, Grčkoj (gde se kreće od 1,5 do 2%), kao i Albaniji i Rumuniji (gde iznosi oko 3%) [23, 99, 103, 104].

Prilikom određivanja genotipa HCV u istraživanju su zabeleženi genotipovi 1, 2, 3 i 4. Nisu otkriveni genotipovi 5 i 6. Najveća registrovana učestalost je genotipa 1 na koji otpada gotovo dve trećine (67%) određenih genotipova HCV. Sledeći po učestalosti je genotip 3 (27%), dok su genotip 2 (sa 7%) i genotip 4 (sa 3%) znatno ređe zastupljeni. Slična procentualna zastupljenost genotipova je zabeležena i u prethodno sprovedenoj studiji u našoj zemlji u kojoj je analizirano 387 pacijenata sa hroničnim hepatitisom C lečenih u Infektivnoj klinici u Beogradu od 2004. do 2011. godine. Učestalost pojedinih genotipova je iznosila: za genotip 1 61%, genotip 3 26%, a dva i četiri po 4,7% [85].

U studiji nešto starijeg datuma, koja je sprovedena tokom 2005. i 2006. godine, ustanovljena je takođe slična distribucija osnovnih genotipova, s tim da su tada

zahvaljujući povoljnim tehničkim uslovima određivani i podtipovi pojedinih genotipova HCV.

U ovoj studiji je utvrđeno je da je podtip 1b dominantan (kod 94,7% od svih inficiranih genotipom 1), a od inficiranih genotipom 3 kod svih je registrovan podtip 3a [105]. Ni u jednoj od sprovedenih studija u Srbiji nisu zabeleženi genotipovi 5 i 6.

Slična distribucija pojedinih genotipova HCV je registrovana i u drugim zemljama Evrope u kojima je genotip 1 dominantan - participira sa 55 do 80% (u pojedinim zemljama kao što je Rumunija i 90%), a sledi genotip 3 – obično 25-30%. Izuzetak su zemalje u severnim delovima Evrope (Finska, Island, Velika Britanija) gde je učestalost genotipa 3 nešto viša, oko 35-40%. Genotip 1 je dominantan i u Australiji, Latinskoj Americi i Severnoj Americi. Dominantno prisustvo genotipa 3 HCV se u većoj meri beleži u zemljama Azije, dok je genotip 4 najučestaliji u zemljama severne Afrike i Bliskog istoka. Genotipovi 5 i 6, koji se u Evropi gotovo ne nalaze, su prisutni u južnoj Africi i jugoistočnoj Aziji [21, 99].

### **6.1.2. Prevalencija među dobrovoljnim davaocima krvi**

Prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba među dobrovoljnim davaocima krvi u Srbiji iznosi 0,19%. Ova vrednost je viša u odnosu na razvijene zemlje zapadne Evrope (kao što su Belgija, Norveška, Švajcarska, Nemačka, gde se seroprevalencija kreće oko 0,05%) [106] ili Kanadu (gde iznosi oko 0,08%) [107]. Sa druge strane viša seroprevalencija u ovoj populacionoj grupi je zabeležena u Poljskoj (0,6%) [108], Brazilu (0,58%) [109] i zemljama Bliskog istoka i Egiptu (gde se kreće od 0,8% do čak preko 5% u pojedinim regionima) [110].

Kada su zemlje okruženja u pitanju slična prevalencija anti-HCV pozitivnih među dobrovoljnim davaocima krvi se procenjuje da iznosi u Hrvatskoj (0,26%), Bosni i Hercegovini (0,27%), Makedoniji (0,2%) i Mađarskoj (0,3%), dok je viša u Bugarskoj (0,9%), Crnoj Gori (0,6%), Albaniji (0,6%) i Rumuniji (0,9%). Sa druge strane, niža prevalencija među zemljama u okruženju je zabeležena u Sloveniji (0,03%) i Italiji (0,03%) [98, 100, 111, 112].

Tokom 2009. godine objavljeni su rezultati istraživanja dobrovoljnih davalaca krvi sa Kosova i Metohije u kojem je utvrđena prevalencija anti-HCV pozitivnih 0,3%. Ova prevalencija je sasvim lako viša od zabeležene u Srbiji (0,19%), ali je potrebno istaći da u ovom radu nije navedeno na koji način su ispitanici testirani i nije jasno definisan „slučaj” [113].

### **6.1.3. Prevalencija među osobama na hemodijalizi**

Kod osoba sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom koji su na programu redovne hemodijalize prosečna prevalencija anti-HCV pozitivnih u posmatranom petogodišnjem periodu iznosi 18,8% (od 17,3% koliko je iznosila 2009. godine, do 23,7% 2011. godine). Kada su druge zemlje Evrope u pitanju znatno niža prevalencija se beleži u razvijenim severnim zemljama (kao što su Švedska, Finska, Danska, Holandija, Belgija, Velika Britanija) gde prevalencija iznosi oko 5% ili je niža. U drugim evropskim zemljama prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba na hemodijalizi je nešto viša (između 10 i 15% u Grčkoj, Turskoj i Portugalu), ili je slična rezultatima u Srbiji (od 15 do 20% u Estoniji, Italiji, Španiji, Rumuniji). U susednoj Hrvatskoj prevalencija je viša i iznosi 24% među osobama na hemodijalizi.

U zemljama u razvoju, u principu, prevalencija anti-HCV pozitivnih je znatno viša, tako da u pojedinim zemljama dostiže i 70% (kao npr. u Moldaviji, Maroku i Egiptu). Pretpostavlja se da je uzrok ovako visoke prevalencije u zemljama u razvoju povezan sa nozokomijalnom transmisijom u ustanovama za hemodijalizu, nekompletnom i/ili neadekvatnom testiranju dobrovoljnih davalaca krvi, kao i visokoj prevalenciji HCV u opštoj populaciji [51, 52, 114].

Postoji više razloga zašto pacijenti na hemodijalizi imaju ovako visoku učestalost HCV. Najvažniji razlozi su: osobe sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom često dobijaju transfuzije krvi ili krvnih produkata u terapijske svrhe, kontaminacija mašina za dijalizu i radnih površina HCV je česta, dijaliza inficiranih i neinficiranih pacijenata se najčešće obavlja u istoj sredini, nedovoljan broj jedinica za dijalizu. Takođe, osobe koje su na hemodijalizi tokom dugog vremenskog perioda nemaju

znake bolesti jetre i tako ostaju neprepoznate, ili se tegobe koje su karakteristične za hronični hepatitis C (astenija, kognitivno oštećenje, depresija, tupi bolovi u trbuhu) javljaju i kod osoba sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom [41].

## **6.2. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE OSOBA SA HCV INFEKCIJOM UKLJUČENIH U STUDIJU**

Osobe kod kojih je u studiji potvrđena anti-HCV pozitivnost su većinom bili muškog pola, bez obzira da li se radi o dobrovoljnim davaocima krvi (78,1% su muškarci), pacijentima Infektivne klinike (64% su muškarci) ili testiranim u virusološkoj laboratoriji (prosečno 61,9% su muškog pola za posmatrani petogodišnji period). Veća učestalost osoba muškog pola, sa sličnim odnosom muškaraca i žena, se po pravilu beleži i u studijama iz drugih zemalja. Ipak, postoje pojedine, retke studije, kao što su one sprovedene u Meksiku ili Mongoliji, gde je procenat osoba muškog i ženskog pola sa HCV infekcijom približno isti [115]. Pretpostavlja se da razlog veće učestalosti inficiranih muškaraca leži u njihovoj većoj izloženosti faktorima rizika za inokulacione bolesti. Tako, u istraživanju koje je sprovedeno u Srbiji od strane Instituta za javno zdravlje „Batut” 2008. godine pokazano je da osobe muškog pola češće koriste narkotike, što je ujedno i najznačajniji put transmisije HCV [116].

Prosečna starost osoba sa anti-HCV pozitivnošću je bila približno ista za ispitanike iz grupe dobrovoljnih davalaca krvi i hospitalizovanih ( $34,5 \pm 11,58$  i  $32,1 \pm 8,4$  godine), dok su ispitanici iz virusološke laboratorije bili prosečno starijeg uzrasta ( $41 \pm 11,5$  godina). Ova razlika je donekle i očekivana, s obzirom da su dobrovoljni davaoci krvi po pravilu zdrave osobe srednje životne dobi, dok su hospitalizovani pacijenti uključeni u studiju bili u procesu dopunske dijagnostike ili pripreme za terapiju koja se obično primenjuje do 65 godina starosti.

Sa druge strane, u virusološkoj laboratoriji su testirane osobe bez bilo kakvog starosnog ograničenja i pretpostavljamo da taj uzrast više odgovara realnoj epidemiološkoj situaciji u Srbiji. Ovome u prilog govori i procena Centra za kontrolu i prevenciju bolesti da u SAD gotovo tri četvrtine osoba koje imaju HCV infekciju su

rođeni u periodu od 1945. do 1965. godine, sa najvišom incidencijom tokom 1970-tih i 1980-godina prošlog veka [117].

Osobe sa HCV infekcijom su procentualno nešto češće živele van bračne zajednice i ovaj nalaz je bio izraženiji među dobrovoljnim davaocima krvi (75% među njima i 54,6% za pacijente sa HCV infekcijom). Ovakav rezultat se može najpre dovesti u vezu sa većim stepenom promiskuitetnog ponašanja osoba koje žive van braka, homoseksualnim odnosima, kao i većim rizikom za zlouporebu PAS ili drugim oblicima rizičnog ponašanja [118].

Najveći broj osoba sa HCV infekcijom iz ove studije živi u gradskoj sredini (oko 75% ispitanika), što je u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživača. Pretpostavlja se da je uzrok veće učestalosti inficiranih osoba iz gradske sredine uglavnom povezan sa lošijim skriningom osoba sa rizikom na HCV van medicinskih centara koji su locirani u gradovima, kao i lošijom geografskom dostupnošću medicinskim ustanovama osoba koje žive van gradova [119]. Ne može se isključiti ni mogućnost da su ove osobe u većoj meri izložene rizičnim oblicima ponašanja u odnosu na one koje žive u seoskim sredinama.

Kada je stepen obrazovanja u pitanju anti-HCV pozitivni ispitanici su uglavnom bili nižeg stepena obrazovanja. Najveći broj ispitanika, i među dobrovoljnim davaocima krvi i među pacijentima sa HCV infekcijom, su završili osnovnu i srednju školu (78,2% za dobrovoljne davaoce i 79,3% za hospitalizovane), dok je znatno manji broj završio fakultet ili višu školu. Takođe, inficirani su se u najvećem procentu bavili fizičkim poslovima.

Slični rezultati su zabeleženi i u studijama drugih istraživača, što se objašnjava činjenicom da je niži socioekonomski status povezan sa češćom zloupotrebom PAS uz istovremeno nepridržavanje saveta o upotrebi jednokratnih, sterilnih špricova i igala [120].



### **6.3. ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZA HCV INFEKCIJU**

Analizom mogućih puteva prenošenja HCV primenom univarijantnih statističkih testova, većina faktora rizika koja se navodi i proučava u literaturi su povezani sa HCV infekcijom i u ovom istraživanju. Tako, ispitujući dobrovoljne davaoce krvi kao statistički značajni faktori rizika pokazali su se: zloupotreba narkotika, primanje transfuzija krvi, tetoviranje, niži nivo obrazovanja, veći broj seksualnih partnera i izbegavanje upotrebe kondoma.

Upoređujući pacijente Infektivne klinike, izuzev prethodno nabrojanih, to su i invazivne stomatološke intervencije, hospitalizacija duže od mesec dana, bodi pirsinzi i boravak u zatvorima, a upoređujući pacijente sa hepatitisom C iz Infektivne klinike i dobrovoljne davaoce krvi koji su anti-HCV negativni i stupanje u seksualne odnose je bilo značajno. Ipak, primenom multivarijantnih tehnika statističke analize faktori rizika koji su preostali značajni su: zloupotreba narkotika, transfuzije krvi, tetovaže, hirurške i stomatološke intervencije i boravak u zatvorima.

#### **6.3.1. Zloupotreba psihoaktivnih supstanci**

Od svih ispitanih faktora rizika za HCV infekciju najveći značaj ima zloupotreba PAS. Osobe koje su zloupotrebljavale PAS su imale do 18 puta veću šansu da imaju HCV infekciju u odnosu na osobe koje to ne čine. U današnje vreme ovo je najznačajniji način transmisije HCV i procenjuje se da preko 60% svih novoinficiranih infekciju stiče upravo na ovaj način [121]. Povezanost u ovoj studiji je utvrđena i za intravensku i za nazalnu zloupotrebu PAS, s tim da je intravenska nosi veći rizik, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživača [34, 107, 109, 118].

Kada su evropske zemlje u pitanju, prevalencija anti-HCV pozitivnih među osobama koje zloupotrebljavaju PAS se razlikuju, ali je generalno uzevši konstantno veoma visoka. Tako, prevalencija varira između 50% koliko iznosi na Kipru [122], do preko 80% u Nemačkoj, Italiji, Holandiji, Portugalu i istočnoevropskim zemljama [34, 123, 124].

Najviša zabeležena prevalencija anti-HCV pozitivnih među intravenskim narkomanima je u registrovana u studiji sprovedenoj u Sankt Peterzburgu u Rusiji i iznosi čak 94,6% [125].

Kada je Srbija u pitanju, vršena je procena za 2008. godinu i došlo se do zaključka da je oko 60% osoba koje zloupotrebljavaju PAS inficirano HCV. Na ovaj način, među evropskim zemljama Srbija se nalazi u grupi zemalja sa srednjom učestalošću inficiranih intravenskih uživalaca narkotika (zajedno sa Gruzijom, Poljskom, Ukrajinom, Belgijom i Švedskom). Niži procenat je procenjen za Bugarsku, Hrvatsku, Češku, Mađarsku, Veliku Britaniju (gde se smatra da iznosi oko 50-55%), a viši je u Holandiji, Estoniji, Litvaniji, Nemačkoj i Portugalu [34]. U studijama u kojima se ispituje HCV među korisnicima PAS, glavni problem proizilazi iz nemogućnosti dobijanja reprezentativnog uzorka. Naime, sam promet i zloupotreba PAS su ilegalni, takve osobe su uglavnom stigmatizane i odbijaju saradnju namenjenu medicinskim istraživanjima. Iz tog razloga, najveći broj studija koje su se bavile ovom problematikom su opterećene raznim vrstama pristrasnosti, pre svega u vezi sa formiranjem uzorka.

U studiji koja je sprovedena u Srbiji 2005. godine korišćen je metod izbora učesnika u kojem sam ispitanik uključen u studiju podstiče svoje poznanike koji su predmet ispitivanja da učestvuju u studiji. Na taj načine su stvarani „talasi uključivanja ispitanika“ („*respond entdriven sampling*“), čime se povećava njihov broj. Pomenutom metodom u studiju je uključeno 422 ispitanika i prevalencija anti-HCV pozitivnih među osobama koje zloupotrebljavaju PAS je iznosila 63% [126].

U našem istraživanju, među dobrovoljnim davaocima krvi koji su anti-HCV pozitivni, njih čak 46,9% su naveli da su nekada tokom života koristili narkotike. Ovako visok procenat je neočekivan, s obzirom da upitnik koji svi dobrovoljni davaoci krvi popunjavaju pre davanja krvi sadrži pitanje o upotrebi narkotika. Ukoliko odgovor bude pozitivan, od takve osobe krv se ne uzima. Pretpostavljam da ima nekoliko objašnjenja zašto su osobe koje su inicijalno negirale zloupotrebu narkotika kasnije, u upitniku koji su popunjavali za potrebu studije iskreno odgovorili.

Pre svega, dobrovoljni davoci krvi su mlade, odrasle osobe, dobrog zdravlja koje žele da daju krv, ali su svesni činjenice da to što su koristili narkotike tokom života ih u tome može sprečiti. Takođe, moguće je da neke osobe nisu bile naročito zainteresovane za pitanja koja se popunjavaju u pristupnom upitniku, zbog čega su na njih odgovarale bez mnogo udublivanja u sadržaj. Ne može se isključiti ni mogućnost da su neke osobe na ovaj način želele da se testiraju na inokulacije bolesti zbog rizika koji su prethodno imale. Sa druge strane, pretpostavljam da kada se osobama u ličnom kontaktu saopšti rezultat testa koji utvrđuje da su anti-HCV pozitivne, da one žele da sarađuju na svaki mogući način i onda iskreno odgovaraju na pitanja o rizičnim oblicima ponašanja.

Za razliku od rezultata drugih istraživača ispitanici koji su uključeni u studiji su uglavnom negirali da su pribor za korišćenje narkotika delili sa drugima osobama [127, 128]. Tako, niko od anti-HCV pozitivnih dobrovoljnih davalaca krvi koji su zloupotrebljavali PAS nije odgovorio pozitivno na pitanje o deljenju pribora, dok je od 40 pacijenata sa hepatitisom C iz Infektivne klinike njih samo 9 jeste. Ovakav nalaz je neočekivan i mora se uzeti sa rezervom, s obzirom da se zna da zloupotreba PAS upravo i jeste najznačajniji put prenosa HCV jer se direktno u krvni sud unosi krv inficirane osobe, kao izvora infekcije [33]. Pretpostavljam da razlog za ovakav rezultat leži u želji osoba koje zloupotrebljavaju PAS da prikriju da se kreću u takvom krugu ljudi. Oni su svesni činjenice da su promet i korišćenje narkotika ilegalni i na taj način izbegavaju mogućnost da budu povezani sa drugim osobama koje su uključene u korišćenje i promet PAS, kako zbog njih, tako i zbog sebe samih. Takođe je moguće da se ove osobe ne osećaju prijatno zbog svog ponašanja, kao i da smatraju da ih povezanost sa drugim osobama koje koriste PAS može još više stigmatizovati u društvu i dovesti do odbacivanja. Ovome u prilog govori i činjenica da je ipak određeni broj hospitalizovanih pacijenata s hepatitisom C, koji očekuju primenu terapije, naveo da su delili pribor, za razliku od dobrovoljnih davalaca krvi kojima je prvi put uopšte saopšteno da imaju HCV infekciju. Takođe, niko od ispitanika sem jednog među pacijentima nije naveo da aktivno koristi PAS.

Kada je u pitanju način zloupotrebe PAS među ispitanicima koji su pozitivno odgovorili da su ih koristili, 32,5% pacijenata sa hepatitisom C PAS koriste samo nazalno, a među anti-HCV pozitivnim dobrovoljnim davaocima krvi njih čak 47% isključivo nazalno. Procenat HCV inficiranih koje samo nazalno zloupotrebljavaju PAS je nešto viši u odnosu na rezultate drugih istraživača [118, 129, 130], ali i u nazalnom aplikacijom, primenom različitih cevčica za ušmrkavanje, stvaraju se ranice u sluznici nosa što predstavlja ulazno mesto za HCV.

### **6.3.2. Transfuzije krvi i krvnih derivata**

Transfuzije krvi i krvnih derivata su u studiji takođe bili jasan faktor rizika za HCV infekciju i statistički značajna povezanost je zabeležena primenom multivarijantne analize koja se odnosila i na dobrovoljne davaoce krvi i pacijente sa hepatitisom C. Osobe koje su primale transfuzije su imale do 5 puta veću šansu da imaju HCV infekciju, što je slično rezultatima studija koje su sprovedene u drugim zemljama. Tako, u studiji koju su sproveli O'Brien i sar. u Kanadi i koja je obuhvatila vremenski period od 1993. do 2006. godine, rizik za HCV infekciju primanjem transfuzija krvi i krvnih derivata iznosi 9,2 (5,2-16,2) [107].

Do devedesetih godina prošlog veka transfuzije su bile osnovni način prenošenja HCV. Od tada je počelo sistematsko testiranje krvi dobrovoljnih davalaca na HCV, čime je rizik značajno redukovan, što je jasno pokazano u jednoj od retkih *incidente case controly study* sprovedenoj u Francuskoj. U ovoj studiji analizirani su dobrovoljni davaoci koji su ponavljano i redovno davali krv od 1995. godine i kojima se jasno moglo utvrditi kada je došlo do infekcije. Kod njih primanje krvi i krvnih derivata nije identifikovano kao faktor rizika [131].

U Srbiji, u celoj zemlji, se od 1. januara 1994. godine sva krv namenjena za transfuziju testira na prisustvo anti-HCV antitela. Koristi se serološko testiranje na HCV primenom ELISA testova treće generacije (koji za razliku od testova prethodne generacije koji su korišćeni ima dodat i NS-5 rekombinantni protein čime je povećana njivova senzitivnost) sa eventualnim potvrdnim *Western blot* testom (kada za to

postoje tehnički uslovi). Ukoliko tehnički uslovi za primenu *Western blot* testa ne postoje, onda se inicijalno pozitivna krv testira primenom još jednog ELISA testa koji se onda smatra potvrđnim.

U razvijenim zemljama zapada poslednjih godina se primenjuju visoko senzitivne metode registrovanja nukleinskih kiselina genoma HCV, čime je rizik prenošenja ovim putem gotovo eliminisan (rizik iznosi manje od 1:1.000.000 jedinica primenjene krvi). Osnovni nedostatak ovih testova je visoka cena i skupa oprema koja je potrebna za njihovo izvođenje, što ograničava njihovu široku primenu u manje bogatim zemljama [30,132].

U našoj studiji je ustanovljeno da je najveći procenat osoba koje su primale transfuzije i koje imaju HCV infekciju, krv dobijao pre 1994. godine, odnosno pre uvođenja rutinskog testiranja krvi na HCV. Ipak, 12,5% ispitanika iz grupe dobrovoljnih davalaca krvi koji su anti-HCV pozitivni i 17,9% pacijenata, krv su dobili posle 1994. godine. Ovakav nalaz potvrđuje i dalje postojanje mogućnosti za transmisiju HCV na ovaj način. Naime, primenom testova koji se baziraju na detekciji antitela na HCV, a ne genomske RNK, rizik od prenošenja HCV transfuzijama je i dalje realno prisutan i ne može se zanemariti. Ovo se naročito odnosi na davaoce krvi sa prolongiranim „periodom prozora“ kod kojih se u ovom periodu ne mogu detektovati anti-HCV antitela, a one su infektivne. Kod nekih osoba ovaj vremenski period može trajati i do 66 dana [30].

Među evropskim zemljama, detekcija genomske HCV RNK putem automatizovanih NAT sistema vrši se u: Španiji, Francuskoj, Velikoj Britaniji, Danskoj, Nemačkoj, Holandiji, Belgiji, Grčkoj, Češkoj, Luksemburgu, Švajcarskoj, Italiji, Poljskoj, Norveškoj, Švedskoj i Finskoj, i u tim zemljama je rizik za prenošenje HCV ovim putem sveden na zanemarljiv nivo [133].

U ostalim evropskim zemljama (a to su pre svega zemlje istočne i jugoistočne Evrope, u koju spadaju Srbija i ostale bivše jugoslovenske republike) u kojima se za potrebe transfuziološke službe koriste serološki testovi, rizik za transmisiju HCV ovim putem je i dalje prisutan. Zbog toga, dok se u našoj zemlji u rutinsku praksu ne uvedu

testovi kao što je NAT, velika pažnja se mora posvetiti dobroj selekciji potencijalnih davalaca krvi i smanjenju verovatnoće da takva osoba ima hepatitis C kroz identifikovanje faktora rizika pre pristupanju uzimanja krvi namenjene za transfuziju [134].

### **6.3.3. Seksualni put transmisije HCV**

Stupanje u seksualne odnose nije bilo faktor rizika za HCV infekciju u ovoj studiji, i razlika je zabeležena samo pri poređenju pacijenata sa hepatitisom C i kontrolne grupe dobrovoljnih davalaca krvi primenom univarijantne analize, ali ne i pri multivarijantnoj. Ovakav nalaz je u skladu sa opšteprihvaćenim stavom da heteroseksualni odnosi sami po sebi ne predstavljaju veliki rizik za HCV infekciju, ali je potrebno istaći da se ovakvo mišljenje pre svega bazira na ispitivanjima stalnih heteroseksualnih parova od kojih jedan ima HCV infekciju i koji su praćeni u dugom vremenskom periodu [36, 135, 136]. Sa druge strane, kada je u pitanju promiskuitetno ponašanje, neredovna upotreba kondoma, postojanje drugih seksualno prenosivih bolesti i slično, rezultati su ne tako konkluzivni i seksualni odnosi u heteroseksualnoj populaciji se izdvajaju kao faktor rizika za HCV infekciju [129, 137, 138].

U sprovedenoj studiji veći broj seksualnih partnera i često menjanje partnera su bili faktor rizika za HCV infekciju. Tako, anti-HCV pozitivne osobe iz grupe dobrovoljnih davalaca krvi su imali prosečno 9,5 partnera, dok su kontrolni ispitanici imali 3,5, a pacijenti sa hepatitisom C prosečno 9, a osobe iz bolničke kontrolne grupe 4 partnera, i ove razlike su bile statistički značajne. Slično ovim rezultatima, veći rizik za HCV infekciju među osobama koje se ponašaju promiskuitetno je zabeležen u studiji Tohme i sar. koji su sistematski analizirali istraživanja koja su se bavila ovom problematikom. U ovoj studiji je utvrđeno da osobe koje često menjaju partnere imaju rizik od 2,2 do 2,9 puta veći za HCV infekciju. Bez obzira na ovakav nalaz autori su pozvali na oprez u tumačenju rezultata uz navođenje da povezanost može biti prikrivena i sa zloupotrebom PAS i ubodom na oštre predmete, za šta su smatrali da

nije najadekvatnije isključeno kao mogućnost [139]. Izbegavanje redovne upotrebe kondoma je u istraživanju takođe bilo povezano sa HCV infekcijom.

Dobijeni rezultati ipak ukazuju na značaj seksualnog prenošenja HCV u našoj sredini, a potencijalno bi mogao biti važan i za opštu populaciju. Tako, u studiji koja je sprovedena od strane istraživača Instituta za javno zdravlje Srbije „Batut“ 2009. godine, došlo se do rezultata da 16,3% osoba uzrasta od 20 do 34 godine starosti često menjaju seksualne partnere, a da svega polovina od njih koristi kondome [140]. Tako, bez obzira na to što je rizik prenošenja HCV infekcije seksualnim putem nizak, veliki broj osoba u Srbiji koji često menjaju partnere i ne koriste kondome bi mogao dovesti do velikog broja inficiranih osoba u opštoj populaciji. Shodno tome, bilo bi korisno sprovesti posebnu studiju u opštoj populaciji u Srbiji koja bi za predmet istraživanja imala utvrđivanje stvarnog rizika ovog načina transmisije HCV.

Upoređujući pacijente sa hepatitisom C iz Infektivne klinike i obe kontrolne grupe ustanovljeno je da je stupanje u seksualne odnose sa osobama koje imaju rizično ponašanje povezano sa HCV infekcijom. Sa druge strane, postojanje seksualno prenosivih bolesti nije bilo povezano sa HCV infekcijom. Ovakav nalaz je drugačiji u odnosu na rezultate drugih istraživača koji su ustanovili da su pre svega herpes simpleks 2 virusna infekcija i infekcija trihomonasom povezani sa prenošenjem HCV (rizik je oko 3 do 4 puta veći) [141, 142].

U današnje vreme, kada je seksualni put prenošenja HCV u pitanju, najveći značaj se pridaje gej populaciji (odnosno *MSM* populaciji) sa HIV koinfekcijom, naročito u vezi sa ponašanjem kojima se traumatizuje sluznica rektuma [139]. Tako, u studijama koje su sprovedene u zemljama zapadne Evrope (Holandija, Velika Britanija, Francuska) ustanovljen je značajan porast incidencije akutne HCV infekcije upravo u ovoj populaciji. Na primer, u studiji iz Francuske zabeležen je porast incidencije akutne HCV infekcije sa 1,2 do 2003. godine na čak 8,3 na 1000 osoba-godina praćenja posle 2003. godine, dok se u Velikoj Britaniji od 2002. godine beleži stalni porast incidencije, za oko 20% na godišnjem nivou [143]. U našem istraživanju, značaj homoseksualnog ponašanja na prenošenje HCV se nije mogao adekvatno

analizirati, niti su se bilo kakvi validni zaključci mogli doneti, s obzirom da su od hospitalizovanih pacijenata svega tri osobe sa hepatitisom C i jedna osoba iz kontrolne grupe naveli da su imali odnose sa osobama istog pola. Niko od dobrovoljnih davalaca krvi nije potvrdno odgovorio na pitanje o stupanju u homoseksualne odnose.

#### **6.3.4. Jatrogeni put prenošenja HCV infekcije - hirurške i stomatološke intervencije**

Hirurške intervencije i invazivne stomatološke procedure su registrovane kao značajan faktor rizika za HCV infekciju primenom multivarijantne analize. Kada su u pitanju hirurške intervencije razlika je zabeležena pri poređenju pacijenata sa hepatitisom C i kontrolne grupe dobrovoljnih davalaca krvi, a za stomatološke intervencije u poređenju sa bolničkom kontrolnom grupom. Kada je u pitanju boravak u bolnici duže od mesec dana, razlika je zabeležena između pacijenata sa hepatitisom C i obe kontrolne grupe, ali samo primenom univarijantne, ali ne i multivarijantne analize. Razlika za navedene faktore rizika nije zabeležena pri poređenju anti-HCV pozitivnih i anti-HCV negativnih dobrovoljnih davalaca krvi. Razlog u uočenoj razlici između pacijenata sa hepatitisom C i dobrovoljnih davalaca krvi koji su anti-HCV pozitivni verovatno leži u činjenici da su hospitalizacija, hirurške i stomatološke intervencije uopšte retko i zabeležene među dobrovoljnim davaocima krvi, koje su uglavnom zdrave osobe i razlika statistički nije mogla biti registrovana. Slično ovim rezultatima i u studijama drugih istraživača medicinske i stomatološke intervencije su identifikovane kao značajan put transmisije HCV [41, 118, 129, 137, 144].

Hirurške intervencije, kao i drugi putevi nozokomijalnog prenošenja HCV, su uglavnom vezani za upotrebu neadekvatno sterilisanih instrumenata, špriceva i igala koji nisu jednokratni i instrumenata za endoskopske procedure. Prenosenja HCV na ovaj način registrovan je u gotovo svim medicinskim granama gde se primenjuju invazivne intervencije - prilikom ginekoloških intervencija, hirurških i ortopedskih procedura, anestezioloških postupaka, endoskopskih pregleda i endoskopskih hirurških zahvata, kolonoskopije, gastroskopije, cistoskopije, primene kontaminiranih



imunoglobulinskih preparata, ili način prenošenja u bolničkim sredinama je jasno epidemiološki prepoznat ali se put nije mogao utvrditi [47, 48]. Iako se ovaj način transmisije HCV uglavnom vezuje za nerazvijene zemlje gde, ili ne postoje, ili se ne primenjuju principi sigurne medicinske prakse, ipak on je i dalje prisutan i u razvijenim zemljama. Tako, u SAD gde se veliki naponi ulažu i velika sredstva izdvajaju za stvaranje što sigurnijih uslova u prevenciji hospitalnih infekcija, tokom 2010. godine u Nju Džersiju i 2011. godine u Vinskonsiju su registrovane bolničke infekcije HCV koje su u potpunosti istražene i koje su bile vezane za različite hirurške intervencije – ginekološke operacije, laparotomiju, transplantaciju bubrega [145].

Kada su pitanju mere usmerene ka prevenciji transmisije HCV pri medicinskim intervencijama, uglavnom se koriste opšte usvojeni principi kontrole inokulacionih bolesti koje se prenose putem krvi. U Srbiji, kontrola ove vrste infekcija je uvedena u svim zdravstvenim ustanovama uporedno sa formiranjem Komiteta za kontrolu bolničkih infekcija 1997. godine.

Nacionalni sistem praćenja bolničkih infekcija, kao i zaštite pacijenata i zdravstvenih radnika od njih je ustanovljen 2001. godine. Uprkos ograničenim finansijskim sredstvima koja se ulažu za ovu namenu, brojne preventivne mere su uvedene i danas se primenjuju: upotreba jednokratnih špricova i igala, kao i drugih medicinskih instrumenata gde god je to moguće, pravilno odlaganje upotrebljenih igala, pravilna sterilizacija i strogo pridržavanje principa asepsa, izbegavanje direktnog kontakta sa krvlju, obaveznom upotreba jednokratnih rukavica u svakom mogućem kontaktu sa krvlju, drugim telesnim tečnostima, iglama ili upotrebljenim instrumentima, monitoring i testiranje osoba nakon akcidenta, edukacija i slično. Pravilnom primenom svih navedenih procedura rizik od nozokomijalnog prenošenja HCV bi trebalo da bude sveden na minimum ili gotovo potpuno odstranjen i za ovaj rizik se smatra da je najuspešnije moguće prevenirati od svih puteva transmisije HCV [48].

### **6.3.5. Tetoviranje i pirsinzi**

Tetoviranje je u ovoj studiji bilo faktor rizika za HCV infekciju primenom multivarijantne analize, dok pirsinzi nisu. Slično ovom nalazu i u studijama drugih istraživača tetoviranje je bilo faktor rizika za HCV infekciju. Tako u studiji sprovedenoj od strane He i saradnika u Kini osobe koje su tetovirane su imale 12 puta veći rizik za HCV infekciju [146]. Takođe, u studiji sprovedenoj u SAD koja je obuhvatila vremenski period praćenja od 1994. do 2006. godine tetovaže kao faktor rizika su registrovane kod 6% osoba koje su dobile akutni hepatitis C. Ipak, kasnije je navedeno da su gotovo polovina ovih osoba imali i neki drugi faktor rizika, uključujući i intravensku zloupotrebu narkotika [147]. Istovremeno postoje i studije koje tetovaže nisu izolovane kao značajan rizik za hepatitis C, kao što je studija iz Perua [148]. Shodno ovakvim rezultatima, koji ne dozvoljavaju jedinstveni stav oko uloge tetoviranja u prenošenju HCV infekcije, 2012. godine Tohme i sar. su sproveli kritičku analizu radova koji su se bavili ovom problematikom. Zaključak je bio da tetoviranje jeste značajan faktor rizika za HCV infekciju u grupi osoba sa rizikom (osobe koje su boravile u zatvorima, koje zloupotrebljavaju narkotike, vojnici, beskućnici), ali u opštoj populaciji ovaj rizik nije bio jasno prisutan [40]. Pretpostavka je da je ova razlika uočena pre svega zbog mnogobrojnih uslova u kojima se tetoviranje može obavljati – na različitim mestima (u profesionalnim studijima, kućnim uslovima, zatvorima), od strane različitih osoba (profesionalci ili amateri), kao i na različite načine (automatskim pištoljima za tetoviranje, medicinskim iglama za jednokratnu upotrebu, iglama koje se sterilišu ili drugim različitim šiljatim instrumentima).

Tokom tetoviranja do infekcije može doći na više načina, kao što su: upotrebom igala koje su namenjene za jednokratnu upotrebu u više navrata, zbog neadekvatne sterilizacije opreme ili ponovne upotrebe boja koje su kontaminirane krvlju inficiranih osoba, slučajnim ubodom osoba koje sprovode tetoviranje a imaju hepatitis C i slično. Shodno ovome, u pojedinim, pre svega razvijenim zemljama su uvedene posebne zakonske regulative kojima se propisuju uslovi i načini u kojima se tetoviranje može obavljati. Tako, u SAD tokom 1998. godine u većini njenih država su uvedene ovakve

zakonske regulative [149]. U Evropi, u pojedinim zemljama kao što su Holandija, Norveška, Švedska, Nemačka, postoje zakonske odredbe koje propisuju uslove, način tetoviranja i pigmente koji se mogu upotrebljavati [150]. U Srbiji ovakvi propisi još uvek nisu usvojeni i rizik od prenošenja HCV na ovaj način je prisutan.

#### **6.3.6. Boravak u zatvorima**

Boravak u zatvoru je takođe bio faktor rizika za HCV infekciju, i statistička značajnost je postignuta pri multivarijantnoj analizi upoređujući pacijente sa hepatitisom C i kontrolnu grupu dobrovoljnih davalaca krvi. Izdržavanje kazne u zatvoru je od ranije identifikovano kao faktor za HCV, jer su u takvoj sredini osobe izloženije različitim rizičnim oblicima ponašanja u odnosu na osobe koje tamo nisu boravile. Shodno ovome, u studiji sprovedenoj od sratne Mohtasham i sar. koja je obuhvatala 460 zatvorenika, 17,6% su koristili intravenski narkotike, 56% su tetovirani za vreme boravka u zatvoru, dok su 39,6% imali različite ubode na prethodno korišćene igle i druge šiljate predmete [151]. Takođe, osobe u zatvorima češće imaju nezaštićene seksualne odnose sa osobama sa hepatitisom C, veća je učestalost biseksualnih ili istopolnih seksualnih odosa, dok je sa druge strane dostupnost kondoma ograničena i njihovo korišćenje je retko [152]. S obzirom na prisutne rizične oblike ponašanja, učestalost svih inokulacionih virusnih bolesti je veća među zatvorenicima u odnosu na opštu populaciju, i prevalencija HCV infekcije među zatvorenicima prosečno iznosi 26%. Ipak, potrebno je istaći da učestalost inficiranih zatvorenika u značajnoj meri varira i zavisi od zemlje u kojoj je istraživanje vršeno, nameni zatvora, kao i sistemu organizacije koji se primenjuje. Najniža prevalencija anti-HCV pozitivnih među zatvorenicima je zabeležena u severnoj Africi i Bliskom istoku (oko 3%), a najviša u centralnoj Aziji (38%). U Evropi prosečna učestalost inficiranih zatvorenika iznosi 25%, a u Severnoj Americi 29% [153].

I pored toga što zatvorenici predstavljaju prilično zatvorenu i teško dostupnu populacionu grupu za medicinska istraživanja, smatra se da bi boravak u zatvorima bila idealna prilika za testiranje na infekciju HCV, kao i sprovođenje lečenja.

Na taj način bi se pozitivno uticalo ne samo na pojedinca i na njegovo zdravstveno stanje, već bi takve osobe uspešnom terapijom prestale da budu izvor infekcije nakon izlaska na slobodu i integraciju u društvo, što bi bilo značajna preventivna mera [154]. Na žalost, postoje brojni činioci koji otežavaju ovu strategiju, kao što su strah zatvorenika i njihova neinformisanost o HCV infekciji, njihova smanjena motivacija, briga za tajnost podataka i stigmatizaciju, ali i komplikovana procedura sprovođenja terapije i čest nedostatak finansijskih sredstava. Ovome u prilog govore i rezultati studije sprovedene u Engleskoj u kojoj je utvrđeno da je svega 7% HCV RNK pozitivnih zatvorenika uključeno u program lečenja hepatitisa C [155].

U Srbiji, slično kao i u drugim zemljama, kod zanemarljivog broja inficiranih osoba se sprovodi lečenje hepatitisa C tokom izdržavanja zatvorske kazne. Jedna od osnovnih prepreka u sprovođenju lečenja je finansijske prirode. Naime, zatvorenicima se obezbeđuje zdravstvena zaštita iz finansijskih sredstava Ministarstva odbrane i po sadašnjim propisima lečenje hepatitisa C ne spada u obuhvat predviđenih troškova. U jednoj od retkih studija koja je sprovedena među zatvorenicima u Srbiji i koja je obuhvatila svega 22 zatvorenika sa HCV infekcijom, došlo se do zaključka da je veći broj osoba bio inficiran genotipom 1 HCV u odnosu na kontrolnu grupu koja je poticala iz opšte populacije, kao i da je uspeh lečenja bio lošiji među zatvorenicima. Kao poseban problem je istaknut prekid lečenja kod jedne osobe zbog otkrivanja zloupotrebe heroína, što još više komplikuje ovo delikatno pitanje [156].

#### **6.4. IDENTIFIKOVANJE NAČINA PRENOŠENJA HCV U STUDIJI**

U delu istraživanja koje je sprovedeno među dobrovoljnim davaocima krvi sa anti-HCV pozitivnošću njih čak 90% su naveli bar jedan od poznatih faktora rizika za HCV infekciju, dok je gotovo četvrtina pretpostavljalo kada je tačno moglo doći do infekcije. Sličan procenat je zabeležen i u drugim studijama koje su bavile otkrivanjem faktora rizika među dobrovoljnim davaocima krvi. Tako npr. u studiji koja je sprovedena u SAD od strane Murphy i sar. svega 10% ispitanika nisu mogli da pretpostave na koji način je moglo doći do infekcije HCV [157].

Sličan procenat pozitivnih odgovora o mogućim načinima prenošenja HCV je zabeležen i kod pacijenta iz Infektivne klinike sa hepatitisom C. Tako, svega 8,5% ispitanika su negativno odgovorili na sva pitanja koja su se odnosila na puteve prenošenja HCV, a čak 39,6% su i pretpostavljali kada je moglo doći do infekcije. Ovakav visok procenat pozitivnih odgovora u obe grupe ispitanika je bio neočekivan, s obzirom da se smatra da kod oko trećine osoba sa hroničnim hepatitisom C način transmisije ostaje nejasan [25].

Slično ovome, u studiji koja je sprovedena u Srbiji u vremenskom periodu od šest godina i koja je obuhvatila 460 pacijenata sa hroničnim hepatitisom C iz četiri klinička centra u Srbiji (Beograd, Novi Sad, Niš i Kragujevac) način transmisije je ostao nepoznat kod 33,5% ispitanika [158]. Razlika koja je uočena između našeg istraživanja i rezultata drugih istraživača, bi se mogla objasniti time što je ova studija dizajnirana tako da su nju uključene osobe koje za HCV infekciju znaju u poslednjih pet godina, čime se očekuje da se još uvek sećaju mogućih rizičnih situacija. Takođe, prosečna starost ispitanika je bila niža u odnosu na prethodno pomenuto istraživanje u Srbiji, a ne može se ni isključiti mogućnost da su pacijenti bili dodatno motivisani da se sete svih rizičnih situacija u kojima su se nalazili time što je veliki napor uložen u detaljno objašnjavanje svrhe izvođenja studije i važnosti dobijenih podataka.

Dobijeni rezultat u ovoj studiji bi mogao potvrditi pretpostavku iznesenu od strane Alter i sar. da bi se pažljivim ispitivanjem pacijenata sa hepatitisom C procenat osoba kod kojih se ne može utvrditi način transmisije HCV mogao smanjiti na svega 10% [159].

## **6.5. HCV INFEKCIJA KOD MIGRANATA U EVROPI**

Kada se razmatraju epidemiološke karakteristike HCV infekcije u evropskim zemljama, poseban značaj se pridaje migrantima. Poslednjih godina u razvijenim zemljama Evrope, koje ulažu velike napore i sredstva za prevenciju i kontrolu HCV infekcije, migranti koji dolaze iz endemskih područja sa visokom učestalošću ove infekcije (zemlje Afrike, Azije, Latinske Amerike), predstavljaju značajnu populacionu

grupu, kako u pogledu veće učestalosti ove infekcije, tako i u potencijalnog važnog rezervoara infekcije. Tako na primer, smatra se da u Holandiji i Nemačkoj imigranti čine jednu četvrtinu do jedne trećine od ukupnog broja osoba sa hepatitisom C. Slično, u Švajcarskoj Federalna služba za statistiku je objavila podatak da se u periodu od 2002. do 2011. godine prosečno 655 imigranata sa HCV infekcijom godišnje doselilo u Švajcarsku [160, 161].

Istraživanja su pokazala da migranti po pravilu imaju veću prevalenciju HCV infekcije u odnosu na opštu populaciju evropskih zemalja u koje se doseljavaju. Tako, u Holandiji prevalencija kod imigranata iznosi 2%, a u opštoj populaciji 0,2%, u Velikoj Britaniji migranti iz Pakistana imaju prevalenciju 2,7% (u opštoj populaciji 0,5%), dok je u Španiji zabeleženo da prevalencija HCV infekcije kod migranata iz Latinske Amerike iznosi oko 1%, Severne Afrike 1,9%, a iz Subsaharske Afrike čak 15% [162].

Kada je Srbija u pitanju, poslednjih godina se prvi put pojavio problem migranata koji između ostalog uključuje i njihovo zdravstveno stanje. Azilni sistem u Srbiji je uspostavljen tek 2008. godine, u okviru ispunjavanja uslova u dobijanju bezviznog režima za zemlje Šengenskog prostora. Od uspostavljanja ovog sistema 2008. godine broj migranata koji su tražili azil u Srbiji se značajno povećao. Do 2010. godine njihov broj je iznosio najviše 500 osoba godišnje, dok od 2011. iznosi preko 3.000 osoba na godišnjem nivou. To su uglavnom osobe koje potiču iz zemalja severne Afrike ili Bliskog istoka (Avganistan, Somalija, Sirija, Pakistan, Alžir, Eritreja, Bangladeš, Maroko), u kojima je prevalencija osoba inficiranih HCV veća u odnosu na Srbiju [163]. S obzirom na zemlje iz kojih ove osobe pretežno dolaze u Srbiju, njihov nizak nivo zdravstvene zaštite, kao i progresivan porast broja, može se očekivati da će u budućnosti oni imati značajniji uticaj na epidemiološke karakteristike HCV infekcije u opštoj populaciji. Shodno iskustvu drugih evropskih zemalja, očekuje se povećanje učestalosti inficiranih. Stoga, iako ove osobe nisu uključene u studiju jer nisu bile dostupne, sigurno bi bilo korisno sprovesti istraživanje među njima u cilju sagledavanja značaja koji bi mogli imati na HCV infekciju u Srbiji.

## 6.6. ANALIZA TEGOBA KARAKTERISTIČNIH ZA HEPATITIS C

Infekcija HCV je u najvećem broju slučajeva asimptomatska ili su prisutne sasvim diskretne i nekarakteristične tegobe. Tek kada bolest pređe u stadijum sa terminalnim oštećenjem funkcije jetre pojavljuju se tipični simptomi i znaci insuficijencije jetre. S obzirom na to, poseban problem predstavlja postavljanje sumnje da je neka osoba inficirana HCV, čime bi bolest mogla biti otkrivena u ranijim stadijumima kada je i uspešnost lečenja veća [7].

U studiji su analizirane upravo ove diskretne i nespecifične tegobe koje se mogu povezati sa hepatitisom C. Njihovo prisustvo bi moglo da ukaže na potrebu usmeravanja pažnje i na postojanje faktora rizika za HCV čime bi se inicirala dodatna mikrobiološka dijagnostika. Značaj ovih tegoba još više dobija na značaju kada se zna da oko 25% osoba sa hroničnim hepatitisom C ima konstantno normalan nivo transaminaza, što je osnovni znak prisustva inflamatornog procesa u jetri [164].

U ovoj studiji su dobijeni rezultati da su zamaranje, lošije raspoloženje, osećaj neprijatnosti u gornjem delu trbuha i gubitak u telesnoj težini više od nekoliko kilograma u poslednjih šest meseci statistički značajno češće prisutni kod osoba sa HCV infekcijom u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika. Lošije raspoloženje, osećaj zamaranja, preterana osetljivost i drugi minor znaci depresije kod osoba sa HCV infekcijom su prisutni kod oko 50% inficiranih osoba i pretpostavlja se da nastaju udruženim dejstvom više faktora: samog virusa i citokina, češćom udruženošću rizičnih oblika ponašanja sa psihijatriskom simptomatologijom i stigmatizacijom od strane okoline [165]. Osećaj tupog bola u predelu desnog rebarnog luka smatra se da nastaje zbog istežanja kapsule jetre usled njenog uvećanja, ili je u osnovi psihogenog porekla. Gubitak u telesnoj težini koji je zabeležen u studiji se može dogoditi u bilo kojoj fazi hroničnog hepatitisa C i smatra se da nastaje zbog hipermetabolizma, odnosno hiperkatabolizma koji dovodi do povećanja potrošnje energije koja je potrebna za održavanje homeostaze u uslovima mirovanja (*resting energy expenditure* – *REE*) [166]. Otoci trbuha i otoci nogu nisu zabeleženi kao statistički značajno povezani sa HCV infekcijom u studiji. Ovakav nalaz je donekle i očekivan. U studiju su

uglavnom uključeni ispitanici mlađe ili srednje životne dobi sa novootkrivenom HCV infekcijom (dobrovoljni davaoci krvi) ili infekcijom koja je otkrivena u poslednjih pet godina (hospitalizovani ispitanici), dok se navedene tegobe uglavnom registruju u krajnjim stadijumima bolesti jetre.

#### **6.7. UDRUŽENOST SA DRUGIM BOLESTIMA KOJE SE POVEZUJU SA HEPATITISOM C**

Ispitujući druge bolesti i stanja za koje se smatra da se mogu javiti kod HCV infekcije i koje predstavljaju njene ekstrahepatične manifestacije, njihova učestalost je zabeležena u procentu od 9,3% kod anti-HCV pozitivnih dobrovoljnih davalaca krvi i 22,6% hospitalizovanih pacijenata. Upoređujući učestalost pojedinih bolesti „slučajeva“ sa kontrolnim ispitanicima, statistička značajnost nije zabeležena. Ovako nizak procenat udruženih stanja se može objasniti činjenicom da je njihovo prisustvo određivano samo na osnovu podataka iz upitnika koji su ispitanici sami popunjavali, bez fizikalnog pregleda ili dopunskih analiza kojima bi se možda ova stanja otkrila, a koja do tada nisu prepoznata.

Značaj verovatno ima i činjenica da su u istraživanje uključeni pacijenti kod kojih je infekcija skoro otkrivena, kako je prethodno navedeno, što je za posledicu imalo kratko vreme za odvijanje patofizioloških mehanizama uključenih u nastanak ekstrahepatičkih manifestacija HCV infekcije. Inače, u ispitivanjima drugih istraživača njihova pojava se beleži kod 40 do čak 70% inficiranih [167].

#### **6.8. KRETANJE UČESTALOSTI ANTI-HCV POZITIVNIH OSOBA TOKOM PETOGODIŠNJEG VREMENSKOG PERIODA**

U posmatranom petogodišnjem vremenskom periodu, od 2009. do 2014. godine, na osnovu testiranja virusološke laboratorije u kojoj je godišnje testirano oko 13.000 osoba, učestalost HCV infekcije se kretala od 3,84 do 5,44%.

Ovakav rezultat govori u prilog da se broj anti-HCV pozitivnih osoba tokom posmatranog vremenskog perioda nije značajnije promenio. Pretpostavlja se da će



tokom narednih godina broj novoinficiranih osoba u razvijenim zemljama, pre svega Evrope i Amerike postepeno opadati. U prošlim vremenima, tokom sedamdesetih i ranih osamdesetih godina XX veka, veliki broj osoba je inficiran HCV. Tada skrining na virusne bolesti koje se prenose putem krvi nije bio dostupan, a nije se velika pažnja ni pridavala ovom načinu transmisije infektivnih bolesti zbog ograničenih znanja. U to vreme najznačajniji put transmisije HCV je bio jatrogeni, tj. preko transfuzija krvi i krvnih derivata, kao i tokom medicinskih intervencija.

U jednoj studiji iz SAD izneta je pretpostavka da je 1994. godine čak 68,7% svih osoba sa HCV infekcijom upravo inficirano tokom ovih godina [168]. Od kraja osamdesetih godina, uvođenjem rutinskog testiranja krvi na HCV i uvođenjem principa sigurne medicinske prakse, dotadašnji načini transmisije virusa su postali manje značajni, dok je najznačajniji postao intravenska zloupotreba narkotika [169]. Ipak, od ranih devedesetih godina počele su da se implementiraju programi prevencije HIV infekcije (kao što je promocija primene jednokratnih sterilnih špriceva i igala, upotreba kondoma i slično), čime se povoljno uticalo i na prevenciju transmisije HCV i pad u broju novoinficiranih [170].

I pored ovog povoljnog trenda u vidu smanjivanja broja novoinficiranih HCV koji je zabeležen (bar u razvijenim zemljama), očekivanja uticaja hroničnog hepatitisa C na javno zdravlje su potpuno obrnuta. Tako, očekuje se da će narednih godina opterećenje koje hepatitis C ima na javno zdravlje značajno rasti, jer će se protokom dovoljno dugog vremena povećavati broj osoba sa terminalnim bolestima jetre (ciroza jetre i hepatocelularni karcinom). Očekuje se da će pik učestalosti ovih bolesti dostići oko 2030. godine, kada će se u pojedinim zemljama (kao što su Češka, Danska, Portugal, Belgija) njihova incidencija duplirati [92].

Kada su zemlje u razvoju u pitanju, u koje spada i Srbija, očekuje se da će se slične promene dešavati narednih godina, ali bez daljih istraživanja definitivni zaključak je sasvim sigurno nemoguće doneti, bar kada je Srbija u pitanju.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba među dobrovoljnim davaocima krvi u Srbiji je viša u odnosu na razvijene zemlje zapadne Evrope, dok je slična ili niža u odnosu na zemlje u okruženju.

2. Procenjena prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba u opštoj populaciji u Srbiji je slična sa procenjenom prevalencijom u celoj Evropi, čime se Srbija svrstava u zemlju sa srednjom učestalošću osoba koje su anti-HCV pozitivne. Procenjena prevalencija je slična u odnosu na zemlje u okruženju.

3. Učestalost anti-HCV pozitivnih osoba na hemodijalizi je viša u odnosu na razvijene zemlje Evrope (Švedska, Finska, Danska, Holandija, Belgija, Velika Britanija), a u odnosu na druge evropske zemlje je slična. U odnosu na susednu Hrvatsku učestalost anti-HCV pozitivnih među osobama na hemodijalizi je niža.

4. Genotip 1 i genotip 3 HCV su dominantni u Srbiji (s tim da je veća učestalost genotipa 1), što je slično nalazu i u drugim evropskim zemljama. Genotipovi 2 i 4 su znatno ređe zastupljeni, dok genotipovi 5 i 6 nisu zabeleženi.

5. Osobe sa HCV infekcijom su uglavnom bile muškog pola, srednjeg životnog doba, nižeg stepena obrazovanja i poreklom iz gradske sredine.

6. Faktori rizika za HCV infekciju u našoj sredini su: zloupotreba narkotika, transfuzije krvi, tetovaže, hirurške i stomatološke intervencije i boravak u zatvorima.

7. U poređenju sa drugim evropskim zemljama, u Srbiji su registrovani slični faktori rizika za HCV infekciju: zloupotreba narkotika (intravenska i nazalna), tetovaže, hirurške i stomatološke intervencije i boravak u zatvorima. Za razliku od razvijenih evropskih zemalja u Srbiji su transfuzije krvi i krvnih derivata i dalje značajan faktor rizika za HCV infekciju uprkos sistematskom testiranju na HCV u celoj zemlji. Za razliku od drugih evropskih zemalja, u Srbiji homoseksualni odnosi (*MSM* populacija) nisu registrovani kao značajan faktor rizika.

8. Uloga seksualnog puta transmisije HCV u Srbiji u opštoj populaciji je i dalje nejasna i potrebna su dopunska ispitivanja radi utvrđivanja njenog pravog značaja.
9. Najveći broj ispitanika (oko 90%) sa HCV infekcijom – i među dobrovoljnim davaocima krvi i među pacijentima sa hepatitisom C su imali neki od opšte prihvaćenih faktora rizika za HCV infekciju.
10. Dobrovoljni davaoci krvi sa anti-HCV pozitivnošću su u visokom procentu kao rizik imali zloupotrebu PAS, iako bi trebalo da su pristupnim upitnikom eliminisani.
11. Potreban je dodatni oprez i modifikacija dela pristipnog upitnika koji se odnosi na faktore rizika koji popunjavaju svi potencijalni davaoci krvi prilikom pokušavaju dobrovoljnog davanja krvi. Takođe, potrebno je ulagati veće napore u objašnjavanje značaja iskrenih odgovora u upitniku.
12. Učestalost anti-HCV pozitivnih osoba prilikom testiranja u virusološkoj laboratoriji je u posmatranom petogodišnjem periodu bez bitnije promene.
13. Zamaranje, lošije raspoloženje, osećaj neprijatnosti u gornjem delu trbuha i gubitak u telesnoj težini su značajno češće bili prisutni kod ispitanika sa HCV infekcijom u odnosu na kontrolne grupe. Ove diskretne tegobe bi trebalo da ukažu na eventualnu HCV infekciju pacijenata pri svakodnevnom radu i da budu jedan od razloga za testiranje na hepatitis C.

## 7. LITERATURA

1. World Health Organization-WHO. Hepatitis C. Fact sheet N°164. WHO. 2014. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
2. Saeed U, Waheed Y, Ashraf M. Hepatitis B and hepatitis C viruses: a review of viral genomes, viral induced host immune responses, genotypic distributions and worldwide epidemiology. *Asian Pac J Trop Dis*, 2014; 2(4): 88-96.
3. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, et al. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol*, 2005; 75(4):522-7.
4. Castello G, Scala S, Palmieri G, et al. HCV-related hepatocellular carcinoma: From chronic inflammation to cancer. *Clin Immunol*, 2010; 134(3): 237-50.
5. Verna EC, Brown RS Jr. Hepatitis C virus and liver transplantation. *Clin Liver Dis*, 2006; 10(4): 919-40.
6. Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology*, 2002; 36: S30-S34.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012; 380(9859): 2095–128.
8. European Centre for Disease Prevention and Control-ECDC. Multi-annual strategy (2010-2013) for the Disease-Specific Programme for Sexually Transmitted Infections, including HIV/AIDS and bloodborne viruses. Dostupno na: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/hash/Pages/strategy.aspx>
9. World Health Organization-WHO. 63rd World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 2010. Resolution A63/15: Viral Hepatitis. Dostupno na: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_15-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-en.pdf)
10. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989; 244(4902): 359-64.
11. Choo QL, Richman KH, Han JH, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991; 88(6): 2451-5.
12. Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol*, 2009; 51(5): 939-48.

13. Viral Bioinformatics Resource Center. Viral Orthologous Clusters. Family: Flaviviridae. Dostupno na: [http://www.vbrc.org/gene\\_ortholog\\_families.asp](http://www.vbrc.org/gene_ortholog_families.asp).
14. The C. Everett Koop Institute. The Hepatitis C Virus; Dostupno na: <http://www.epidemic.org/theFacts/hepatitisC/hepatitisC.php>
15. Johns Hopkins Medicine. Gastroenterology and Hepatology. Viral Hepatitis C. Dostupno na: [https://gi.jhsps.org/GDL\\_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL\\_Disease\\_ID=F90D3628-F21C-41B8-873E-FFFD82A8AF4C&GDL\\_DC\\_ID=9AA60584-3607-4D15-A459-BD3F67A3A4A7](https://gi.jhsps.org/GDL_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL_Disease_ID=F90D3628-F21C-41B8-873E-FFFD82A8AF4C&GDL_DC_ID=9AA60584-3607-4D15-A459-BD3F67A3A4A7)
16. Scott J, Zaman A, Chang M. Viral hepatitis. In: Lennett's Laboratory Diagnosis of Viral Infections. Jerome K. Ed. 4th edition. Informa Healthcare USA, Inc. New York, 2010.p. 315-27.
17. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*, 2007; 5(6): 453-63.
18. Lerat H, Rumin S, Habersetzer F, et al. In vivo tropism of hepatitis C virus genomic sequences in hematopoietic cells: influence of viral load, viral genotype, and cell phenotype. *Blood*, 1998; 91(10): 3841-9.
19. Farías A, Ré V, Mengarelli S, et al. Detection of hepatitis C virus (HCV) in body fluids from HCV monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients. *Hepatogastroenterology*, 2010; 57(98): 300-4.
20. Martell M, Esteban JI, Quer J, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol*, 1992; 66(5): 3225-9.
21. Ray S, Thomas D. Hepatitis C. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010. p. 2157-84.
22. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, et al. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMC Infect Dis*, 2012; 12(Suppl 2): S2.
23. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*, 2008; 48(1): 148-62.
24. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*, 2011; 17(2): 107-15.

25. Pradat P, Trépo C. HCV: epidemiology, modes of transmission and prevention of spread. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 2000; 14(2): 201-10.
26. World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean. The growing threats of hepatitis B and C in the Eastern Mediterranean Region: a call for action. Cairo: WHO, 2009 [EM/RC 56/3]. Dostupno na: [http://applications.emro.who.int/docs/EM\\_RC56\\_3\\_en.pdf](http://applications.emro.who.int/docs/EM_RC56_3_en.pdf)
27. Centers for Disease Control-CDC. Hepatitis C; Why baby boomers should get tested. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/knowmorehepatitis/Media/PDFs/FactSheet-boomers.pdf>
28. Vrieling H, van der Poel CL, Reesink HW, et al. Look-back study of infectivity of anti-HCV ELISA-positive blood components. *Lancet*, 1995; 345(8942): 95-6.
29. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*, 1989; 321(22): 1494-500.
30. Marwaha N, Sachdev S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. *World J Gastroenterol*, 2014; 20(11): 2948-54.
31. World Health Organisation-WHO. Global database on blood safety. Summary Report 2011. Dostupno na: [http://www.who.int/bloodsafety/global\\_database/GDBS\\_Summary\\_Report\\_2011.pdf](http://www.who.int/bloodsafety/global_database/GDBS_Summary_Report_2011.pdf)
32. Mathers B, Degenhardt L, Phillips B, et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*, 2008; 372: 1733-45.
33. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2005; 42(1): 86-92.
34. Nelson P, Mathers B, Cowie B, et al. The epidemiology of viral hepatitis among people who inject drugs: Results of global systematic reviews. *Lancet*, 2011; 378(9791): 571-83.
35. McMahon JM, Tortu S. A potential hidden source of hepatitis C infection among non injecting drug users. *J Psychoactive Drugs*, 2003; 35(4): 455-60.
36. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 36(5 Suppl 1): S99-105.

37. Cohen DE, Russell CJ, Golub SA, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among men who have sex with men at a Boston community health center and its association with markers of high-risk behavior. *AIDS Patient Care STDS*, 2006; 20(8): 557-64.
38. Osmond DH, Charlebois E, Sheppard HW, et al. Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B virus infection in homosexual men. *J Infect Dis*, 1993; 167(1): 66-71.
39. Laumann AE, Derick AJ. Tattoos and body piercings in the United States: a national data set. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55(3): 413-21.
40. Tohme RA, Holmberg SD. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. *Clin Infect Dis*, 2012; 54(8): 1167-78.
41. Mahboobi N, Porter SR, Karayiannis P, et al. Oral fluid and hepatitis A, B and C: a literature review. *J Oral Pathol Med*, 2012; 41(7): 505-16.
42. Trasancos CC, Kainer MA, Desmond PV, et al. Investigation of potential iatrogenic transmission of hepatitis C in Victoria, Australia. *Aust N Z J Public Health*, 2001;25(3): 241-244.
43. Mahboobi N, Porter SR, Karayiannis P, et al. Dental treatment as a risk factor for hepatitis B and C viral infection. A review of the recent literature. *J Gastrointest Liver Dis*, 2013; 22(1): 79-86.
44. Coates AE, Brennan D, Logan RM, et al. Hepatitis C infection and associated oral health problems. *Aust Dent J* 2000; 45:(2): 108-114.
45. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000; 355(9207): 887-91.
46. Kamili S, Krawczynski K, McCaustland K, et al. Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing at room temperature. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007; 28(5): 519-24.
47. Henderson DK. Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting. *Clin Microbiol Rev*, 2003; 16(3): 546-68.
48. Martínez-Bauer E, Fornis X, Armelles M, et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol*, 2008; 48(1): 20-7.

49. Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Risk of hepatitis C transmission from infected medical staff to patients: model-based calculations for surgical settings. *Arch Intern Med*, 2000; 160(15): 2313-6.
50. Hosoglu S, Celen MK, Akalin S, et al. Transmission of hepatitis C by blood splash into conjunctiva in a nurse. *Am J Infect Control*, 2003; 31(8): 502-4.
51. Fabrizi F. Hepatitis C virus infection and dialysis: 2012 update. *ISRN Nephrol* 2012; 2013: 159760.
52. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat*, 2012; 19(9): 601-7.
53. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, et al. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 18(11-12): 1071-81.
54. Bortolotti F, Iorio R, Resti M, et al. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *J Hepatol*, 2007; 46(5): 783-90.
55. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet*, 2000(9233); 356: 904-7.
56. Indolfi G, Azzari C, Resti M. Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus. *J Pediatr*, 2013; 163(6): 1549-52.
57. Boxall E, Baumann K, Price N, et al. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies. *J Clin Virol*, 2007; 38(2): 91-5.
58. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, et al. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2013;158(2): 109-13.
59. Petit T, Gluckman E, Carosella E, et al. A highly sensitive polymerase chain reaction method reveals the ubiquitous presence of maternal cells in human umbilical cord blood. *Exp Hematol*, 1995; 23(14): 1601-5.
60. Centers for Disease Control and prevention-CDC. Breastfeeding. Hepatitis B and C infection. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/breastfeeding/disease/hepatitis.htm>. Pristupljeno 26.10.2014



61. Lee J. Regional Diversity of Hepatitis C Virus Prevalence: Seeking for Culture Specific Mode of Transmission. *Gut Liver*, 2014; 8(4): 337-8.
62. Hyder Q, Burhan-ul-Haq M, Rashid R et al. Non-conventional transmission of hepatitis C: a true possibility ignored. *J Pak Med Assoc*, 2009; 59(7): 430-33.
63. Loomba R, Rivera M, McBurney R, et al. The natural history of acute hepatitis C: Clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011; 33(5): 559-65.
64. Netski DM, Mosbrugger T, Depla E, et al. Humoral immune response in acute hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*, 2005; 41(5): 667-75.
65. Schoggins JW, Rice CM. Innate immune responses to hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013; 369: 219-42.
66. Golden-Mason L, Rosen HR. Natural killer cells: multifaceted players with key roles in hepatitis C immunity. *Immunol Rev*, 2013; 255(1): 68-81.
67. Neumann-Haefelin C, Thimme R. Adaptive immune responses in hepatitis C virus infection. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013; 369: 243-62.
68. Heufler C, Koch F, Stanzl U, et al. Interleukin-12 is produced by dendritic cells and mediates T helper 1 development as well as interferon-gamma production by T helper 1 cells. *Eur J Immunol*, 1996; 26(3): 659-68.
69. Fahey S, Dempsey E, Long A. The role of chemokines in acute and chronic hepatitis C infection. *Cell Mol Immunol*, 2014; 11(1): 25-40.
70. Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, et al. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology*, 2008; 47(1): 321-31.
71. Irving WL, Salmon D, Boucher C, et al. Acute hepatitis C virus infection. *Eurosurveillance*, 2008; 13(4-6): 1-4.
72. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Case definitions for acute hepatitis C virus infection: A systematic review. *J Hepatol*, 2012; 57(6): 1349-60.
73. Goodman ZD, Ishak KG. Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis*, 1995; 15(1): 70-81.
74. Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int*, 2009; 29 (Suppl 1): 89-99.

75. Hronična hepatitis C virusna infekcija. U: Hronični virusni hepatitis. DeliĆ D Ed. 123-29; Zavod za udžbenike, Beograd, 2012.
76. Colin C, Lanoir D, Touzet S, et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*, 2001; 8(2): 87-95.
77. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA*, 2007; 297(7): 724-32.
78. Ghany M, Strader D, Thomas D, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology*, 2009; 49(4): 1335-74.
79. Pol S, Corouge M. Rapid progression of antiviral treatments of chronic hepatitis C virus infection. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2013; 59(2): 161-72.
80. Guo JT, Sohn JA, Zhu Q, et al. Mechanism of the interferon alpha response against hepatitis C virus replicons. *Virology*, 2004; 325(1): 71-81.
81. Te HS, Randall G, Jensen DM. Mechanism of Action of Ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2007; 3(3): 218-25.
82. Yang PL, Gao M, Lin K, et al. Anti-HCV drugs in the pipeline. *Curr Opin Virol* 2011; 1(6): 607-16.
83. Pol S, Corouge M. Treatment of hepatitis C: Perspectives. *Med Mal Infect*, 2014; 448(10): 449-54.
84. Kamal S. Acute hepatitis C: A systematic Review. *Am J Gastroenterol*, 2008; 103(5): 1283-97.
85. DeliĆ D, MitroviĆ N, PopoviĆ N, i ost. Kombinovana antivirusno-imunomodulatorna terapija - primena pegilovanog interferona alfa-2a i ribavirina kod bolesnika s hroničnim hepatitisom C. *Srp Arh Celok Lek*, 2012; 140(9-10): 612-8.
86. Imran M, Manzoor S, Khattak NM, et al. Current and future therapies for hepatitis C virus infection: from viral proteins to host targets. *Arch Virol*, 2014; 159(5): 831-46.
87. Carithers RL Jr, Sugano D, Bayliss M. Health assessment for chronic HCV infection: results of quality of life. *Dig Dis Sci* 1996; 41(12 Suppl.): 75S-80S.

88. Minuk GY, Gutkin A, Wong SG, et al. Patient concerns regarding chronic hepatitis C infections. *Viral Hepatol*, 2005; 12(1): 51-7.
89. Fontana RJ, Bieliauskas LA, Back-Madruga C, et al. Cognitive function in hepatitis C patients with advanced fibrosis enrolled in the HALT-C trial. *J Hepatol*, 2005; 43(4): 614-22.
90. Pavlović Z, Delić D, Marić NP, et al. Depressive symptoms in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon alpha therapy: a 24-week prospective study. *Psychiatr Danub*. 2011; 23(4): 370-7.
91. Strauss R, Tixeria MCD. Quality of life in hepatitis C. *Liver Int*, 2006; 26(7): 755-65.
92. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat*, 2014;21(Suppl 1): 34-59.
93. Vietri J, Prajapati G, El Khoury AC. The burden of hepatitis C in Europe from the patients' perspective: a survey in 5 countries. *BMC Gastroenterol*, 2013; 13: 16.
94. Menzin J, White LA, Nichols C, et al. The economic burden of advanced liver disease among patients with hepatitis C virus: a large state Medicaid perspective. *BMC Health Serv Res*, 2012; 12: 459.
95. Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals. *Hepatology*, 2014;60(1): 37-45.
96. Hoofnagle JH, Sherker AH. Therapy for Hepatitis C — The Costs of Success. *N Engl J Med*, 2014; 370(16): 1552-3.
97. Hatzakis A, Van Damme P, Alcorn K, et al. The state of hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan countries: report from a summit conference. *J Viral Hepat*, 2013; 20 (Suppl 2): 1-20.
98. Hope VD, Eramova I, Capurro D, et al. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect*, 2014; 142(2): 270-86.
99. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2014; 61(1 Suppl): S45-57

100. Grgicevic D, Balijsa M, Pirc-Tiljak D, et al. Decreasing risk of viral transfusion-transmitted diseases in Croatia. *Croat Med J*, 2000; 41(2): 191-6.
101. Atanasova MV, Haydouchka IA, Zlatev SP, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus and hepatitis B coinfection in healthy population in Bulgaria. A seroepidemiological study. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2004; 50(1): 89-96.
102. European Centre for Disease Prevention and Control-ECDC. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010.
103. Schinaia N, Kodra Y, Sarmati L, et al. Prevalence of HHV-8 infection in Albanian adults and association with HBV and HCV. *Eur J Epidemiol*, 2004; 19(5): 467-9.
104. Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, et al. The prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in adult population in Romania: a nationwide survey 2006 - 2008. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2010; 19(4): 373-9.
105. Svirtlih N, Delic D, Simonovic J, et al. Hepatitis C virus genotypes in Serbia and Montenegro: the prevalence and clinical significance. *World J Gastroenterol*, 2007; 13(3): 355-60.
106. Hahné SJ, Veldhuijzen IK, Wiessing L, et al. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis*, 2013; 13:181.
107. O'Brien SF, Fan W, Xi G, et al. Declining hepatitis C rates in first-time blood donors: insight from surveillance and case-control risk factor studies. *Transfusion* 2008(5); 48: 902-9.
108. Chlabicz S, Bonifatiuk I, Radziwon P. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among blood donors in north-eastern Poland. *Hepatol Res*, 2005; 33(3): 206-10.
109. Nascimento MC, Mayaud P, Sabino EC, et al. Prevalence of hepatitis B and C serological markers among first-time blood donors in Brazil: a multi-center serosurvey. *J Med Virol*, 2008; 80(1): 53-7.
110. Ameen R, Sanad N, Al-Shemmari S, et al. Prevalence of viral markers among first-time Arab blood donors in Kuwait. *Transfusion* 2005; 45(12): 1973-80
111. Petrovic J, Salkic NN, Ahmetagic S, et al. Prevalence of chronic hepatitis B and hepatitis C among first time blood donors in Northeast Bosnia and Herzegovina: an estimate of prevalence in general population. *Hepat Mon*. 2011;11(8): 629-33.

112. van der Poel CL, Janssen MP, Borkent-Raven B. The collection, testing and use of blood and blood products in Europe. Final Report for the Council of Europe, 2009.
113. Fejza H, Telaku S. Prevalence of HBV and HCV among blood donors in Kosovo. *Viol J*, 2009; 13; 6:21.
114. Zampieron A, Jayasekera H, Elseviers M, et al. European study on epidemiology and management of hepatitis C virus (HCV) infection in the haemodialysis population. Part 3: prevalence and incidence. *EDTNA ERCA J*, 2006; 32(1): 42-4.
115. Saraswat V, Norris S, de Knecht RJ, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 2. *J Viral Hepat*, 2015; 22(Suppl 1): 6-25.
116. Knežević T, editor. *Evropsko istraživanje o upotrebi alkohola i drugih droga među mladima u Srbiji 2008*. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović-Batut“; 2009.
117. Center for Disease Control and Preventing-CDC. Recommendations for the Identification of Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Persons Born During 1945–1965. Dostpno na:  
[http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6104a1.htm?s\\_cid=rr6104a1\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6104a1.htm?s_cid=rr6104a1_w)
118. Zaller N, Nelson KE, Aladashvili M, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in Georgia. *Eur J Epidemiol*, 2004; 19(6): 547-53.
119. Monnet E, Collin-Naudet E, Bresson-Hadni S, et al. Place of residence and distance to medical care influence the diagnosis of hepatitis C: a population-based study. *J Hepatol*, 2006; 44(3): 499-506.
120. Brandão AB, Fuchs SC. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. *BMC Gastroenterol*, 2002; 2: 18.
121. Des Jarlais DC, Diaz T, Perlis T et al. Variability in the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City. *Am J Epidemiol*, 2003; 157(5):467–71.
122. Demetriou VL, van de Vijver DA, Hezka J, et al. Hepatitis C infection among intravenous drug users attending therapy programs in Cyprus. *J Med Virol*, 2010; 82(2): 263–70.
123. Reimer J, Lorenzen J, Baetz B, et al. Multiple viral hepatitis in injection drug users and associated risk factors. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 22(1): 80–5.

124. Camoni L, Regine V, Salfa MC, et al. Continued high prevalence of HIV HBV and HCV among injecting and noninjecting drug users in Italy. *Ann Ist Super Sanita*, 2010; 46(1) :59–65.
125. Paintsil E, Verevochkin SV, Dukhovlina E, et al. Hepatitis C virus infection among drug injectors in St Petersburg Russia: social and molecular epidemiology of an endemic infection. *Addiction*, 2009; 104(11): 1881–90
126. Judd A, Rhodes T, Johnston LG, et al. Improving survey methods in sero-epidemiological studies of injecting drug users: a case example of two cross sectional surveys in Serbia and Montenegro. *BMC Infect Dis*, 2009; 9: 14.
127. Thorpe LE, Ouellet LJ, Hershow R, et al. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *Am J Epidemiol*, 2002; 155(7): 645-53.
128. Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, et al. Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. *Medicine (Baltimore)*. 1995; 74(4): 212-20.
129. Delage G, Infante-Rivard C, Chiavetta JA, et al. Risk factors for acquisition of hepatitis C virus infection in blood donors: results of a case-control study. *Gastroenterology*, 1999; 116(4): 893-9.
130. Karaca C1, Cakaloğlu Y, Demir K, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Dig Dis Sci*, 2006; 51(2): 365-9.
131. Delarocque-Astagneau E, Pillonel J, De Valk H, et al. An incident case-control study of modes of hepatitis C virus transmission in France. *Ann Epidemiol*, 2007; 17(10): 755-62.
132. Pillonel J, Laperche S; Etablissement Français du sang. Trends in risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2003 and impact of nucleic acid testing (NAT). *Euro Surveill*, 2005; 10(2): 5-8.
133. European Blood Alliance. Safty by Regulation, Legislation and Challenges. 2013. Folléa G, Ed. Amsterdam, The Netherlands. 2013; Dostupno na: <http://europeanbloodalliance.eu/eba-book>
134. Tobler LH, Busch MP. History of posttransfusion hepatitis. *Clin Chem*, 1997; 43(8): 1487-93.

135. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013; 57(3): 881–9.
136. Vandelli C, Renzo F, Romanò L, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol*, 2004; 99(5): 855-9.
137. Tanwandee T, Piratvisuth T, Phornphutkul K, et al. Risk factors of hepatitis C virus infection in blood donors in Thailand: a multicenter case-control study. *J Med Assoc Thai*, 2006; 89(Suppl. 5): S79-83.
138. Sosa-Jurado F, Santos-López G, Guzmán-Flores B, et al. Hepatitis C virus infection in blood donors from the state of Puebla, Mexico. *Virol J*, 2010; 7: 18.
139. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*, 2010; 52(4): 1497-505.
140. Knežević T, editor. *Statistički zdravstveni godišnjak Republike Srbije 2009*. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic-Batut“; 2009.
141. Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore—an analysis of 309 sex partnerships. *J Infect Dis*, 1995; 171(4): 768-75.
142. Marx MA, Murugavel KG, Tarwater PM, et al. Association of hepatitis C virus infection with sexual exposure in Southern India. *Clin Infect Dis*, 2003; 37(4): 514-20.
143. Giraudon I, Ruf M, Maguire H, et al. Increase in diagnosed newly acquired hepatitis C in HIV-positive men who have sex with men across London and Brighton, 2002-2006: is this an outbreak? *Sex Transm Infect*, 2008; 84(2): 111-5.
144. Kerzman H, Green MS, Shinar E. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in Israel: a case-control study between native Israelis and immigrants from the former Soviet Union. *Transfusion* 2007; 47(7): 1189-96.
145. Apostolou A, Bartholomew ML, Greeley R, et al. Transmission of hepatitis C virus associated with surgical procedures - new jersey 2010 and wisconsin 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64(7): 165-70.
146. He Y, Zhang J, Zhong L, et al. Prevalence of and risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in Chengdu, China. *J Med Virol*, 2011; 83(4): 616-21.

147. Williams IT, Bell BP, Kuhnert W, et al. Incidence and transmission patterns of acute hepatitis C in the United States, 1982–2006. *Arch Intern Med* 2011; 171(3): 242–8.
148. Sanchez JL, Sjogren MH, Callahan JD, et al. Hepatitis C in Peru: risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am J Trop Med Hyg*, 2000; 63(5-6): 242-8.
149. Armstrong ML. Tattooing, body piercing, and permanent cosmetics: a historical and current view of state regulations, with continuing concerns. *J Environ Health*, 2005; 67(8): 38-43.
150. Janssen P. Risk assessment and regulation of tattoo inks in the EU. First International Conference on Tattoo Safety. BfR-Symposium, Berlin, June 6 – 7, 2013; Dostupno na: <http://www.bfr.bund.de/cm/343/bfr-symposium-first-international-conference-on-tattoo-safety-abstracts.pdf>
151. Mohtasham Amiri Z, Rezvani M, Jafari Shakib R, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and risk factors of drug using prisoners in Guilan province. *East Mediterr Health J*, 2007; 13(2): 250-6.
152. Fox RK, Currie SL, Evans J, et al. Hepatitis C virus infection among prisoners in the California state correctional system. *Clin Infect Dis*, 2005; 41(2): 177-86.
153. Larney S, Kopinski H, Beckwith CG, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 2013; 58(4): 1215-24.
154. Semaille C, Le Strat Y, Chiron E, et al. Prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus among French prison inmates in 2010: a challenge for public health policy. *Euro Surveill*, 2013; 18(28). pii: 20524.
155. Horne JA, Clements AJ, Drennan P, et al. Screening for hepatitis C virus in the Dartmoor prison population: an observational study. *J Public Health (Oxf)*, 2004; 26(4): 372-5.
156. Kostic V, Radovic J, Djordjevic J, et al. Hepatitis C viral infection among prisoners. *Vojnosanitetski Pregled* 2013; 70(11): 1006-9.
157. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. *Hepatology* 2000; 31: 756-62.



158. Delic D, Simonovic J, Svirtlih N, et al. Epidemiološke karakteristike hepatitis C infekcije u Srbiji. *Medicinska istraživanja*, 2008; 2(42): 37-43.
159. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 36(Suppl 1): S93–S98.
160. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis*, 2014; 46(Suppl 5): S158-64.
161. Hüppe D1, Zehnter E, Mauss S, et al. Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany--an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units. *Z Gastroenterol*, 2008; 46(1): 34-44.
162. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis C in migrant populations in the EU/EEA: literature review findings. In: *Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA*. Stockholm. 2014. 46-8.
163. Centar za zaštitu i pomoć tražiocima azila - APC/CZA. Tražioci azila i iregularni migranti u Srbiji, fenomen, potrebe, problemi, očekivanja, profil. Đurović R, Ed. Beograd. 2013. Dostupno na: <http://www.apc-cza.org/images/publikacije/CZA%20brosura%20Profil%20Trazioci%20azila%202012-2013.pdf>
164. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F. Hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: healthy people or true patients? *Dig Liver Dis*, 2000; 32(7): 634-43.
165. Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*, 2005; 27(6): 431-8.
166. Piche T, Schneider SM, Tran A, et al. Resting energy expenditure in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2000; 33(4): 623-7.
167. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2007; 16(1): 65-73.
168. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*, 2006; 144(10): 705-14.

169. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol*, 2003; 10(6): 412-8.
170. Hurley SF, Jolley DJ, Kaldor JM. Effectiveness of needle-exchange programmes for prevention of HIV infection. *Lancet*, 1997; 349(9068): 1797-800.
171. Ansaldi F, Bruzzone B, Salmaso S, et al. Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy. *J Med Virol*, 2005; 76 (3): 327-32.

## **Prilog I**

### **Upitnik koji su popunjavali ispitanici uključeni u studiju**

Poštovani / Poštovana,

Pred Vama se nalazi Upitnik sa pitanjima vezanim za način prenošenja hepatitis C virusa i rizicima koji su sa ovom infekcijom povezani.

Popunjavanje Upitnika je **dobrovoljno i potpuno anonimno**. Dobijene informacije će se isključivo koristiti za dobijanje naučnih informacija, za povećanje znanja o hepatitisu C radi prevencije i efikasnijeg i boljeg lečenja.

**Odgovori se ni na koji način neće proveravati, niti dovoditi u vezu sa Vašim davanjem krvi, te Vas najlepše molim da na pitanja odgovorite krajnje iskreno.**

Nakon popunjavanja Upitnik stavite u priloženi koverat i zalepite.

Hvala Vam mnogo na saradnji!

# U P I T N I K

## I Opšti podaci:

1. Pol: 1. muški 2. ženski 2. Godina rođenja: \_\_\_\_\_
3. Mesto stanovanja: \_\_\_\_\_ 4. Zanimanje: \_\_\_\_\_
- 4b . Ako ste zdravstveni radnik, da li ste izloženi krvi ili krvnim produktima: 0. Ne 1. Da
5. Vaš bračni status:  
0. neoženjen/neudata 1. oženjen/udata 2. razveden/razvedena 3. udovac/udovica
6. Vaše obrazovanje: 1. bez škole 2. nepotpuna osnovna škola 3. završena osnovna škola  
4. završena srednja škola 5. viša škola 6. fakultet

## II Pitanja u vezi sa rizikom dobijanja HCV infekcije:

1. Da li ste nekada koristili intravenske narkotike:  
0. nikada 1. sam sam probao/la 2. koristim povremeno 3. koristim redovno  
4. koristio sam ranije, (upisati koliko dugo) \_\_\_\_\_
2. Da li ste nekada koristili narkotike na nos:  
0. nikada 1. samo sam probao/la 2. koristim povremeno 3. koristim redovno  
4. koristio sam ranije, (upisati koliko dugo) \_\_\_\_\_
3. Ukoliko koristite narkotike koliko je to godina unazad: \_\_\_\_\_
4. Ukoliko koristite narkotike da li delite (ili ste delili) pribor: 0. Ne 1. Da
5. Da li ste primali transfuzije krvi ili krvnih derivata i koliko puta:  
0. nikada 1. da (pre 1992. godine): upišite broj i godinu primanja \_\_\_\_\_  
2. da (posle 1992. godine): upišite broj i godinu primanja \_\_\_\_\_
6. Da li neko iz Vaše uže porodice (bračni drug, dete) ima hepatitis C:  
0. Ne 1. Da, navedite ko \_\_\_\_\_ 2. Ne znam
7. Da li je Vaša majka imala hepatitis C: 0. Ne 1. Da 2. Ne znam
8. Da li je Vaša majka koristila narkotike: 0. Ne 1. Da 2. Ne znam
9. Da li ste živeli ili sada živite sa osobom koja ima hepatitis C: 0. Ne 1. Da 2. Ne znam
- 9b. Ukoliko živite sa osobom koja ima hepatitis C, da li delite lični pribor za higijenu (makazice za nokte, brijače): 0. Ne 1. Da
10. Da li ste živeli ili sada živite sa osobom koja koristi narkotike: 0. Ne 1. Da

- 10b. Ukoliko da, da li delite lični pribor za higijenu (makazice za nokte, brijače): 0. Ne 1. Da
11. Da li ste se nekada povredili na iglu koja je bila povezana sa osobom sa rizikom od HCV infekcije (osobe sa HCV infekcijom, narkomani, hemofiličari, osobe na dijalizi):  
0. Ne 1. Da, upišite godinu povrede \_\_\_\_\_
12. Da li ste imali hirurške intervencije:  
0. Ne 1. Da, upišite godinu intervencije \_\_\_\_\_
13. Da li ste nekada imali opsežne stomatološke intervencije (operacije, procese, apikotomije)  
0. Ne 1. Da, upišite godinu intervencije \_\_\_\_\_
14. Da li imate tetovažu:  
0. Ne 1. Da, upišite godinu tetovaže/tetovaža \_\_\_\_\_
15. Da li imate bodi pirsing:  
0. Ne 1. Da, upišite godinu izvođenja \_\_\_\_\_
16. Da li ste do sada stupali u seksualne odnose:  
0. Ne 1. Da, upišite broj partnera \_\_\_\_\_
- 16b. Da li upražnjavate analni seks:  
0. Ne 1. Da
- 16c. Da li ste imali seksualne odnose sa osobama istog pola:  
0. Ne 1. Da, upišite broj partnera \_\_\_\_\_
- 16d. Da li pri seksualnim odnosima koristite kondom:  
0. Ne 1. Da, povremeno 2. Da, uvek
17. Da li ste nekada imali neku polno prenosivu bolest:  
0. Ne 1. Da, navedite koju \_\_\_\_\_
18. Da li ste imali seksualne odnose sa osobom sa rizikom za HCV infekciju:  
0. ne 1. Da sa osobama sa HCV infekcijom  
2. Da, sa korisnicima narkotika 3. Da, sa promiskuitetnim osobama
19. Da li ste imali cirkumciziju (obrezivanje):  
0. Ne 1. Da, upišite koje godine \_\_\_\_\_
20. Da li ste išli na akupunkturu:  
0. Ne 1. Da, upišite koje godine \_\_\_\_\_
21. Da li ste imali transplantaciju organa:  
0. Ne 1. Da, upišite koje godine \_\_\_\_\_
22. Da li je imali abortuse i gde je radjen  
0. Ne 1. Da, navedite broj \_\_\_\_\_; navedite gde je radjen \_\_\_\_\_

23. Da li ste nekada bili u zatvoru:

0. Ne            1. Da, *navedite godinu* \_\_\_\_\_, *navedite koliko dugo* \_\_\_\_\_

24. Da li znate kada je moglo doći do infekcije:

0. Ne            2. Da, *navedite koje godine* \_\_\_\_\_

25. Da li ste nekada hospitalizovani duže od mesec dana:

0. Ne            1. Da, *navedite kada* \_\_\_\_\_

### **III Procena tegoba vezanih za hepatitis C:**

1. Da li imate neku drugu inokulacionu bolest:

0. Ne            1. Da, hepatitis B    2. Da, HIV

2. Da li ste nekada imali žuticu:

0. Ne            1. Da, akutni hepatitis C  
2. Da, akutni hepatitis poznatog uzroka; *koji* \_\_\_\_\_    3. Da, ali uzrok nije otkriven

3. Da li ste ranije imali povišene vrednosti enzima jetre pri laboratorijskim analizama:

0. Ne            1. Da, *napišite koliko dugo* \_\_\_\_\_    2. Ranije nisam radio laboratorijske analize

4. Da li imate osećaj da se više zamarate?

0. Ne            1. Da

5. Da li imate osećaj lošijeg raspoloženja u poslednje vreme:

0. Ne            1. Da

6. Da li imate bolove ili osećaj neprijatnosti u gornjem delu trbuha sa desne strane:

0. Ne            1. Da

7. Da li ste gubili u težini u poslednjih 6 meseci:

0. Ne            1. Da, *upišite koliko kilograma* \_\_\_\_\_

8. Da li Vam otiče trbuh:

0. Ne            1. Da, *upišite od kada* \_\_\_\_\_

9. Da li Vam otiču noge:

0. Ne            1. Da, *upišite od kada* \_\_\_\_\_

10. Da li imate neku endokrinološku bolest:

0. Ne    1. dijabetes melitus  
2. Hašimoto tireoiditis    3. poremećaj sekrecije hormona rasta

11. Da li imate neku reumatsku bolest:

0. ne    1. vaskulitis    2. perifernu neuropatiju    3. glomerulonefritis  
4. reumatoidni artritis    5. Sika sindrom

**12. Da li imate neku od hematoloških bolesti:**

0. ne    1. limfoproliferativnu bolest / Non Hočkin limfom  
2. Imunu trombocitopenijsku purpuru    3. Monoklonsku gamapatiju  
4. Autoimunu hemolitičku anemiju

**13. Da li imate neku dermatološku bolest:**

0. ne    1. purpuru    2. porfiriju kutaneu tardu  
3. lihen planus    4. uporan svrab kože

**14. Da li imate neku od sledećih bolesti:**

0. ne    1. depresiju    2. polineuropatiju  
3. kardiomiopatiju/miokarditis    4. plućnu fibroza nepoznatog uzroka

**HVALA VAM MNOGO NA SARADNJI!!!**

## Prilog II

**Epidemiološki podaci zemalja iz okruženja koji su korišćeni za procenu  
prevalencije anti-HCV pozitivnih osoba u opštoj populaciji u Srbiji**

<b>Zemlja</b>	<b>Prevalencija među dobrovoljnim davaocima krvi (%)</b>	<b>Prevalencija u opštoj populaciji (%)</b>
Bugarska	0,9 [112]	1,3 [101]
Mađarska	0,3 [112]	0,7 [102]
Albanija	0,7 [98]	3,0 [103]
Grčka	0,3 [98]	1,9 [99]
Italija	0,03 [112]	2,7 [171]
Hrvatska	0,26 [100]	1 [100]
Rumunija	0,9 [98]	3,23 [104]
Slovenija	0,02 [112]	1 [23]
Bosna i Hercegovina	0,267 [111]	1,5 [23]
Makedonija	0,2 [98]	2 [23]



## Prilog III

### Rezultati testiranja virusološke laboratorije 2009. godine

Mesec	Ukupan broj testiranih osoba (bez hemodijalize)	Broj pozitivnih osoba (bez hemodijalize)	Ukupan broj testiranih na hemodijalizi	Broj pozitivnih na hemodijalizi
Januar	999	59 (5,91%)	0	0
Februar	1130	53 (4,69%)	0	0
Mart	1176	66 (5,61%)	251	30 (11,95%)
April	1092	58 (5,31%)	0	0
Maj	1127	58 (5,15%)	0	0
Jun	1310	49 (3,74%)	0	0
Jul	1155	52 (4,50%)	54	5 (9,26%)
Avgust	1063	36 (3,39%)	0	0
Septembar	1330	44 (3,31%)	0	0
Oktobar	1147	46 (4,01%)	0	0
Novembar	735	38 (5,17%)	0	0
Decembar	1239	59 (4,76%)	184	51 (27,71%)
<b>Ukupno</b>	<b>13503</b>	<b>618 (4,57%)</b>	<b>498</b>	<b>86 (17,26%)</b>

## Prilog IV

### Rezultati testiranja virusološke laboratorije 2010. godine

Mesec	Ukupan broj testiranih (bez hemodijalize)	Broj pozitivnih (bez hemodijalize)	Ukupan broj testiranih na hemodijalizi	Broj pozitivnih na hemodijalizi
Januar	948	39 (4,11%)	86	3
Februar	1264	50 (3,96%)	16	20
Mart	1486	82 (5,52%)	153	24
April	1073	45 (4,19%)	0	0
Maj	716	29 (4,05%)	0	0
Jun	0	0	0	0
Jul	250	10 (4,00%)	0	0
Avgust	289	7 (2,42%)	0	0
Septembar	1013	43 (4,24%)	0	0
Oktobar	1332	47 (3,53%)	0	0
Novembar	1438	49 (3,41%)	0	0
Decembar	1419	51 (3,59%)	0	0
<b>Ukupno</b>	<b>11228</b>	<b>452 (4,02%)</b>	<b>255</b>	<b>47 (18,43%)</b>

## Prilog V

### Rezultati testiranja virusološke laboratorije 2011. godine

Mesec	Ukupan broj testiranih bez hemodijalize	Broj pozitivnih bez hemodijalize	Ukupan broj testiranih na hemodijalizi	Broj pozitivnih na hemodijalizi
Januar	1015	46 (4,53%)	95	27 (28,4%)
Februar	1031	53 (5,14%)	105	38 (36,19%)
Mart	1364	84 (6,16%)	88	12 (13,64%)
April	1019	56 (5,49%)	0	0
Maj	1029	57 (5,54%)	0	0
Jun	1084	64 (5,90%)	0	0
Jul	1089	63 (5,78%)	0	0
Avgust	1238	63 (5,09%)	0	0
Septembar	1272	66 (5,66%)	0	0
Oktobar	1094	68 (6,21%)	0	0
Novembar	1271	75 (5,90%)	0	0
Decembar	1227	52 (4,24%)	0	0
<b>Ukupno</b>	<b>13733</b>	<b>747 (5,44%)</b>	<b>288</b>	<b>77 (23,74%)</b>

## Prilog VI

### Rezultati testiranja virusološke laboratorije 2012. godine

Mesec	Ukupan broj testiranih bez hemodijalize	Broj pozitivnih bez hemodijalize	Ukupan broj testiranih na hemodijalizi	Broj pozitivnih na hemodijalizi
Januar	1071	49 (4,57%)	32	12
Februar	1047	35 (3,34%)	35	10
Mart	1394	81 (5,81%)	149	18
April	1048	69 (6,58%)	0	0
Maj	1250	57 (4,56%)	0	0
Jun	1228	67 (5,46%)	0	0
Jul	1263	71 (5,62%)	0	0
Avgust	1304	62 (4,75%)	0	0
Septembar	1125	46 (4,09%)	0	0
Oktobar	1247	53 (4,25%)	152	16
Novembar	1313	58 (4,42%)	0	0
Decembar	1332	53 (3,98%)	0	0
<b>Ukupno</b>	<b>14622</b>	<b>701 (4,79%)</b>	<b>368</b>	<b>56 (15,22%)</b>

## Prilog VII

### Rezultati testiranja virusološke laboratorije 2013. godine

Mesec	Ukupan broj testiranih bez hemodijalize	Broj pozitivnih bez hemodijalize	Ukupan broj testiranih na hemodijalizi	Broj pozitivnih na hemodijalizi
Januar	1012	33 (3,26%)	51	5 (9,8%)
Februar	1225	55 (4,49%)	94	20 (21,28%)
Mart	1444	61 (4,22%)	0	0
April	1323	56 (4,23%)	69	16 (23,12%)
Maj	1166	42 (3,60%)	0	0
Jun	1158	44 (3,79%)	0	0
Jul	1448	68 (4,69%)	0	0
Avgust	1246	46 (3,69%)	0	0
Septembar	1241	50 (4,03%)	0	0
Oktobar	1262	46 (3,65%)	0	0
Novembar	1274	45 (3,53%)	73	14 (73,18%)
Decembar	1284	33 (2,57%)	0	0
<b>Ukupno</b>	<b>15083</b>	<b>579 (3,84%)</b>	<b>287</b>	<b>55 (19,16%)</b>

## **SKRAĆENICE**

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

HIV – virus humane imunodeficijencije

MSM – men who have sex with men

PAS – psihoaktivne supstance

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

RNK – ribonukleinska kiselina

DNK – dezoksiribonukleinska kiselina

NAT – Nucleic acid amplification technology

AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases

WHO – World Health Organisation

EMCDDA - Evropski centar za kontrolu lekova

IFN – interferon

PEG IFN – pegilovani interferon

SVR – stabile virological response

TMA - transcription-mediated amplification

EIAs - enzyme immunoassays

TNF – tumor necrosis factor

IL - interleukin

MHC - major histocompatibility complex

SAD – Sjedinjene Američke Države

NK - Natural killer cells

CTL – citotoksični limfociti

ALT – alanin aminotransferaza

AST – aspartat aminotransferaza

HCC – hepatocelularni karcinom

PCR - polymerase chain reaction

CI - Confidence interval

OR - Odds ratio

mOR - Matched odds ratio

REE - resting energy expenditure

## **DR NIKOLA MITROVIĆ**

Rođen 11.12.1981. godine u Doboju, gde je završio osnovnu i srednju školu sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisao 2000. godine, a uspešno završio 2006. godine sa prosečnom ocenom 9,31 (devet 31/100).

Poslediplomske specijalističke akademske studije (studije drugog stepena) iz oblasti neurologija, Medicinski fakultet u Beogradu, upisao je 2007. godine, a završio 2009. godine odbranom specijalističkog akademskog rada pod naslovom "Uloga i značaj timektomije u lečenju obolelih od stečene autoimune mijastenije gravis - mogući prediktivni faktori timektomije", pod mentorstvom prof. dr Dragane Lavrnić.

Doktorske akademske studije iz oblasti epidemiologija na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisao je 2010. godine.

Od 2009. godine u stalnom je radnom odnosu u Klinici za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije. Od 2012. godine je na specijalizaciji iz infektologije, završna godina.

Autor je nekoliko radova publikovanih u domaćim i međunarodnim časopisima.



Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Dr Nikola Mitrović

број уписа EP – II – 11/10

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HEPATITIS C VIRUSNE INFEKCIJE U SRBIJI

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, 4.9.2015. godine

Потпис докторанда  
Никола Митровић

Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Dr Nikola Mitrović

Број уписа EP – II – 11/10

Студијски програм Epidemiologija

Наслов рада EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HEPATITIS C VIRUSNE INFEKCIJE U SRBIJI

Ментор Prof. Dr Dragan Delić

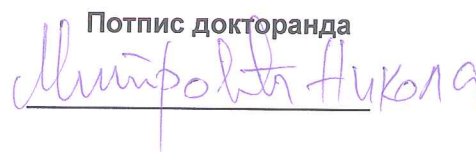
Потписани Dr Nikola Mitrović

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 4.9.2015. godine

Потпис докторанда  


Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

### EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HEPATITIS C VIRUSNE INFEKCIJE U SRBIJI

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 4.9.2015. godine

Потпис докторанда  
