

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Др Андријана Одаловић

**ЗНАЧАЈ НАЛАЗА СЕРОЛОШКИХ МАРКЕРА ХЕПАТИТИС В  
И ХЕПАТИТИС С ВИРУСНЕ ИНФЕКЦИЈЕ КОД  
РАЗЛИЧИТИХ РИЗИЧНИХ ГРУПА У СРПСКИМ  
СРЕДИНАМА КОСОВА И МЕТОХИЈЕ**

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2017.

**University in Priština  
Medical faculty**

Dr Andrijana Odalović

**SIGNIFICANCE OF SEROLOGICAL MARKERS OF  
HEPATITIS B AND HEPATITIS C VIRUS INFECTIONS IN  
DIFFERENT RISK GROUPS IN SERBIAN ENVIRONMENT OF  
KOSOVO AND METOHLJA**

Doctoral Dissertation

Kosovska Mitrovica, 2017

## САЖЕТАК

**ЦИЉ РАДА:** Обзиром да да још увек није са сигурношћу позната распрострањеност ХБВ и ХЦВ у популацији која живи у српским енклавама на северу Косова и Метохије, циљеви нашег истраживања су усмерени на одређивање серопреваленце ХБВ и ХЦВ инфекција у српским енклавама и северном делу Косова и Метохије, утврђивање најчешћих фактора ризика у преношењу ХБВ и ХЦВ инфекција, утврђивања серопреваленце коинфекција ХБВ и ХЦВ, и истовремено одређивање мера преваленције у преношењу ХБВ и ХЦВ.

**МЕТОДОЛОГИЈА РАДА:** Рађена је ретроспективно-проспективна студија. Циљне групе су били испитаници који припадају високо ризичним групацијама: интравенозни наркомани, примаоци непроверене крви, хемофиличари, пацијенти на дијализи, особе са више сексуалних партнера који се упуштају у незаштићене сексуалне односе, као и здравствени радници укључујући и здравствено особље на стоматологији. Испитивање је обављено у одељењу за дијализу и Инфективном одељењу Клиничко болничког центра у Косовској Митровици, а серолошко тестирање спроведено је у Заводу за трансфузију крви у Косовској Митровици.

**РЕЗУЛТАТИ РАДА:** Овом студијом обухваћено је 27.607 испитаника који су се јавили у Завод за трансфузију крви Клиничко болничког центра у Косовској Митровици, у периоду од јануара 2000. године до децембра 2015. године. Сви испитаници су подељени у две групе. Прву групу су сачињавали испитаници који су се јавили на тестирање са упутом, док су другу групу испитаника сачињавали добровољни даваоци крви. Потврда присуства вируса хепатитиса Б и Ц у крви испитаника потврђена је методом ЕЛИСА теста. У току нашег испитивања добијени резултати показују да је број испитаника се знатно повећавао током испитиваног периода. Добровољни даваоци крви су били знатно заступљенији у односу на испитанике који су били упућивани од стране лекара. Серопозитивност на ХБсАг је била знатно заступљенија у односу на ХЦВ инфекцију. Највећа учесталост позитивности на ХБсАг и ХЦВ инфекцију је забележена код радно способног становништва између 40 и 50 година. У односу на полну структуру чешће су обољевале особе мушког пола. У дистрибуцији према месту становања преовлађују оболели из градске средине. Анализирајући податке о начину преношења инфекције у испитиваној групи највећи број болесника наводи непознати пут преноса инфекције. Други важан пут трансмисије инфекције је хеомодијализа. Увођењем обавезног скрининга јединица крви на присуство ХЦВ антитела смањио се ризик од посттрансфузионе ХЦВ инфекције. Један од најважнијих путева трансмисије инфекције је интравенска злоупотреба наркотика. Овај ризик инфекције је углавном припадао млађој групи испитаника.

**ЗАКЉУЧАК:** У нашем раду покушали смо да сагледамо све могућности ка бољем и бржем препознавању ових инфекција,могућих компликација и што ранијој примени терапије.Као један од веома важних чинилаца,битан у сузбијању ове болести,на који бисмо ми указали, јесте присуство адекватних здравствених процедура које се огледају у спровођењу редовног скрининга и превентивних мера на ХБВ и ХЦВ инфекцију.

**КЉУЧНЕ РЕЧИ:**хепатитис Б,Хепатитис Ц, ризичне групе,ЕЛИЗА тест

## ABSTRACT

**The aim:** since it is not yet known with certainty the prevalence of HBV and HCV in the population living in Serbian enclaves in Kosovo and Metohija, the goals of our research are directed to determining the seroprevalence of HBV and HCV infections in Serbian enclaves and the northern part of Kosovo and Metohija, the most common risk factors in the transmission of HBV and HCV infections, the determination of seroprevalence of co-infection of HBV and HCV, and at the same time the determination of prevalence measures in the transmission of HBV and HCV.

**Methodology:** A retrospective-prospective study was conducted. Target groups were respondents belonging to high-risk groups: intravenous drug addicts, blood donors, haemophilic patients, hemodialysis patients, multiple sex partners who engage in unprotected sexual intercourse as well as health workers including dental staff. The study was conducted in the dialysis department and the Infectious Department of the Clinical Hospital Center in Kosovska Mitrovica, and serological testing was carried out at the Institute for Blood Transfusion in Kosovska Mitrovica.

**Results:** This study covered 27,607 respondents who reported to the Blood Transfusion Institute of the Clinical Hospital Center in Kosovska Mitrovica, in the period from January 2000 to December 2015. All respondents are divided into two groups. The first group consisted of respondents who applied for a test with a reference, while the other group of subjects was voluntary blood donors. The confirmation of the presence of HBV and HCV in the blood of the subjects was confirmed by the ELISA test method. During our examination, the obtained results show that the number of subjects increased significantly during the examined period. Voluntary blood donors were significantly more represented than respondents who were referred by a physician. Seropositivity to HbsAg was significantly higher in relation to HCV infection. The highest frequency of positivity on HBV and HCV infection was recorded in the working age population between 40 and 50 years. In the onset of the full structure, people of the male sex more often. According to the place of residence, people from the urban environment are prevalent. Analyzing the data on the transmission of infection in the examined group, most patients report an unknown pathway of transmission of the infection. Another important route of infection transmission is hemodialysis. By introducing compulsory screening, blood units for the presence of HCV antibodies have reduced the risk of post-transfusion HCV infection. One of the most important transmission routes is intravenous drug abuse. This risk of infection was mainly from a younger group of respondents.

**Conclusion:** In our work we tried to look at all the possibilities for better and faster recognition of these infections, possible complications and the earlier application of therapy. As one of the most important factors important in combating this disease, which we should point out, is the

presence of adequate healthcare procedures that are reflected in the implementation of regular screening and preventive measures for HBV and HCV infection.

**Key words:** Hepatitis B, hepatitis C, risk groups, ELISA test

# САДРЖАЈ

<b>1.УВОД</b> .....	1
<b>2. ИНФЕКЦИЈЕ ИЗАЗВАНЕ ХЕПАТИТИС <i>B</i> И СВИРУСОМ</b> .....	3
2.1. Грађа хепатитис <i>B</i> вируса.....	3
2.2. Имунопатолошка збивања код болесника са <i>HBV</i> инфекцијом.....	9
2.3. Клиничка слика и ток хепатитис <i>B</i> вирусне инфекци.....	11
2.4. Вирусолошка дијагностика.....	14
2.5. Епидемиологија хепатитиса <i>B</i> .....	15
2.6. Терапија и лечење хепатитиса <i>B</i> .....	15
2.7. Превенција инфекције изазване хепатитис <i>B</i> вирусом.....	16
2.8. Грађа хепатитис <i>C</i> вируса.....	17
2.9. Генотипови и квазиспецијеси хепатитис <i>C</i> вируса.....	20
2.10. Генотипска предиспозиција домаћина.....	21
2.11. Патогенеза инфекције изазване хепатитис <i>C</i> вирусом.....	22
2.12. Имунопатолошка збивања код болесника са <i>HCV</i> инфекцијом.....	25
2.13. Интрацелуларни имуни одговор.....	26
2.14. Клиничка слика хепатитис <i>C</i> вирусне инфекције.....	28
2.15. Патохистолошке карактеристике хроничног <i>C</i> вирусног хепатитиса.....	31
2.16. Вирусолошка дијагностика хепатитис <i>C</i> вируса.....	31
2.17. Епидемиологија.....	32
2.18. Терапија и процедура лечења.....	34
2.19. Превенција инфекције изазване хепатитис <i>C</i> вирусом.....	36
<b>3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	37
<b>4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	38

4.1. Интерпретација резултата.....	41
<b>5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА.....</b>	<b>43</b>
5.1 Статистичке методе.....	43
<b>6. РЕЗУЛТАТИ РАДА.....</b>	<b>44</b>
<b>7. ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>59</b>
<b>8. ЗАКЉУЧАК.....</b>	<b>66</b>
<b>9. ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>68</b>
<b>10. СКРАЋЕНИЦЕ КОРИШЋЕНЕ У ЛИТЕРАТУРИ.....</b>	<b>91</b>





# 1. УВОД

Хронични вирусни хепатитис се дефинише као запаљење јетре које траје дуже од шест месеци, а узроковано је неким од примарних хепатотропних вируса: вирусни хепатитис **В**, **С**, **Д** или **Е**. Овај клинички ентитет је један од најважнијих и најтежих глобалних проблема хумане медицине, управо због тога што у великом проценту доводи до развоја цирозе јетре, хроничне хепатоцелуларне инсуфицијенције и хепатоцелуларног карцинома. Претпоставља се да око 700 милиона људи (више од 10 % светске популације) има хроничну инфекцију низазвану овим вирусима.

Хепатитис **В** вирус (**HBV**) је широм света познат као изазивач како акутног тако и хроничног хепатитиса. Акутни хепатитис углавном асимптоматски, са благом клиничком сликом болести и са комплетним излечењем, у просеку после два до три месеца. Врло ретко се манифестује фулминантни хепатитис са акутном инсуфицијенцијом јетре и смртним исходом.

Преваленца **HBV** инфекције је различита у појединим деловима света. Гледано у целини, знатан део глобалне популације живи у областима са високом преваленцом хроничне **HBV** инфекције. Инфекција се углавном преноси сексуалним путем или интравенским узимањем наркотика.

Хепатитис **С** вирусна инфекција је врло подмукла болест. Хронични хепатитис **С** (**HCV**) се често открива случајно, некад и после више деценија, при рутинским лабораторијским претрагама, или добровољном давању крви. Процењује се да ће ова подмукла и тиха пандемија резултирати максималним бројем инфицираних у блиској будућности.

Извор инфекције је увек човек, са акутном или хроничном **HCV** инфекцијом. Вирус је доказан у скоро свим телесним течностима, ипак, најчешћи пут преношења је парентерални (путем крви и крвних деривата). Последних година, након увођења обавезног рутинског тестирања сваке јединице крви на анти-**HCV** антитела и у нашој средини, преношење овог вируса трансфузијама и дериватима крви, нема епидемиолошки значај. Најчешћи пут преношења је интравенска наркоманија, а посебну опасност претставља боду пиерцинг, тетоважа, употреба туђих предмета за личну хигијену и коришћење медицинских инструмената и уређаја при неким прегледима (сонде, ендоскопи, апарати за хемодијализу и др.). Међутим, и поред коректне епидемиолошке анкете, пут преношења болести остаје непознат.

Детекција анти-**HCV** антитела у серуму је најпрактичнији начи за доказивање прележане или актуелне **HCV** инфекције. У ту сврху користе се комерцијални имуносорбент тест (**ELISA**) и рекомбинантни имуно блот тест (**RIBA**). Вирусолошка

метода која се најчешће користи у детекцији вирусне репликације је техника ланчане реакције полимеризације (PCR техника).

Превенција HBV инфекције може се спровести путем имунизације. За разлику од хепатитиса **B**, хепатитис **C**, због своје велике способности мутације, није могуће извршити превенцију имунизацијом, али се савременим терапијским опцијама може успешно лечити.

## 2. ИНФЕКЦИЈЕ ИЗАЗВАНЕ ХЕПАТИТИС В И С ВИРУСОМ

Инфекције изазване вирусима хепатитиса **В** и **С** представљају један од најозбиљнијих проблема са којима се суочава савремена медицина. Ови вируси показују тропизам према ћелијама јетре, хепатоцитима [1]. Основа патогенетског механизма може зависити од цитоцидног ефекта вируса, али и од имунског одговора домаћина, стога ови фактори доводе до оштећења хепатоцита [2].

Патохистолошке карактеристике акутног и хроничног хепатитиса су дегенерација и некроза хепатоцита са дифузном лобуларном инфламаторном реакцијом, а промене прати хиперплазија Купффер-ових ћелија и перипортална инфламаторна реакција са моноклеарним ћелијским инфилтратом [3].

Када се говори о хепатитис **В** вирусу, након заразе овим вирусом може доћи до развоја акутног (симптоматског или асимптоматског) хепатитиса, где одређени део болесника преболи хепатитис **В**, док се код другог дела болесника може развити хронични хепатитис [4]. Акутни вирусни хепатитис се клинички може испољити у типичном иктеричном или атипичном облику. У иктеричном облику болести најпре се јављају неспецифични симптоми (повишена телесна температура, малаксалост, мучнина и повраћање), а затим се развија иктерус [5].

Атипични облик хепатитиса обухвата: асимптоматски, аниктерични и фулминантни облик. Асимптоматски облик хепатитиса карактерише вирусна инфекција без симптома болести, а аниктерични присуство симптома гастроинтестиналног тракта, али без иктеруса [6].

Фулминантни хепатитис је најтежа клиничка форма акутног хепатитиса. То је синдром тешког оштећења функције јетре праћеног енцефалопатијом и многим метаболичким поремећајима уз могуће попуштање респираторне, кардијалне и реналне функције [7]. Као последица поремећене функције хепатоцита у серуму болесника са хепатитисом јављају се повишене вредности трансминаза (AST и ALT). Хепатитиси **В** и **С** могу да успоставе перзистентну инфекцију која је често асимптоматска [8].

### 2.1 Грађа хепатитис **В** вируса

**Хепатитис В вирус** [„Dane“честица] је сферична партикула за чије постојање се зна више од сто година, али су сам инфективни агенс идентификовали тек 1963. године Baruch и Blumberg и назвали га аустралијски антиген, јер је откривен у крви аустралијских домородаца [9].

Облик хепатитиса **В** приказан је на *слици 1*.



*Слика 1. Облик хепатитис В вирусне честице; према [9]*

Веза између антигена и серумског хепатитиса утврђена је тек 1967. године, а антиген добија назив HBsAg. Године 1970. Дане и сарадници су открили комплетан вирион пречника 44 нм, који добија назив „Дане-ова честица“, да би 1981. године био усвојен назив *хепатитис В вирус* [10]. На *слици 2.* приказан је *хепатитис В вирус* добијен електронском микроскопијом.



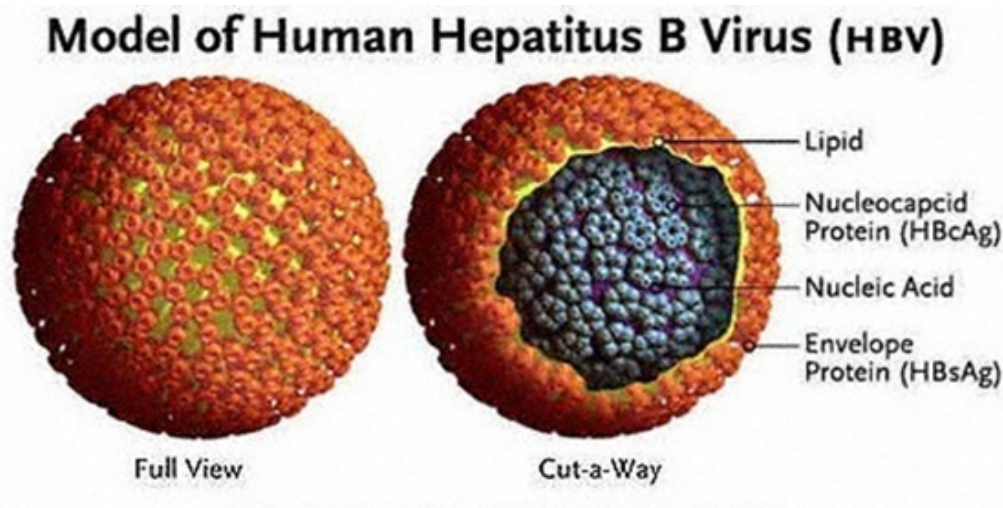
*Слика 2. Хепатитис В вирус (електронска микроскопија); према [10]*

Хепатитис **В** вирус (HBV) припада фамилији *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadnavirus* и представљају једини хумани вирус ове фамилије [11]. На основу разлика у секвенцама вирусног генома HBV изолати су класификовани у 8 генотипова (**А-Н**) [12]. Генотипови показују различиту географску распрострањеност. У Западној Европи доминира генотип А, а у нашој средини генотип D [13].

HBV је сферична партикула пречника 44 nm. Састоји се од липидног омотача дебљине 7 nm и нуклеокапсида пречника 27 nm [14]. Геном вируса представља непотпуно дволанчана ДНК (3,2 kb), у чији састав улазе комплетан негативан и некомплетан позитиван ДНК ланац [15]. На 5' крају негативног ланца налази се терминални протеин (ТР), док је ДНК полимераза ковалентно везана за 3' крај позитивног ДНК ланца [16].

Вирусни геном садржи 4 гена: **S,C,P** и **X**. **S** ген обухвата три регије (пре **S1**, пре **S2** и **S**) и кодира синтезу полипептида вирусног омотача [17]. **C** ген садржи две регије (пре **C** и **C**) и одговоран је за синтезу секреторног е полипептида и протеина капсида (с полипептида) [18]. **P** ген кодира синтезу два протеина, а то су: ДНК полимераза, која обавља и функцију реверзне транскриптазе и рибонуклеазе **X** и **ТР** протеин, који има улогу прајмера у репликацији вирусне ДНК. **X** ген кодира синтезу протеина који је одговоран за регулацију експресије вирусног генома и вероватно за трансформацију ћелије у условима ин витро [19].

На *слици 3*. дат је приказ тродимензионалног модела *хепатитиса В вирусне честице*.



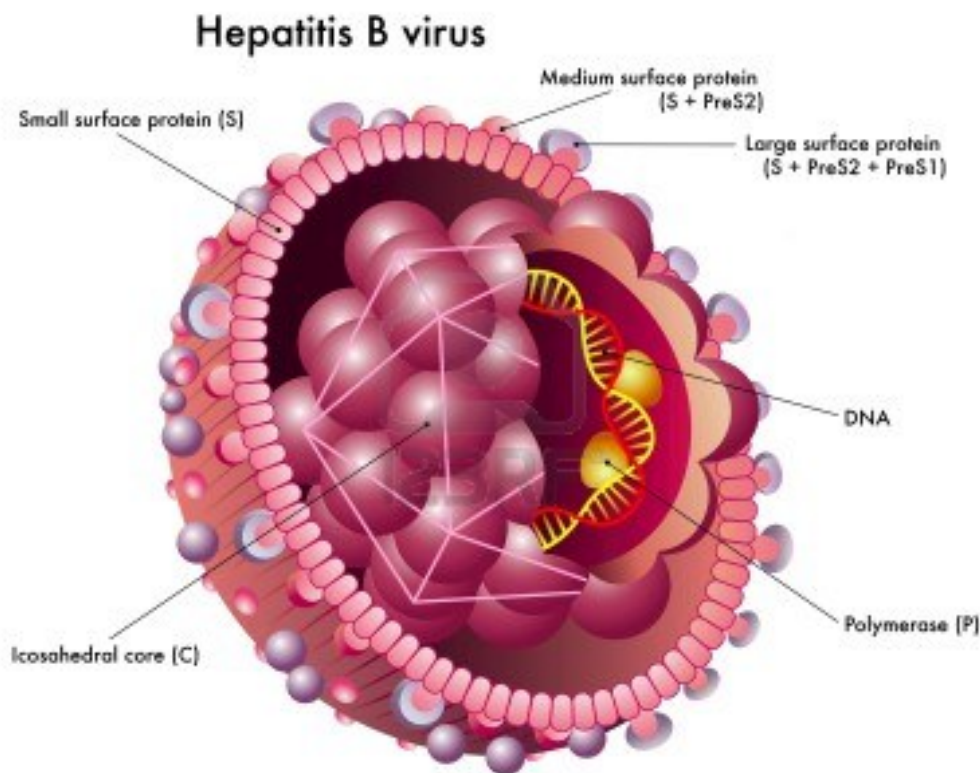
Слика 3. Тродимензионални модел хепатитиса В вирусне честице; према [14]

Вирусни капсид је икозаедарне симетрије, а изграђен је од 180 структурних јединица. Свака структурна јединица је димер **C** полипептида. **C** полипептид представља

core антиген (**HBcAg**) [20]. **HBcAg** се може наћи у једру и цитоплазми инфицираних хепатоцита, али у облику слободног антигена не доспева у циркулацију и не може се открити у серуму инфициране особе [21]. **E** полипептид представља **HBeAg** који се не инкорпорише у вирион, већ се, после синтезе излучује из хепатоцита и може се наћи као слободан антиген у серуму болесника. Функција **HBe** антигена у биолошком циклусу hepatitis **B** вируса није довољно позната [22].

Вирусни нуклеокапсид окружује спољашњи липидни омотач на којем нема пројекција. Липидни омотач садржи три полипептида: мали или главни (продукт **S** регије), средњи (продукт пре **S2** регије и **S** регије) и велики (продукт пре **S1**, пре **S2** и **S** регије). Ови полипептиди формирају спољашњи (енг. „surface“) **HBs** антиген вируса [23].

На слици 4. дат је облик и грађа хепатитис **B** вирусне честице.



Слика 4. Облик и грађа хепатитис **B** вирусне честице; према [23]

На основу антигенских детерминанти, **HBs** антигени различитих **HBV** изолата класификовани су у субтипове. Сваки субтип има групну детерминанату (**a**) и по две субтип специфичне детерминанте (**d** или **y** и **w** или **r**) [24]. Према томе, главни субтипови **HBs** антигена су: **adw**, **ayw**, **adr** или **ayr**. Међутим, због антигенских разлика у **w** детерминанти, **HBs** антигени су класификовани у 10 субтипова. Сваки субтип може припадати једном или неколицини генотипова [25].

**HBs** антиген индукује продукцију анти **HBs** антитела која су неутралишућа. Антитела према групној детреминанти (а) су довољна да обезбеде заштиту од инфекције **HB** вирусом било ког субтипа, мада анти **HBs** антитела специфична за субтипове имају бољи ефекат у имунском одговору [26,27].

**HBs** антиген се може доказати у цитоплазми и цитоплазматској мембрани хепатоцита. **HBs** антиген се синтетише у цитоплазми хепатоцита у вишку и доспева у циркулацију, где се може наћи у облику сферичних (22 nm) или издужених (200 nm) партикула. За разлику од комплетног вириона, **HBs** антиген партикуле нису инфективне [28].

**HBV** се репликује у хепатоцитима. Поред тога, РНК репликативни посредници су откривени у цитоплазми лимфоцита, ћелијама бубрега, панкреаса и слезине, што представља реалну основу за претпоставку да су и ове ћелије пермисивне за **HBV** [29]. Вирусни антирецептор је средњи протеин **HBs** антигена, а ћелијски рецептор специфичан за **HBV** није идентификован. Након адсорпције, пенетрације и декапсидације вириона, вирусна нуклеинска киселина доспева у једро хепатоцита где започиње репликација вируса [30].

На почетку репликације ДНК полимеразе, присутна на 3' крају генома комплетира позитиван ДНК ланац и преводи вирусну ДНК у потпун дволанчани молекул. Затим се, у присуству ћелијске РНК полимеразе II са негативне ДНК ланца преписују и РНК молекули различите дужине који доспевају у цитоплазму [31]. Транслацијом ових и РНК настају структурни протеини који улазе у састав вируса (протеини омотача и **C** протеин), **E** протин и протеини који учествују у репликацији вирусног генома (ДНК полимеразе, **H** и **TP** протеин) [32].

Најдужа и РНК (прегеномска РНК) има улогу РНК посредника у репликацији вирусне ДНК. Прегеномска РНК са **C** полипептидом, ДНК полимеразом и **TP** протеином формира незрело језгро (прокапсид) у цитоплазми. У језгру („core“), на прегеномској РНК, ДНК полимеразе (која функционише као реверзна транскриптаза) катализује синтезу комплементарног негативног ДНК ланца [33].

Тако настаје РНК-ДНК хибрид из којег ДНК полимеразе, активношћу рибонуклеазе **X**, разграђује РНК. На негативном ДНК ланцу ДНК полимеразе катализује синтезу комплементарног ДНК ланца, при чему настаје новосинтетисана непотпуно дволанчана геномска ДНК [34].

Тако формиран нуклеокапсид доспева до мембране ендоплазматског ретикулума, у коју су се претходно уградили протеини омотача (**HBsAg**) и од измењене мембране ендоплазматског ретикулума стиче омотач. На овај начин комплетирани вирион напушта ћелију везикуларним транспортом (егзоцитозом) [35,36].

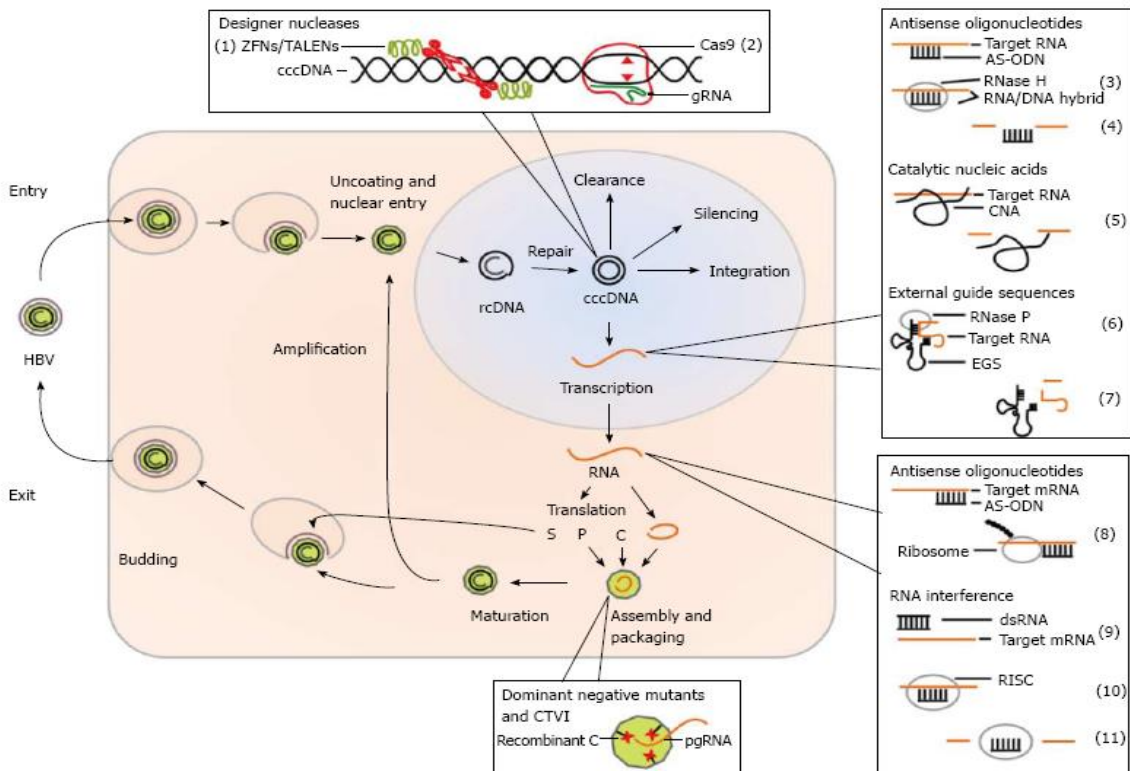


На слици 5. приказана је шема репликације хепатитис В вируса

Хепатитис В вирусом могу бити инфицирани само виши примати (човек и шимпанза).

Извор инфекције је особа са клинички манифестном или асимптоматском инфекцијом. У крви инфицираних постоји велики број вирусних партикула. Вирус се налази у сливи, сперми, вагиналном секрету, млеку и другим телесним течностима [37].

HBV се најчешће преноси парентералним путем, директно преко контаминираних крви или крвљу контаминираних предмета. HBV се преноси и сексуалним контактом преко микроповреда гениталне слузнице [38].



Слика 5. Шема репликације хепатитис В вируса; према [34]

Вертикална трансмисија може бити трансплацентарна, интрапартална и постпартална. Вирус се најчешће преноси интрапартално када дете долази у контакт са мајчином крвљу и вагиналним секретом, или у раном постнаталном периоду блиским контактом [39]. Путем крви вирус доспева у јетру где се умножава у једру и цитоплазми хепатоцита. Хепатитис В вирус није директно цитоцидан, а оштећење хепатоцита настаје као последица имунског одговора домаћина [40].

## 2.2. Имунопатолшка збивања код болесника са **HBV** инфекцијом

Гада се говори о имунопатолошким збивањима код болесника са **HBV** инфекцијом постоје четири стадијума:

### I стадијум

- ❖ То је период активне вирусне репликације и назива се репликативни период или период имунске толеранције. Он траје око 4 недеље код одраслих здравих особа. У неонаталној трансплацентарној инфекцији овај стадијум траје годинама, због изложености фетуса вирусним антигенима, услед чега долази до делеције специфичних **CD4+** Т лимфоцита у тимусу [41]. У овој фази инфекције нема симптома болести, а трансминазе су нешто изнад или у границама нормале.

Вирусом индукован **IFN $\alpha$**  и вирусни **X** протеин стимулишу експресију молекула **MHC I** класе на хепатоцитима. У исто време **IFN $\alpha$**  спречава инфекцију неинфицираних хепатоцита [42].

### II стадијум

- ❖ Овај стадијум карактерише развијен **CD4+** и **CD8+** Т ћелијски одговор. **CD4+**Т лимфоцити препознају епитопе **HBc** и **HBe** антигена у комплексу са молекулама **MHC II** класе на антиген презентујућим ћелијама. Стимулисани **CD4+** Т лимфоцити остварују своју улогу на два начина [43]:

- ◆ помажу **B** ћелијама да продукују анти **HBs** антитела која омогућавају елиминацију слободног вируса преко имунских комплекса и спречавају адсорпцију вируса за рецепторе на хепатоцитима [44];

- ◆ обезбеђују сигнал за диференцијацију функционалних **CD8+**Т лимфоцита специфичних за вирус, који препознају епитопе **HBc** и **HBe** антигена у комплексу са молекулама **MHC I** класе на површини хепатоцита и лизирајући инфициране хепатоците елиминишу вирус [45].

У овом стадијуму **HBs** антиген перзистира у серуму, ниво вирусне ДНК постепено опада, а **HBe** антиген још увек може бити на мерљивом нивоу. Овај период се поклапа са симптоматском фазом хепатитиса и траје 3-4 недеље [46].

### III стадијум

- ❖ Овај стадијум одликује престанак вирусне репликације због ефикасног имунског одговора. Трансминазе се враћају у границе нормалних вредности, а клинички

симптоми нестају. Маркерски статус ове фазе карактерише присуство **HBs** антигена и ниског нивоа вирусне ДНК уз сероконверзију анти **HBе** антитела.[47]

#### IV стадијум

- ❖ У овом имунском стадијуму долази до потпуне регенерације јетре, оздрављењем и имунитетом према **HBV** инфекцији. Вирусна ДНК нестаје из серума уз сероконверзију анти **HBs** антитела [48].

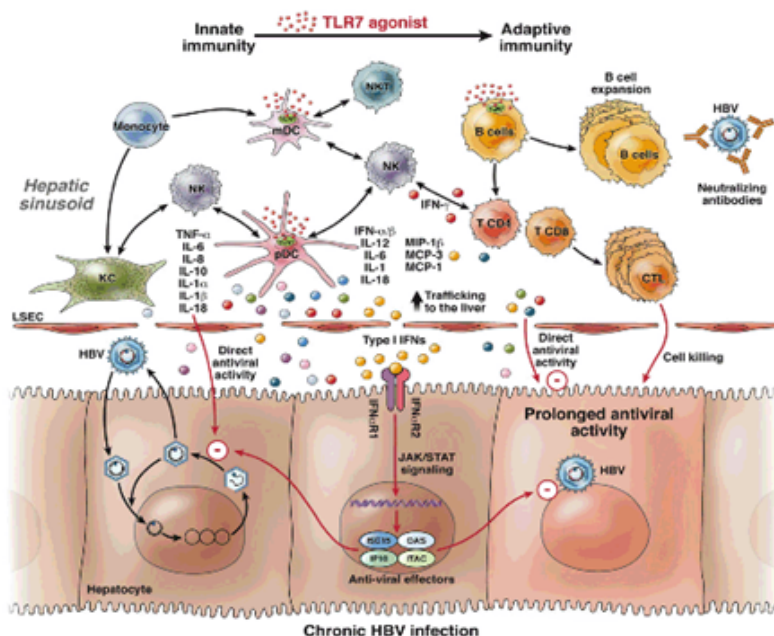
Након акутне **HBV** инфекције, код 10-15% болесника вирус успоставља перзистентну инфекцију, која је условљена неспособношћу домаћина да развије брз и ефикасан имунски одговор и/или способношћу вируса да избегне елиминацију од стране имунског система [49].

Вирус избегава елиминацију од стране имунског система антигенским променама (мутацијама у **S**, **C** и **X** генима) које су доказане секвенцирањем вирусних гена [50].

Као последица перзистенције вируса настаје хронична инфекција која има два периода:

- ◆ репликативни период који траје неколико година
- ◆ нерепликативни период (интегративна фаза) када се вирусна ДНК интегрише у хромозом ћелије; том приликом долази до дезинтеграције промотера **C** гена и изостаје продкција **c** и **e** протеина; **S** ген остаје интактан и **HBsAg** се континуирано продукује [51].

Имуни одговор услед активације целуларног имунитета приказан је на *слици 6*.



*Слика 6. Приказ одговарајуће имуне одговора услед активације целуларној имунијетиа  
шоком хроничне HBV инфекције; према[51]*

Перзистентна продуктивна **HBV** инфекција се у патохистолошком смислу, карактерише хроничним хепатитисом који често еволуира у цирозу јетре и евентуално у хепатоцелуларни карцином (ХЦЦ) [52].

У око 5-15% болесника акутни хепатитис **B** еволуира у хронични неагресивни (5-10%) или у хронични агресивни хепатитис (3-5%) [53].

Као последица формирања имунских комплекса, у којима могу учествовати **HBs**, **HBe** и **HBs** антигени, јављају се екстрахепатичне манифестације **HBV** инфекције (полиартритис нодоса, гломерулонефритис, есенцијална криоглобулинемија, неуропатије, васкулитис и друго) [54].

**HBsAg** се може открити у серуму око шест недеља након инфекције. Максималну концентрацију достиже у периоду клиничких манифестација, а перзистира у наредна 3 месеца (ретко до шест месеци) код болесника који елиминишу вирус. Његово присуство у серуму дуже од шест месеци указује на хроничну инфекцију [55,56].

**HBeAg** се може открити убрзо након појаве **HBsAg**, а нестају из серума већ у првим недељама болести (максимално до три месеца) код болесника који елиминишу вирус. Код болесника са хроничном инфекцијом **HBeAg** перзистира у серуму у репликативној фази инфекције [57,58].

**Анти HBc IgM** антитела се јављају непосредно пре појаве клиничких симптома, а достижу максималан ниво у току симптоматске фазе болести. Њихов ниво опада у наредних 4-6 месеци. Перзистирају у репликативној фази хроничне инфекције на нижем, понекад немерљивом нивоу [59].

**Анти HBs** антитела се појављују у периоду од два месеца после елиминације **HBs** антигена. Перзистирају годинама након природне инфекције и активне имунизације. Изостанак продукције анти **HBs** антитела води у настанак хроничне инфекције [60].

**Анти HBe** антитела достижу мерљиви ниво неколико дана или недеља после елиминације **HBeAg**. Перзистирају годинама после акутне инфекције и у интегративној фази хроничне инфекције [61].

**Анти HBc IgG** антитела се појављују упоредо са анти **HBc IgM**, али и њихов ниво спорије расте. Перзистирају доживотно након акутне инфекције [61,62].

### **2.3. Клиничка слика и ток хепатитис B вирусне инфекције**

Инкубациони период акутног хепатитиса **В** износи 50-180 дана (код већине болесника 6-16 недеља). Клинички ток и облик акутног хепатитиса **В** зависе од интезитета имунског одговора домаћина. Иктерични облик акутног хепатитиса **В** јавља се у свега 20-50% болесника, углавном одраслих [63].

Амиктерични и асимптоматски облици инфекције повезани су са slabим имунским одговором болесника и чешће су праћени развојем хроничног хепатитиса. Асимптоматска инфекција се јавља у 80% инфициране деце. Фулминантни хепатитис **В** развија се у око 1% до 5% [64].

Након инкубације од 50 до 180 дана код неких оболелих се јављају умор, губитак апетита, мучнина, повраћање, осећај тежине и болови под десним ребарним луком. Може се јавити и грозница са повишеном телесном температуром. Након једне или две недеље јавља се стадијум жутице са тамно пребојеном мокраћом, жутилом беоњача и коже [65].

Већина заражених акутну фазу болести пролази без симптома, а потом или оздраве, или постану хронични болесници. Најтежи облик акутног хепатитиса **В** је тзв. фулминантни облик, који у кратком року завршава смртно, појављује се врло ретко (у 1 до 4,7 болесника) [66]. Ради се о акутном отказивању јетре са развојем коме, крварењима, посебно из желудца, тешким компликацијама на срцу и плућима и бактеријским инфекцијама. Смртност код болесника са дубљом комом је виша од 80%. У отприлике 5-10% болесника развија се хронична болест јетре [67].

Неонатални акутни хепатитис **В** је реална опасност по дете инфициране труднице, која оболи од акутног хепатитиса **В** у трећем триместру трудноће, у првим данима након порођаја или је хронични носилац вируса. Неонатална **HBV** инфекција је најчешће асимптоматска, а у 90% инфициране деце развија се хронично обољење јетре [68].

Хронични хепатитис **В** је озбиљна болест јетре из које се често развије цироза јетре, озказивање јетре и смрт. Уколико се симптоми болести након 6 месеци не повуку, јавља се хронични хепатитис **В**. Хронични хепатитис **В** може бити благог тока, са минималном активношћу болести, или се може радити о активнијој болести са изразитом склоношћу ка развоју цирозе [69]. О којем се облику хроничног хепатитиса ради може се сазнати само након биопсије јетре. То је претрага код које се пункцијом јетре узима комадић ткива јетре и анализира под светлосним микроскопом. Анализа може показати да се може радити о:

- а) благом хроничном хепатитису који је праћен благим или флукутирајућим повишењем АЛТ, а хистолошки се може наћи блага упала или фиброза. Болест траје годинама, не ствара веће потешкоће и изузетно ретко прелази у цирозу јетре.

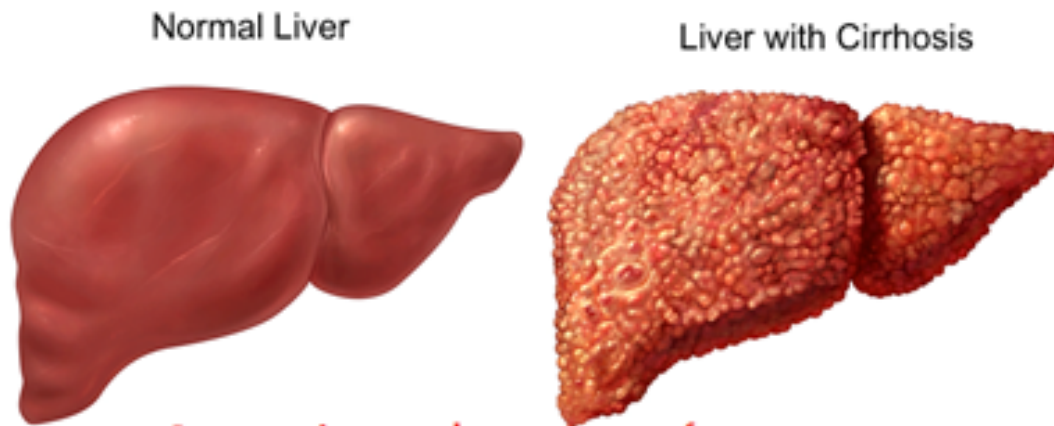
b) умереном или тешком хроничном хепатитису који је прогресивна болест и чешће прелази у цирозу јетре, а хистолошки се ради о значајној упали, некрози и фибрози јетре.

c) цирози јетре [66,67,70].

У случају цирозе јетре, у јетри буја везно ткиво, које као компензаторни механизам покушава да надомести пропале хепатоците. Јетра се тако смањује, а због отежаног протока крви кроз њу развијају се колатерални крвни судови у доњем делу једњака и желуцу, који лако крваре. У стомаку долази до накупљања течности, тзв. асцитес, који ствара симптоме притиска, па ју је неопходно повремено одстранити пункцијом [71,72].

Оболели од цирозе јетре обично имају жутицу, свраб коже услед застоја жучи, губитак апетита, хронични умор, крварење по кожи или из дигестивног тракта, услед недовољне производње фактора коагулације у јетри, увећан стомак услед накупљања течности, едеме на потколеницама и стопалима, повећану склоност ка инфекцијама, хроничне проливе [73].

На *слици 7.* приказан је изглед здраве јетре и јетре са цирозом



*Слика 7. Изглед здраве јетре и изглед јетре са цирозом; према[73]*

У одмаклој фази болести могу се код особа које су претходно имале здраве бубреге јавити поремећаји рада бубрега, психоневролошки поремећаји тзв. портална енцефалопатија. У порталној енцефалопатији долази до промене личности болесника, измене понашања, успореног говора, апатије, слабљења интелектуалних функција, поремећаја спавања, подрхтавања руку, несигурног хода.

Када су у питању остали поремећаји, врло често такви болесници имају и повећану слезину. У повећаној слезини убрзано се распадају крвна зрна и тромбоцити, па болесници имају смањен број тромбоцита, леукоцита и еритроцита [74].

## 2.4. Вирусолошка дијагностика

**HBsAg**, **HBeAg**, анти **Hbc IgM** антитела и вирусна ДНК су маркери активне вирусне репликације. Одржавање вирусне ДНК у серуму дуже од осам недеља, **HBeAg** дуже од десет недеља и **HBsAg** дуже од шест месеци указује на успостављање хроничне **HBV** инфекције [75].

На основу природе појединих **HBV** маркера може се дефинисати маркерски статус болесника са акутном или хроничном инфекцијом и оних који су били у контакту са **HBV**. Маркерски статус акутне **HBV** инфекције карактерише присуство вирусне ДНК, **HBsAg**, **HBeAg**, анти- **Hbc IgG** антитела. Код болесника који су елиминисали вирус налазимо: анти **HBs**, анти-**HBe** и анти- **Hbc IgG** антитела. Овакав статус указује на имунитет после природне **HBV** инфекције [76].

Маркерски статус болесника са хроничном **HBV** инфекцијом може бити двојак:

- ◆ у репликативној фази хроничне инфекције одговара маркерском статусу акутне инфекције, односно активне вирусне репликације;
- ◆ у интегративној фази одржава се **HBs** антигеномија поред анти **HBe** и анти- **Hbc IgG** антитела [77].

Повишене вредности ензима јетре, трансаминаза (АСТ, АЛТ гама ГТ, алкална фосфатаза) које могу бити од 20-100 пута веће од нормале, повишен билирубин у крви, те позитиван налаз маркера хепатитиса **B** у крви. У крви оболелог од **HB** могу се наћи следећи маркери: антигени (**HBsAg**, **HbeAg**) затим антитела (анти **HBs**, анти **Hbc** и анти **HBe**) [78].

**HBsAg** се у крви појављује од 1-10 дана након заразе, односно 2-8 недеља пре симптома болести. Током клиничке боести стално је присутан у већине оболелих, међутим код мањег броја болесника може рано нестати, али код таквих болесника је важан налаз **IgM Анти Hbc** антитела, који указује на свежу инфекцију **HB** вирусом [79]. **HBsAg** може остати у крви месецима након престанка активности акутног **HB** вируса.

У око 90% одраслих болесника нестаје из крви током 10 месеци од почетка болести. У осталих болесника остаје трајно позитиван у крви, указујући на хроничну **HB** инфекцију. Нестанком **HBsAg** појављује се у крви болесника Анти **HBs**, тј. антитело које има тенденцију да одстрани **HBsAg**. Појавом Анти **HBs** антитела болесник болесник је заштићен у каснијем животу од поновне инфекције **HB** вирусом. Та антитела у крви остају просечно 3-10 година [80].

## 2.5. Епидемиологија хепатитиса В

Светска здравствена организација процењује да се сваке године хепатитис **В** вирусом инфицира око 350 милиона људи. Ризичне групе за настанак ове инфекције су интравенски наркомани, болесници на хемодијализи, здравствено особље, хомосексуалци и промискуитетне особе. Неспецифичне мере превенције **HBV** инфекције обухватају све поступке којима се спречава уношење вируса у организам: одржавање личне и опште хигијене, обавезно тестирање давалаца крви и органа, примена посебних мера при дијагностичким и терапијским поступцима итд [81].

Хепатитис **В** је једна од најчешћих вирусних инфекција у свету. Глобално, процењује се да је више од две милијарде људи инфицирано **HBV**, више од 350 милиона инфицираних су хронични носиоци вируса, а годишња смртност од хепатитиса **В** је пола милиона људи. Преваленца хроничне **HBV** инфекције порасла је у многим регионима широм света. То је нарочито евидентно у Централној и Суб-Сахарској Африци, Јужној (тропској) и Централној Латинској Америци, Југоисточној Азији и Централној Европи. Највиши ендемски ниво је у Суб-Сахарској Африци, а преваленца испод 2% износила је у региону као што су Тропска и Централна Латинска Америка, Северна Америка и Западна Европа, док је у Азијском региону била нижа преваленца у Јужној Азији, али знатно виша преваленца HbsAg је била (8.6%) у Источној Азији [82].

Вирус хепатитиса **В** се лако преноси. За инфекцију је довољна количина од 0,00004 ml заражене крви. Тај отпорни вирус, који се при собној температури на разним површинама задржава и до недељу дана, 100 пута је заразнији од вируса AIDS-а.

Осим зараженом крвљу и крвним продуктима, неадекватно стреилисаним медицинским инструментима, као и прибором за тетовирање, акупунктуром, **HBV** се може пренети и са мајке на дете (током трудноће или порођаја), веома често сексуалним контактом без заштите, недовољном хигијеном у заједничком домаћинствуса зараженом особом (дељењем прибора за личну хигијену) [83].

## 2.6. Терапија и лечење хепатитиса В

Поред уобичајених неспецифичних мера, као што су мировање у акутној фази болести, дијета, забрана алкохола, постоји неколико лекова којима се може лечити хронични хепатитис **В**, а то су конвенционални интреферо алфа, пегилирани интерферон алфа, затим лекови Lamivudin и Adefovir dipivoxil. Они имају антивирусно деловање,



односно заустављају размножавање вируса. Интерферон је облик природне беланчевине добијене генетским инжињерингом [84].

Интерферон се примењује путем ињекције у поткожно ткиво надлактице. У лечењу хепатитиса **В** конвенционалним интерфероном примењују се дозе : три пута недељно 9-10 милиона јединица интерферона током 6 месеци. У болесника на хемодијализи интерферон се примењује у дози од 5 милиона јединица, такође 3 пута недељно, након ХД, ињекцијом у поткожно ткиво надлактице током 6 месеци [85].

Лечење интерфероном је успешно у око 35% случајева. Код неких болесника повољан учинак се покаже након неколико година по престанку давања интерферона. У случају цирозе јетре или њеног отказивања у раду долази у обзир трансплантација јетре [86].

## 2.7. Превенција инфекције изазване хепатитис **В** вирусом

Вирус хепатитиса **В** се налази у крви, сперми, пљувачци, сузама, мајчином млеку и урину заражене особе. Због високе отпорности у спољашњој средини, вирус може да опстане и остане вирулентан у сасушеној крви, ван тела на собној температури и до недељу дана [87].

У спречавању ширења **HBV** вируса користе се опште и посебне мере заштите. Особе које су по природи свога посла изложене **HBV** инфекцији (здравствени радници) требају при раду да користе заштитне маске, наочаре и рукавице. Такође је неопходна мера стерилизације и инструмената, дезинфекције апарата и прибора, те радних и других површина.

Крв и крвне деривате треба обавезно тестирати на присуство хепатитиса **В**. Обавезна је једнократна употреба шприцева и игала, као и прибора за хемодијализу (дијализатора, линија и игала). Код младих људи склоних мењању партнера приликом сексуалног односа важна је употреба кондома. У породици се хепатитис може ширити блиским контактом. Треба избегавати заједничке жилете, четкице за зубе, пешкире и чаше [88].

Од посебних мера заштите најважнија је вакцинација против хепатитиса **В**. Постоји врло ефикасна вакцина **EGERIX В** добијена генетским инжињерингом, откривена још 1986. године. Вакцина се примењује у мишић надлактице. Вакцинација се спроводи давањем 3 дозе вакцине, где се прве две дозе дају у размаку од месец дана, а трећа након шест месеци након прве дозе [89].

Применом вакцине преко 90% особа ће развити заштитна антитела која штите од **HBV** инфекције. У болесника на хемодијализи је због поремећаја имунитета тај постотак

успешности знатно мањи и креће се између 40 и 60%. Због тога се се код њих дају двоструке дозе вакцине или се даје више појединачних доза (најчешће 5) [90].

Данас је, из превентивних разлога, вакцинација уведена у обавезан картон вакцинације. Препоручује се и вакцинисање адолесцената, јер је у том добу најчешћи начин преноса **HBV** сексуалним контактом са носиоцем вируса. Подједнако се требају вакцинисати и ризичне групе, као што су: медицинско особље, болесници на хемодијализи, хемофиличари, чланови породице носиоца **HBV**.

Новорођенчад мајки инфицираних хбв такође се вакцинишу првих сати након порођаја, а истовремено им се даје и хепатитис **B** имуноглобулин. Обавезна је вакцинација новорођенчади. Ако се деца не вакцинишу одмах по рођењу обавезна је вакцинација у дванаестој години живота.

Као нуспојаве вакцинисања могу се јавити локални бол на месту вакцинисања, у трајању од неколико сати. Врло ретко се могу јавити пролазна температура, слабост и мучнина. Врло ретке компликације су упала зглобова, упала нерава, кожни осипи, упала ока и бубрега. Исте компликације се могу јавити и током природне инфекције **HBV** [91].

Сматра се да заштитна количина антитела постигнута вакцинисањем износи преко 10 *jedinica/litri*. У болесника и особља на хемодијализи потребна је већа количина антитела (преко 100 *jedinica/litri*).

У случају инцидента, попут убода на игле и друге медицинске инструменте заражене **HBV** позитивном крвљу, или у случају прскања **HBV** позитивне крви на слузницу ока, оштећену кожу и слично, потребно је да оваква особа која је дошла у контакт са **HBV** одамах изврши тестирање крви и одмах прими прву дозу вакцине, а услучају да особа нема заштитна антитела неопходно је наставити вакцинисање са најмање 2 дозе по шеми (1,2,6 месеци).

Наравно, уколико је особа претходно вакцинисана или је природно стекла антитела те има довољну количину антитела, наведени поступак није потребан.

Уколико је особа заражена хепатитисом **B**, неопходно је пре било какве интервенције обавестити стоматолога, хирурга, педикира. Заражене особе не смеју бити даваоци крви, органа, ткива и сперме [92] .

## 2.8. Грађа хепатитис **C** вируса

Хепатитис **C** вирус је некада био класификован као non **A** non **B** вирус јер је изазивао хепатитис који се по клиничкој слици и периоду инкубације разликовао и од хепатитиса **A** и хепатитиса **B**. Током 1978. године три групе истраживача, независно једна

од друге, доказале су присуство трансмисибилног агенса који узрокује ову врсту хепатитиса [93].

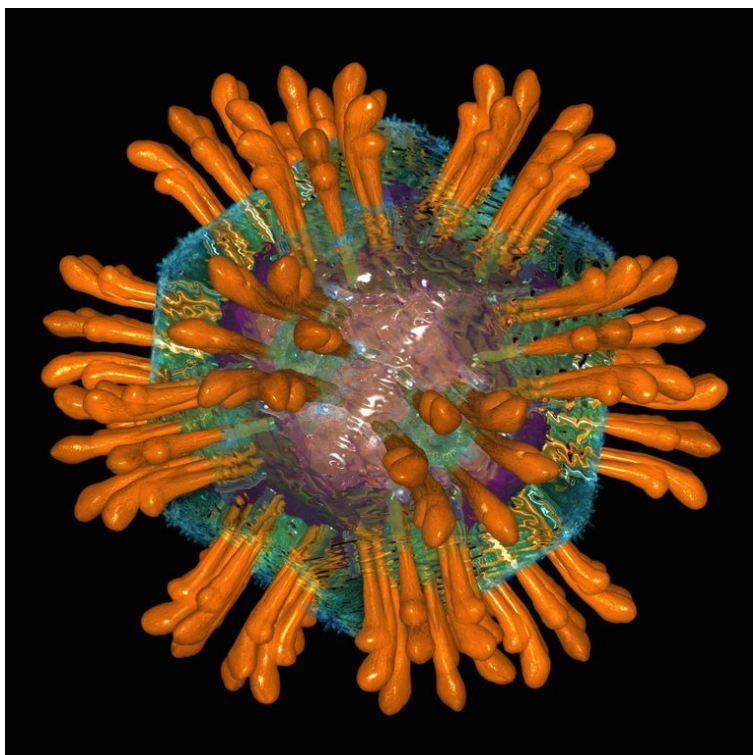
Коначну идентификацију **HCV** утврдили су Q. L. Choo и M. Houghton уз помоћ рекомбинантних техника, у исто време је развијен тест за откривање анти-**HCV** антитела, а две године касније тест за откривање **HCV**-РНК. Пошто се радило о новом вирусу, он је назван хепатитис **С** вирус и сврстан је у фамилију *Flaviviridae* род *Hepacivirus* на основу разлика у нуклеотидним секвенцама вирусног генома [94].

Вирион **HCV** је пречника 55-65 *нм* и садржи нуклеокапсид икозаедарне симетрије, обавијен липидним омотачем. Вирусни геном представља једноланчана позитивна (+) РНК (9.5 кб) која на 5' крају има ковалентно везан **VPg**.

Геном вируса садржи 10 000 нуклеотида. Из протеина прекурсора цепањем протеиназом настају три структурна протеина (**С**, **Е1** и **Е2/NS1**) и четири неструктурна протеина (**NS2-NS5**). Подручје **NS2-NS5** гена дају код за ензиме вируса (protease-helikaza, polimeraza) и важна су за репликацију вируса [95].

Структурни део вирусног генома кодира синтезу протеина нуклеокапсида или цоре протеина (**Ц** ген) и два гликопротеина омотача (**Е1** и **Е2** гени).

Карактеристичан облик хепатитис **С** вирусне честице приказан је на *слици 8*.



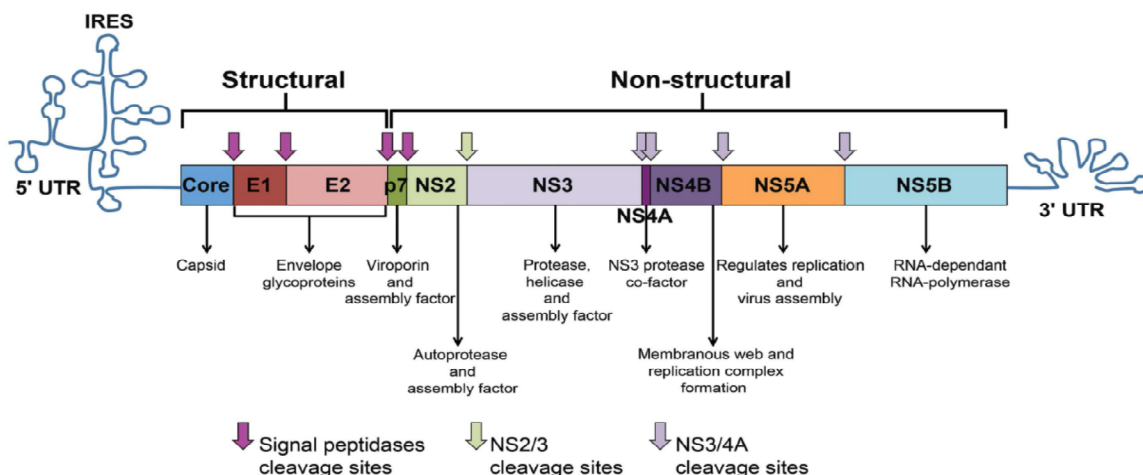
*Слика 8. Облик хејајијиис С вирусне чесице; према [95]*

Неструктурни протеини су одговорни за различите есенцијалне функције животног циклуса HCV, протеазе, хеликазе, полимеразе.

- ◆ Р7- јонски канал;
- ◆ NS2 - 2/3 аутопротеаза;
- ◆ NS3 - серин протеаза;
- ◆ NS4A - NS3 кофактор;
- ◆ NSAB - мембрански одељак где се одиграва репликација;
- ◆ NS5A - interferon sensitivity determining region (ISDR);
- ◆ NS5B – РНК - зависна – РНК полимераза [96].

За разлику од С гена, који показује висок степен хомологије, **E1** и **E2** гени вириона различитих генотипова значајно се разликују у нуклеотидним секвенцама. Поред тога, **E2** регија је хиперваријабилна због спонтаних мутација у овом гену, што је од посебног значаја када се зна да су антитела према **E2** протеину неутралишућа [97].

Шематски приказ организације HCV генома дат је на *слици 9*.



*Слика9 . Орјанизација HCV генома; према [96]*

**HCV** се репликује у хепатоцитима. Међутим, присуство вирусног генома у Т и В лимфоцитима намеће хипотезу о вирусној репликацији и у овим ћелијама. Специфичан ћелијски рецептор за **HCV** је **CD81/SR-B1 (OCLN, CLDN1-** корецептори), мада се вирус може припојити за ћелију и преко липопротеинског **LDL** рецептора. Након пенетрације и декапсидације вириона геномска РНК одмах функциоише као иРНК синтетише се прекурсорни полипротеин, од којег се структурни и регулацијски протеини одвајају деловањем вирусних и ћелијских протеаза [98].

Протеин нуклеокапсида (**С** протеин), после одвајања од полипротеина, остаје на цитоплазматској страни ендоплазматског ретикулума. Гликопротеини омотача (**E1** и **E2**) формирају комплекс-хетеродимер који се уграђује у мембрану ендоплазматског ретикулума и представља основну субјединицу вирусног омотача [99]. РНК полимеразе са геномске (+) РНК преписује комплементарну (-) РНК, на којој даље синтетише позитивне РНК транскрипте који функционишу као геномска РНК и као и РНК за нове вирионе [100].

Комплетирање вириона одвија се на нивоу мембране ендоплазматског ретикулума, од које формира спољашњи липидни омотач, **HCV** вероватно напушта ћелију процесом егзоцитозе.

Репликација **HCV** се одвија на ниском нивоу. Због тога се вирусни антигени налазе у серуму у ниским концентрацијама, немерљивим класичним имунодијагностичким методама [101].

## 2.9. Генотипови и квазиспецијеси хепатитис С вируса

**HCV** је класификован у 11 (6) главних генотипова (1-11), у више од 50 субтипова (а, б, ц, итд), и око 100 различитих врста (1,2,3, итд.).

Генотипови 1-3 су најраспрострањенији. Типови 1а и 1б су најчешћи и одговорни су за готово 60% глобалних инфекција.

Генотип 4 је доминантан на Средњем Истоку и у Северној Африци.

Генотип 5 се налази готово искључиво у Јужној Африци, а генотипови 6-11 у Азији [102].

Квазиспецијеси настају услед високог степена спонтаних мутација. **HCV** је РНК вирус и нема способност корекције грешака у репликацији. Он еволуира током инфекције, приликом чега настају бројни квазиспецијеси. Мутације нису равномерно дистрибуиране и већина их је у тзв. хиперваријабилним регионима, близу **N** терминаса и кодирају

гликопротеине омотача (**E1** и **E2**). Најваријабилнији део је управо површинска петља **E2** протеина на којој се налази епитоп који препознају Б лимфоцити.

Варијабилност овог региона условљава антиген варијабилност вирусних протеина омотача и омогућава вирусу да избегне препознавање, неутрализацију и елиминацију, а као последица тога, већина инфицираних развија хроничну инфекцију [103].

## 2.10. Генотипска предиспозиција домаћина

Показана је корелација између неколико алела полиморфног (**single-nukleotide polymorphism-SNBs**) генског локуса за **IL288/IFNL3 (IFN $\lambda$ 3)** и спонтане резолуције инфекције, као и доброг одговора на терапију.

Особе са „добрим“ алелом (**rs 12979860**) продукују више нивое **IFN $\lambda$ 3** и имају нижи титар **HCV**.

Такође се сматра да овај полиморфизам може утицати на функцију НК ћелија и цросс-талк између урођеног и стеченог имунитета.

Скорије је откривена нова мутација која је довела до настанка новог гена **IFNL4 (IFN $\lambda$ 4)**. Ова мутација је такође асоцирана са вишим нивоом индукције **IFN $\lambda$ 3** и појачаном елиминацијом вируса [103].

Поред полиморфизма гена за **IFNL3**, показано је да је и полиморфизам (**SNP**) гена за **HLA (MHC)** молекула I и II класе асоциран са спонтаном резолуцијом **HCV** инфекције.

Сматра се да ти **HLA** алели покрећу имунски одговор на конзервиране епитопе или епитопе који имају мању могућност мутација, што смањује могућност вируса да избегне имунски одговор.

Неколико других генетских фактора такође показује повезаност са повољним исходом акутне инфекције [105].

Тако особе које хомозиготне за ген **KIR2DL3** (енгл. killer inhibitory receptor) и његов ligand **HLA-C1** алел имају већу вероватноу да елиминишу **HCV** од других особа које имају неке друге алеле **KIR2DL** [106].

У односу на те друге алеле **KIR2DL3** има нижи афинитет за инхибиторни **HLA-C1**, те је тако код особа које носе овај алел инхибиција НК ћелија на нижем нивоу што појачава капацитет НК ћелија да инхибирају репликацију **HCV** или да убију вирусом инфициране хепатоците [107].

## 2.11. Патогенеза инфекције изазване хепатитис С вирусом

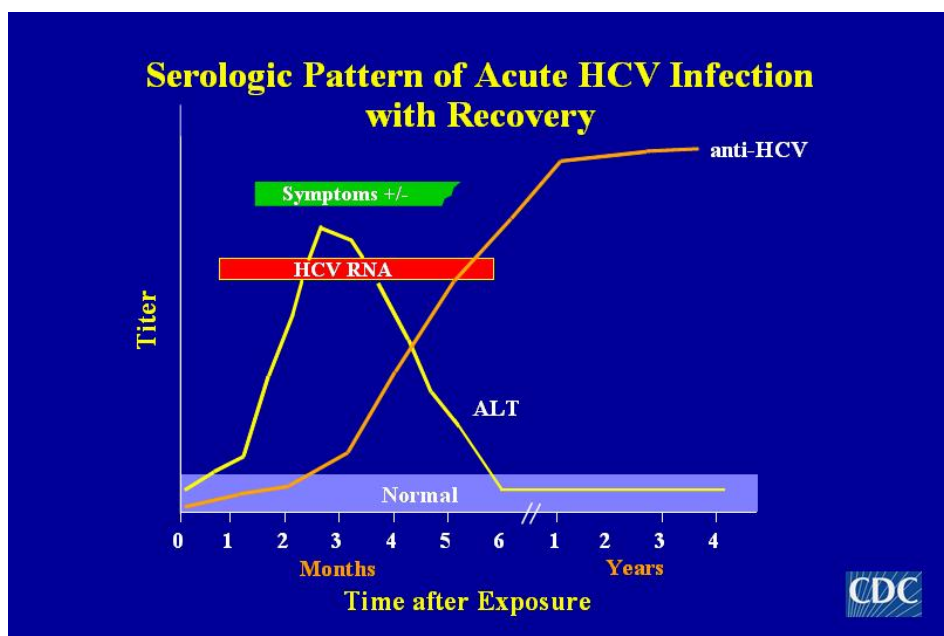
Преваленца **HCV** инфекције је 3%. Асимптоматска инфекција је честа, а око 70% до 80% је хроничних инфекција. Инфекција се карактерише перзистенцијом.

**HCV** је најважнији узрочник цирозе и хепатоцелуларног карцинома.

Природни ток хепатитиса **C** није у потпуности познат. Већина особа (80%) која има акутни хепатитис нема симптома. Након акутне инфекције код 20% до 30% оболелих долази до спонтане елиминације вируса и потпуне резолуције. Одређен број особа које спонтано елиминишу вирус то чине у току првих шест месеци од момента инфекције (некада у току првих 12 месеци).

Код болесника са акутном инфекцијом, чији је исход елиминација вируса (транзиторна виремија), секвенца РНК вирусног генома може се открити већ током прве недеље, повишене трансаминазе у периоду између 5. и 10. недеље, а антитела између 7. и 30. недеље. После елиминације вируса и нормализације вредности трансаминаза, ниво антитела се одржава још најмање годину дана, или уопште не опада. Према томе, због касне сероконверзије и присуства антитела и после елиминације вируса, код болесника са транзиторном виремијом антитела не могу бити поуздан маркер вирусне репликације и инфекције [1], [108].

На *слици 10.* приказане су серолошке карактеристике акутне **HCV** инфекције.



**Слика 10 . Серолошке карактеристике акутне HCV инфекције; према [108]**

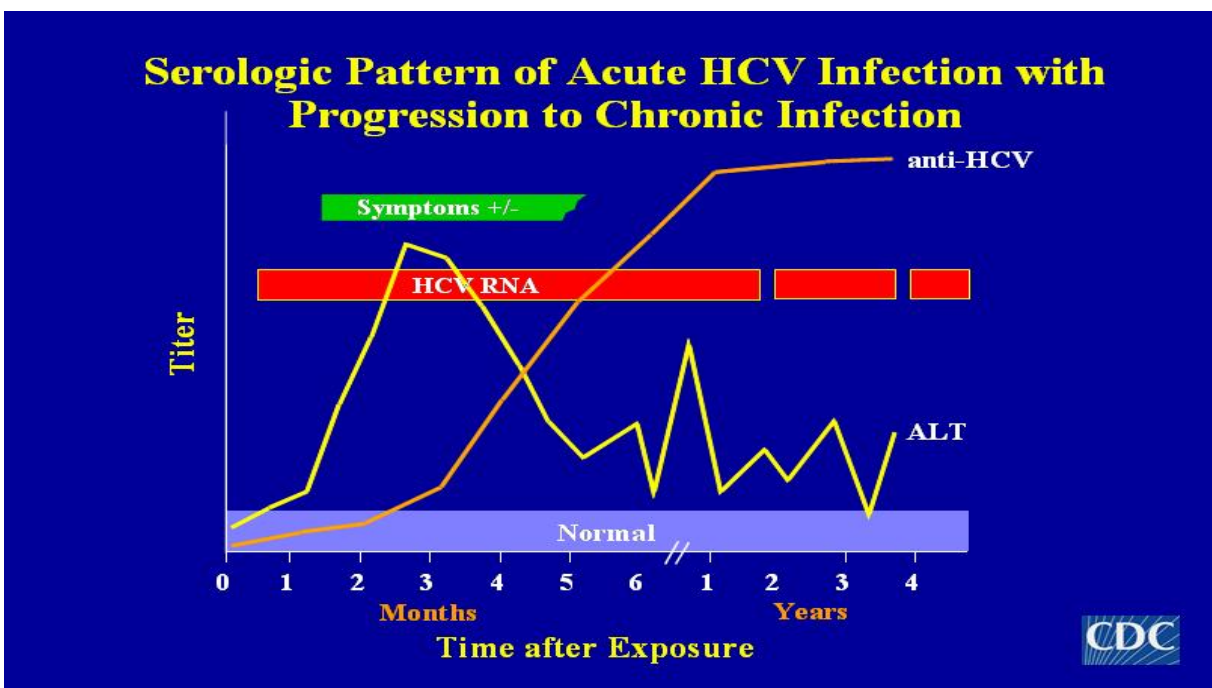
Неке особе у потпуности елиминишу вирус, остају **HCV** виремичне, али без биохемијских показатеља оштећења јетре. Развија статичну форму коју карактерише перзистентно висок ниво аминотрансфераза без симптома или прогресије болести. После одређеног времена прогредирају до фиброзе и цирозе јетре (20%).

Неки пацијенти имају стабилну цирозу, други прогресивну цирозу која доводи до потпуне дисфункције јетре, или се развије хепатоцелуларни карцином (5%).

Исход је одређен „љубавним троуглом“: карактеристике вируса, генетска предиспозиција домаћина и имунски одговор домаћина. Други фактори који утичу на исход инфекције могу бити етничка припадност, пол, коморбидитети (ХИВ, алкохол, гојазност, фиброза).

Иако код око 80% инфицираних **HCV** прогредира у хроничну инфекцију коначан исход је тешко предвидети. Према томе је апсолутно нејасно колико ће пацијената и којом брзином развити један од ових облика болести и још битније да ли је прогресија линеарна и неизбежна [109]?

На **слици 11**. представљене су серолошке карактеристике хроничне HCV инфекције.



**Слика 11. Серолошке карактеристике хроничне HCV инфекције; према[109]**



Хепатитис **С** вирус у осетљивог домаћина улази парентерално преко контаминираних крви, а ређе кроз оштећену кожу или слузокожу (сексуална или перинатална трансмисија). Извор инфекције је човек са акутном или хроничном (клинички манифестном или асимптоматском) инфекцијом. Вирус се налази у крви, саливи, сперми, вагиналном секрету, млеку и другим телесним течностима [110].

Вирус доспева у јетру путем крви. Патогенетски механизми који доводе до дегенерације и некрозе хепатоцита код болесника са **НСV** инфекцијом, нису у потпуности разјашњени.

**НСV** је узрочник вирусног хепатитиса **С** код људи и експериментално инфицираних шимпанзи.

Извор инфекције је човек са акутном или хроничном (клинички манифестном или асимптоматском инфекцијом). Вирус се налази у крви, саливи, сперми, вагиналном секрету, млеку и другим телесним течностима [111].

Пут преношења вируса може бити: парентерални (преко крви, крвних деривата, трансплантованих органа, и крвљу контаминираних предмета), сексуални и вертикални. Међутим, поред интравенског уношења дроге, трансфузија крви и крвних деривата је доминантан пут преношења вируса, због чега се хепатитис **С** назива и посттрансфузиони хепатитис. Могућност сексуалне и вертикалне трансмисије **НСV** је знатно мања него **НБV**, вероватно због ниске концентрације вируса у телесним течностима [112].

Вирус доспева у јетру путем крви. Патогенетски механизми, који доводе до дегенерације и некрозе хепатоцита код болесника са **НСV** инфекцијом, нису у потпуности разјашњени.

Резултати доскорашњих истраживања указују да цитотоксични **CD8+ Т** лимфоцити имају доминантну улогу у патогенези лезије хепатоцита и у елиминацији вируса.

Хуморални имунски одговор у акутној **НСV** инфекцији карактерише се појавом антитела на капсидни **С** протеин, гликопротеине **E1** и **E2** и остале неструктурне вирусне протеине. Због немерљивог нивоа вирусних антигена у серуму болесника активна инфекција у овој фази болести може се утврдити на основу присуства вирусног РНК генома и појаве антитела на вирусне антигене [113].

Код болесника са акутном **НСV** инфекцијом, чији је исход елиминација вируса (транзиторна виремија), секвенца РНК вирусног генома може се открити **PCR** методом већ у току прве недеље, повишене вредности трансаминаза у периоду између 5. и 10. недеље, а антитела између 7. и 30. недеље од почетка инфекције.

После елиминације вируса и нормализације вредности трансаминаза, ниво антитела одржава се још најмање годину дана, или уопште не опада. Стога, због касне сероконверзије и присуства антитела и након елиминације вируса, код болесника са транзиторном виремијом антитела не могу бити поуздан маркер вирусне репликације и инфекције [114].

У преко 70% болесника, после акутне инфекције, успоставља се перзистентна продуктивна инфекција. Перзистентна **HCV** инфекција настаје као последица спонтаних мутација у **E2** гену којима вирус избегава елиминацију од стране имунског система.

Перзистентна **HCV** инфекција има клиничке и патохистолошке карактеристике хроничног обољења јетре са прогресивним током, од хроничног неагресивног преко хроничног агресивног хепатитиса до цирозе јетре и евентуално хепатоцелуларног карцинома [115].

## **1.12. Имунопатолошка збивања код болесника са HCV инфекцијом**

Репликација вируса у ћелијама домаћина индукују продукцију IFN тип I и тип III који стварају антивирусно стање у инфицираним хепатоцитима и суседним ћелијама и стимулишу NK ћелије које убијају инфициране ћелије.

Специфичан имунски одговор на било коју вирусну инфекцију започињу макрофази и дендритске ћелије које презентују вирусне протеине у хелперским (CD4) лимфоцитима [116].

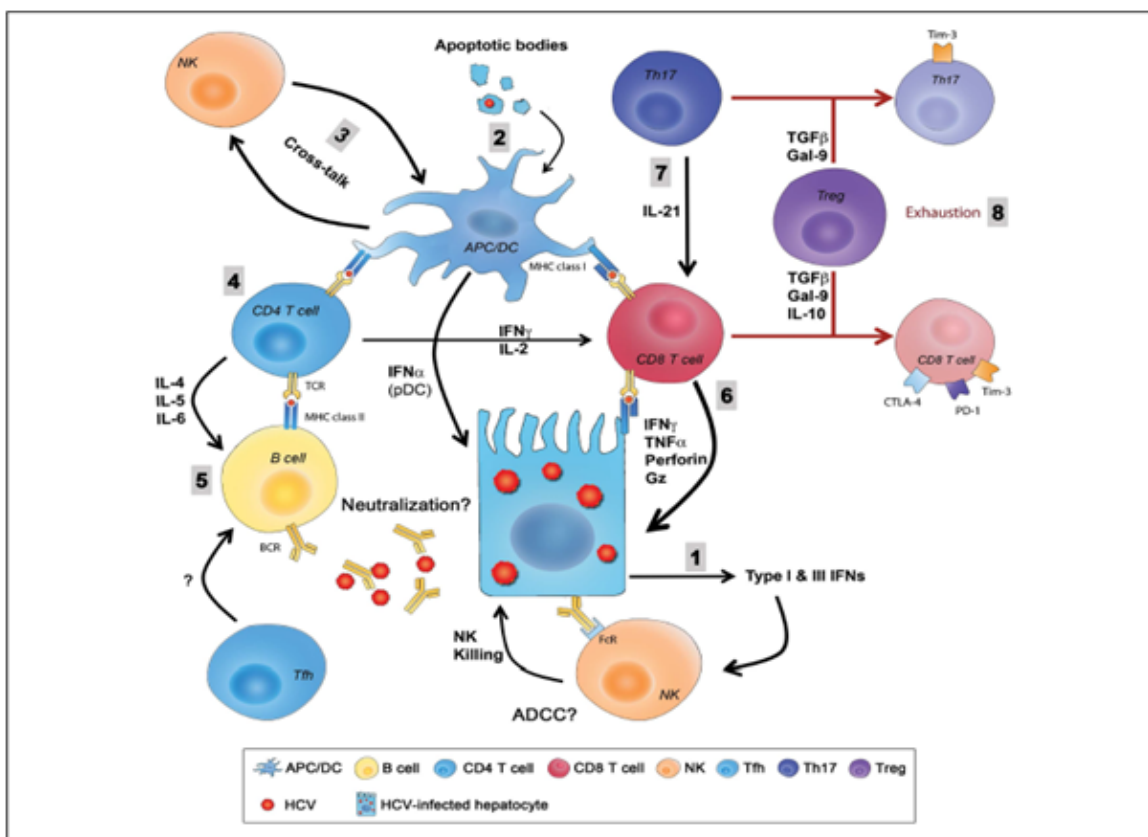
Хелперски Т лимфоцити на антиген презентујућим ћелијама, у склопу сопствених МНС молекула II класе препознају прерађене вирусне пептиде и након такве активације учествују у активацији и диференцијацији вирус специфичних Б лимфоцита и цитотоксичних Т лимфоцита.

Ови ефекти су посредовани дејством различитих цитокина, које продукују одговарајући сетови хелперских Т лимфоцита (Th1: IFN-gama; IL-2; или Th2:IL-4; IL-6; Th17: IL17 и IL-21; Treg: IL-10 и TGF-beta).

Активирани Б лимфоцити продукују неутралишућа антитела која елиминишу екстрацелуларне вирокине и чине основу дуготрајне заштите од поновне инфекције.

Цитотоксични Т лимфоцити на зараженим хепатоцитима препознају вирусне антигене у склопу сопствених МНС молекула I класе, чиме започиње процес елиминације таквих заражених ћелија [117].

Схема активације Т и Б лимфоцита на хепатитис С вирус приказана је на *слици 12*.



*Слика.12. Схема активације Т и Б лимфоцитија на хепатитис С вирус; према [117]*

### 2.13. Интрацелуларни имунски одговор

**HCV** инфекцију односно присуство стране вирусне РНК препознају **PRR (pattern recognition receptors, енгл.)** рецептори као што су TLR, RIG-I, PKR на хепатоцитима, Купфер-овим ћелијама и дендритским ћелијама. Тиме се покреће нисходна сигнална каскада која доводи до продукције интерферона тип I и тип III.

Аутокриним и паракриним дејством интерферона активише се JAK-STAT сигнална каскада која индукује експресију више од 100 интерферон стимулираних гена (ISG) у инфицираним и суседним ћелијама (2'-5' олиго аденилат синтетаза).

На тај начин у јетри настаје антивирусно стање које лимитира репликацију и ширење вируса. И поред брзог препознавања вируса и индукције антивирусног одговора,

**HCV** не бива елиминисан, већ опстаје и избегава дејство интерферона, користећи неколико механизма који инхибирају сигналне путеве овог система [118].

Интересантно је да се висока активација **ISG** може детектовати у јетри рано током инфекције, без обзира на исход инфекције, што јасно указује да је већина **HCV** изолата резистентна на антивирусне ефекте интерферона. **NS3/4A** својом серин протеазном активношћу у раној фази прекида сигналне путеве који се активирају преко **PRR**, чиме се онемогућава препознавање вируса.

Други **HCV** протеини као што су **Core**, **E2** или **NCCA** интерферирају са **JAK-STAT** сигналним путевима које активира интерферон, чиме се додатно инхибира интерферонски одговор [119].

Интерферони такође активирају и интрахепатичне **NK** ћелије које препознају и убијају **HCV** инфициране хепатоците стварајући апоптозна тела која садрже антигене **HCV**.

Хиперактивација **NK** ћелија је показана током акутне **HCV** инфекције без обзира на исход инфекције, што опет указује да је **HCV** резистентан на антивирусне механизме **NK** ћелија.

Током хроничне инфекције интрахепатичне **NK** ћелије су активирани и њихов број и функција корелира са нивоом оштећења јетриног паренхима, али је њихов број и функција, поготову цитотоксичност нижа у односу на здраве контроле [120].

*In vitro* студије су показале да **NK** ћелије здравих особа могу бити инхибирани везивањем вирусног гликопротеина **E2** за **CD81** на **NK** ћелијама те да **NK** ћелије **HCV** инфицираних особа имају смањену продукцију цитокина способност активације дендритских ћелија.

Апоптотска тела настала услед цитотоксичног дејства **NK** ћелија у јетри преузимају **APC** као што су Купфер-ове ћелије и дендритске ћелије које затим прерађене **HCV** антигене, као пептиде везане за **MHC** молекуле I и II класе, презентују **CD8** и **CD4** лимфоцитима [121].

Трансфер **HCV** антигена из јетре до лимфних чворова помоћу миграторних дендритских ћелија се сматра критичним.

Снажан одговор дендритских ћелија је удружен са снажнијом активацијом **T** лимфоцита и резолуцијом **HCV** инфекције [122].

Познато је да је број дендритских ћелија током акутне и хроничне **HCV** инфекције удружен са исходом у том смислу да је смањен број дендритских ћелија удружен са хроничном инфекцијом.

Такође је познато да је у хроничној **HCV** инфекцији оштећена функција дендритских ћелија нарочито активације **TLR** и презентација инхибиције **NK** ћелија посредством вирусног **E2** гликопротеина смањује способност **NK** ћелија да активирају дендритске ћелије *in vitro* [123].

## 2.14. Клиничка слика хепатитис **C** вирусне инфекције

Након асимптоматске инкубације која траје 15-150 дана (најчешће око 50 дана) развија се клиничка слика акутног вирусног хепатитиса (АБХ) **C**.

Иктерична форма АБХ **C** је ретка и виђа се само у око 10-15% оболелих. Остали болесници имају субклиничке или аниктеричне форме. АБХ **C** тешко препознају и лекар и болесник, због чега се дијагноза вирусног хепатитиса **C** и не поставља.

Болест почиње малаксалошћу и општом слабошћу, отом се јавља губитак апетита, мука, гађење и повраћање, главобоља, повишена телесан температура, бол у мишићима и зглобовима. Ови симптоми су праћени слабим, тупим болом испод десног ребарног лука. Три до десет дана од почетка болести јављају се симптоми холестазе коју карактерише: жутило беоњача, светла столица и тамна мокраћа [124].

Када је у питању физикални налаз показало се да је он врло оскудан. Иктерус се прво запажа на беоњачама и испод језика (видљив при билирубинемији која прелази 40-50 *mmol/L*). Јетра је лако увећана код 90% пацијената, глатка, мека, еластична и лако болно осетљива. Спленомегалија је присутна у 5-15% оболелих у акутној фази АБХ **C**. Фулминантни облик АБХ **C** је изузетно редак.

Акутни хепатитис је праћен патолошким лабораторијским налазима. Повишена активност аминотрансфераза, аланин аминотрансферазе (АЛТ) аспартат аминотрансферазе (АСТ) десет или више пута изнад границе референтних вредности, јавља се пре појаве симптома 2-8 недеља након експозиције, **HCV** РНК постаје детектибилна 1-2 недеље након експозиције. Анти-**HCV** антитела су детектибилна непосредно након појаве симптома, 1-3 месеца након експозиције [125].

Мерење активности аминотрансфераза и присуство анти-**HCV** антитела се користе у свакодневној пракси.

У око 20% пацијената са АБХ **C** долази до губитка **HCV** РНК које значи излечење. Значај инфекције **HCV** је у томе што 70-80% акутних инфекција прелази у хроничне. Трајање акутног вирусног хепатитиса (без обзира на клинички облик) дуже од 6 месеци указује на хронични хепатитис **C(XXI)** [126].

Клиничка слика хроничног хепатитиса **C** је блага, са оскудним и често одсутним симптомима болести. Најчешћи симптоми су малаксалост, тиштећи бол у горњем делу трбуха, неподношљивост одређене врсте хране, умор, губитак апетита, мучнина, надимање.

Болесници су углавном амиктерични осим у погоршању болести. При објективном прегледу јетра је најчешће у границама нормалног или лако увећана. У серуму је перзистентно присутна **НСV** РНК са типичним флукутирањем активности аминотрансфераза. У овој фази болести су честе екстрахепатичне манифестације болести [127].

Након инфекције у периоду од 20 година код око 20-30% болесника настаје цироза јетре, а код 1-2% хепатоцелуларни карцином. Код једног броја болесника цироза јетре може настати за неколико година где велику улогу имају вирусни фактор и фактори домаћина.

Бројни аутори сматрају да око 30-40% а по некима и 50% пацијената са хроничним хепатитисом **C** има екстрахепатичне манифестације болести. Екстрахепатичне манифестације болести испољавају се обољењима зглобова, крвних судова, костне сржи, бубрега, скелетне мускулатуре, пљувачних жлезди, танког црева, панкреаса. Патогенеза екстрахепатичне манифестације болести је још увек непозната, сматра се да у основи лежи лимфотропизам, **НСV** изазвана циркулишућа антитела и мешана криоглобулинемија [128,129].

Најчешће екстрахепатичне манифестације болести су:

1. Хематолошке:

- Мешовита криоглобулинемија;
- Апластична анемија;
- Тромбоцитопенија;
- Non-Hodgin лимфом.

2. Дерматолошке:

- Porphyria cutane tarda;
- lichen planus;
- Кожни некротизирајући васкулитис.

3. Бубрежне:
  - Гломерулонефритис;
  - Нефротски синдром.
4. Ендокрине:
  - Анти-тиреодна антитела;
  - Дијабетес.
5. Пљувачне:
  - Сиалоденити
6. Очне:
  - Улкус рожњаче;
  - Увеитис.
7. Васкуларне:
  - Некротизирајући васкулитис;
  - Полиартеритис нодоса.
8. Неуромускуларне:
  - Mialgia;
  - Периферна неуропатија;
  - Артритис.
9. Психичке:
  - Анксиозност;
  - Депресија.

## 1.15. Патохистолошке карактеристике хроничног **C** вирусног хепатитиса

Хистолошке одлике **C** вирусног хепатитиса укључују; а) наглашену експанзију портног тракта преобладајућим лимфоцитним инфилтратом са минималним понижавањем у околним паренхим („интерфејс хепатитис“), често са б) добро дефинисаним лимфним агрегатима, укључујући формирање правих лимфних фоликула са герминативним центром, ц) различит степен оштећења билијарних канала до њиховог фокалног одсуства, д) различит степен стеатозе укључујући микро и макровезикуларни тип и е) синусоидалну хиперплазију [130].

Изглед при малом повећању је карактеристичан: неједнако увећање портних простора, често са јасном лоптастом формом, са делимично или потпуно развијеним лимфним фоликулима, минималним „интерфејс хепатитисом“, израженим синусоидним ћелијама, и благом и умереном стеатозом [131]. Иначе, мање присутне карактеристике могу бити: ф) лака лобуларна некроза, г) дисплазија хепатоцита, х) вишеједарни хепатоцити и и) акумулација Маллор-сличном материјалу у хепатоцитима [132].

## 2.16. Вирусолошка дијагностика хепатитис **C** вируса

Вирусолошка дијагноза **HCV** инфекције обухвата лабораторијске технике којима се доказује присуство вируса, вирусног РНК генома и специфичних антитела у болесничком материјалу [133].

У акутној фази болести, јавља се повећање јетриних ензима у крви (АСТ, АЛТ, гама ГТ, алкалне фосфатазе), као и билирубина. У хроничној инфекцији повишење јетриних ензима није константно, него се јавља повремено [134].

Смењују се фазе нормалних налаза и фазе повишених налаза у крви. Доказ да се ради о хепатитису **C** је позитиван налаз антитела на хепатитис **C** (Анти **HCV** +). Антитела се у крви не појављују одмах након инфекције, него тек за 3-52 недеље. Око 10% оболелих никада неће створити антитела [135].

У болесника са акутним хепатитисом **C** који заврши оздрављењем анти-**HCV** антитела могу нестати унутар 1-6 година. У хроничним облицима болести анти-**HCV** антитела могу доживотно бити присутна. Тако да позитиван налаз анти-**HCV** антитела може значити: акутну инфекцију, хроничну активну или инактивну инфекцију, или се пак може радити о позитивно лажном налазу [136].



**HCV** се може доказати електронском микроскопијом у ткиву јетре, али се ова метода не користи у рутинском лабораторијском раду. Због ниског титра циркулишућег вируса (ниског нивоа антигенемике) директно доказивање вируса базира се на откривању вирусног РНК генома **RT-PCR** методом у серуму или ткиву јетре [137].

Позитиван налаз **HCV**-РНА у крви значи постојање и умножавање вируса, односно виремију, али не мора значити и вирусом узроковано оштећење јетре. Треба нагласити да не постоје тестови којима би се могла јасно разлучити акутна од хроничне инфекције. Уз помоћ **RT-PCR** методе могуће је детектовати седам генотипова **HCV**-а (1А, 1Б, 2Б, 3А, 4 и 5А) укључујући и шест великих генотипова који циркулишу у свету [138,139].

За откривање специфичних антитела на **HCV** користе се **ELISA** и имуноблот тест. Савременим **ELISA** тестом III генерације могу се открити антитела на **C** протеин и све неструктурне вирусне антигене (анти-**HCV** антитела), мада је тест позитиван и ако у серуму постоје антитела на бар 2 вирусна антигена. Имуноблот тест има функцију потврдног теста [140,141,142].

Код болесника са клиничким и биохемијским параметрима акутног хепатитиса **C** негативан **ELISA** тест у време појаве симптома болести не искључује акутну **HCV** инфекцију због касне сероконверзије [143]. Болеснике са негативним **ELISA** тестом треба пратити у наредних 6 месеци, или тестирати на присуство вирусног РНК генома **RT-PCR** методом. Болеснике са позитивним **ELISA** тестом треба тестирати потврдим имуноблот тестом [144].

Код болесника код којих анти-**HCV** антитела перзистирају дуже од годину дана (посебно ако су вредности трансминаза у границама нормалних вредности) неопходна је **PCR** метода да би се разграничила хронична активна од претходне инфекције која се завршила елиминацијом вируса. Осим тога, **RT-PCR** метода је неопходна у дијагностици **HCV** инфекције новорођенчади анти-**HCV** позитивних мајки и у праћењу ефикасности терапије хепатитиса **C** [145,146].

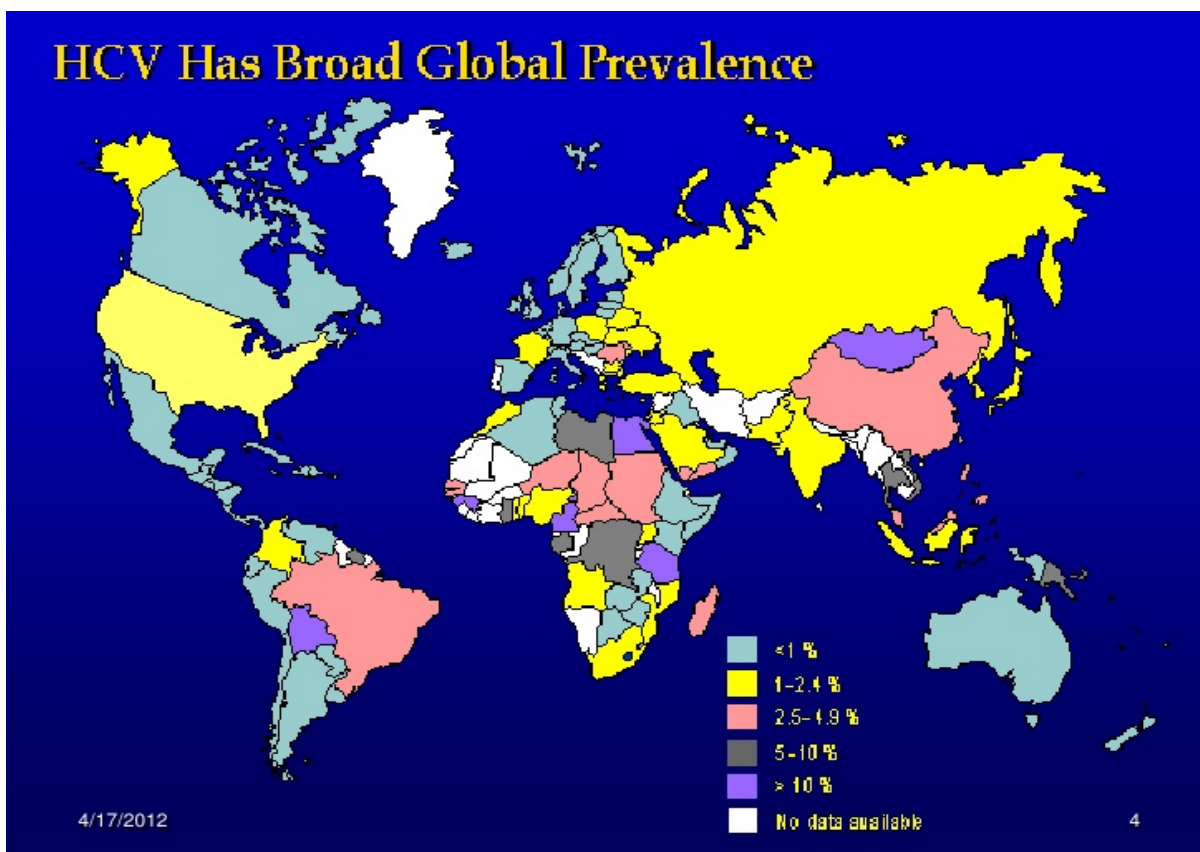
## 2.17. Епидемиологија

Инфекција **HCV**-ом представља значајан здравствени проблем. Према саопштењу Светске здравствене организације (СЗО) између 170 и 200 милиона особа заражено је **HCV**-ом, што чини приближно 3% од укупног становништва. Преваленца инфекције **HCV** је различита и креће се од 0,01% (Западна Европа) до 20% (Египат). Према подацима из литературе, процењује се да од наведеног броја особа инфицираних **HCV**-ом сваке године умре њих око 250.000 од последица **HCV** инфекције [147].

У нашој земљи број инфицираних креће се од 75.000-100.000. Преваленција анти-Хцв позитивних особа међу добровољним даваоцима крви износи 0,19%. Процењена преваленција анти-**НСВ** позитивних особа у општој популацији у Србији износи 1,13%. Утврђена је највећа учесталост генотипа 1**НСВ** (63%), следи генотип 3 (27%), док су генотип 2 (са 7%) и генотип 4 (са 3%) знатно ређе заступљени [148].

Глобална преваленца **НСВ** инфекције различита је у различитим деловима света. Преваленца у Западној Европи је до 1%, у Француској 1,2%, Источној Европи 0,68-4,9%, Сједињеним Америчким Државама 1,8%, Западни Пацифик 2,5-4,9%, Средњи Исток 1-1,2% са највећом преваленцом у Египту 6-28% [149].

Стање глобалне преваленције **НСВ** инфекције у свету приказано је на *слици 13*.



*Слика 13. Приказ глобалне преваленце НСВ инфекције; према [149]*

**НСВ** се првенствено преноси парентерално, путем крви и деривата крви или перкутано, загађеним иглама које се користе у сврси злоупотребе дроге, тетоважи и

бушењу коже. Примена тестиранаја крви на **НСV** у добровољних давалаца, смањила је инфекцију путем трансфузије за око 85%.

Трансплантација **НСV** позитивних органа такође носи висок ризик. Ризик преноса сексуалним путем у моногамним хетеросексуалним групама је низак и једва износи 0,01%. Ризик се повећава у хомосексуалним заједницама са већим бројем партнера, без заштите [150,151].

Ризик код спорадичних перкутаних експозиција, попут оних код здравствених делатности, износи мање од 2,4%.

Ризик за перинатални пренос у **НСV** РНА позитивних мајки је око 5%, осим ако је коинфекција с ХИВ-ом, тада се пење на 20%.

**НСV** се не преноси грљењем, љубљењем, прибором за јело и дојењем.

Болесници на хроничној хемодијализи чине, уз интравенске зависнике најризичнију групу за инфекцију хепатитисом **С**. Преваленца хепатитиса **С** у болесника на хемодијализи креће се од 2 до 62% [152].

Међутим недовољне мере едукације и виšekратна употреба загађених игала, чине да интравенозни наркомани представљају групу са највећим ризиком за инфекцију. У интравенозних наркомана је зараза у току 5 година преко 90%, и њихова инциденца у даљем порасту.

Други начини преношења вируса који имају ризик су: сексуални (0,6%), хемодијализа (10-20%), вертикални са заражене мајке на дете (2-7%), перкутани (1%), акциденталне повреде здравственог особља (2%), нозокомијалне инфекције и инфекције након трансплантације органа. У 10-30% заражених особа, начин инфекције се не може открити [153].

## 2.18. Терапија и процедуре лечења

Хепатитис **С** вирусна инфекција је главни узрочник хроничног обољења јетре широм света. Дуготрајна **НСV** инфекција је веом променљива и варира од минималних хистолошких промена па све до фиброзе и цирозе јетре са или без присуства хепатоцелуларног карцинома [154].

Број хронично оболелих од **НСV** инфекције износи око 180 милиона људи широм света, а неки од њих нису ни свесни присуства инфекције [155].

Клинички приступ лечења пацијената оболелих од хепатитис **С** вирусне инфекције која је повезана са обољењем јетре је знатно напредовала у последње две деценије, пре

свега због знатно бољег разумевања патопсихологије обољења, као и због напретка у развоју дијагностичких процедура лечења и постигнутих достигнућа у терапији и превенцији **HCV** инфекције [156].

Циљ **HCV** терапије је да доведе до излечења и да обезбеди одговарајући вирусни одговор на дату терапију (сустанед вирусолошког одговора **SVR** енгл.), дефинисан као недетектибилна **HCV** РНА 12 недеља или 24 недеље након примењене терапије. Применом адекватне терапије која подразумева постигнути одговарајући **SVR** дошло је до излечења у 99% оболелих, што је условило и нормализацију јетриних ензима као и нестанак некроинфламације јетре и фиброзе код пацијената без цирозе јетре [157,158].

Најновији ставови у лечењу **HCV** инфекције приказани су у *табели 1*.

*Табела 1. Препоручена терапија за лечење HCV инфекције у Европи \**

Антивирални лек	Презентација	Примена
Sofosbuvir	Тбл 400 mg	1 тбл. дневно (ујутру)
Sofosbuvir	Тбл 400 mg	1 тбл. дневно (ујутру)
Ledipasvir	Тбл 90 mg	1 тбл. дневно (ујутру)
Paritaprevir	Тбл. 75 mg	2 таблете дневно (ујутру и увече)
Ombitasvir	Тбл. 12,5 mg	
Ritonavir	Тбл. 50 mg	
Dasabuvir	Тбл. 250 mg	По једна таблету ујутру и увече
Gazoprevir	Тбл. 100 mg	По једна таблета ујутру у оба случаја
Elbasvir	Тбл. 50 mg	
Daclatasvir	Тбл. 30 mg или 50 mg	1 тбл. ујутру
Simeprevir	Капс. 150 mg	1 капс. ујутру
Ribavirin	Капс. 200 mg	2 капс. ујутру и 3 увече ако је ТТ<75 kg; 3 капс. ујутру и 3 увече ако је ТТ>75 kg

\*EASL Journal (EASL) Recommendation on Treatment of Hepatitis C 2016.

## 2.19. Превенција инфекције изазване хепатитис *B* вирусом

За сада нема вакцине против хепатитиса *C*. Један од разлога је свакако способност велике мутације **НСV**. Због тога се препоручују мере заштите особа које су чешће изложене ризику заразе (здравствени радници, војници, полицајци, фризерски, козметичари), дакле сви они који могу доћи у додир са крвљу и другим телесним течностима оболелих [159].

Мере заштите се састоје од коришћења рукавица за једнократну употребу, заштитних маски, огртача и наочара. Важне су такође и мере примене стерилизације и дезинфекције инструмената, апарата и прибора. Тестирање добровољних давалаца крви или плазме на постојање анти-**НСV** антитела може заштитити већину оних који би ту крв примили [160]. Једна од мера заштите је и избегавање ризичног сексуалног понашања у смислу честе промене партнера, и употреба кондома.

Заштита од ширења **НСV** у породици састоји се у избегавању коришћења заједничких чаша, четкица за зубе, жилета и слично. Заражена особа треба ране и оштећењ на кожи да прекрива фластерима. Уколико је особа заражена хепатитисом *C*, треба о томе да обавести стоматолога, хирурга, педикера. Заражене особе не смеју бити даваоци крви, ткива, органа и сперме [161].

### 3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Пошто још увек није са сигурношћу позната распрострањеност **HBV** и **HCV** у популацији која живи у српским енклавама на северу Косова и Метохије, циљеви нашег истраживања би били:

1. Одређивање серопреваленце **HBV** и **HCV** инфекција у српским енклавама и северном делу Косова и Метохије
2. Утврђивање најчешћих фактора ризика у преношењу **HBV** и **HCV** инфекција
3. Утврђивање серопреваленце коинфекција **HBV** и **HCV**
4. Одређивање мера преваленције у преношењу **HBV** и **HCV**.

## 4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

Рађена је ретроспективно-проспективна студија. Циљне групе били су испитаници који припадају високо ризичним групацијама: интравенозни наркомани, примаоци непроверене крви, хемофиличари, пацијенти на дијализи, особе са више сексуалних партнера који се упуштају у незаштићене сексуалне односе, као и здравствени радници укључујући и здравствено особље на стоматологији.

Испитивање је обављено у одељењу за дијализу и Инфективном одељењу **Клиничко болничког центра у Косовској Митровици**, а серолошко тестирање спроведено је у **Заводу за трансфузију крви у Косовској Митровици**.

### 1. Анкета

Спроведена је и епидемиолошка анкета. Анкета је спроведена путем стандардизованог интервјуа. Кратка је, информативна те на тај начин указује на главне правце даљег, ширег испитивања. Обухваћене су следеће групе питања. Прва група питања се односи на испитивање демографских чинилаца. Друга група питања се односи на испитиване епидемиолошке чиниоце.

Слика анкете са питањима

### 2. Серолошка испитиванаја

**Серолошко тестирање** спроведено је у Заводу за трансфузију крви у Косовској Митровици ELISA тестом на HBV и HCV. ELISA тест омогућава семиквантитативну или квантитативну ин витро детекцију антитела IgM и IgG класе на HBV и HCV у серуму или плазми.

Испитивање серума или плазме на присуство HBV вршено је ензимским имуноесејом четврте генерације (ELISA тест) где се у једном кораку одређује присуство површинског антигена Хепатитиса В (HBsAg). Тест се може користити за скрининг јединица крви, детектовање HBsAg мутанта и праћење пацијената инфицираних HBV.

Принцип тестирања се састоји од мешавине мишјих моноклоналних антитела специфичних за детерминанте „а“, „d“ и „u“ HBsAg фиксирана су за површину микрочашица. У микрочашице се додаје серум/плазма заједно са другом мешавином мишјих моноклоналних антитела, коњуиграних пероксидазом (HRP) и усмерених на различите епитопе детерминанте „а“ и према „preS“.

Специфичан имунокомплекс формиран у присутности HBsAg у узорку, заузима чврсту фазу. На крају једног корака инкубације, микрочашице се перу како би се уклонили невезани протеини серума и HRP коњугат.

Потом се додаје хомоген/супстрат, и у присуству ухваћеног HbsAg имунокомплекса, безбојни супстрат хидролизира везаним HRP коњугатом у обојени крајњи продукт.

Након блокирања ензимске реакције, његова оптичка густоћа се мери ELISA читачем. Интензитет боје је пропорционалан износу HBsAg присутног у узорку.

Верзија ULTRA је нарочито погодна за аутоматизоване скрининге и има могућност детектовања „s“ мутанта.

Стандардна конфигурација SAG1ULTRA.CE за извођење 192 теста садржи следеће компоненте.

#### 1. **Микроплоча MIKROPLATE**

н° 2 микроплоче. 12 стрипова од 8 ломљивих чашица обложених антителима HbsAg, сличним прочишћеним мишјим моноклонским антителима, специфичних за „a“, „d“ и „u“ запечаћени у кесицу заједно са десикантом.

#### 2. **Негативна контрола CONTROL -**

1x4.0 ml/боџа. Спремна за употребу, садржи козји серум, 10 mM фосфатног пуфера pH 7.4 +/-0,1, 0,09% Na-Azidi и 0,1% Kathon GC као средства за чување. Негативна контрола је бледо жута.

#### 3. **Позитивна контрола CONTROL+**

1x4.0ml/боџа. Спремна за употребу, садржи козји серум, неинфективни рекомбинант HbsAg, 10 mM phosphate buffer pH 7,4 +/-0,1, 0,02% gentamicin sulfata и 0,1% Kathon GC као средства за чување. Позитивна контрола је зелене боје.

#### 4. **Калибратор CAL...**

2 бочице лиофилизованог калибратора. Треба га растворити са EIA водом (редестилованом водом). Садржи фетални бивољи серум, који није заразан, рекомбинантне HbsAg на 0,5 IU/ml, mM фосфатни пуфер pH 7.4 +/-0,1, 0,02% гентамицин сулфата и 0,1 Kathon GC као средства за чување.

#### 5. **Концентровани раствор за испирање WASHBUF 20x**

2x60 ml/боџа. 20 x концентрован раствор. По растварању, раствор за испирање садржи 10 mM фосфат пуферовани раствор pH 7.0 +/-0.2 и 0.05% Tween 20 и 0.1% Kathon GC.



**6. Дилуент коњугата CONJ DIL**

2. касета. Реагенс спреман за употребу и означен црвеном бојом. Садржи 10 mM Tris пуфер Ph 6.8+/-0.1, 1% нормални мишји серум, 5% BSA, 0.1% Kathon GC и 0.02% гентамицин сулфата као средства за чување.

**7. Коњугат ензима CONJ 20x**

2x1ml/bočica 20 x koncentrirani reagens. Реагенс садржи ХПП, обележена мишја моноклонална антитела на HbsAg, детерминанту „a“ и „preS“, 10 mM Tris пуфер pH6.8+/-0.1, 5% BSA, 0.1% Kathon GC и 0,02% гентамицин сулфата.

**8. Хромоген /супстрат SUBS ТМБ**

2x25 ml/kaseta. Sadrži 50 mM citrat fosfatnog puferovanog rastvora pH 3.5-3.8, 4% dimetilsulfoksid, 0,03% tetrametilbenzidin (ТМБ) и 0.02% hidrogen peroksida.

**9. Сумпорна киселина**

1x25 ml/kaseta. Садржи 0,3% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> раствор.

**Схема бр.1. Начин извођења ELISA теста на НБВ**

<b>Метод</b>	<b>Операције</b>
<i>Предистирање</i>	Бр. циклуса н° 1
<i>Контроле и калибрајор и узорци, разблажени ензим коњугата</i>	150 ul 100 ul
<b>I инкубација</b>	120 min.
<i>Температура</i>	+37 °C
<i>Истирање</i>	4-5 циклуса
<i>Хромоген/супстрај</i>	200 ul
<b>II инкубација</b>	30 min
<i>Температура</i>	Собна
<i>Сумпорна киселина</i>	100 ul
<i>Очитавање</i>	450 nm

Резултати теста добијени су на основу cut-off вредности која је одређена средњом вредности OD450 nm. Негативне контроле (NC) следећом формулом:

$$NC + 0.050 = \text{Cut-Off (Co)}.$$

Добијена вредност се користи за интерпретацију резултата.

## 4.1. Интерпретација резултата

Резултати теста су интерпретирани као однос OD450 nm узорка и Cut-Off вредност (или S/Co) у складу са следећом табелом:

*Схема бр.2. Интерпретација резултата на HBV*

<i>S/Co</i>	<i>Интерпретација</i>
<i>&lt;0.9</i>	<i>Негативан</i>
<i>0.9-1.1</i>	<i>Двосмислен</i>
<i>&gt;1.1</i>	<i>Позитиван</i>

Негативан резултат указује да пацијент није заражен HBV и да се јединица крви може употребити за трансфузију.

Било који пацијент чији су резултати двосмислени мора се подвргнути новом тестирању узимањем другог узорка 1-2 недеље након иницијалног узорка. Јединица крви није за трансфузију.

Позитиван резултат је показатељ HBV инфекције и стога терапију пацијента треба спровести у складу са тим или одбацити јединицу крви.

Испитивање серума или плазме на присуство HCV вршено је ELISA тестом треће генерације који се може користити и за скрининг јединица крви и праћење HCV инфицираних пацијената. Тест садржи две микроплоче, 12 стрипова од 8 микрочашаца обложених Core пептидом, рекомбинантним NS3, NS4 и NS5 пептидима.

*Шема бр. 3. Начин извођења ELISA теста на HCV*

<i>Метод</i>	<i>Операције</i>
<i>Контроле и калибрајор</i>	<i>200ul</i>
<i>Узорци</i>	<i>200ul dil+10ul</i>
<i>Дилуенци за анализу (DILAS)</i>	<i>50ul</i>
<b><i>Инкубација</i></b>	<b><i>45 min</i></b>
<i>Температура</i>	<i>+37°C</i>
<i>Испирање</i>	<i>4-5 циклуса</i>
<i>Ензим коњуај</i>	<i>100ul</i>
<b><i>ИИ инкубација</i></b>	<b><i>15 min</i></b>
<i>Температура</i>	<i>+37°C</i>

Резултати су израчунати путем cut-off вредности која је добијена следећом формулом из средње вредности OD450 nm Негативне контроле (NC)

$$NC + 0.350 = \text{Cut-Off (Co)}$$

Резултати тестирања су интерпретирани као однос Cut-off вредности OD450 nm узорка (Co/S) према следећој табели:

**Шема бр. 4. Интерпретација резултата на HCV**

<i>S/Co</i>	<i>Интерпретација</i>
<i>&lt;0.9</i>	<i>Негативан</i>
<i>0.9-1.1</i>	<i>Двосмислен</i>
<i>&gt;1.1</i>	<i>Позитиван</i>

Негативан резултат указује на то да пацијент није био инфициран акутном HCV инфекцијом или да се може вршити трансфузија јединице крви.

Било који узорак пацијента који показује двосмислен резултат треба поново тестирати на другом узорку узетом 1-2 недеље након иницијалног узорка. Не сме се вршити трансфузија ове јединице крви.

Позитиван резултат је показатељ HCV инфекције и стога се пацијент треба третирати на одговарајући начин, а јединица крви одбацити.

## 5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

### 5.1 Статистичке методе

За анализу примарних података коришћене су дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза и методе за испитивање зависности. Од дескриптивних статистичких метода коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви (показатељи структуре). Од метода за тестирање статистичких хипотеза користишћени су: т-тест и MannWhitney тест. Од метода за анализу зависности коришћена је регресиона анализа.

Статистичке хипотезе ће бити тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05.

## 6. РЕЗУЛТАТИ РАДА

Овом студијом је обухваћено 27.607 испитаника који су се јавили у Завод за трансфузију крви Здравственог центра Косовска Митровица, у периоду од јануара 2000. године до децембра 2015. године. Истраживење је било ретроспективно-проспективног карактера.

Сви испитаници су подељени у две групе. Прву групу су сачињавали испитаници који су се јавили на тестирање са упутом (од стране лекара), док су другу групу испитаника сачињавали добровољни даваоци крви.

Добијени резултати су систематизовано приказани са презентацијом елементарних параметара (старост, пол, место становања и др.), уз одговарајући приказ и коментар сложенијих обележја.

Потврда присуства вируса хепатитиса **С** и **В** у крви испитаника потврђена је методом ELISA теста.

У нашем раду, анализирани болесници су, по свим параметрима, били репрезентативни представници ове болести.

У посматраном петнаесто годишњем период укупан број тестираних пацијената износио је 27607. У тој групи испитаника добровољних давалаца крви било је 17677, а број тестираних који се јавио по упуту износио је 9930.

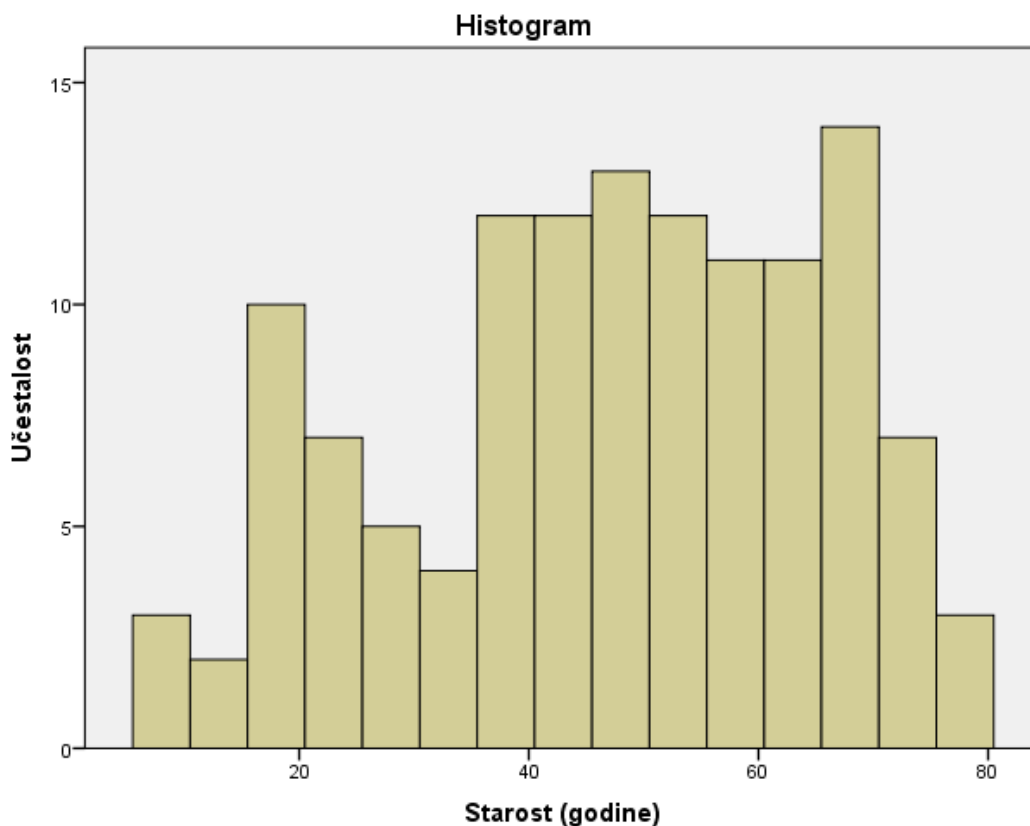
Добијени резултати говоре да је у току 2013. године био највећи број пријављених, док, најмање пријављених било је првих година истраживања.

**Старост испитаника.** Просечна старост свих испитаника позитивних на тесту износи  $47,1 \pm 18,1$  година. Најмлађи испитаник има 8,0 а најстарији 79,0 година. Кретање старосне структуре испитаника приказана је у *табели 5*.

*Табела 5. Старосна структура испитаника*

	<b>x;</b>	<b>sd</b>	<b>med</b>	<b>min</b>	<b>max</b>
<b>Старост (године)</b>	47,1	18,1	49,0	8,0	79,0

Дистрибуција испитаника према узрасту за наведени период приказана је на *хистограму 1*.



***Хистограм 1. Дистрибуција испитаника према узрасту***

У старосној дистрибуцији највећи број испитаника, њих 47 припадао је добној групи од 40 до 60 година старости, а следе добне групе од 20 до 40 година са 30, затим, од 60 до 80 година са 27 и од 8 до 20 година са 16 испитаника.

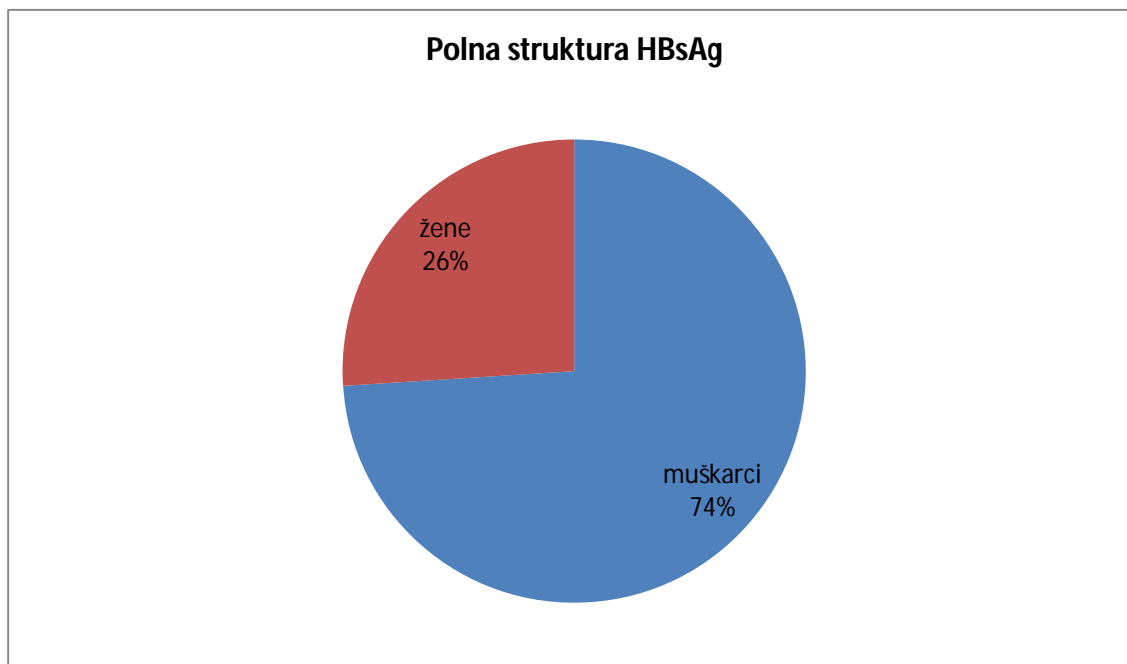
Дистрибуција позитивних испитаника на HBsAg према полу приказна је у *табели 6.*

***Табела 6. Дистрибуција позитивних испитаника на HBsAg према полу***

Мушкарци	316	74,0%
Жене	111	26,0%

Испитивањем је обухваћено 427 пацијената који су били позитивни на HBsAg, од којих је 316 (74%) мушког, а 111 (26,0%) женског пола. Добијени подаци показују да је значајно бројнија заступљеност оболелих у групи мушког пола (74%) у односу на оболеле у групи испитаника женског пола (26%).

Дистрибуција испитаника позитивних на HBsAg према полу може се показати и графички као што је то приказано на *графикону 1*.



*Графикон 1. Дистрибуција испитаника позитивних на HBsAg према полу*

**Полна структура.** Када је у питању полна структура, дистрибуција испитаника позитивних на HCV дата је у *табели 7*.

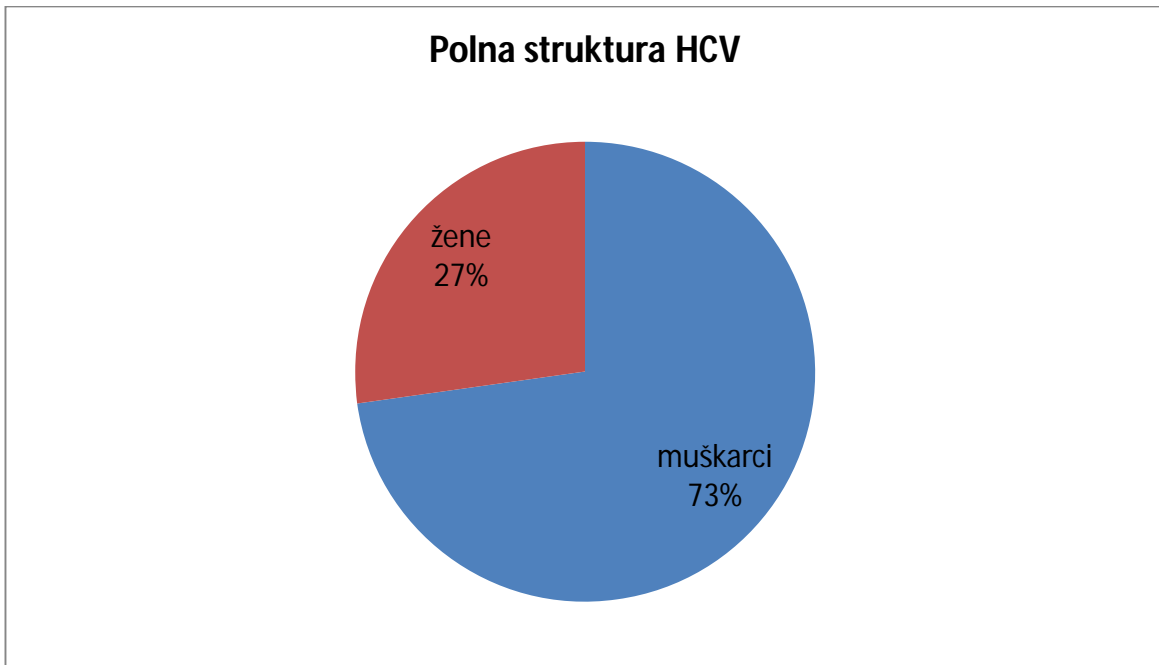
*Табела 7 . Дистрибуција испитаника позитивних на HCV према полу*

Полна структура у односу на HCV	N	%
Мушкарци	123	73,0
Жене	46	27,0

Од укупног броја позитивних на HCV у посматраном периоду, оболелих мушког пола било је 123 ( 73,0%), док је 46 ( 27,0%) било женског пола.

И у групи оболелих од HCV-а преовладавају испитаници мушког пола (73%), док је знатно мање оболелих у групи женског пола (27%).

Полна структура испитаника приказан је на *графикону 2*.



*Графикон 2.* Дистрибуција испитаника позитивних на HCV према полу

Праћењем полне структуре оболелих од HBsAg и HCV инфекције, закључујемо да је обољевање знатно чешће код испитаника мушког пола .

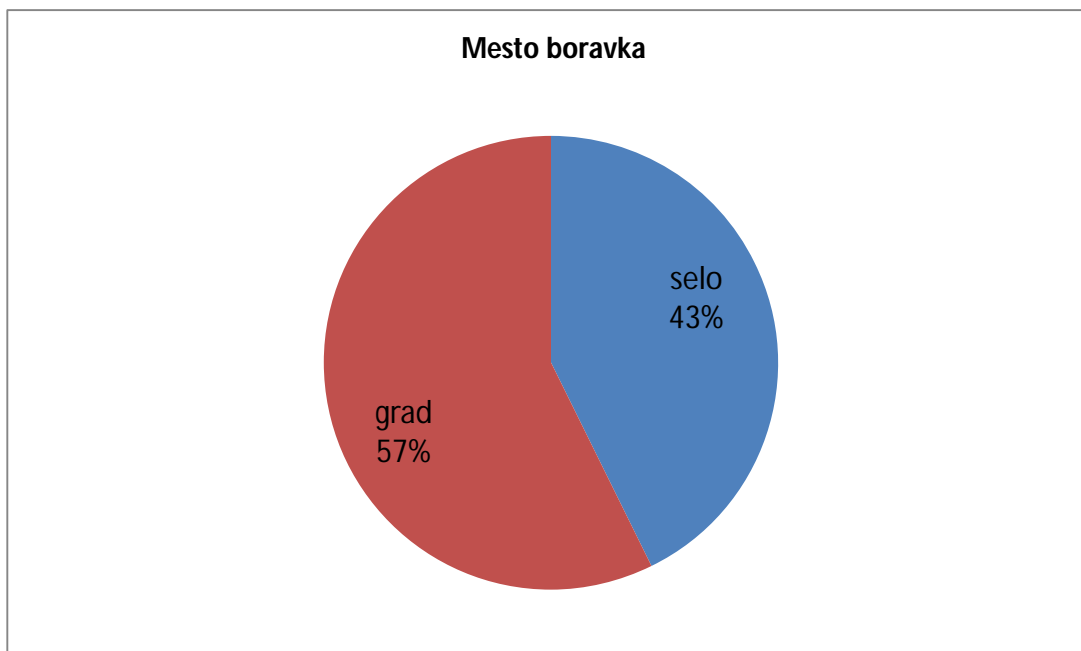
*Место боравка.* Према месту боравка, број испитаника приказан је у *табели 8*.

*Табела 8.* Место боравка

Место боравка	н	%
Село	50	42,7
Град	67	57,3

То се, такође, може представити и графички како је то приказано на *графикону 3*.





*Графикон 3. Учесћалосћ оболелих према месту боравка*

Од испитаника укључених у истраживање 42,7% је живело на селу а 57,3% у градској средини. Иако смо у току нашег истраживања очекивали да већи број оболелих потекне из руралне средине, добијени резултати показују да је већи број наших серопозитивних испитаника потицало из урбане средине. Овако добијене резултате можемо објаснити једино, да услови живота, као и социјално-економски статус тих пацијената се много не разликују у овим срединама.

**Путеви преношења HCV+.** Дистрибуција испитаника према путевима преношења HCV+ приказана је у *табели 9*

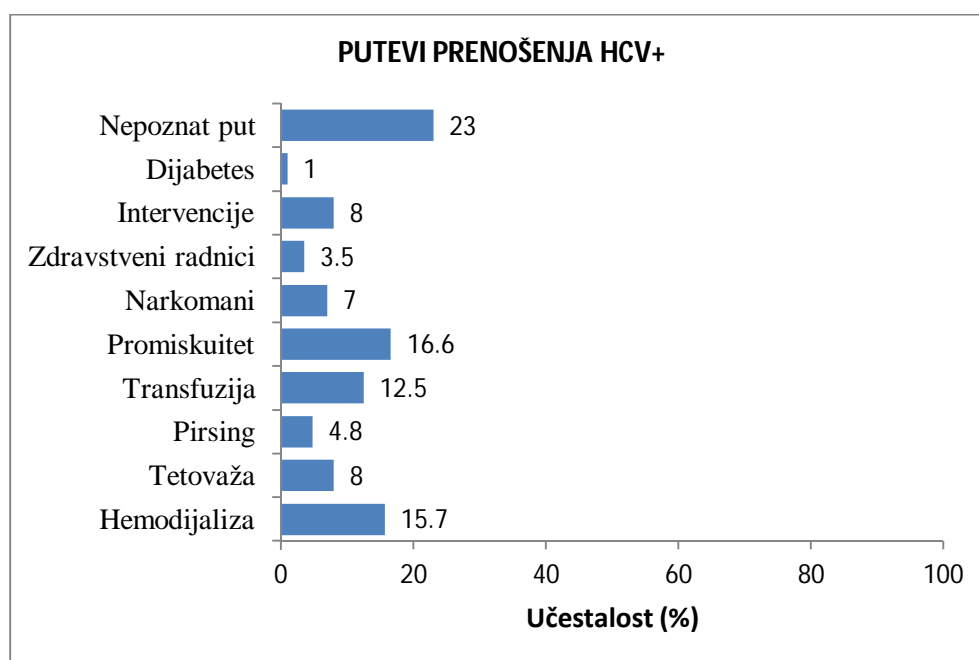
*Табела 9. Дистрибуција испитаника према путевима преношења HCV+*

Путеви преношења HCV+	н	%
Хемодијализа	49	15,7
Тетоважа	25	8,0
Пирсинг	15	4,8
Трансфузија	39	12,5
Промискуитет	52	16,6
Наркомани	22	7,0
Здравствени радници	11	3,5

Интервенције	25	8,0
Дијабетес	3	1,0
Непознат пут	72	23,0

Код испитаника укључених у истраживање пут преношења HCV+ је најчешће био непознат и износио је 23,0%.

Графички приказ дистрибуције дат је на *графикону 4*.



*Графикон 4.* Дистрибуција испитаника према путевима преношења HCV+

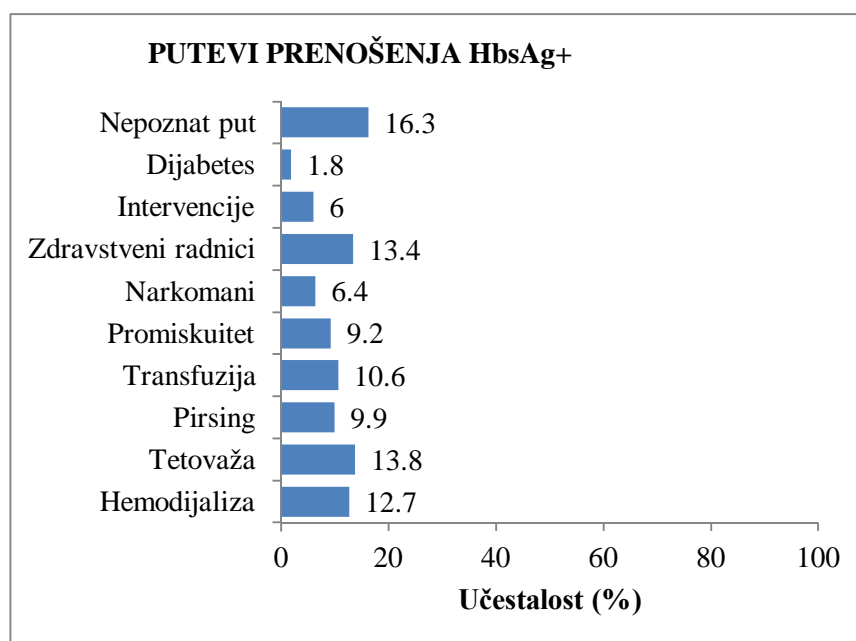
*Табела 10 – Дистрибуција испитаника према путевима преношења HBsAg+*

Путеви преношења HBsAg+	н	%
Хемодијализа	36	12,7
Тетоважа	39	13,8
Пирсинг	28	9,9
Трансфузија	30	10,6
Промискуитет	26	9,2
Наркомани	18	6,4

Здравствени радници	38	13,4
Интервенције	17	6,0
Дијабетес	5	1,8
Непознат пут	46	16,3

Код испитаника укључених у истраживање, пут преношења HBsAg+ је најчешће био непознат (16,%).

Графички приказ дистрибуције дат је на *графикону 5*.



**Графикон 5.** Дистрибуција испитаника према путевима преношења HBsAg+

**Укупан број испитаника.** Укупан број пријављених испитаника у период истраживања дат је у *табели 11*.

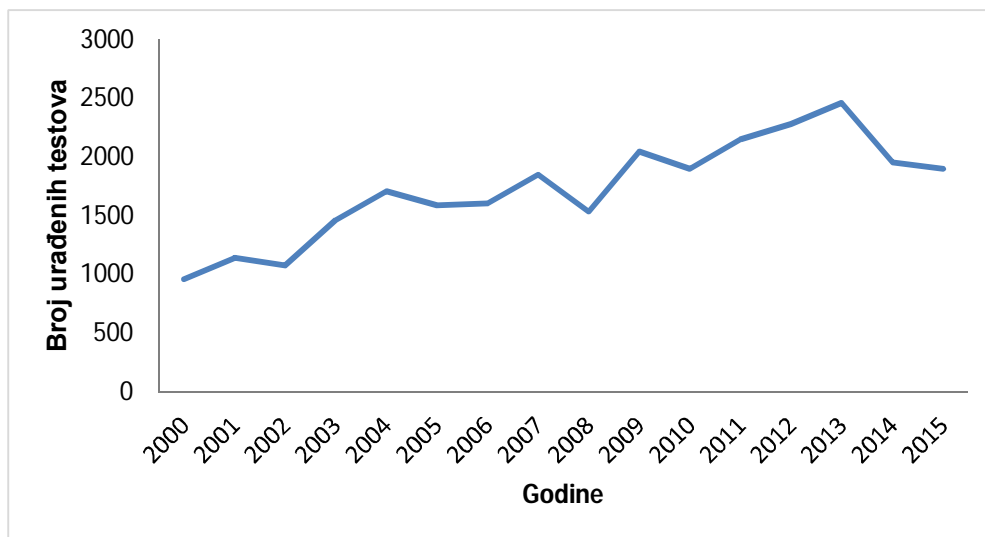
**Табела 11** .Укупан број пријављених испитаника

Година	Укупан број јављања	Тест по упућу	Добровољни даваоц крви
2000	955	124	831
2001	1173	177	996

2002	1072	231	841
2003	1461	334	1127
2004	1706	673	1033
2005	1583	542	1041
2006	1602	667	935
2007	1850	774	1076
2008	1532	459	1073
2009	2043	690	1353
2010	1898	788	1110
2011	2145	1033	1112
2012	2280	939	1341
2013	2459	848	1611
2014	1952	766	1186
2015	1896	885	1011

У току нашег истраживања евидентирали смо број испитаника по годинама. Истовремено смо анализирали испитанике који су се јавили по упуту лекара и добровољне даваоце крви. Добијени резултати показују да је просечан број јављања у посматраном периоду износио је  $1723,2 \pm 428,8$ . Најмање се јавило на почетку испитивања (831 пацијент), а највише последњих година испитивања (2459 испитаника).

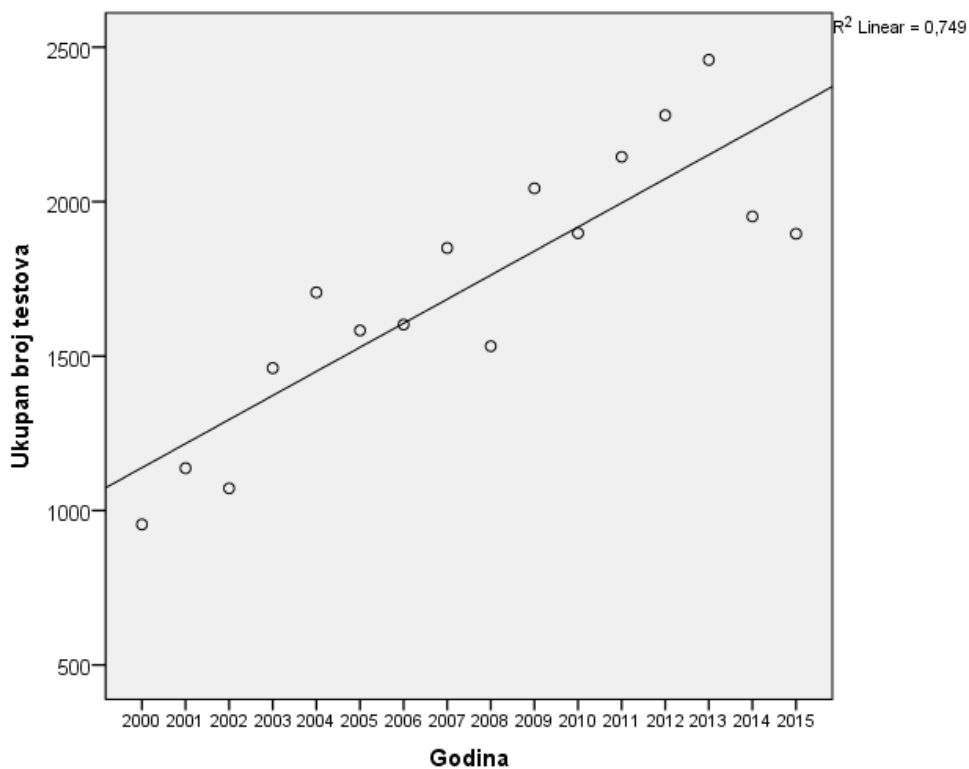
**Дистрибуција.** Када је у питању дистрибуција укупног броја пријављених испитаника, она је на одговарајући начин приказана на *графикону 6*.



**Графикон 6.** Дистрибуција укупно пријављених испитаника

Дистрибуција укупно пријављених испитаника приказана на графикону показује да се број испитаника повећавао током истраживања. Највећи број пријављених испитаника забележен је у 2013.ој години.

Графички приказ укупног броја урађених тестова приказан је на **графикону 7.**

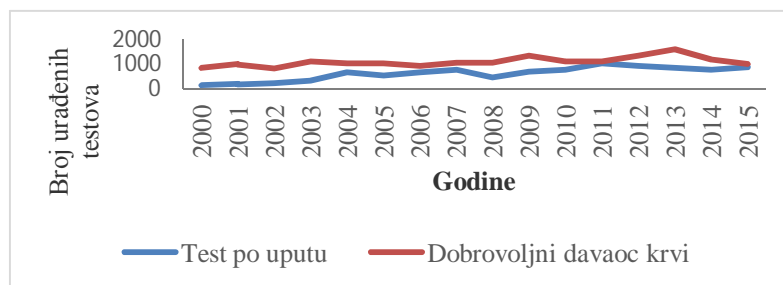


**Графикон 7.** Укупан број урађених тестова

Праћењем урађених тестова испитаника током испитивања забележили смо повећање броја урађених тестова по годинама.

Постоји статистички значајна пораст броја тестова по годинама у посматраном периоду ( $b=77,928$ ;  $p<0,001$ ).

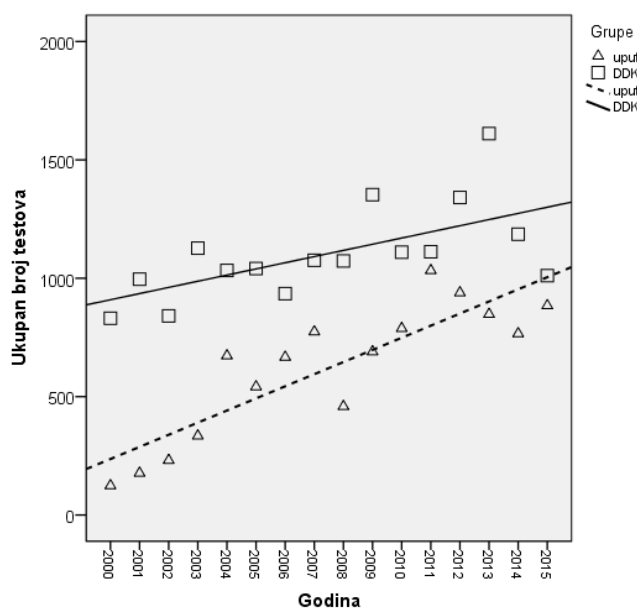
Приказ урађених тестова по упуту и добровољних давалаца крви дат је на **графикону 8**.



**Графикон 8.** Приказ урађених тестова по упуту и добровољних давалаца крви

Просечан број тестова по упуту у посматраном периоду износио је  $620,6 \pm 281,1$ , док је просечан број добровољних даваоца крви износио  $1104,8 \pm 197,6$ , што је статистички значајна разлика ( $t=5,637$ ;  $p<0,001$ ). Праћењем добијених резултата код пацијената који су се јавили на тестирање с упутом и добровољних давалаца крви, региструјемо значајно мање тестова по упутима.

Приказ укупног број тестова по годинама дат је на **графикону 9**.



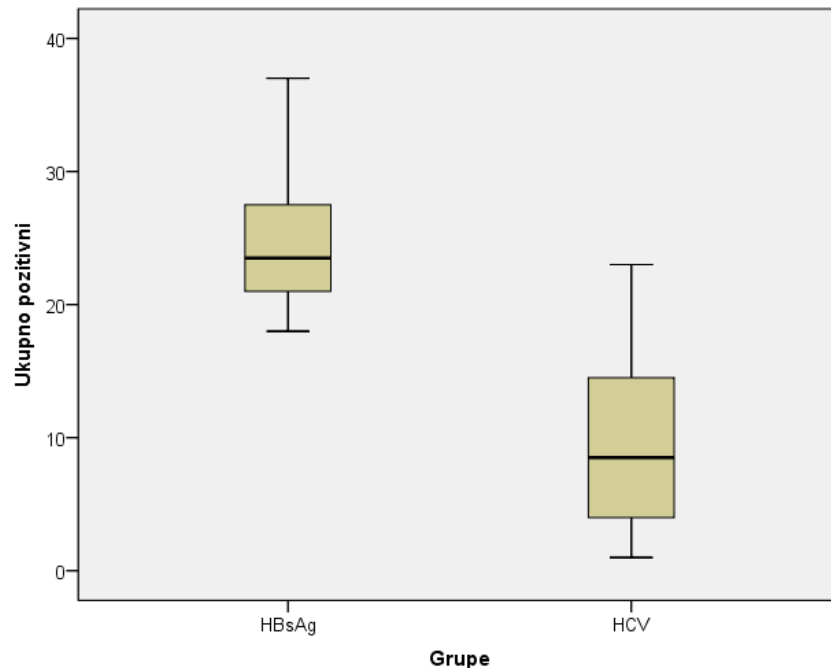
**Графикон 9.** Приказ укупног број тестова по годинама

На графикону су приказани резултати урађених тестова испитаника који су се јавили с упутом и групу коју су чинили добровољни даваоци крви. Добијени резултати показују да постоји статистички значајна пораст броја тестова по упуту по годинама у посматраном периоду ( $b=1,413$ ;  $p<0,001$ ).

Постоји статистички значајна пораст броја тестова DDK по годинама у посматраном периоду ( $b=1,814$ ;  $p<0,001$ ).

Постоји статистички значајна разлика у регресионим нагибима ( $p=0,040$ ).

Заступљеност оболелих од *HBsAg* и *HCV* инфекције дата је на **графикону 10**.



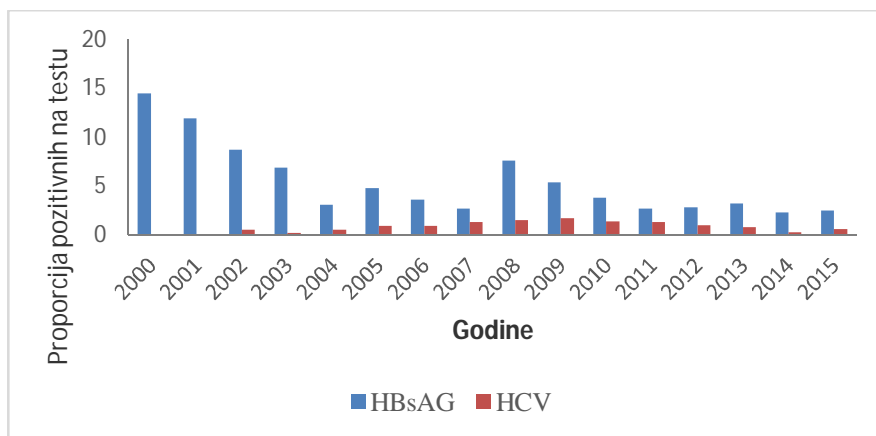
**Графикон 10.** Заступљеност оболелих од *HBsAg* и *HCV* инфекције

У току нашег истраживања пратили смо број испитаника позитивних на *HBsAg* и *HCV* инфекцију. Добијени резултати показују да се инфекција *HBsAg* чешће региструје међу нашим испитаницима у односу на испитанике позитивне на *HCV* хепатитис.

Вредност медијане укупно позитивних на *HBsAg* износи 23,5 (опсег, 18,0-37,0), док вредност медијане код укупно позитивних на *HCV* износи 8,5 (опсег, 1,0-23,0).

Постоји статистички значајна разлика у медијанама укупног броја позитивних на тестовима у посматраном периоду у односу на HBsAg и HCV ( $U=$

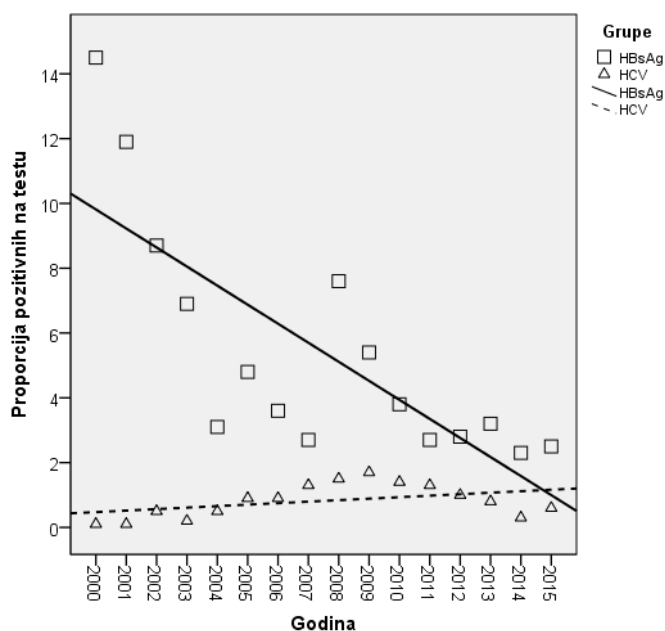
Заступљеност испитаника позитивних на тесту по годинама приказана је на *графикону 11*.



**Графикон 11.** Заступљеност испитаника позитивних на тесту по годинама

Праћењем испитаника по годинама, који су показали позитивност на инфекцију, регистровали смо највећи број позитивних на HBsAg током првих година испитивања, да би дошло да пада у каснијем периоду испитивања. Пацијенти позитивни на HCV су имали успон на средини испитиваног периода, а потом је дошло до наглог пада броја позитивних испитаника. Резултати нашег истраживања показују да се број серопозитивних испитаника на HBV и HCV инфекцију знатно смањило последњих година нашег рада.

Испитаници позитивни на тесту приказани су на *графикону 12*.



**Графикон 12.** Приказ испитаника позитивних на тесту

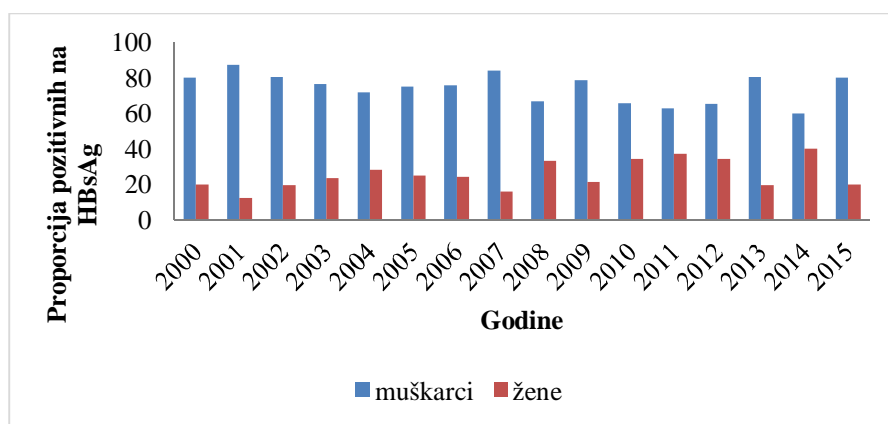


Постоји статистички значајан пад пропорције позитивних на HBsAg по годинама у посматраном периоду ( $b=-0,588$ ;  $p<0,001$ ).

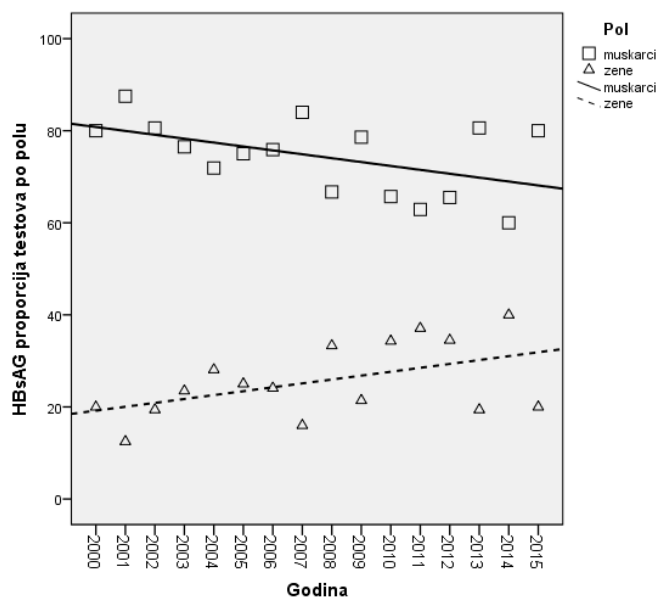
Не постоји статистички значајан пораст пропорције позитивних на HCV по годинама у посматраном периоду ( $b=0,046$ ;  $p=0,103$ ).

Постоји статистички значајна разлика у регресионим нагибима пропорција позитивних у односу на врсту теста у посматраном периоду ( $p<0,001$ ).

Пропорције позитивних испитаника на HBsAg према полу дате су на *графикону 13*, а пропорције тестова по полу на *графикону 14*.



*Графикон 13. Пропорције позитивних испитаника на HBsAg према полу*



*Графикон 14. Пропорције тестова по полу*

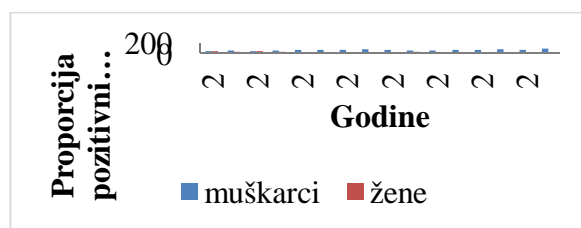
Не постоји статистички значајан пораст пропорције позитивних на HBsAg мушког пола по годинама у посматраном периоду ( $b=-0,846$ ;  $p=0,051$ ).

Не постоји статистички значајан пораст пропорције позитивних на HBsAg женског пола по годинама у посматраном периоду ( $b=0,846$ ;  $p=0,051$ ).

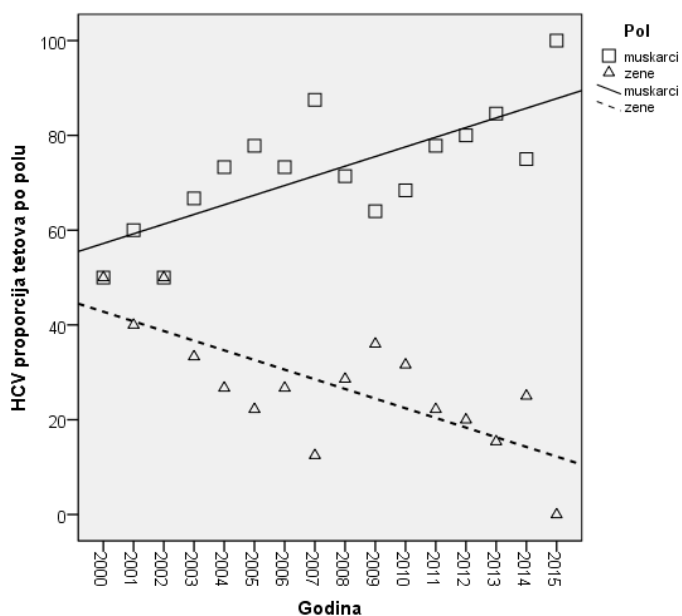
Постоји статистички значајна разлика у регресионим нагибима пропорција позитивних на HBsAg у односу на пол у посматраном периоду ( $p=0,005$ ).

Постоји значајна статистичка разлика позитивних на HBsAg међу половима по годинама у посматраном период.

Дистрибуција позитивних испитаника на HCV према полу приказана је на *графикону 15*, HCV пропорција тестова по полу на *графикону 16*.



*Графикон 15. Дистрибуција позитивних испитаника на HCV према полу*



*Графикон 16. HCV пропорција тестова по полу*

Анализом резултата добијених тестова позитивних на HCV по годинама, показују да је значајно већи број оболелих пацијената мушког пола. Истовремено је забележен значајан пад серопозитивности на HCV међу испитаницима женског пола. Постоји значајна статистичка разлика на HCV у односу на пол у посматраном период ( $p < 0,001$ ).

Постоји статистички значајан пораст пропорције позитивних на HCV мушког пола по годинама у посматраном периоду ( $b=2,038$ ;  $p=0,001$ ).

Постоји статистички значајан пад пропорције позитивних на HCV женског пола по годинама у посматраном периоду ( $b=-2,038$ ;  $p=0,001$ ).

Постоји статистички значајна разлика у регресионим нагибима пропорција позитивних на HCV у односу на пол у посматраном периоду ( $p<0,001$ ).

## 7. ДИСКУСИЈА

Хепатитис **В** је једна од најчешћих вирусних инфекција у свету. Глобално, процењује се да је више од две милијарде људи инфицирано НВV, више од 350 милиона инфицираних су хронични носиоци вируса, а годишња смртност од хепатитиса **В** је пола до милион људи [162]. Иако нема детаљних података, сматра се да је инциденца у нашој земљи виша од 1,5% (у региону је 1,5-8%). Према подацима хепатолога из највећих центара у Србији, више од 76% оболелих има НВsAg(-) негативни хепатитис **В**, који се теже лечи [163].

Према досадашњим подацима данас је у свету преко 2 билиона људи инфицирано НВV, од тога преко 350 милиона су хронични носиоци са неманифестним симптомима обољења јетре. Упркос свему, код већине се временом развије хронични хепатитис, цироза јетре или хепатоцелуларни карцином [164].

Преваленца НВV инфекције у свету опада, што није повезано само са применом вакцине против хепатитиса **В**, већ и због боље здравствене просвећености људи што укључује бољу хигијену али и кампању која се спроводи против AIDS-а а која указује на опасност коју носи промискуитет као и употреба заједничких шприцева и игала [165].

Стопа носилаца НВsAg варира у свету ,од 0,1-0,2% у Британији, САД-у и Скандинавији, до око 3% у Грчкој и Јужној Италији и чак око 10-15% у Африци и Далеком Истоку. Када би се мерио титар анти-НВs антитела стопа изложености хепатитису **В** у било којој заједници би била знатно виша, оно што је до сада забележено је да је стопа носилаца НВsAg висока у неким изолованим заједницама: 45% међу Ескимима на Аљасци и 85% међу аустралијским Аборицинима [166].

Генерално, према новијим истраживањима и праћењу инфицираних прогноза здравих носилаца НВsAg је добра. Шеснаестогодишње праћење асимптоматских НВV носилаца из Монтраела показала је да је ризик од смрти изазван НВV а који се односи на цирозу јетре или хепатоцелуларног карцинома низак. Годишња стопа клиренса НВsAg била је 0,7%. НВsAg носиоци са нормалним нивоима трансминаза у Италији имали су такође добру прогнозу [167].

НВV инфекција има високу преваленцу у Азији, суб-Сахарској Африци и другим земљама у развоју, али знатно је нижа у САД-у, изузев популације на Аљасци и међу имигрантима. Према неким подацима, 1,25 милиона носилаца, били су позитивни на НВV спољашњи антиген више од 6 месеци, становници САД-а од тога половина њих су азијати [168].

Како се HBV репликује профузно и постиже висок титар у крви (108-1,010 вирусних честица по *ml*), било која парентерална или мукозна експозиција инфицираној крви доводи до високог ризика стицања HBV инфекције. Ризик од трансмисије HBV инфекције од једног убода је 1% до 6% ако је крв позитивна на HBV спољашњи антиген али негативна на HBV антиген, и 22% до 40 % ако је позитивна на оба антигена. Салива, насофарингеални секрет, мајчино млеко, сперма, урин и цервикални секрет такође могу да буду начин трансмисије HBV инфекције [169].

У целом свету, перинатална (вертикална) трансмисија је доминантан начин трансмисије HBV инфекције, мада су и интравенозни унос дроге и незаштићени сексуални односи једни од доминантних начина преноса HBV у деловима ниске преваленце, као што су САД. Забележено је да се у суб-Сахарској Африци, Аљасци и медитеранским земљама, трансмисија HBV догађа у раном детињству [170].

Стопа спонтаног опоравка од акутне HBV инфекције варира, у зависности од годишта оболелог у време стицања HBV инфекције као и његовог имунског статуса. Око 5% одраслих имунокомпетентних инфицираних HBV стекло је хроничну HBV инфекцију, пошто су били више од 6 месеци позитивни на HBsAg. Са друге стране, 80-90% инфицираних одојчади и око 20% до 50% деце година од 1-5 са акутном инфекцијом постају хронично инфицирани [8,171].

Од 2098 пацијената који су праћени на СТД клиници у Пуну у Индији током 1996. године 497 њих било је сумњиво да су били заражени HBV. Овим пацијентима рађени су маркери на HBV (HBsAg, анти-HBs, анти-HBc антитела, антитела на ХИВ као и ВДРЛ. Од ових 497 учесника 3,6%, 26,5% и 43,2% било је позитивно на HBsAg, анти-HBs, и анти-HBc.

Од 497 учесника, 386 (77,7%) били су мушкарци а 111 (22,3%) биле су жене. Међу женама њих 79 (71,1%) радиле су као сексуалне раднице. Око 2039 испитаника (48%) било је старо око 20-29 година а 38% око 30 година и више[172].

Истраживањем који смо ми спровели дошло се до закључка да је сексуални пут преноса био присутан код 78(25,8%) испитаника, од тога 26(9,2%) њих је било позитивно на HbsAg, док је њих 52(16,6%) било позитивно на HCV.

Преваленца HBV маркера била је висока за HBsAg 3,6 %; 95 %, анти-HBs 26 %; 95 %, и анти-HBc 43,2 %; 95 %. Укупно од 244 (49,1 %) испитаника било је позитивно на бар један HBV маркер.

Утврђена је висока инциденца (10,86 на 100 испитаника годишње) HBV инфекције међу испитаницима који су учествовали у СТД студији. На основу ове студије се процењује да је инциденца HBV виша него што је забележено међу корисницима дроге у

Швајцарској (2,1% на 100 испитаника годишње) као и у Аустралији (1,8 на 100 испитаника годишње) [9,10,173].

На основу података из CDC-а инциденца акутног хепатитиса В у САД-у је постепено почела да пада крајем осамдесетих. Између 1987. и 2004. године, учесталост акутног хепатитиса В опао је 80%, са 10.7 на 100.000 (било је пријављено 25.916 случајева) на 2.1 на 100.000 (извештено је 6212 случајева). Највећа инциденца акутног хепатитиса В је утврђена међу особама старости између 25-44 године (4,0 на 100.000 испитаника у 2004. години), а најнижа је била код деце млађе од 15 година (0.1 на 100.000 у 2004. години) [174].

У току нашег истраживања, анализирајући испитанике према узрасту добили смо да је просечна старост свих испитаника позитивних на тесту износила  $47.11 \pm 18.1$  година. Најмлађи испитаник има 8.0 а најстарији 79.0 година.

У старосној дистрибуцији према нашем истраживању највећи број испитаника, њих 47 припадао је доброј групи од 40 до 60 година старости, а следе добне групе од 20 до 40 година са 30, затим, од 60 до 80 година са 27 и од 8 до 20 година са 16 испитаника.

Током времена инциденца се смањивала, а највећи пропорционални пад је био међу испитаницима који су имали 15 година (пад од 95%) и међу испитаницима од 15-24 године (пад од 87%). Иако мање драматичан, ипак, значајан пад био је забележен и међу старијим испитаницима где је са 71% стопа инциденце пала на 51%. Генерално, забележено је да је стопа инциденце акутног хепатитиса В била већа међу мушкарцима него међу женама (2,7 на 100.000 испитаника у односу на 1,6 на 100.000 испитаника) 2004. године [175].

Нашим испитивањем било је обухваћено 427 испитаника који су били позитивни на НБsAg, од којих је 316 (74%) било мушког, а 111 (26%) женског пола. Добијени подаци показују да је значајно бројнија заступљеност оболелих у групи мушког пола (74%) у односу на оболеле у групи испитаника женског пола (26%).

Вирусом хепатитиса С је, према подацима СЗО, заражено више од 180 милиона људи. Учесталост HCV инфекције је од 0,1% у земљама Скандинавије до чак 15% у Африци. Годишња инциденца акутног хепатитиса С опада, првенствено захваљујући обавезном тестирању давалаца крви на HCV бољој едукацији становништва, али се ипак сваке године региструје три до четири милиона новоинфицираних. Смртност од последица хепатитиса С је у порасту.

У Србији се не зна тачан број HCV инфицираних, због недовољне информисаности грађана о хепатитису С, изостанка симптома болести код већине инфицираних и незадовољавајућег пријављивања заражених. Процењује се, међутим, да је у нашој земљи хепатитисом С заражено око 75 000 особа [148,176].

Хепатитис С вирус (HCV) инфекција је главни узрочник обољења јетре и појаве хепатоцелуларног карцинома у САД-у. Процењено је да је око 2,7-3,9 милиона особа са активном HCV инфекцијом рођена у раздобљу између 1945.-1964., а вероватно су се инфицирали у периоду 70-тих и 80-тих година пре примене превентивних мера. Широм света, стопа акутне, симптоматске HCV инфекције опада током 1992.-2005. а онда достиже одређени ниво .

Према студији која је рађена у Масчусетсу забележена је стопа опадања HCV инфекције. Студија је обухватала испитанике млађе популације, година између 15 и 24. У периоду од 2002.-2006. године забележен је пад HCV инфекције (од 181-128 испитаника на 100.000 популације). Временом, 75% од укупног броја испитаника имало је ризичну прошлост, међутим извори инфекције остали су непознати.

У периоду од 2002.-2009., стопе новооболелих од HCV инфекције попео се са 65 на 113 испитаника на 100.000 популације.

Током периода од 2007.-2009., пријављено је 1.925 случајева новооболелих од HCV инфекције међу испитаницима [177].

Студија која је спроведена у Нигерији на стоматолошкој клиници обухватала је око 100 испитаника који су били испитани на HCV инфекцију. Скрининг је показао да је од 100 узорака 1% било позитивно [178].

Египат има највишу преваленцу HCV инфекције у свету, око 14,7%. На основу новије студије идентификовано је око 150 релевантних случајева. HCV преваленца кретала се од 0,8-6,8 на 1000 особа годишње. Укупно, преваленца међу трудницама износила је између 5-25%, међу даваоцима крви између 5-25%, и међу осталим испитаним групама између 0-40%. HCV преваленца међу онима који су често примали трансфузију била је између 10-55%, међу пацијентима на дијализи између 50-90%, и међу другим ризичним групама између 10 и 85% [179].

Хепатитис С вирус инфекција је главни узрочник хроничног хепатитиса, цирозе јетре и хепатоцелуларног карцинома. Тренутно је око 130-170 милиона људи широм света инфицирано HCV, а годишњи пораст HCV инфекције је отприлике око 3,5 милиона. Према студији која је спроведена у Кини између 1991. и 1995., просек HCV преваленце у општој популацији износио је 2,2%. Друга студија која је такође спроведена у Кини 1992. године је утврђено да је просек анти-HCV позитивних износио 3,2% од тога 2,26% у Хебеи Провинцији [180].

Студија попречног пресека која је рађена у Јужној Кореји процењује преваленцу и факторе ризика од инфекције хепатитис С и Б вирусима. Студија је обухватила 700 одраслих испитаника старих око 40 година. Серопозитивност на HCV инфекцију (11,0%,

95%) била је виша у односу на HBsAg (4,4%, 95%). Серопозитивност на HCV била је повезана са упражњавањем акупунктуре и трансфузијом крви [181].

Вирус хепатитиса В се лако преноси. За инфекцију је довољна количина од 0,00004 мл заражене крви. Тај отпорни вирус, који се при собној температури на разним површинама задржава и до недељу дана, 100 пута је зараженији од вируса АИДС-а. Осим зараженом крвљу и крвним продукцима, неадекватно стерилисаним медицинским инструментима, као и прибором за тетовирање, акупунктура, HBV се може пренети са мајке на дете (током трудноће или порођаја), веома често сексуалним контактом без заштите, недовољном хигијеном у заједничком домаћинству са зараженом особом (дељењем прибора за личну хигијену) [182].

Код 107(36,5%) наших испитаника ризик фактор били су тетоважа и пирсинг, тако да је њих 39 (13,8%) (put prenosa tetoviranje) и 28 (9,9%) (put prenosa pirsing) било позитивно на HBsAg, док је 25(8,0%) (put prenosa tetoviranje) и 15(4,8%) (put prenosa pirsing) било позитивно на HCV.

Као и HBV и вирус хепатитиса С се најчешће преноси путем заражене крви, током интравенске употребе опојних супстанци, ређе сексуалним путем (чешће код промискуитетних особа), и током порођаја са заражене мајке на дете. Пре открића HCV (1989. године), честа појава су били такозвани посттрансфузиони хепатитиси. Од како се, међутим, при трансфузијама крви након 1992. године свака јединица крви регуларно тестира и на HCV, тај пут преноса је углавном пресечен. Ризик од посттрансфузионог хепатитиса данас је смањена на 0,01%, али особе које су пре 1993. године добијале трансфузије крви или продукте крви, као и особе које су имале неку медицинску интервенцију спадају у ризичне групе за могућу инфекцију HCV [183].

Посттрансфузиони хепатитис је путем нашег истраживања регистрован код 69(23,1%) испитаника, код 30(10,6%) потврђено је присуство HBsAg, док је њих 39(12,5%) било позитивно на HCV.

У посебне ризичне групе за инфекцију HBV и HCV спадају болесници на хемодијализи или на хематолошким одељењима, медицинско особље (нарочито оно које долази у контакт са крвљу или телесним течностима болесника са HCV), чланови породица оболелих, промискуитетне особе (посебно оне које су током живота имале 20 или више сексуалних партнера), интравенски зависници од опојних супстанци, као и интраназални уживаоци кокаина (који деле цевчице за уживање) [184].

Ризик код спорадичних перкутаних експозиција, попут оних код здравствених радника, износи мање од 2,4%.



Нашим испитивањем били су обухваћени и здравствени радници. Добијени резултати показују да је њих 49(16,9%) било позитивно, и то 38(13,4%) је било позитивно на HbsAg а њих 11(3,5%) је било позитивно на HCV.

Болесници не хемодијализи чине ,уз интравенске зависнике најризичнију групу за инфекцију с вирусом хепатитиса С. Преваленца хепатитиса С код болесника на хемодијализи креће се од 2 до 62% [185].

У нашем истраживању интравенских зависника је било 40 (13,4%), њих18 (6,4%) било је позитивно на HBsAg, а 22(7,0%) је било позитивно на HCV.

Хепатитис С код болесника на хемодијализи које смо ми регистровали било је 49(15,7%) оболелих, а код 36(12,7%) је било позитивно на HBsAg.

Постоји више узрочника који доводе до HCV инфекције код болесника на хемодијализи,пре свега, трансфузија крви, трајање завршног стадијума бубрежне болести и дијализе, тип дијализе( узрок је већи код болничке хемодијализе а најнижи код кућне перитонеалне дијализе) као и број особа с хепатитисом С у одељењу за дијализу. Ранијих година главни начин ширења хепатитиса С у центрима за дијализу биле су трансфузије крви [186,187].

Према студији која је рађена у Аргентини у граду Посадас утврђена је висока преваленца серолошких маркера на HBV и HCV код пацијената са CRF-ом на хемодијализи, у поређењу са градовима у развијеним земљама. На укупно 172 пацијента на хемодијализи укључених у студију, 98 су били мушкарци (57%) и 74 су биле жене (43%), узраста између 12 и 85 година (средња вредност 53.4). 8,7% (15/172) пацијената је било позитивно на HBsAg и 9,9% (17/172) су били позитивни на HCV антиген. У периоду од пет година од хемодијализе се лечио 72,1 пацијент [188].

Наша истраживања су показала да је код највећег броја пацијената позитивних на HBsAg и HCV пут преноса инфекције остао непознат 118(39,3%).

Према нашем испитивању од укупног броја позитивних на HCV у посматраном периоду, оболелих мушког пола било је 123 (73.0%), док је 46 (27.0%) било женског пола, те долазимо до закључка да преовладава знатно већи број испитаника мушког пола оболелих од HCV инфекције, чак (73%) у односу на оболеле испитанике женског пола (27%).

Вирус хепатитиса **В** и хепатитиса **С** су главни узрочници инфекције трансфузијом у Тајланду. Преваленца HBV инфекције међу новим донорима крви постепено је смањена са 7,1% у 1988. На 2,6% у 2009. Години. Овај драстичан пад HBV преваленце је углавном резултат ефикасног проширеног програма имунизације против HBV-а; тренутна стопа

HBV вакцинисане новорођенчади обухвата више од 98% од укупне нације. Преваленца HCV инфекције је виша у односу на стопу преваленце HBV инфекције због недостатка вакцине. Употреба лабораторијски технолошки контролисане крви и крвних деривата такође је допринела сталном смањењу стопе инфекција HBV-ом и HCV-ом [189].

У току нашег истраживања евидентирали смо број испитаника на годишњем нивоу. Истовремено су анализирани испитаници који су се јавили по упуту лекара и добровољни даваоци крви. Добијени резултати показују да је просечан број јављања у посматраном периоду износио  $1723.2 \pm 428.8$ . Најмање се јавило на почетку испитивања (831 испитаник) а највише последњих година испитивања (2459 испитаника). Овим је потврђено да се број испитаника повећавао током година, а највећи број испитаника забележен је у 2013. години.

Према студији која је спроведена у Индији у периоду од пет година (2005.-2009.) међу добровољним даваоцима крви било је 1353 серопозитивних на HBV, а 537 на HCV, са стопом преваленце од 1,43% на површински антиген хепатитис В вируса и 0,57% на HCV. Годишње стопе показују опадајуће трендове у случају HBV у односу на стопу HCV где је дошло до линеарног повећања стопе [190].

Током праћења испитаника на годишњем нивоу, регистровали смо да највећи број позитивних на HBsAg током првих година испитивања, да би током година дошло до пада серопозитивних на HBsAg. Испитаници позитивни на HCV су имали успон на средини испитиваног периода, да би потом дошло до наглог пада броја позитивних испитаника. Тако долазимо до закључка да се број серопозитивних испитаника на HBV и HCV вирус последњих година знатно смањио.

## 8. ЗАКЉУЧАК

Инфекције изазване вирусима хепатиса **В** и **С** представљају један од најозбиљнијих проблема са којима се суочава савремена медицина. Како су ове инфекције веома озбиљне и комплексне, јер могу прећи у хроничне и еволуирати до цирозе јетре и хепатоцелуларног карцинома, серолошко тестирање је важно јер ће на тај начин омогућити праћење броја оболелих као и тока болести оболелог, а самим тим и примену одређене терапије.

На основу нашег истраживања могу се извести следећи закључци:

1. У току нашег десетогодишњег истраживања добијени резултати су показали да је број испитаника се знатно повећавао током испитиваног периода.
2. Добровољни даваоци крви су били знатно заступљенији у односу на испитанике који су били упућивани од стране лекара
3. Серопозитивност на HBsAg је била знатно заступљенија у односу на HCV инфекцију
4. Највећа учесталост позитивности на HBsAg и HCV инфекцију је забележена код радно способног становништва између 40 и 50 година старости.
5. У односу на полну структуру чешће су обољевале особе мушког пола.
6. У дистрибуцији према месту становања преовлађују оболели из градске средине.
7. Анализирајући податке о начину преношења инфекције у испитиваној групи највећи број болесника наводи непознати пут преноса инфекције. Други важан пут трансмисије инфекције је хемодијализа.
8. Увођењем обавезног скрининга јединица крви на присуство ант HCV антитела смањо се ризик од посттрансфузионе HCV инфекције .
9. Због бројних здравствених процедура као што су: стоматолошке интервенције, ендоскопски прегледи, неадекватна стерилизација инструмената и прибора за рад, нозокомијални пут преноса инфекције HCV је чест и код нас. Сексуални контакт као ризик за инфекцију је веома редак.
10. Један од важнијих путева трансмисије инфекције је интравенска злоупотреба наркотика. Овај ризик за инфекцију је углавном припадао млађој групи испитаника.

На крају морамо рећи да смо у нашем раду покушали да сагледамо све могућности ка бољем и бржем препознавању ових инфекција, могућих компликација и што ранијој

примени терапије. Као један од веома важних чинилаца, битан у сузбијању ове болести, на који бисмо ми указали, јесте присуство адекватних здравствених процедура које се огледају у спровођењу редовног скрининга и превентивних мера на HBV и HCV инфекцију. Истовремено, неопходна је и примена здравствених норми које могу да доведу до смањења броја оболелих од HBV и HCV инфекција применом скрининга а самим тим и благовременом превенцијом.

## 8. ЛИТЕРАТУРА

1. Jovanović T., Marković LJ.; Virusi hepatitisa, U: Virusologija: Udžbenik za studente medicine (255), Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Narodna biblioteka Srbije, ISBN 978-86-7117-210-3, Beograd, Srbija, 2008.
2. Pungpapong S., Kim W.R., Poterucha J.J. Natural history of hepatitis B virus infection: Mayo Clin Proc 2007; 82: 967-975,2007.
3. Liang T.J.: Hepatitis B: the virus and disease: Liver Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, USA, 13-21, 2009.
4. McMahon B.J, Alward W.L, Hall D.B, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expresion of disease and subsiquent development of the carier state. J. Infect. Dis, Universitay of Chikago, USA, 151: 599-603,1985.
5. Shiffman M.L.: Menagement of acute hepatitis B. Bon Secours System, Liver Institute of Virginia, Richmond, VA, USA, 14(1): 75-91,2010.
6. Chisari F.V., Isogawa M., Wieland S.F: Pathogenesis of hepatitis B virus infection, Department of Imunology and Microbial Science, The Scripps Research Institute, Volume 58, Issue 4, 258-266, USA, 2009.
7. Đokić M., Begović V., Rajić - Dimitrijević R., Popović S., Hristović D.: Fulminantni hepatitis B; Vojnosanitetski preglad: Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia, Vol. 60 Issue 3, pp 353-360, Srbija 2003.
8. Baumert T. F., Thimme R., Fritz von Weizsacker: Pathogenesis of hepatitis B infection. Department of Medicine II, University of Freiburg, Germany, 13(1): 82-90, 2007.
9. Block T.M., Alter H.J., London T.W., Bray M.: A historical perspective on discovery and elucidation of the hepatitis B virus. Baruch S. Blumberg Institute, USA, Department of Transfusion Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, USA, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, USA, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, USA, Volume 131, 109-123, 2016.
10. Gilbert R.J. C., Beales L., Blond D., Simon M.N.: Hepatitis B small surface antigen particles are octahedral. Division of Structural Biology, Henry Wellcome Building for Genomic Medicine, University of Oxford; Oxford Center for Molecular Sciences, Central Chemistry

Laboratory, University of Oxford, United Kingdom; School of Biochemistry and Microbiology, University of Leeds, United Kingdom; Biology Department, Brookhaven National Laboratory, Upton, NY; vol. 102 no. 41, 14783-14788, United Kingdom, 2005.

11. Howard C.R.: Classification and Taxonomy of the Hepadnaviruses-Current Status. Department of Pathology and Infectious Diseases, The Royal Veterinary College, London, UK, pp 54-56, 1994.
12. Schaefer S.: Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. Abteilung für Virologie, Institut für Medizinische Microbiologie, Virologie und Hygiene, Universität Rostock, Germany; 13(1): 14-21,2007.
13. Lj.; Hepadnaviridae, Hepatitis B virus, U: Medicinska virusologija (110-111), Vojnomedicinska Akademija Beograd, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd, Srbija 1995.Krstić
14. Seeger C., Mason W.S.: Hepatitis B Virus Biology. Fox Chase Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA,2009.
15. Nassal M., Schaller H. Hepatitis B virus replication. Zentrum für Molekulare Biologie, Universität Heidelberg, 1(6):221-8, Germany, 1993.
16. Delius H., Gough N.M., Cameron C.H., Murray K.: Structure of the hepatitis B virus genome. Journal of Virology, American Society for Microbiology, 47(2): 337-343, USA, 1983.
17. Larsson S.: Hepatitis B virus replication and integration. Department of Infectious Diseases Institute of Biomedicine Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, ISBN 978-91-628-8986-9, pp 4-5, Sweden 2014.
18. Nassal M., Schaller H. Hepatitis B virus replication. Zentrum für Molekulare Biologie, Universität Heidelberg, 1(6): 221-8, Germany, 1993.
19. Nassal M.: Hepatitis B virus replication: novel roles for virus-host interactions. Department of Internal Medicine II/Molecular Biology, University Hospital, Freiburg, 42(2-3): 100-16, Germany 1999.
20. Lamontagne J., Bagga S., Bouchard M.: Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. Department of Biochemistry and Molecular Biology , Drexel University College of Medicine, Philadelphia, 2: 163-86, USA, 2016.
21. Howard C.R.: The structure of hepatitis B envelope and molecular variants of hepatitis B virus. Department of Pathology and Infectious Diseases, Royal Veterinary College, London, 2(4)165-70, UK,1995.

22. Block T.M., Guo J.T.: Molecular Virology of Hepatitis B Virus for Clinicians. Department of Microbiology and Immunology, Drexel University College of Medicine, Hepatitis B Foundation, Pennsylvania, Volume 11, Issue4, Pages 685-706, USA, 2007.
23. Block T.M., Guo J-T., London W.T.: Clinical Implications of the Molecular Biology of Hepatitis B Virus in the Liver: Biology and Pathology, Fifth Edition. Drexel University College of Medicine and Hepatitis B Foundation, Pennsylvania Biotechnology Center, Doylestown, PA, DOI: 10.1002/9780470747919.ch 52, USA, 2009.
24. Bruss V.: Hepatitis B virus morphogenesis. Department of Virology, University of Gottingen, 13(1):65-73, Germany, 2007.
25. Datta S., Chatterjee S., Chakravarty R.: Molecular Biology of the Hepatitis B Virus for Clinicians. Defence Research Laboratory Tezpur, 2(49): 353-365, India, 2012.
26. Kanagawa H., Takai E., Tsuda F., Machida A., Kojima M.: Hepatitis B surface antigen particles of subtypes adw and adr, and compound subtype (adwr) in symptom-free carriers in Japan. Hokkaido Kinikyo Chou Hospital, 37(4):288-93, Japan, 1992.
27. Lada O., Benhamou Y., Poynard T., Thibault V.: Coexistence of hepatitis B surface antigen (HBs Ag) and anti-HBs antibodies in chronic hepatitis B virus carriers: influence of „a“ determinant variants. Department of Virology, Hepato-Gastro-Enterology, AP-HP Pitie-Salpetriere Hospital, Paris, 80(6):2968-75, France, 2005.
28. Churin Y., Roderfeld M., Roeb E.: Hepatitis B virus large surface protein: function and frame. Department of Gastroenterology, Justus Liebig University, Giessen, 4(1):1-10, Germany, 2015.
29. Beck J., Nassal M.: Hepatitis B replication. Department of Internal Medicine II/Molecular Biology, University Hospital Freiburg, 13(1): 48-64, Germany, 2007.
30. Inan N., Tabak F.: Hepatitis B virus: Biology and Life Cycle: Istanbul Bilim University Faculty of Medicine, Department of Microbiology, 21(1):1-7, Turkey, 2015.
31. Tong S., Revill P.: Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. Liver Research Center, Rhode Island Hospital, The Alpert Warren School of Medicine Brown University, Providence, RI, USA; Key Laboratory of Medical Molecular Virology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China; Research and Molecular Development, Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Doherty Institute, Melbourne, VIC, Australia, Volume 64, Issue 1, Pages S4-S16, 2016.
32. Tong S., Li J., Wen Y.: Hepatitis B virus genetic variants: biological properties and clinical implications. Liver Research Center, Rhode Island Hospital, The Alpert Warren School of

Medicine, Brown University, Providence, USA; Key Laboratory of Medical Molecular Virology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China, 2(3): e 10, 2013.

33. Lee J. Y., Locarnini S.: Hepatitis B virus: pathogenesis, viral intermediates, and viral replication. *Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, North Melbourne*, 8(2): 301-20, Australia, 2003.
34. Krugman S., Hoofnagle J.H., Gerety R.J., Kaplan P.M., Gerin J. L.: Viral Hepatitis, Type B-DNA Polymerase Activity and Antibody to Hepatitis B Core Antigen. From the Department of Pediatrics, New York University School of Medicine, and Willobrook State School, Staten Island, N. Y., the Bureau of Biologics, Food and Drug Administration, Bethesda, and the Rockville Laboratory of the Molecular Anatomy, Rockville, Maryland, 290: 1331-1335, USA, 1974.
35. Kann M., Schmitz A., Rabe B.: Intracellular transport of hepatitis B virus. *Universite Bordeaux, France; Institute of Medical Virology, Germany*;13(1), 2007.
36. Whittaker G.R., Kann M., Helenius A.: Viral Entry into the Nucleus. Department of Microbiology and Immunology, Cornell University, Ithaca, New York; Institute of Medical Virology, Justus-Liebig University, Giessen, Germany; Institute of Biochemistry, Swiss Institute of Technology, Zurich, Switzerland; *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, vol. 16:627-651, 2000.
37. Lai C.L., Ratziu V., Yuen M-F., Poynard T.: Viral hepatitis B. Department of Medicine, University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Hong Kong, People's Republic China; Service d'Hepato-Gastroenterologie, Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere, Universite Paris, France, *Vollume 362, Issue 9401, Pages 2089-2094*, 2003.
38. Alter M.J., Coleman P.J., Alexander J.: Importance of heterosexual activity in transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. From the Hepatitis Branch, Division of Viral Diseases, Center for Infectious Diseases, Center for Disease Control, Atlanta; Jefferson Country Department of Health, Birmingham; and Tacoma-Pierce County, Tacoma, Wash, 262(9): 1201-1205, 1989.
39. Beasley P., Trepo C., Stevens C., Szimuness W.: The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *American Journal of Epidemiology*, Volume 105, Issue 2, Pages 94-98, USA, 1977.
40. Soderstrom A., Norkrans G., Lindh M.: Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: Aspects on vertical transmission. *Infectious Diseases, Sahlgrenska University Hospital, Goteborg, Clinical Virology Sahlgrenska University Hospital, Goteborg*, Volume 35, Issue 11-12, Pages 814-819, 2009.



41. Jung M.C., Pape G.R.: Immunology of hepatitis B infection. Institute for Immunology and Medical Departments, University of Munich, Munich, Volume 2, Issue 1, Pages 43-50, Germany, 2002.
42. Mondelli M., Vergani G.M., Alberti A., Vergani D., Portmann B., Eddleston A.L., Williams R.: Specificity of T lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection: evidence that T cells are directed against HBV core antigen expressed on hepatocytes. *The Journal of Immunology*, Vol. 129, Issue 6, 1982.
43. Thimme R., Wieland S., Steiger C., Ghayeb J., Reimann K.A., Purcell R.H., Chisari F.V.: CD8+T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. Department of Molecular and Experimental Medicine, The Scripps Research Institute, La Jolla, California; Centocor, Mallvern, Pennsylvania, Division of Viral Pathogenesis Beth Israel Deacones Medical Center, Boston, Massachusetts; Hepatitis Viruses Section, Laboratory of Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Vol. 77, no. 1 68-76, USA, 2002.
44. Liaw Y-F., Chu C-M.: Hepatitis B infection. Liver Research Unit, Chang Gung University College of Medicine Taipei, Volume 373, Issue 9663, 14-20, Pages 582-592, Taiwan 2009.
45. Lee W. M.: Hepatitis B virus infection. Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical School, 337: 1733-1745, USA, 1997.
46. Chisari F. V., Ferrari C.: Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annual Review of Immunology*, Vol. 13-29-60, 1995.
47. Dienstag J.L.: Hepatitis B virus infection. Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital; and the Department of Medicine and Office of the Dean for Medical Education, Harvard Medical School, Boston, 359: 1486-1500, USA, 2008.
48. Tsai H.T., Tsai T.H., Lu T. M., Yang C.C.: Immunopathology of hepatitis B infection. School of Nursing. Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan, Republic of China, 27(6):427-46, 2008.
49. Sandhu P., Haque M., Humphries-Bickley T., Ravi S., Song J.: Hepatitis B virus immunopathology, model system and current therapies. Department of Microbiology and Immunology, The Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey, PA, 8:436, USA, 2017.
50. Uzunović-Kamberović S.; et al Virusi hepatitisa; Patogeneza i imunost virusa hepatitisa B. U: Medicinska mikrobiologija (919), III tampa rija Fojnica, Univerzitet u Zenici, Zenica, Bosna i Hercegovina, 2009.

51. Balmasova I. P., Yushchuk N. D., Mynbaev O. A., Alla N. R., Malova E. S., Shi Z., Gao C. L.: Immunopathogenesis of chronic hepatitis B. Laboratory of Pathogenesis and Treatment Methods in Infection Diseases, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow 20(39): 14156-71, Russia 2014.
52. Eddleston A.L., Mondelli.: Immunopathological mechanisms of liver cell injury in chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. US National Library of Medicine National Institutes of Health, Suppl 2: S17-23, 1986.
53. Lok A.S., McMahon B.J.: Chronic hepatitis B. Division of Gastroenterology, University of Michigan Medical Center, 45(2): 507-39, USA, 2007.
54. Kuo A., Gish R.: Chronic hepatitis B infection. Division of Gastroenterology, University of California, San Diego, 16(2):347-69, USA, 2012.
55. Yuen M-F., Lai C-L.: HbsAg seroclearance in the natural history of chronic hepatitis B infection. Department of Medicine, The University of Hong Kong, Volume 5, Issue 1, pp 23-26, China, 2006.
56. Chemin I., Jeantet D., Kay A., Trepo C.: Role of silent hepatitis B virus in chronic hepatitis B surface antigen(-) liver disease. INSERM U271, Lyon, 52(2):117-23, France, 2001.
57. Liaw Y-F.: HbeAg seroconversion as an important end point in treatment of chronic hepatitis B. Liver Research Unit, Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University College of Medicine, Taipei, 3(3): 425-433, Taiwan, 2009.
58. Liaw Y-F., Lau G.K., Kao J.H., Gane E.: Hepatitis B e antigen seroconversion: a critical event in chronic hepatitis B virus infection. Liver Research Unit, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Taipei 55(10): 2727-34, Taiwan, 2010.
59. Gmelin K., Theilmann L., Hasche G., Will H., Czygan P., Doerr H.W., Kommerell B.: Anti-Hbc IgM in acute and chronic hepatitis B virus infection. Klin Wochenschr 3;62(17): 837-42, Germany, 1984.
60. Zhang J-M., Xu Y-X., Wang X-Y., Yin Y-K., Wu X-H., Weng X-H., Lu M.: Coexistence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and heterologous subtype-specific antibodies to HBsAg among patients with chronic hepatitis B virus infection. Clinical Infectious Diseases, Shanghai, Volume 44, Issue 9, Pages 1161-1169, China, 2007.
61. Aldershvile J., Roggendorf M., Kryger P., Tage-Jensen U., Deinhard F., Frosner G.G., Hardt F., Nielsen J.O.: Anti-HBc of IgM-class, HbeAg and anti-HBe in acute and chronic hepatitis B. Liver. 1(4): 290-7, 1981.

62. Park J.W., Kwak K.M., Kim S.E., Jang M.K., Kim D.J., Lee M. S., Kim H.S., Park C.K.: Differentiation of acute and chronic hepatitis B in IgM anti-HBc positive patients. Department of Internal Medicine; Department of Occupational and Environmental Medicine; Department of Internal Medicine, Hallym University Medical Center Anyang, Seoul; Department of Internal Medicine, Hallym University Medical Center, Chuncheon, 21(13): 3953-3959, South Korea, 2015.
63. Burns G.S., Thomson A.J.: Viral Hepatitis B: Clinical and epidemiological characteristics. Department of Gastroenterology, St. Vincent's Hospital and University of Melbourne, 4(12): a024935, Australia, 2014.
64. Carneiro de Moura M., Marinho R.: Natural history and clinical manifestations of chronic hepatitis B virus. Clinica Universitaria de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina de Lisboa e Hospital de Santa Maria, Lisboa, 26 Suppl 7:11-8, Portugal, 2008.
65. Matthew K.R., Sterling R.K.: Extrahepatic manifestations of acute hepatitis B virus infection. Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, Virginia, USA, 2013.
66. Chen C.X., Liu B., Hu Y., Johnson J.E., Tang Y.W.: Subacute fulminant hepatic failure with intermittent fever. Department of Infectious Diseases, 8(6): 657-9, China, 2009.
67. Lee H.C.: Acute liver failure related to hepatitis B virus. Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Songpa-gu, Seoul, 38 Suppl 1:S9-S13, Korea, 2008.
68. Umar M., Hamama-tul Bushra, Umar S., Haider Ali Khan: HBV perinatal transmission. Rawalpindi Medical College; Shifa International Hospital; Department of Medicine, Center for Liver and Digestive Diseases, Holy Family Hospital, Rawalpindi, 2013: 875791, Pakistan, 2013.
69. Wright T.L.: Introduction to chronic hepatitis B infection. University of California-San Francisco, and VA Medical Center, San Francisco, 101Suppl 1: S1-6, USA, 2006.
70. Yuen M.F. Ahn S.H. Chen D.S., Chen P.J., Dusheiko G.M., Hou J.L., Maddrey W.C., Mizokami M., Seto W.K., Zoulim F., Lai C.L.: Chronic hepatitis B virus infection: Disease revisit and Management recommendations. Department of Medicine, The University of Hong Kong, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Brain Korea, Project for Medical Science, Seoul, South Korea, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, Royal Free and University College, School of Medicine, London, UK, Hepatology Unit and Key Laboratory for Organ Failure Research, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China, Southwestern Medical Center, University of Texas, Dallas, The Research Center for Hepatitis and

Immunology, National Center for Global Health and Medicine, Ichikawa, Japan, Cancer Research Center of Lyon, Lyon University, Lyon, France, 50(4):286-94, 2016.

71. McMahon B.J.: The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Liver Disease and Hepatitis Program, Alaska Native Tribal Health Consortium, Anchorage, 49(5 Suppl): S45-55, USA, 2009.
72. Schuppan D., Afdhal N.H.: Liver cirrhosis. Division of Gastroenterology and Hepatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, 371(9615): 838-851, USA, 2009.
73. Sarin S.K., Choudhury A.: Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. Transplant of Hepatology and Research at the Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 13, 131-149, India, 2016.
74. Kennedy M., Alexopoulos.: Hepatitis B virus infection and liver transplantation. Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, 15(3):310-5, California, USA, 2010.
75. Krajden M., McNabb G., Petric M.: The laboratory diagnostics of hepatitis B virus. British Columbia Center for Disease Control, Vancouver, British Columbia, 16(2):65-72, Canada, 2005.
76. Song E.S., Kim D.J.: Diagnosis of hepatitis B. Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, 4(18):338, Korea, 2016.
77. Villar M.V., Cruz H.M., Barbosa J.R., Bezerra C.S., Portilho M.M, Scalioni L.P.: Update on hepatitis B and C virus diagnosis. Viral Hepatitis Laboratory, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, 4(4):323-342, Brazil, 2015.
78. Bonino F., Piratvisuth T., Brunetto M.R., Liaw Y.F.: Diagnostic markers of chronic hepatitis B infection and disease. Digestive and Liver Disease Unit, Department of Internal Medicine, University of Pisa, Pisa, 15 Suppl 3: 35-44, Italy, 2010.
79. Easterbrook P.J., Roberts T., Sands A., Peeling R.: Diagnosis of viral hepatitis. Global Hepatitis Programme, HIV Department, World Health Organization; Medicins Sans Frontieres; Department of Essential Medicines and Health Products, World Health Organization, Geneva, Switzerland; London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK, 12(3):302-314, 2017.
80. Zhao H., Tian G.S.: Differential clinical diagnostic parameters of acute hepatitis B and flare of chronic HBV infection. Department of Infectious Diseases, The First Teaching Hospital of Beijing University, Beijing, 18(4): 363-5, China, 2004.

81. Franco E., Bagnato B., Marino M. G., Meleleo C., Serino L., Zaratti L.: Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. Department of Public Health, University Tor Vergata, Rome 4(3): 74-80, Italy, 2012.
82. Ott J.J., Stevens G.A., Groeger J., Wiersma S.T.: Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HbsAg seroprevalence and endemicity. World Health Organization, Geneva 30(12)2212-9, Switzerland, 2012.
83. Perrillo R.P.: Hepatitis B: transmission and natural history. Gastroenterology Section, Veterans Administration Medical Center, St Louis, Missouri, 34(2): S48-9, USA, 1993.
84. Koumbi L.: Current and future antiviral drug therapies of hepatitis B chronic infection. Hepatology and Gastroenterology Section, Department of Medicine, Imperial College London, London 7(8) :1030-1040, UK, 2015.
85. Tang C-M., Yau T-O., Yu J.: Management of chronic hepatitis B infection: Current treatment guidelines, challenges, and new developments. Institute of Digestive Disease and Department of Medicine and Therapeutics, State Key Laboratory of Digestive Diseases, LKS Institute of Health Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China; Shenzhen Research Institute, The Chinese University of Hong Kong, Shenzhen, China; Department of Pharmacology, University of Oxford, United Kingdom, 20(20): 6262-62-78, 2014.
86. De Clercq E., Ferir G., Kaptein S., Neyts J.: Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infections. Rega Institute for Medical Research, K.U. Leuven, 2(6):1279-1305, Belgium, 2010.
87. Bhat M., Ghali P., Deschenes M., Wong P.: Prevention and Management of chronic hepatitis B. McGill University Health Centre, Royal Victoria Hospital, Montreal, Quebec, 5(Suppl 3):S200-S207, Canada, 2014.
88. Aspinall E.J., Hawkins G., Fraser A., Hutchinson S.J., Goldberg D.: Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. Health Protection Scotland, NHS National Services Scotland, Glasgow, 61(8): 531-40, Scotland, 2011.
89. Keating G. M., Noble S.: Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. Adis international Limited, Auckland, 63(10): 1021-51, New Zealand, 2003.
90. Ayub M.A., Bacci M.R., Fonseca F.L.A., Chehter E.Z.: Hemodialysis and hepatitis B vaccination: a challenge to physicians. Department of Infectology; Department of General Practice; Department of Morphology, Department of Gastroenterology, Faculdade de Medicina do ABC, Santo- Andre, Sao Paulo, 7: 109-114, Brazil, 2014.

91. Geier M.R., Geier D.A.: Hepatitis B vaccination safety. The Genetic Center of America, Silver Spring, 36(3):370-4, USA, 2002.
92. Chang M. H., Chen D-S.: Prevention of hepatitis B. Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital; Hepatitis Research Center, National Taiwan University Hospital, Taipei; Internal Medicine; Genomics Research Center, Academia Sinica, Nankang, 5(3):2015 Taiwan, 2015.
93. Alter H.: Discovery of non-A, non-B hepatitis and identification of its etiology. Department of Transfusion Medicine, National Institutes of Health/Clinical Center, Bethesda, Maryland 107(6B): 16S-20S, USA, 1999.
94. Houghton M.: Discovery of the hepatitis C virus. Epiphany Biosciences Inc. San Francisco, Suppl 1.82-8, USA, 2009.
95. Tan S. L.: Hepatitis C viruses, Genomes and Molecular Biology. Lilly Research Laboratories, Indianapolis, USA; Norflok, UK: Horizon Bioscience; ISBN-10: 1-904933-20-3, ISBN-13: 978-1-904933-20-5, 2006.
96. Kim W. C., Chang K. M.: Hepatitis C virus: virology and life cycle. Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea; GI/Hepatology Research Center; Department of Internal Medicine, Philadelphia VA Medical Center, Philadelphia PA, 19(1): 17-25, USA, 2013.
97. Kaito M., Watanabe S., Tanaka H., Fujita N., Konishi M., Iwasa M., Kobayashi Y., Gabazza E.C., Adachi Y., Tsukiyama-Kohara K., Kohara M.: Morphological identification of hepatitis C virus E1 and E2 envelope glycoproteins on the virion surface using immunogold electron microscopy. Department of Gastroenterology and Hepatology, Division of Clinical Medicine and Biomedical Science, Institute of Medical Science, Mie University Graduate School of Medicine, 18(4): 673-8, Japan, 2006.
98. Lohmann V.: Hepatitis C virus RNA replication. Department of Infectious Diseases, University of Heidelberg, Heidelberg, 369: 167-98, Germany, 2013.
99. Falson P., Bartosch B., Alsaleh K., Tews B. A., Loquet A., Ciczora Y., Riva L., Montigny C., Montpellier C., Duvertlie G., Pecheur E. I., le Marie M., Cosset F. L., Dubuisson J., Penin F.: Hepatitis C virus envelope glycoprotein E1 forms trimers at the surface of the virion. Bases Moleculaires et Structurales des Systemes Infectieux, Institut de Biologie et Chimie des Proteines; CIRI-International Center for Infectiology Research, University of Lyon, France; Center for Infection and Immunity of Lille, University of Lille, Lille, France; Bases Moleculaires et Structurales des Systemes Infectieux, Institut de Biologie et Chimie des Proteines, University of Lyon, Lyon, 89(20): 10333-46, France, 2015.

100. Appleby T. C., Perry J. K., Murakami E., Barauskas O., Feng J., Cho A., Fox D 3rd., Wetmore D. R., McGrath M.E., Ray A. S., Sofia M. J., Swaminathan S., Edwards T. E.: Viral replication. Structural basis for RNA replication by the hepatitis C virus polymerase. Gilead Sciences, Foster City; Beryllium, Bainbridge Island, 347(6223): 771-5, USA, 2015.
101. Bartenschlager R., Cosset F.L., Lohman V.: Hepatitis C virus replication cycle. *Journal of Hepatology*, Volume 53, Issue 3, Pages 583-585, 2010.
102. Zein N. N.: Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. Division of Gastroenterology and Hepatology and Internal Medicine and Department of Pediatric, and Adolescent Medicine, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, 13(2):223-35, USA, 2000.
103. Farci P., Purcell R. H.: Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. Department of Medical Sciences, University of Cagliari, 20(1):103-26, Italy 2000.
104. Laouenan C., Plancualine S., Mohamed M.K, Arafa N., Bakr I., Abdel-Hamid M., Rekacewicz C., Obach D., Fontanet A., Abel L.: Evidence for a dominant major gene conferring predisposition to hepatitis C virus infection in endemic conditions. *Laboratoire de Genetique Humaine des Maladies Infectieuses, Faculte de Medicine Necker, Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM)*, 126(5): 697-705, Paris, France, 2009.
105. Cangussu L.O., Teixeira R., Campos E.F., Rampim G.F., Mingoti S.A., Martins-Filho O.A., Gerbase-DeLima M.: HLA class II alleles and chronic hepatitis C virus infection. *Viral Hepatitis Division, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clinicas/UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais*, 74(3):282-7, 2011.
106. Montes-Cano M.A., Caro-Oleas J.L., Romero-Gomez M., Gonzales-Escribano M.F.: HLA-C and KIR genes in hepatitis C virus infection. Department of Immunology, Hospital Universitario Virgen del Rocio, Servicio Andaluz de Salud; Department of Digestive Diseases, Hospita Universitario Nuestra Senora de Valme; Department of Immunology , Hospital Universitario Virgen del Rocio, *Human Immunology* 66, 1106-1109, Spain, 2006.
107. Khakoo S.I., Thio C.L., Brooks C.R., Gao X., Astemborski J., Cheng J., Goedert J.J., Vlahov D., Hilgartner M., Cox S., Little A.M.: HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Liver Group, Division of Infection, Inflammation, and Repair, Southampton University, Southampton*, 305(5685): 872-4, 2004.
108. Kohla M., Bonacini M.: Pathogenesis of hepatitis C virus infection. Department of Transplantation, California Pacific Medical Center, San Francisco, 52(2): 107-23, 2006.

109. Nelson D. R., Lau J. Y.: Pathogenesis of chronic hepatitis C infection. Department of Medicine, University of Florida, Gainesville, 3(Suppl 3): 25-35, USA 1998.
110. Soza A., Riquelme A., Arrese M.: Routes of transmission of hepatitis C virus. Department of Gastroenterology, Pontificia Universidad Catolica de Chile, Santiago, 9 Suppl:33, Chile, 2010.
111. Villena E. Z.: Transmission routes of hepatitis C virus infection. *Annals of Hepatology* 5(Suppl,1): S12-S14, 2006.
112. Chopra S., Di Bisceglie A.M., Bloom A.: Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection. Department of Gastroenterology and Hepatology, Harvard Medical School; Department of Hepatology, Saint Louis University School of Medicine, Department of Infectious Diseases, USA, 2017.
113. Dhillon A.P., Dusheiko G.M.: Pathology of hepatitis C virus infection. University Department of Histopathology, London, Volume 26, Issue 4, Pages 297-309, UK, 1995.
114. Liu P., Li Y., Sun Cui-ming: Correlations of serum hepatitis C virus RNA and alanine transaminase with liver histopathological changes in patients with chronic hepatitis C. *Laboratory Medicine*, Volume 40, Issue 3, Pages 167-169, 2015.
115. Mitchell J., Lemon M. S., McGivern D. R.: How do persistent infections with hepatitis C virus cause liver cancer? Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, and Lineberger Comprehensive Cancer Center, The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, 14:101-108, USA, 2015.
116. Shin E-C., Sung P.S., Park S-H.: Immune responses and immunopathology in acute and chronic viral hepatitis. Laboratory of immunology and infectious Diseases, Graduate School of Medical Science and Engineering; Division of Hepatology, Department of Internal Medicine, Seoul St Mary's Hospital, College of Medicine, Republic of Korea, *Nature Reviews Immunology* 16(8): 509-23, Republic of Korea 2016.
117. Gremion C., Cerny A.: Hepatitis C virus and the immune system: a concise review. *Clinic of Rheumatology and Clinical Immunology/Allergology*, University of Bern, 15(4): 235-68, Bern, Switzerland, 2005.
118. Horner S. M., Gale M.Jr: Intracellular innate immune cascades and interferon defenses that control hepatitis C virus. Department of Immunology, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, 29(9):489-498, USA, 2009.
119. Zhang T., Lin R-T., Li Y., Douglas S.D., Maxcey C., Ho C., Lai Y-J., Wan Q., Ho W.Z.: Hepatitis C virus inhibits intracellular interferon alpha expression in human hepatic cell



- lines. *Viral hepatitis, U: Hepatology* (819-827), Volume 42, Issue 4, American Association for the Study of Liver Diseases, USA, 2005.
120. Lanier L. L.: Evolutionary struggles between NK cells and viruses. Department of Microbiology and Immunology, and the Cancer Research Institute of California San Francisco, San Francisco, 8(4):259-268, USA, 2009.
  121. Yoon J. C., Shina M., Ahlenstiel G., Reherrmann B.: Natural killer cell function is intact after direct exposure to infectious hepatitis C virions. *Viral hepatitis, U: Hepatology* (12-21), Volume 49, Issue 1, American Association for the study of Liver Diseases, USA, 2008.
  122. Sarobe P., Lasarte J.J., Zabaleta A., Arribillaga L., Arina A., Melero I., Borrás-Cuesta F., Prieto J.: Hepatitis C virus Structural proteins impair dendritic cell maturation and inhibit in vivo induction of cellular immune responses. Division of Hepatology and Gene Therapy, Fundacion para la Investigacion Medica Aplicada (FIMA), University of Navara, *J Virol* vol. 77, no. 20, Spain 2003.
  123. Dolganiuc A., Garcia C., Kodys K., Szabo G.: Distinct toll-like receptor expression in monocytes and T cells in chronic HCV infection. Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, 12(8): 1198-1204, USA, 2006.
  124. Chung R.T.: Acute hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 41, Issue Suppl. 1, Pages 514-517, 2005.
  125. Fabris P., Fleming V. M., Giordani M. T., Barnes E.: Acute hepatitis C: clinical aspects. Diagnosis, and outcome of acute HCV infection. Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, S. Bartolo Hospital, Vicenza, 14((17):1661-5, Italy, 2008.
  126. Nikolaeva L. I., Blokhina N. P., Tsurikova N. N., Veronkova N. V., Mmiminoshvili M.I., Braginsky D. M., Ystrebova O. N., Booyantskaya O. B., Isaeva O. V., Michailov M. I., Archakov AI. Virus-specific antibody titres in different phases of hepatic C virus infection. *J Viral Hepatitis* 2002; 9(6); 429-37).
  127. Marcellin P.: Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. Service d'Hepato-logie, Centre de Recherche Claude Bernard sur les Hepatites Virales INSERUM U-481, Hopital Beaujon, Vlichy, Volume 31, Suppl. 1, Pages 9-16, 1999.
  128. Cacoub P.: Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Sorbonne Universites, UPMC Univ Paris 06, and Inflammation Immunopathology Biotherapy Department, Paris, 3(1): 3-14, France, 2016.
  129. Zampino R., Marrone A., Restivo L., Guerrera B., Sellito A., Romano C., Adinolfi LE. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol* 2013;5(10):528-40).

130. Jacobson I. M., Cacoub P., Dal Maso L., Harrison S.A., Younossi Z.M.: Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clinical Gastroenterology and Hepatology, Plum X Metrics*, Volume 8, Issue 12, Pages 1017-1029, 2010.
131. Lawson A, Hagan S., Rye K., Taguri N., Ratib S., Zaitoun A. M., Neal K. R., Ryder S. D., Irving W. L.; Trent HCV Study Group. Wolfson Digestive Disease Foundation, University Hospital, Nottingham, *J Hepatol*, 47(1): 37-45, UK, 2007.
132. Sebastiani G., Gkouvatzos K., Pantopoulos K.: Chronic hepatitis C and liver fibrosis. Department of Medicine, Mc Gill University, Montreal, *World J Gastroenterol* 20(32): 11033-11053, Canada, 2014.
133. Kamili S., Drobeniuc J., Araujo A.C., Hayden T.M.: Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. Division of Viral Hepatitis, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STB, and TB Prevention, Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, 55 Suppl 1:S43-8, USA, 2012.
134. Lok A. S., Guanaratnam N. T.: Diagnosis of hepatitis C. Division of Gastroenterology, University of Michigan and VA Medical Center, *Hepatology* 26(3 Suppl 1): 48S-56S, USA, 1997.
135. White D. A. E., Anderson E. S., Pfeil S. K., Trivedi T. K.: Hepatitis C virus antibody testing: result availability at time of discharge for emergency department patients. Department of Emergency Medicine, Alameda Health System, Highland Hospital, Oakland, *J Acquir Immune Defic. Syndr.* 71(3): e82-e84, CA, 2016.
136. Contreras A., M., Ochoa-Jimenez D., Grandos-Garcia V., Conde-Gonzales C.J., Celis A., Perez-Gomez H.R., Ruelas-Hernandez S., Romero-Flores P., Alcantar-Luna E., Sierra-Garcia de Quevedo J., Ancora-Piste O.; Grupo de Desarrollo de la Guia. Guideline for interpretation and report of the antibody to hepatitis C virus. Grupo de Desarrollo de la Guia. Departamento de Salud Publica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara y Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Medico Nacional de Occidente, IMSS, Zapopan, *Rev Invest Clin* 64(6 Pt 2):641-78, 2012.
137. Robbins D. J., Pasupuleti V., Cuan J., Chiang C.S.: Reverse transcriptase PCR quantitation of hepatitis C virus. Quest Diagnostics, Van Nuys, *Clin Lab Sci* 13(1): 23-30, USA, 2000.
138. Yang J. H., Lai J. P., Douglas S. D., Metzger D., Zhu X. H., Ho W. Z.: Real-time RT-PCR for quantitation of hepatitis C virus RNA. Division of Immunologic and Infectious Diseases, Joseph Stokes Jr. Research Institute, Children's Hospital of Philadelphia, *J Virol Methods* 102(1-2): 119-28, Philadelphia, USA, 2002.

139. John S. D., Gretch D. R.: Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection. Harborview Medical Center, Virology Division UW, Seattle, JAMA, 297(7): 724-732, USA, 2007.
140. Chou R., Clark E., Helfand M.: Screening for hepatitis C virus infection. Systematic Evidence Reviews, No.24, Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, US, 2004.
141. Atrah H. I., Ahmed M.M.: Hepatitis C virus seroconversion by a third generation ELISA screening test in blood donors. West Midlands Blood Transfusion Centre, Edgbaston, J Clin Pathol, 49(3): 254-255, 1996.
142. Yeh C-T., Han C-M., Lo S-Y., OU J-H., Fan K-D., Sheen I-S., Chu C-M., Liaw Y-F.: Early detection of anti-HC<sub>c</sub> antibody in acute hepatitis C virus (HCV) by Western Blot (Immunoblot) using recombinant HCV core protein fragment. Liver Unit, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung Medical College, Taipei, Taiwan, and Department of Microbiology, University of Southern California, Los Angeles, California, USA, Journal of Clinical Microbiology, p. 2235-2241, 1994.
143. Pawlotsky J. M.: Diagnostic testing in hepatitis C virus infection: viral kinetics and genomics. Semin Liver Dis 23: 3-11, 2003.
144. Lopes Gonsales N. S., Lopes Gonsales F. Jr: Laboratory testing for hepatitis C. Hepatitis Study Group-MI/FCM/UNICAMP; Campinas, SP, Brazil, Braz J Infect Dis vol. 11, suppl.1 Salvador, 2007.
145. Chevaliez S., Pawlotsky J-M.: Hepatitis C virus serological and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. Department of Virology, INSERM U635, Henry Mondor Hospital, University of Paris XII, Creteil, Int J Med Sci 3(2): 35-40, 2006.
146. Sangar D.V., Carroll A.R.: A tale of two strands: Reverse-transcriptase polymerase chain reaction detection of hepatitis C virus replication. Department of Microbiology and Immunology, University of Texas Medical Branch at Galveston, Volume 28, Issue 5, Pages 1173-1176, USA, 1998.
147. Petruzzello A., Marigliano S., Loquercio G., Cozzolino A., Cacciapouti C.: Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. Laboratory of Virology and Molecular Biology, Naples, World J Gastroenterol. 22(34):7824-7840, Italy, 2016.
148. Mitrović N.B.: Epidemiološke karakteristike hepatitis C virusne infekcije u Srbiji. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, 2015.
149. Thrift A. P., El-Serag H.B, Kanwal F.: Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. Baylor College of Medicine; Department of Gastroenterology

- and Hepatology, Houston, Texas, Nature reviews Gastroenterology & Hepatology 14, 122-132, USA 2017.
150. Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J.: Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Epidemiology Branch, Division of Viral Hepatitis, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Plum X Metrics, Volume 5, No.9, p 558-567, USA, 2005.
  151. Lanini S., Easterbrook P.J., Zumla A., Ippolito G.: Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. Clinical Microbiology and Infection, Volume 22, Issue 10, Pages 833-838, 2016.
  152. Tibbs C.J.: Methods of transmission of hepatitis C. Institute of Liver Studies, Kings College Hospital, London, J Viral Hepat. 2(3): 113-9, UK, 1995.
  153. Midgard H., Weir A., Palmateer N., Lo Re III V., Pineda J.A., Macias J., Dalgard O.: HCV epidemiology in high-risk groups and risk of reinfection. Journal of Hepatology, Vol. 65, S33-S45. 2016
  154. Kohli A., Shaffer A., Sherman A., Kottlil S.: Treatment of hepatitis C: a systematic review. Clinical Research Directorate/Clinical Monitoring Research Program, Leidos Biomedical Research Inc. Frederic National Laboratory for Cancer Research, Frederic, Meryland2Critical Care Medicine Department, Clinical Research Center, National Institutes of; Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Alergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, JAMA, 312 (6): 631-40, 2014.
  155. Franchini M., Nicolini N., Capra F.: Treatment of hepatitis C in hemophiliacs. Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, Centro Emofilia, Verona, Am J Hematol 81 (9): 696-702, Italy, 2006.
  156. Lynch S. M., Wu G.Y.: Hepatitis C virus: A rewiev of treatment guidelines, cost-effectivness, and acces to therapy. Department of Medicine, Division of Gastroenterology-Hepatology, University of Connecticut Health Center, Harford, J Clin Trans Hepatol. 4(4):310-319, USA, 2016.
  157. Manns M. P., Wedemeyer H., Cornberg M.: Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Medical School of Hannover, Hannover, Gut. 55(9): 1350-1359, Germany, 2006.
  158. Santiago Bastos J.C., Padilla M.A., Caserta C.C., Miotto N., Vigani A.G., Arns C.W.: Hepatitis C virus: Promising discoveries and new treatments. Laboratory of Virology, Institute of Biology, State University of Campians-UNICAMP, Campians, World J Gastroenterol. 22 (28): 6393-6401, Brazil 2016.

159. Zanetti A. R., Romano L., Bianchi S.: Primary prevention of hepatitis C virus infection. Institute of Virology, Faculty of Medicine, Vaccine. 21(7-8): 692-5, Italy, 2003.
160. Ward J. W., Valdiserri R. O., Koh H. K.: Hepatitis C virus prevention, care, and treatment: from policy to practice. Division of Viral Hepatitis, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta Clin Infect Dis. Suppl 1:S58-63, USA, 2012.
161. Smith B. D., Jorgensen C., Zibbell J.E., Bessett G.A.: Centres for disease control and prevention initiatives to prevent hepatitis C virus infection: a selective update. Division of Viral Hepatitis, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, Clin Infect. Dis. 55 Suppl1:S49-53, USA, 2012.
162. Sherlock. S., Dooley J.; Diseases of the Liver and Biliary System- Eleventh Edition; Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus; Hepatitis B virus (5). GastroHep.; The Global Online Resource for Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, 2014.
163. Lanini S., Ćosić G., Menzo S., Puro V., Đurić P.: A large epidemic of hepatitis B in Serbia: an integrated model for outbreak investigations in healthcare settings. National Institute for Infectious Diseases, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive-Lazzaro Spallanzani, Rome, Infec Control Hosp Epidemiol, 35(6):732-5, Italy, 2014.
164. P. K. Nelson, B. M. Mathers, B. Cowie; Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. WHO and US National Institutes of Health, 13;378(9791):571-83. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61097-0, Jul 2011.
165. Custer B., Sullivan S., Hazlet T.K., Iloje U., Venestra D., Kowdley K.: Global epidemiology of hepatitis B virus. Journal of Clinical Gastroenterology: Volume 38-Issue10-ppS158-S168, USA2004.
166. Schwaitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J.: Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Department of Epidemiology, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-x](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-x), Germany, 2015.
167. Zhang J., Zou S., Guilvi A.: Epidemiology of hepatitis B in Canada. Bloodborne Pathogens Division, Bureau of Infectious Diseases, Centre for Infectious Disease Prevention and Control, Population and Public Health Branch, Health Canada, Ottawa. Can J Infect Dis 12(6): 345-350, Canada, 2001.

168. Hou J., Zhihua L., Gu F.: Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. Department of Infectious Diseases and Hepatology, Nanfang Hospital Medical University, Guangzhou, China. *Int J Med Sci* v2(1):50-57, China, 2005.
169. Kwon S.Y., Le C.H.: Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. Department of Internal Medicine, Konkuk University School Medicine, Seoul, Korea. *Korean J Hepatol*, 17(2): 87-95, Korea, 2011.
170. Wasley A., Kruszon-Moran D., Kuhnert W., Simard E.P.: The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, *J Infect Dis* 202(29): 192-201, USA, 2010.
171. Elgouhari H.M., Abu-Rajab Tamimi T., Carey W.D.: Hepatitis B virus infection: Understanding its epidemiology, course and diagnosis. University of South Dakota School of Medicine, SD, *Cleve Clin J Med*, 75(12), 881-889, USA, 2008.
172. A. Risbud, S. Mehendale, S. Basu, S. Kulkarni; Prevalence and incidence of hepatitis B virus infection in STD clinic attendees in Pune, India. National AIDS Research Institute, Pune, India, 78:169-173, 2002.
173. H. S. Te, D. M. Jensen; Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. Liver Transplantation, Center for Liver Diseases, Dep. Of Medicine, University of Chicago Medical Center, Chicago, USA, 14(1):1- 21, vii. doi: 10.1016/j. cld. 2009.
174. Kim R.W.: Epidemiology of hepatitis B in the United States. CDC, Center for Disease Control and Prevention, Division for Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine, Hepatology, Volume 49, Issue Supp. S5, USA, 2009.
175. MacLachlan J.H., Cowie B.C.: Hepatitis B virus epidemiology. Epidemiology Unit, Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Doherty Institute; Department of Medicine, University of Melbourne, Melbourne, Harbour Laboratory Press, Issue 7(9), Australia 2015.
176. G.M. Lauer, B.D. Walker; Hepatitis C virus infection. Massachusetts Medical Society, Massachusetts, USA, 345: 41-52, 2014.
177. S. Onofrey, D. Church, P. Kludt, A. De Maria; Hepatitis C Virus Infection Among Adolescents and Young Adults-Massachusetts, 2002-2009. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Massachusetts, USA, 60 (17); 537-541, May 2011.
178. E. S. Amadi, C. E. Ononiwu, N. Aballa, S. A. Oladimeji; The Epidemiology of Hepatitis C Infection Among Patients Attending the Federal Dental Clinic, Enugu. Department of

- Microbiology, School of Sciences, Federal University of Technology, Imo State, Nigeria, 4(4): 91-95, 2009.
179. Y.A.Mohamoud, G.R.Mumtaz, S.Riome; The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis. Infectious Disease Epidemiology Group, Weill Medical College- Qatar, Cornell University, Qatar Foundation- Education City, Doha, Qatar, 13: 288, 2013.
  180. Y.Zhao, L. Shen, J. Ma, Z. Gao; Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection and Risk Factor Analysis in the Hebei Province, China. The Health Bureaus and Centers for Disease Control and Prevention, Hebei Province, China, PloS ONE 8(9): e 75586 doi: 10.1371, 2013.
  181. H.R.Shin, J. Y. Kim, D. H. Lee, K. Y. Yoo; Hepatitis B and C virus prevalence in a rural area of South Korea: the role of acupuncture. Division of Cancer Center Research Institute, South Korea, 87, 314-318, doi: 10. 1038/sj. bjc. 6600436, 2002.
  182. Papastergiou V., Lombardi R., MacDonald D., Tsochtzis E.A.: Global epidemiology of hepatitis B virus (HBV) infection. Sheila Sherlock Liver Unit and UCL Institute of Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital and UCL, London, Volume 14, Issue 3, pp171-178, UK, 2015.
  183. Gower E., Estes C., Blach S., Razavi-Shearer K., Razavi H.: Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. Center for Disease Analysis, Louisville, USA, J Hepatol, 61(1Suppl): S45-57, USA, 2014.
  184. Sy T., Jamal M.M.: Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. Division of Gastroenterology, University of California, Irvine, Int J Med Sci 3(2):41-46, USA, 2006.
  185. Zeuzem S., Teuber G., Lee J.H., Ruster B., Roth W.K.: Risk factors for transmission of hepatitis C. Medical Department II, University Hospital, Frankfurt, J Hepatol 24(Suppl): 3-10, Germany, 1996.[
  186. Wang C.S., Chang T.T., Yao W.J., Chou P.: Comparison of hepatitis B virus and hepatitis C virus prevalence and risk factors in a community-based study. A-Lein Community Health Center, Kaohsiung County, Am J Trop Med Hyg. 66(4): 389-93, Taiwan, 2002.
  187. Etik D.O., Ocal S., Boyacioglu A.S.: Hepatitis C infection in hemodialysis patients: A review. Department of Gastroenterology, Baskent University, Ankara, World J Hepatol 7(6):885-895, Turkey, 2015.
  188. Salvatierra K., Florez H.: Prevalence of hepatitis B and C infections in hemodialysis patients. Faculty of Extract, Chemical and Natural Sciences, Universidad Nacional de

Misiones, Posadas, Argentina; Faculty of Technology, Universidad Distrital Francisco Jose de Caldas, Bogota, Colombia. Research Article, 2016.

189. Chimparlee N., Oota S., Phikulsod S., Tangkijvanich P., Poovorwan Y.: Hepatitis B and hepatitis C virus in Thai blood donors. Center of Excellence in Clinical Virology, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Southeast Asian J Trop Med Public Health 42(3): 609-15,2011.
190. Meena M., Jindal T., Hazarika A.: Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among blood donors at a tertiary care hospital in India: a five year study. Department of Blood Transfusion Services, Cardio Thoracic and Neuro Sciences Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, 51(1): 198-202, 2011.





10. Da li ste imali neku drugu vrstu intervencije u usnoj duplji? Da [ ] Ne [ ]
11. Da li pušite? Da [ ] Ne [ ]
12. Da li konzumirate alkohol? Da [ ] Ne [ ]
13. Da li konzumirate neku vrstu narkotika? Da [ ] Ne [ ]
14. Da li ste nekada intravenozno unosili narkotike? Ako jeste, kada i koliko dugo (meseći, godine)? \_\_\_\_\_
15. Da li ste seksualno aktivni? Da [ ] Ne [ ]
16. Da li ste imali ili imate jednog ili više seksualnih partnera? Da [ ] Ne [ ]
17. Da li koristite neku vrstu zaštite tokom seksualnog odnosa (kakvu)? \_\_\_\_\_
18. Da li ste na dijalizi? Ako jeste, koliko dugo? \_\_\_\_\_
19. Da li ste zdravstveni radnik? Ako jeste, da li često dolazite u kontakt sa iglama? \_\_\_\_\_
20. Da li ste se nekada povredili/uboli prilikom manipulisanja iglom? \_\_\_\_\_
21. Da li ste insulin zavisni dijabetičar? Da [ ] Ne [ ]
22. Koliko dugo ste na insulinu? \_\_\_\_\_
23. Da li ste trenutno na nekoj terapiji lekovima, koliko dugo ste na terapiji, koji su lekovi u pitanju? \_\_\_\_\_
24. Da li ste vakcinisani protiv nekih zaraznih bolesti (navesti protiv kojih)? \_\_\_\_\_
25. Da ste se vakcinisali protiv hepatitisa B, redovno prema kalendaru vakcinisanja? Da [ ] Ne [ ]

Lični potpis anketiranog

\_\_\_\_\_

Lični potpis anketara

\_\_\_\_\_

**Napomena:** anketa je strogo poverljiva, lični podaci anketiranog će se koristiti isključivo u naučno-istraživačke svrhe i neće se iznositi javno.

## 10. СКРАЋЕНИЦЕ КОРИШЋЕНЕ У ЛИТЕРАТУРИ

HBV-hepatitis B virus

HVC-hepatitis C virus

ALT-alanin aminottransferaza

AST-aspartat aminottransferaza

HBsAg- spoljašnji antigen hepatitis B virusa

DNK-dezoksiribonukleinska kiselina

TP-terminalni protein

H-ribonukleaza

S,C,P,X-geni virusnog genoma hepatitis B virusa

HBcAg- engl. core antigen, anntigen jezgra

HBeAg- slobodan antigen u serumu bolesnika

adw, ayw, adr, ayr-glavni subtipovi HBsAg

RNK-ribonukleinska kiselina

iRNK-informaciona ribonukleinska kiselina

CD4+T-engl.cluster of differentiation, pomoćničke T ćelije

IFN $\alpha$ -interferon alfa

CD8+T-engl.cluster of differentiation , citolitički ili citotoksični t limfociti

MHC I-engl.major histocompatibility complex, molekuli glavnog kompleksa podudarnosti prve klase

MHC II-molekuli glavnog kompleksapodudarnosti druge klase

HCC-hepatocelularni karcinom

C,E1,E2/NS1-tri strukturna proteina genoma hepatitisa C

NS2-NS5-četiri nestrukturna proteina genoma hepatitisa C

P7-jonski kanal

NS2-2/3 autoproteaza

NS3-serin proteaza

NS4A-N53-kofaktor

NSAB-membranski odeljak gde se odigrava replikacija

NS5A-eng. Interferon sensitivity determining region ISDR

NS5B.RNK-zavisna RNK polimeraza  
CD81/SR.B1-specifični ćelijski receptor za hepatitis c virus  
LDL-lipoproteinski receptor  
OCLN,CLDN1-koreceptori za hepatitis C virus  
SNBs-engl. single-nukleotide polymorphismus,polimorfni genski lokus  
IL-interleukin  
IFNL3-interferon lambda3  
NK-engl. natural killer, urođenoubilačke ćelije  
KIR2DL3-engl. killer inhibitory receptor  
Th-engl. pomoćnički limfocit  
TGF- $\beta$ -transformišući faktor rasta beta  
PRR-engl. pattern recognition receptors  
TLR-engl. Toll like receptors, receptori slični Toll-u  
RIG I,PKR-receptori na hepatocitima koji prepoznaju prisustvo strane virusne RNK  
AVH-akutni virusni hepatitis  
HHC-hronični hepatitis C  
ELISA-enzimoimuno test  
PCR-engl. polimerase chain reaction

## БИОГРАФИЈА

Андријана Одаловић рођена је 17.01.1979. године у Косовској Митровици.

Основну и средњу школу завршила је Приштини.

Медицински факултет Универзитета у Приштини уписала је школске 1997/98. године, а дипломирала је 2004. године са просечном оценом 8,82.

По завршетку студија 2005. године обавила је обавезни лекарски стаж.

Радни однос засновала је 01.12.2005.године у Клиничко-болничком центру Приштина – Грачаница као лекар клиничар на Интрено-педијатријској клиници.

На Медицинском факултету у Универзитета у Приштини – Косовска Митровица ради од 01.јуна 2007. године као сарадник за ужу научну област Микробиологија и имунологија.

Магистарске студије уписала је на Медицинском факултету у Универзитета у Приштини – Косовска Митровица где је 01.07.2011. године одбранила магистарску тезу под називом: „**Корелација између инфекција изазваних бета – хемолитичким стрептококом групе А и постстрептоколних секвела**“.

Специјалистичке студије из Микробиологије са имунологијом уписала је на Медицинском факултету у Универзитета у Приштини – Косовска Митровица где је положила специјалистички испит 11.07.2013. године.

### СПИСАК РАДОВА

Као аутор и коаутор објавила је научноистраживачке радове:

#### **Радови саопштени и штампани на скупвима националног значаја:**

1. Одаловић Д., Перић М., Чукаловић М., Ристић Д., Одаловић А.: „**Епидемиолошки и клинички аспекти бактеријског менингитиса код деце**“, Зборник радова Педијатријски дани Србије, Ниш, 27 – 29, септембар 2007., 123 – 124.

2. Чукаловић М., Одаловић Д., Перић М., Одаловић А.: „**Валидност анамнестичких података у постављању дијагнозе астме**“, Зборник радова Педијатријски дани Србије, Ниш, 27 – 29, септембар 2007., 147.

#### **Радови саопштени и штампани на скупвима :**

1. Одаловић Д., Чукаловић М., Ристић Д., Перић М., Путица Ј., Одаловић А.: „**Неуролошке компликације код салмонелозних инфекција**“, Зборник сажетака IV

Конгрес педијатара Србије и Црне Горе са међународним учешћем, Београд, 1.-4. октобар 2006., 299-230.

2. Одаловић Д., Перић М., Чукаловић М., Ристић Д., Одаловић А.: **„Неуролошке секвеле бактеријског менингитиса у деце“**, Зборник радова Педијатриски дани Србије са међународним учешћем, Ниш 25.-27. септембар 2008., 184-185.

3. Чукаловић М., Одаловић Д., Перић М., Одаловић А.: **„Испитивање фактора ризика код деце оболеле од астме“**, Зборник сажетака IV Конгрес педијатара Србије и Црне Горе са међународним учешћем, Београд, 1.-4. октобар 2006., 402.

4. Одаловић А., Катанић Н., Милић А.: **„Клиничке манифестације стрептокохних инфекција у дечијем узрасту“**, Зборник радова I конгрес педијатара Србије са међународним учешћем, Београд, 17.-20. октобар 2010., 263.

5. Одаловић Д., Чукаловић М., Перић М., Одаловић А.: **„Ефикасност профилаксе фебрилних конвузија“**, Педијатријски дани Србије са међународним учешћем, Ниш, 24.-26. септембар 2007., 147.

#### **Радови у часописима од националног значаја:**

1. Одаловић А.: **„Корелција између инфекција изазваних бета хемолитичким стрептококом групе А и постстрептокохних секвела“**, Медицински Анали, Приштина – Грачаница, новембар 2011., 66-75.

2. Одаловић Д., Перић М., Путица Ј., Чукаловић М., Јовановић С., Ристић Д., Одаловић А.: **„Бактеријски менингитис салмоне етиологије у деце“**, Praxis Medica“, N 3-4, 2004., 15-19.

3. Одаловић Д., Чукаловић М., Перић М., Одаловић А.: **„Профилактика рецидива фебрилних конвузија“**, N 3-4, 2012., 85-88, M 52.

4. Одаловић Д., Чукаловић М., Перић М., Одаловић А.: **„Компликације и секвеле бактеријског менингитиса у дечјем узрасту“**, Praxis Medica“, 5/2010.

5. Одаловић А., Катанић Н., Милић А., Арсовић А.: **„Постстерптооцал гломерулонефритис“**, Praxis Medica“, N 1 – 2014., 57-59.

#### **Радови у часописима од међународног значаја SCI:**

1. Radojica V. Stolić, Goran Z. Trajković, Mirjana M. Kostić, Saša R. Sovtić, Andrijana M. Odalović, et.al: **„ Correlation between nonalcoholic fatty liver and cardiovascular disease in elderly hemodialysis patients “**, International urology and Nephrology, ISSN 03013 – 1623, volume 48, nuber 6, int Urol Nephrol (2016) 48: 883 – 889, DOI 10. 1007 / s 11255 – 016 -1237 – 8.

2. Radojica V. Stolić, Aleksandar N. Jovanović, Goran Z. Trajković, Mirjana M. Kostić, Andrijana M. Odalović, Saša R. Sovtić: „ Is low mgnesium a clue to arteriovenous fistula complications in hemodialysis ? „ , International urology and Nephrology, ISSN 0301 – 1623, , int Urol Nephrol, DOI 10. 1007 / s 11255 – 015 -1207 – 6.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Андријана Одаловић

број индекса \_\_\_\_\_

**Изјављујем**

да је докторска дисертација под насловом

**ЗНАЧАЈ НАЛАЗА СЕРОЛОШКИХ МАРКЕРА ХЕПАТИТИС Б И ХЕПАТИТИС Ц ВИРУСНЕ ИНФЕКЦИЈЕ КОД РАЗЛИЧИТИХ РИЗИЧНИХ ГРУПА У СРПСКИМ СРЕДИНАМА КОСОВА И МЕТОХИЈЕ**

- 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.

**Потпис докторанда**

Андријана Одаловић

У Косовској Митровици, 18.01.2018

Прилог 2.



## **Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада**

Име и презиме аутора : Андријана Одаловић

Број индекса : 150/2014

Студијски програм :

Наслов рада : ЗНАЧАЈ НАЛАЗА СЕРОЛОШКИХ МАРКЕРА ХЕПАТИТИС Б И ХЕПАТИТИС Ц ВИРУСНЕ ИНФЕКЦИЈЕ КОД РАЗЛИЧИТИХ РИЗИЧНИХ ГРУПА У СРПСКИМ СРЕДИНАМА КОСОВА И МЕТОХИЈЕ

Ментор : Проф. др Душан Павлица

Потписани/а Андријана Одаловић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

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 Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.

**Потпис докторанда**

Андријана Одаловић

У Косовској Митровици, 18.01.2018

**Прилог 3.**

## **Изјава о коришћењу**

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**ЗНАЧАЈ НАЛАЗА СЕРОЛОШКИХ МАРКЕРА ХЕПАТИТИС Б И ХЕПАТИТИС Ц ВИРУСНЕ ИНФЕКЦИЈЕ КОД РАЗЛИЧИТИХ РИЗИЧНИХ ГРУПА У СРПСКИМ СРЕДИНАМА КОСОВА И МЕТОХИЈЕ**

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 Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици 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).

**Потпис докторанда**

Андријана Одаловић

У Косовској Митровици, 18.01.2018

1. Ауторство - Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.