

# NAU NOMVE U MEDICINSKOG FAKULTETA

## UNIVERZITETA U BEOGRADU

Nasednici Nau nogve a Medicinskog fakulteta u Beogradu održanoj 16.6.2015.

godine imenovanaja Komisija sastavu:

1. Prof. dr Jasmina Simonovi Babi , Medicinskifakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Nataša Maksimovi , Medicinskifakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Nataša Katani , Medicinskifakultet, Univerzitet u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

za ocenu završne doktorske disertacije pod nazivom:

### **„EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HEPATITIS C VIRUSNE INFEKCIJE U SRBIJI“**

kandidat dr Nikole Mitrovi a, zaposlenog u Klinici za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije u Beogradu.

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Dragan Deli , a mentor je Prof. dr Ljiljana Markovi -Deni .

Ilanovi Komisijesudetaljnoprou ilipriloženu doktorsku disertaciju i podnose Nau nomve u Medicinskog fakulteta u Beogradu slede i

## **IZVEŠTAJ**

### **A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija „EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HEPATITIS C VIRUSNE INFEKCIJE U SRBIJI“ napisana je na 129 strana i podeljena sledeće apoglavljja: uvod, ciljevirada, materijalimetoderada, rezultatirada, diskusija,

zaključi i spisak literature.

Doktorska disertacija sadrži podatke komisiji, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, spisak skraćene biografije kandidata.

**Uvod** je dat osnovni prikaz HCV infekcije sa akcentom na epidemiološkim karakteristikama – rasprostranjenosti ove infekcije, na inima prenošenja, rizici i grupama, rizici i oblicima ponašanja, mogućnostima i na inima prevencije. Tako su prikazane i druge karakteristike ove infekcije – osobine virusa, kliničke manifestacije i prirodni tok bolesti, dijagnostičke i terapijske mogućnosti, značaj za društvo i zdravstveni sistem u celini. Posebna pažnja je usmerena na situaciju u Srbiji, prikaz do sada poznatih činjenica, nerešena pitanja i značaj daljeg istraživanja. U ovom poglavlju se nalaze tri slike.

**Ciljevi** rada su jasno definisani. Osnovni ciljevi rada su određivanje prevalencije anti-HCV pozitivnih osoba među dobrovoljnim davaocima krvi i procena prevalencije u opštoj populaciji u Srbiji, određivanje faktora rizika za nastanak HCV infekcije u našoj sredini i utvrđivanje kretanja broja osoba sa HCV infekcijom u petogodišnjem periodu.

U delu **Materijal i metode** su detaljno objašnjeni svi sprovedeni istraživački postupci, korišćeni instrumenti, načini obrade podataka i tumačenja rezultata koji su korišćeni za dobijanje odgovora na postavljena pitanja. Sprovedena je hibridna studija od 1. januara 2013. do 31. decembra 2013. godine, koja se sastojala iz više delova: studije slučaja i kontrola u populaciji dobrovoljnih davalaca krvi iz glavnih deset transfuzioloških centara širom Srbije, studije slučaja i kontrola u kojoj su i oboleli i pripadnici kontrolne grupe bili selektovani od pacijenata Klinike za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije, deskriptivne analize osnovnih epidemioloških podataka i sagledavanja uestalosti osoba sa HCV infekcijom tokom prethodnih pet godina na osnovu testiranja u Virusološkoj laboratoriji (Odseku za virusologiju, Službe za mikrobiologiju Kliničkog centra Srbije). Procena prevalencije HCV infekcije u Srbiji je sprovedena primenom metoda medijane odnosa, a izvršena je i analiza učestalosti pojedinih genotipova HCV. Takođe, detaljno su navedene i adekvatno obrazložene statističke metode koje su korišćene u dobijanju rezultata, a navedena su i odobrenja svih etičkih odbora pojedinih ustanova u kojima je istraživanje sprovedeno. Ovom poglavlju pripada jedna tabela.

Poglavlje **Rezultati** obuhvata detaljan prikaz nalaza dobijenih u provedenom istraživanju. Rezultati istraživanja su izloženi jasno, pregledno i sistematično u 25 tabela i sedam grafikona.

**Diskusija** je napisana na odgovarajućim i, potkrepljena najnovijim i savremenim navodima iz literature, odnosno rezultatima istraživanja epidemioloških karakteristika HCV infekcije, sa posebnim osvrtom na istraživanja koja su izvršena u zemljama u okruženju. Rezultati studije su analizirani u ovom kontekstu i predstavljali su adekvatnu osnovu za izvođenje zaključaka.

**U Zaključku** je data rezime rezultata u skladu sa definisanim ciljevima. Poglavlje **Literatura** sadrži 171 citiranih referenci.

## **B. Kratak opis postignutih rezultata**

U vremenskom periodu od godinu dana u deset transfuzioloških centara širom Srbije, na HCV je ukupno testirano 124.824 dobrovoljna davaoca krvi, 27.160 su dobrovoljno dali krv prvi put i kod 52 je potvrđena anti-HCV pozitivnost. Svi pozitivni su krv dali prvi put. Seroprevalencija anti-HCV pozitivnih osoba među dobrovoljnim davaocima krvi iznosi 0,19% (95%CI: 0,14-0,24%). Procenjena prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba u opštoj populaciji u Srbiji primenom metoda medijane odnosa na osnovu utvrđene prevalencije među dobrovoljnim davaocima krvi i utvrđene prevalencije deset zemalja iz okruženja iznosi 1,13% (95%CI: 1,0-1,26%). Utvrđena je najveća učestalost genotipa 1 HCV (63%), sledi genotip 3 (27%,) dok su genotip 2 (sa 7%) i genotip 4 (sa 3%) znatno ređe zastupljeni. Nisu registrovani genotipovi 5 i 6.

Analiza faktora rizika za HCV infekciju, odnosno puteva transmisije virusa u našoj sredini izvršena je sprovođenjem dve studije slučajeva i kontrola. Prva studija slučajeva i kontrola je sprovedena među dobrovoljnim davaocima krvi i u nju su uključena 32 anti-HCV pozitivna ispitanika („slučajevi“) i 64 mečovana (po polu, uzrastu i mestu davanja krvi) kontrolna ispitanika. Druga studija obuhvatila je 106 pacijenata sa potvrđenom HCV infekcijom iz Infektivne klinike i dve kontrolne

grupe –prva sa 106 mečovana (po polu i uzrastu) pacijenta iz Infektivne klinike kojima je isključena HCV infekcija, druga je bila nemečovana i nju su činili kontrolni ispitanici iz kontrolne grupe prve studije (njih 64). Utvrđeno je da su osobe sa HCV infekcijom većinom bile muškog pola, mlađeg životnog doba, nižeg stepena obrazovanja (sa završenom osnovnom ili srednjom školom) i iz gradske sredine. Konačno utvrđeni faktori rizika za HCV infekciju primenom multivarijantne analize su: zloupotreba narkotika, primanje transfuzija krvi ili krvnih derivata, tetovaže, hirurške i stomatološke intervencije i boravak u zatvorima. Oko 90% anti-HCV pozitivnih ispitanika iz obe grupe su imale neki od faktora rizika za HCV infekciju. Učestalost anti-HCV pozitivnih osoba testiranih u virusološkoj laboratoriji tokom petogodišnjeg perioda kretala se od 3,84% do 5,44%. Osobe sa anti-HCV pozitivnošću su takođe većinom bile muškog pola slično prethodnom delu istraživanja, dok su se u pogledu starosti razlikovali. Stariji ispitanici su bili testirani u virusološkoj laboratoriji. Procenat pozitivnih se nije značajnije menjao tokom posmatranog vremenskog perioda.

### **C. Uporedna analiza rezultata iz literature**

Prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba u opštoj populaciji u Srbiji procenjeno je da iznosi 1,13%, ime se Srbija svrstava u grupu evropskih zemalja sa srednjom prevalencijom u HCV infekcije, zajedno sa Češkom, Slovačkom, Irskom, Poljskom, Belorusijom (Gower i sar. 2014). Među zemljama u okruženju, procenat pozitivnih u opštoj populaciji je sličan sa Hrvatskom, Slovenijom i Bugarskom (gde iznosi od 1 do 1,3%), viši je u odnosu na Mađarsku (gde iznosi 0,7%), a niži u odnosu na Bosnu i Hercegovinu, Makedoniju (gde se kreće od 1,5 do 2%), Albaniju i Rumuniju (gde iznosi oko 3%) (Esteban i sar. 2008; European Centre for Disease Prevention and Control- ECDC, 2010; Gheorghe i sar. 2010.). Što se distribucije pojedinih genotipova HCV tiče, slična distribucija je registrovana i u drugim zemljama Evrope u kojima je genotip 1 dominantan - participira sa 55 do 80% (u pojedinim zemljama kao što je Rumunija i 90%), a sledi genotip 3 – obično 25-30% (Ray i sar. 2010; Gower i sar. 2014). Prevalencija anti-HCV pozitivnih osoba među dobrovoljnim davaocima krvi u Srbiji iznosi 0,19%. Ova vrednost je viša u odnosu na razvijene zemlje zapadne Evrope (kao

što su Belgija, Norveška, Švajcarska, Nemačka, gde se seroprevalencija kreće oko 0,05%) ili Kanadu (gde iznosi oko 0,08%) (Hahné i sar. 2013; O'Brien i sar. 2010). Sa druge strane viša seroprevalencija u ovoj populacionoj grupi je zabeležena u Poljskoj (0,6%), Brazilu (0,58%) i zemljama Bliskog istoka i Egiptu (gde se kreće od 0,8% do čak preko 5% u pojedinim regionima) (Chlabicz i sar. 2005; Nascimento i sar. 2010). Kada su u pitanju zemlje iz okruženja, slična seroprevalencija je zabeležena i u državama bivše Jugoslavije, izuzev Slovenije gde je prevalencija niža, a viša je u Bugarskoj, Rumuniji, Albaniji, Grčkoj (Hope i sar. 2014; van der Poel i sar. 2010; Grgicevic i sar. 2000).

Osnovne demografske karakteristike osoba sa HCV infekcijom (mlađe životno doba, muški pol, niži stepen obrazovanja, život u gradskoj sredini) su uglavnom zabeleženi i u studijama iz drugih zemalja koje su se bavile ovom problematikom. Razlog ovog rezultata se uglavnom povezuje sa većom izloženosti u faktorima rizika, pre svega zloupotrebi narkotika, ali i promiskuitetnijim ponašanjem, većim tetoviranjem i pirsinzima, kao i većom dostupnošću u zdravstvenoj službi i mogućnošću u tetiranju u gradovima u odnosu na seoske sredine (Knežević, 2009; Center for Disease Control and Preventing-CDC, 2012; Zaller i sar. 2004; Monnet i sar. 2006).

Najznačajniji pojedinačni faktor rizika za HCV infekciju u istraživanju je bila intravenska zloupotreba psihoaktivnih supstanci. I u drugim zemljama, kako iz okruženja tako i šire, ovo je u današnje vreme najznačajniji put transmisije HCV i procenjuje se da preko 60% svih novoinficiranih HCV infekciju stiče upravo na ovaj način (Nelson P i sar. 2010; Des Jarlais i sar. 2013; Reimer i sar. 2007).

Prethodnih godina, pre rutinskog testiranja dobrovoljnih davalaca krvi na HCV (pre devedesetih godina XX veka) transfuzije su bile najznačajniji put prenošenja HCV, što je zabeleženo i u ovoj disertaciji (O'Brien i sar. 2008; Delarocque-Astagneau i sar. 2007). Za razliku od razvijenih i bogatih zapadnih zemalja u kojima se u transfuziološkim službama koriste testovi koji direktno detektuju virusni genom (RNK HCV), u Srbiji (kao i većini drugih zemalja) su još uvek u upotrebi ELISA testovi, čime je rizik prilikom transfuzija i dalje realno prisutan (Marwaha i sar. 2014; Pillonel i sar. 2005). Zbog toga potrebno je uložiti što više napora u identifikaciji osoba sa rizicima za HCV infekciju koji pokušaju da dobrovoljno daju krv, što je posebno istaknutou ovom istraživanju.

Pored ovih dominantnih puteva prenošenja HCV, tetovaže, hirurške i stomatološke intervencije i boravak u zatvorima su identifikovani kao značajni putevi prenošenja HCV u Srbiji. Na njih bi trebalo naročito obratiti pažnju, s obzirom da ih je moguće efikasno prevenirati (donošenjem uredbi o uslovima tetoviranja koji već postoje u nekim zemljama, strogo pridržavanju principa dobre medicinske prakse i protola, testiranje i lečenje zatorenika od ove infekcije), što je istaknuto i od strane drugih istraživača (Martínez-Bauer i sar. 2008; Armstrong i sar. 2005; Semaille i sar. 2013).

I na kraju oko 90% osoba sa HCV infekcijom su imali identifikovan bar jedan od faktora rizika za HCV infekciju, ime je istaknut značaj pažljivog ispitivanja osoba u cilju što ranijeg identifikovanja ove infekcije (Alter 2002).

#### **D. Objavljeni rezultati koji inedeoteze**

Rad objavljen u časopisu indeksiranom u SCI/CC bazi:

1. **Mitrovic N**, Delic D, Markovic-Denic Lj, Jovicic M, Popovic N, Bojovic K, Simonovic Babic J, Svirtlih N. Seroprevalence and risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in Serbia: A multicentre study. *Digestive and Liver Disease*, 2015; 47(7):572-6. DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.019. (IF 2,968, kategorija M22).

#### **E. Zaključak (obrazloženjen u njegovom doprinosu)**

Doktorska disertacija, „EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HEPATITIS C VIRUSNE INFEKCIJE U SRBIJI“ kandidatice Nikole Mitrović predstavlja originalan naučni rad koji je predmet sveobuhvatno epidemiološko ispitivanje raširenosti ove infekcije i utvrđivanje drugih osobina važnih kako za njenu prevenciju, tako i za planiranje zdravstvene službe. Na taj način ova disertacija predstavlja jedinstven izmeran prilog naučnom pristupu ovom medicinskom problemu.

Opredeljeno je ispitivanje prevalencije HCV infekcije među zdravim osobama (dobrovoljnim davaocima krvi), procena broja obolelih u opštoj populaciji,

utvrđivanje ustalostipojedinih genotipova,  
ispitivanje puteva prenošenja infekcije i kretanje broja obolelih u dužem vremenskom periodu,  
janeophodno kako

za potpun javanje celoviteslikejednogodnajaktuelnijih problema savremene infektologije u  
celom svetu, tako i za planiranje preventivnih mera usmerenih ka sprečavanju  
transmisije bolesti i planiranju lečenja.

Doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučno-istraživačkog rada.  
Izuzev aktuelnosti obrađene teme koja je pravilno istaknuta u uvodu, ciljevi istraživanja  
su jasno postavljeni a metodologija pregledno i detaljno opisana. Rezultati su precizno  
prikazani i prateći odgovarajućom analizom iz koje su proizašli logički, ispravno  
izvedeni zaključci.

Uzevši u obzir navedeno, kao i dosadašnji naučni rad kandidata,  
Komisija predlaže da se u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu prihvati  
pozitivnu ocenu predložene doktorske disertacije dr. Nikole Mitrovića  
i odobri njegovu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 3.8.2015. godine

Mentori članovi Komisije:

---

Prof. dr Dragan Deli

---

Prof. dr Jasmina Simonović Babi

---

Komentor Doc. dr Nataša Maksimović

---

Prof. dr Ljiljana Marković -Deni

---

Prof. drNatašaKatani