



**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE AKADEMSKE STUDIJE
JAVNO ZDRAVLJE**

**Uticaj psihosocijalnih i demografskih obeležja na kvalitet
života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Doc. dr Predrag Đurić
Prof. dr Vojislava Bugarski Ignjatović

Kandidat: Dragana Kačavenda Babović

Novi Sad, 2016. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Dragana Kačavenda Babović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Doc. dr Predrag Đurić Prof. dr Vojislava Bugarski Ignjatović
Naslov rada: NR	Uticaj psihosocijalnih i demografskih obeležja na kvalitet života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	Srpski/Engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2016
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(8 poglavlja / 133 stranice/ 33 tabele/ 175 referenci / 4 priloga)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Epidemiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	hronični hepatitis C; virus hepatitisa C; kvalitet života; depresija; anksioznost; socioekonomski faktori; demografija; istraživanja i upitnici
UDK	616.36-002-07/-08:616.89-008
Čuva se: ČU	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21 000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3.
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p><u>Uvod:</u> Hronična HCV infekcija je povezana sa nizom ekstrahepatičnih manifestacija, uključujući pojavu depresivnih i anksioznih simptoma, zamora, bolova u mišićima i zglobovima koji su povezani sa smanjenjem kvaliteta života u vezi sa zdravljem (HRQOL).</p> <p><u>Ciljevi istraživanja:</u> Proceniti različite aspekte kvaliteta života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C koji nisu na terapijskom tretmanu interferonom; Sagledati učestalost određenih psihosocijalnih obeležja (depresivnost, anksioznost, radni status, stepen obrazovanja) i njihovu povezanost sa kvalitetom života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C koji nisu na terapijskom tretmanu, kao i ispitati povezanost osnovnih demografskih obeležja (starost, pol, bračno stanje) i kvaliteta života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C; Ispitati povezanost osnovnih medicinskih obeležja vezanih za oboljenje (način prenosa infekcije, dužna infekcije, prisustvo ciroze) i kvaliteta života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C.</p> <p><u>Materijal i metode:</u> Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija u periodu od aprila 2013. do aprila 2015. godine na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu, Infektivnom odeljenju i u Službi za transfuziju krvi Opšte bolnice „Dr Radivoj Simonović” u Somboru. Ispitano je 150 osoba, oba pola, obolelih od hroničnog hepatitisa C koji su činili studijsku grupu obolelih. U kontrolnoj grupi ispitano je ukupno 150 zdravih osoba, oba pola, uzrasta iznad 18</p>

	<p>godina, sličnih socio-demografskih karakteristika. Kvalitet života ispitan je pomoću upitnika: SF-36, CLDQ i HADS. Putem opšteg upitnika prikupljeni su socio-demografski podaci o ispitanicima, kao i odođena obeležja vezana za oboljenje.</p> <p><u>Rezultati:</u> Sagledavanjem skorova upitnika SF-36 razlika u kvalitetu života između obolelih od hroničnog hepatitisa C i kontrolne grupe je statistički značajna na svakom od pojedinačnih domena, ukupnom skoru SF-36 upitnika, Fizičkom kompozitnom skoru i Mentalnom kompozitnom skoru ($p < 0,000$). Oboleli od hroničnog hepatitisa C pokazuju statistički značajno izraženiju depresivnost ($t=3,37$; $p < 0,01$) i anksioznost ($t=2,35$; $p < 0,05$) u odnosu na kontrolnu grupu. Multiplom regresionom analizom utvrđeno je da se visok procenat depresivnosti (72%) može objasniti sa skupom prediktora koji su činili domeni kvaliteta života sa upitnika SF-36. Najveći parcijalni doprinos pojavi depresivnosti imaju tri domena kvaliteta života: Fizičko funkcionisanje, Vitalnost i Mentalno zdravlje. Univarijantnom analizom utvrđen je nezavisan efekat bračnog statusa na promene u kvalitetu života kod obolelih od HHC. Lošiji kvalitet života kod osoba koje boluju od hroničnog hepatitisa C češće je prisutan kod onih koji žive u braku ili vanbračnoj zajednici i onih starosti 30-50 godina, dok oni koji su zaposleni imaju bolji kvalitet.</p> <p><u>Zaključak:</u> S obzirom na lošiji kvalitet života osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C i češće prisustvo depresivnih i anksioznih obeležja potrebno je proceniti kvalitet života obolelih nakon postavljanja dijagnoze, kao i tokom kliničkog praćenja i lečenja.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP</p>	<p>20.06.2013.</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	

Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član: član: član:
---	---

UNIVERSITY OF NOVI SAD
MEDICAL FACULTY
KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Dragana Kačavenda Babović
Mentor: MN	Doc dr Predrag Đurić Prof. dr Vojislava Bugarski Ignjatović
Title: TI	The impact of psychological and demographic characteristics to the quality of life of patients with chronic hepatitis C
Language of text: LT	Serbian (latin)
Language of abstract: LA	Serbian/English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	AP Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	(8 chapters/ 133 pages/ 33 tables/ 175 references/ 4 contributions)
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Epidemiology

Subject, Key words SKW	Hepatitis C, Chronic; Hepacivirus; Quality of Life; Depression; Anxiety; Socioeconomic Factors; Demography; Surveys and Questionnaires
UC	616.36-002-07/-08:616.89-008
Holding data: HD	Library od Medical Faculty in Novi Sad, 21 000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	<p><u>Background:</u> Chronic HCV infection is associated with a variety of extrahepatic manifestations, including the occurrence of depressive and anxiety symptoms, fatigue, muscle pain and joint pain associated with a reduction in quality of life related to health (HRQOL).</p> <p><u>Objectives:</u> Assess the different aspects of quality of life in patients with chronic hepatitis C who are not on interferon therapy treatment; Consider the frequency of certain psychosocial characteristics (depression, anxiety, employment status, education level) and their association with the quality of life of patients with chronic hepatitis C who have not on therapeutic treatment, as well as examine the relationship between basic demographic characteristics (age, sex, marital status) and quality of life in patients with chronic hepatitis C; To analyze the association of basic medical characteristics related to disease (mode of transmission of infection, responsible for the infection, the presence of cirrhosis) and quality of life of patients with chronic hepatitis C.</p> <p><u>Materials and Methods:</u> The study was conducted as a prospective study from April 2013 to April 2015 at the Clinic for Infectious Diseases of the Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad, Department of Infectious Diseases and the Blood Transfusion General Hospital „Dr Radivoj Simonovic“ Sombor . The study has included 150 patients with chronic hepatitis C who have done a study group, both sexes. In the control group, has included 150 healthy subjects of both sexes, aged over 18 years, similar socio-demographic characteristics. Quality of life was tested using a questionnaire SF-36, HADS and CLDQ. Through a general questionnaire have collected the socio-demographic data on the respondents, as well as the diseases characteristics.</p>

	<p><u>Results:</u> By reviewing the scores of SF-36 difference in quality of life between patients with chronic hepatitis C and control group was statistically significant in each of the individual domains, the total score of the SF-36 questionnaire, Physical and Mental composite score ($p < 0.000$). Patients with chronic hepatitis C show significantly more pronounced depression ($t = 3.37$; $p < 0.01$) and anxiety ($t = 2.35$; $p < 0.05$) compared to the control group. Multiple regression analysis showed that a high percentage of depression (72%) can be explained by a set of predictors consisted of the domain of quality of life questionnaire SF-36. The greatest partial contribution occurs depression have three domains of quality of life: Physical functioning, Vitality and Mental health. Univariate analysis identified the independent effect of marital status on changes in the quality of life in patients with HHC. Worse quality of life in patients suffering from chronic hepatitis C often present in those living in married or common-law marriage and those aged 30-50 years, while those who are employed have better quality.</p> <p><u>Conclusion:</u> Due to the inferior quality of life of patients suffering from chronic hepatitis C and frequent presence of depressive and anxiety traits it is necessary to assess the quality of life of patients after diagnosis and during clinical follow-up and treatment.</p>
<p>Accepted on Senate on: AS</p>	<p>20.06.2013.</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: member: member: member:</p>

Zahvalnica

Zahvaljujem svojim mentorima, doc.dr Predragu Đuriću i prof. dr Vojislavi Bugarski Ignatović, za pažnju, ohrabljenje, dragocenu pomoć i sugestije tokom izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem se prof. dr Milotki Fabri na izdvojenom vremenu i velikoj pomoći prilikom sprovođenja istraživanja, kao i svim kolegama na Klinici za Infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu koji su mi omogućili i olakšali proces prikupljanja podataka.

Zahvaljujem se dr Mariji Gutović, kolegama iz Službe za transfuziju krvi i kolegama na Infektivnom odeljenju Opšte bolnice „Dr Radivoj Simonović” u Somboru na pomoći i angažovanju prilikom istraživanja.

Zahvaljujem se mojoj porodici na beskrajnom razumevanju koje su mi pružili. Posebna zahvalnost mom suprugu na ljubavi, podršci i razumevanju bez koje ne bih uspela.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Kvalitet života i hepatitis C- opšte napomene	1
1.2. Hepatitis C	3
1.2.1. Etiologija	3
1.2.2. Epidemiološke karakteristike HCV infekcije	4
1.2.3. Putevi prenošenja HCV	5
1.2.4. Klinička slika i simptomi	6
1.2.5. Hronični hepatitis C	7
1.2.6. Ekstrahepatične manifestacije hronične hepatitis C infekcije.....	8
1.2.7. Dijagnoza HCV infekcije	9
1.2.8. Terapija hepatitisa C.....	10
1.3. KVALITET ŽIVOTA	13
1.3.1. Aspekti i dimenzije kvaliteta života.....	14
1.3.2. Upitnici za samoprocenu zdravlja i merenje kvaliteta života.....	16
1.3.3. Primena merenja i procene kvaliteta života u kliničkoj praksi	19
1.4. HRONIČNO OBOLJENJE I POREMEĆAJI RASPOLOŽENJA	20
1.4.1. Depresija	21
1.4.2. Anksioznost.....	23
1.5. HRONIČNI HEPATITIS C I KVALITET ŽIVOTA.....	24
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	33
2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	33
2.2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	33
3. MATERIJAL I METODE RADA	35
3.1. UZORAK	35
3.2. KRITERIJUMI ZA UKLJUČENJE I ISKLJUČENJE ISPITANIKA IZ ISTRAŽIVANJA	35
3.3. PROCEDURA ISTRAŽIVANJA	36
3.4. INSTRUMENTI ISTRAŽIVANJA	37
3.5. ETIČKI ASPEKTI STUDIJE.....	41
3.6. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	42
4. REZULTATI.....	45
4.1. SOCIO-DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA I EPIDEMIOLOŠKI PODACI VEZANI ZA OBOLJENJE	45
4.2. RAZLIKE U KVALITETU ŽIVOTA IZMEĐU STUDIJSKE I KONTROLNE GRUPE.....	48
4.3. RAZLIKE IZMEĐU STUDIJSKE I KONTROLNE GRUPE U ODNOSU NA PRISUSTVO DEPRESIJE I ANKSIOZNOSTI	49
4.3.1. Razlike u kvalitetu života u odnosu na stepen ispoljene depresivnosti.....	51
4.3.2. Razlike u kvalitetu života u odnosu na stepen ispoljene anksioznosti	53
4.3.3. Povezanost depresivnosti i kvaliteta života studijske grupe.....	57
4.3.4. Povezanost depresivnosti i kvaliteta života kontrone grupe.....	58

4.3.5.	<i>Povezanost anksioznosti i kvaliteta života studijske grupe</i>	59
4.3.6.	<i>Povezanost anksioznosti i kvalitet života kontrolne grupe</i>	60
4.4.	POVEZANOST SOCIODEMOGRAFSKIH FAKTORA I KVALITETA ŽIVOTA	61
4.4.1.	<i>Povezanost sociodemografskih faktora i kvaliteta života studijske grupe</i>	62
4.4.2.	<i>Povezanost sociodemografskih faktora i kvaliteta života kontrolne grupe</i>	65
4.5.	POVEZANOST OSNOVIH MEDICINSKIH OBELEŽJA VEZANIH ZA OBOLJENJE STUDIJSKE GRUPE I KVALITETA ŽIVOTA	67
5.	DISKUSIJA	71
6.	ZAKLJUČCI	89
7.	LITERATURA	91
8.	PRILOZI	111
	PRILOG I	111
	PRILOG II	115
	PRILOG III	117
	PRILOG IV	120

LISTA SKRAĆENICA

CLDQ - (Chronic Liver Disease Questionnaire) Specifični upitnik za procenu kvaliteta života kod hroničnih oboljenja jetre;

CNS - centralni nervni sistem;

HCV - hepatitis C virus;

HCC - hepatocelularni karcinom;

HHC - hronični hepatitis C;

HRQOL - kvalitet života vezan za zdravlje;

HADS - (Hospital Anxiety and Depression scale) Bolnička skala za procenu anksioznosti i depresije;

HADS-D - Bolnička supskala za procenu depresije;

HADS-A - Bolnička supskala za procenu anksioznosti;

IFN - interferon;

MSM - muškarci koji imaju seksualne odnose sa muškarcima;

SF-36 - (Short Form Health Survey 36) Opšti upitnik, kratka forma SF-36;

SZO - Svetska zdravstvena organizacija;

SVR - (Stabile virological response) stabilan virološki odgovor;

QOL - kvalitet života;

1. UVOD

1.1. Kvalitet života i hepatitis C - opšte napomene

Hepatitis C virus (HCV) je glavni uzročnik hronične bolesti jetre, ciroze i hepatocelularnog carcinoma (HCC). Odgovoran je za više od 475 000 smrtnih slučajeva širom sveta svake godine. Uprkos visokoj rasprostranjenosti bolesti, većina ljudi zaraženih virusom nisu svesni infekcije. Hronični hepatitis C (HHC) je sporo napredujuće, podmuklo oboljenje i ponekad se pojavljuje decenijama pre nego pacijenti razviju komplikacije, kao što je ciroza i HCC (1). Zbog kasnog otkrivanja uznapredovale infekcije i brojnih komplikacija, hronična bolest jetre vezana za HCV infekciju smatra se vodećim uzrokom transplantacije jetre (2). Pored toga, hronična HCV infekcija je povezana sa nizom ekstrahepatičnih manifestacija, uključujući pojavu depresivnih i anksioznih simptoma, zamora, bolova u mišićima i zglobovima koji su povezani sa smanjenjem kvaliteta života u vezi sa zdravljem (HRQOL), (3). Psihološki poremećaji su češći kod pacijenata sa HHC nego u opštoj populaciji i mogu predstavljati glavni uzrok prekida antivirusne terapije sa negativnim uticajem na lečenje i prognozu ishoda same bolesti (4).

Pitanja vezana za HRQOL su postala izuzetno važna na polju zdravlja kao jedna dimenzija kvaliteta života (QOL) koja se direktnije dovodi u neposrednu vezu sa zdravljem, fokusira na proceni pacijentovog blagostanja, individualnih iskustava i vrednosti u vezi sa zdravljem i bolesti (5).

HHC ima negativan uticaj na sve dimenzije HRQOL, uključujući njegove fizičke, psihološke i socijalne aspekte. Primenom instrumenta za procenu kvaliteta života, mogu se otkriti male promene u kvalitetu života i na taj način identifikovati pojedina pitanja i problemi koji se odnose na određene aspekte HRQOL (6). Procenu psiholoških parametara,

kao što su depresivna i anksiozna obeležja treba posebno izdvojiti, jer je poznato da uznemirenost prouzrokovana bolešću nekada nije u skladu sa stepenom oštećenja samog organa i pacijenti sa sličnim ili istim nivom oštećenja jetre mogu imati različite stepene patnje (7).

Pojedina istraživanja pronalaze značajno smanjenje HRQOL kod obolelih od hroničnog hepatitisa C kod kojih istovremeno nisu prisutna veća oštećenja jetre (8) što govori i o uticaju samog HCV na kvalitet života. Prisustvo lošijeg kvaliteta života bez obzira na odsustvo težih poremećaja funkcije jetre može biti indikacija za lečenje obolelih od HHC (9). Izlečenje od HCV infekcije povezano je sa poboljšanim HRQOL što dodatno ukazuje na značajan uticaj virusa na različite aspekte kvaliteta života (10-12). Poboljšanje na nivou psiholoških promena nakon terapijskog tretmana može se objasniti nalazom HCV u tkivu CNS-a (13, 14) koji biva eliminisan nakon terapije.

Pored direktnog negativnog efekta virusa, na smanjenje HRQOL kod HCV inficiranih osoba mogu uticati i drugi faktori kao što su pol (15), starost (16), stigma (17), obrazovanje (18), novčani prihodi, bračno stanje (19) i upotreba droga ubrizgavanjem (20).

U multicentričnoj studiji koja je sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi, Francuskoj, Nemačkoj, Grčkoj i Italiji primećene su razlike kod rezultata istih upitnika primenjenih u različitim zemljama (10). Razlike u rezultatima nastale su usled kulturnih i regionalnih razlika u ispitivanim zemljama. Varijacije koje postoje između različitih zemalja i kontinenata govore da nova istraživanja doprinose sveobuhvatnoj proceni HRQOL kod obolelih od HHC (21).

Procena kvaliteta života obogaćuje kliničke i laboratorijske podatke i pruža više informacija o percepciji pacijenta o njegovom zdravstvenom stanju. Ovaj način praćenja pomaže i olakšava lekarima ceo proces kontrole i lečenja pacijenata (7, 21).

1.2. Hepatitis C

1.2.1. Etiologija

Prve nalaze o identifikaciji genoma HCV publikovali su Qui-Lim i saradnici 1989. godine. Ovim otkrićem se došlo do zaključka da je najveći broj obolelih od posttransfuzionog hepatitisa, koji se do tada nazivao non-A, non-B, uzrokovan upravo hepatitis C virusom (22).

Virus hepatitisa C pripada rodu Hepacivirus iz porodice Flaviviridae. To je mali RNK virus, sferičnog oblika. Veličina virusa je oko 55 nm. Strukturu HCV čine jezgro virusa sa RNK (ribonukleinska kiselina) veličine 9.5 kb i omotač virusa (lipidni omotač sa glikoproteinskim izdancima), (23). Kao i drugi RNK virusi, HCV se replikuje pomoću RNK polimeraze koja nema sposobnost prepoznavanja grešaka u nizu nukleotida prilikom replikacije, što ima za posledicu nastanak velikog broja različitih varijanti virusa (kvazispecijesa) unutar inficiranog organizma. Na taj način virus ima sposobnost da izbegne imunološki odgovor domaćina i olakša nastanak hroničnog hepatitisa. Isti mehanizam omogućuje virusu da umanjuje efikasnost antivirusnih lekova i oteža proces pronalaženja uspešne vakcine (24).

Na osnovu razlika u genomu virusa opisano je najmanje 6 genotipova HCV. Genotipovi se obeležavaju brojevima od 1 do 6. U okviru svakog genotipa razlikuju se podtipovi (a, b, c) jednog genotipa (25, 26). Step en oštećenja jetre i genotip virusa povezani su sa donošenjem odluke o lečenju bolesti i načinu lečenja (26). Kod oboljenja izazvanog HCV virusom 1b, bolest brže napreduje u cirozu ili hepatocelularni karcinom (27). Dužina lečenja hroničnog hepatitisa C izazvanog genotipom 1, standardnom kombinovanom

antivirusnom terapijom, traje 48 meseci i ima manji uspeh nego lečenje kod genotipa 2 i 3 koje traje 24 meseca (28).

1.2.2. Epidemiološke karakteristike HCV infekcije

SZO procenjuje se da je 2,2-3% svetske populacije zaraženo HCV, što čini oko 130-170 miliona ljudi (1). U evropskom regionu je 14 miliona ljudi hronično inficirano virusom hepatitisa C, dok svake godine 84 000 osoba umire zbog bolesti jetre u vezi sa hepatitisom C (29). Poslednjih godina epidemiološka situacija hepatitis C virusne infekcije u Evropi i svetu se menja. Smanjuje se broj novoinficiranih osoba, ali broj obolelih stalno raste zbog pomeranja starosne granice obolelih ka starijoj životnoj dobi. Očekuje se da će u razvijenim zemljama posle 2020. godine dostići svoj vrhunac (30).

Prevalencija HCV infekcije je manja od 2% u većini razvijenih zemalja. Kod nekoliko zemalja Latinske Amerike, istočne Evrope, zemalja bivšeg Sovjetskog Saveza, pojedinih zemalja u Africi, Bliskom Istoku i južnoj Aziji registruje se prevalencija od 2% ili veća. Najviša prevalencija se beleži u Egiptu (oko 10%), (30, 31). Kvalitet podataka o rasprostranjenosti HCV infekcije se razlikuje od zemlje do zemlje, tako da podatke treba uzeti sa rezervom (31). Za našu zemlju ne postoje precizni podaci ali se navodi da je u Srbiji prevalencija anti-HCV antitela u opštoj populaciji 1,5% (32).

Genotip 1 HCV je najviše rasprostranjen u svetu i čini oko 83,4 miliona slučajeva (46,2% svih slučajeva HCV), od kojih oko jedne trećine živi u istočnoj Aziji. Genotip 3 je sledeći najčešći podtip (54,3 miliona, 30,1%), genotipovi 2, 4 i 6 su odgovorni za ukupno 22,8% svih slučajeva, a genotip 5 se nalazi kod preostalih slučajeva (<1%). Dok genotipovi 1 i 3 dominiraju u većini zemalja, bez obzira na ekonomski status, najveći procenat genotipova 4 i 5 se registruje u zemljama s nižim prihodima (33, 34).

U Republici Srbiji u najvećem procentu se registruje genotip 1 (56,7% podtip 1b, a u jednom slučaju 1a), dok se ostali genotipovi registruju u manjem procentu: genotip 2 (3,7%), genotip 3 (23,2%), genotip 4 (6,7%). Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna studija na Institutu za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije na uzorku od 164 hospitalizovanih pacijenata obolelih od HHC koji su bili primljeni radi primene antivirusnog tretmana. Cilj je bio da se istraži prevalencija genotipova HCV na teritoriji tadašnje Srbije i Crne Gore kao i njihova povezanost sa određenim kliničkim karakteristikama oboljenja (35). Mali uzorak i uključivanje samo onih obolelih koji su hospitalizovani delimično su činili ograničenja ove studije.

1.2.3. Putevi prenošenja HCV

Hepatitis C virus se može preneti na više načina: parenteralnim, seksualnim i vertikalnim putem.

Parenteralna transmisija se odnosi na prenos infekcije putem krvi i krvnih derivata. Različite medicinske intervencije (zaražena krv, produkti krvi, tkiva, organi, kontaminirane igle, špricevi, multiple doze medikamenata) mogu nositi određeni rizik za transmisiju ovog virusa. Rizik transmisije zavisi od faktora vezanih za sam virus, od osobina domaćina, kao i od vrste sprovedene medicinske procedure. Pre otkrića hepatitis C virusa, najznačajniji put prenošenja bile su transfuzije krvi i krvnih derivata. Sa početkom sistemskog testiranja krvi dobrovoljnih davalaca na HCV širom sveta, uključujući i našu zemlju, devedesetih godina dvadesetog veka rizik prenosa ovim putem značajno je smanjen (36, 37).

Upotreba droga ubrizgavanjem je danas najčešći put prenosa HCV infekcije. Procenjuje se da seroprevalencija anti-HCV antitela kod intravenskih korisnika droga može biti do 70% sa značajnim varijacijama u zavisnosti od faktora kao što su regije, rizično

ponašanje, socio-ekonomski status (38). HCV infekcija se takođe vezuje za intranazalnu upotrebu kokaina (zbog krvi na zajedničkim slamkama ili drugim rekvizitima za ušmrkivanje). U prilog ovoga govori nedavni porast slučajeva akutnih infekcija HCV kod HIV pozitivnih MSM. U istraživanjima se pored rizičnih seksualnih odnosa i ušmrkavanje kokaina/amfetamina izdvaja kao nezavisan faktor rizika koji se dovodi u vezu sa HCV infekcijom kod MSM populacije (38, 39).

Transmisija virusa seksualnim putem je moguća ali zbog male koncentracije virusa u telesnim tečnostima rizik je mnogo manji nego kod HIV-a ili hepatitisa B. Rizik se uvećava u slučaju postojanja trauma (krvarenja), velikog broja partnera i prisustva drugih polno prenosivih infekcija (40).

Vertikalna (perinatalna) transmisija je moguća u slučaju da je majka HCV RNA pozitivna u vreme porođaja (verovatnoća je oko 6%), a rizik je veći ukoliko postoji HIV koinfekcija (17%). Hepatitis C virus se ne može preneti dojenjem. Savetuje se privremen prestanak dojenja u slučaju postojanja ragada i krvarenja (37, 40, 41).

1.2.4. Klinička slika i simptomi

Virus može uzrokovati akutni i hronični hepatitis, sa rasponom težine kliničke slike od blage bolesti koja traje nekoliko nedelja do ozbiljne, doživotne bolesti. Period inkubacije za hepatitis C može da traje od 2 nedelje do 6 meseci. Nakon početne infekcije, oko 80% obolelih ne ispoljava nikakve simptome. Kod slučajeva gde se javljaju simptomi - najčešće su to groznica, umor, loš apetit, mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu, taman urin, bol u zglobovima i žutica. Fulminantni hepatitis se veoma retko javlja. Najčešće dolazi do razvoja hroničnog hepatitisa (41, 42).

1.2.5. Hronični hepatitis C

Sve je više HCV inficiranih bolesnika sa znacima uznapredovale bolesti: hronični hepatitis C (HHC) sa znacima ciroze jetre i sa pojavom hepatocelularnog karcinoma (HCC). Kod oko 80% inficiranih sa virusom hepatitisa C razvija se klinička slika hroničnog hepatitisa C (30, 42).

Hronični hepatitis je najčešća manifestacija hepatitis C virusne infekcije. Praćen je povišenom aktivnošću aminotferaza duže od 6 meseci. Karakteriše ga stalno prisustvo HCV RNA u serumu i visoke vrednosti aminotferaza. Spontano izlječenje hroničnog hepatitisa je vrlo retko. Uglavnom protiče asimptomatski ili sa nespecifičnim simptomima kao što su slabost, malaksalost, umor i iz tih razloga se najčešće kasno dijagnostikuje kada već postoje komplikacije nastale usled HCV infekcije (42, 43).

Kod 20-30% hronično inficiranih osoba razvija se ciroza jetre za 20-30 godina (44). Koinfekcija sa virusom humane imunodefijencije (HIV) ili hepatitis B virusom (HBV), muški pol, starost iznad 40 godina i alkohol smatraju se faktorima rizika koji doprinose bržem napredovanju bolesti ka cirozi i lošijem ishodu bolesti (45).

Hronični hepatitis C se smatra vodećim faktorom rizika za nastanak hepatocelularnog karcinoma. Poslednjih godina se posebno dovodi u vezu zbog naglog porasta incidencije hepatocelularnog karcinoma u celom svetu. Epidemiološka istraživanja o povezanosti ove dve pojave dolaze do zaključka da i do 70% pacijenata (posebno Zapadne zemlje i Japan) sa HCC-om ima pozitivan nivo anti-HCV antitela u serumu. Svake godine 2-6% pacijenata sa hroničnim C hepatitisom razvije HCC (46).

Svetska zdravstvena organizacija smatra da HCV infekcija i hronični hepatitis C predstavljaju globalni zdravstveni problem zbog velikog broja pratećih komplikacija: ciroza

jetre, hepatocelularni karcinom, transplantacija jetre i visokih cena antivirusne terapije (47). U skladu sa ovim stavlja se akcenat na što ranije otkrivanje i lečenje HCC, odnosno što ranije dijagnostikovanje i lečenje hroničnog hepatitisa C (46).

1.2.6. Ekstrahepatične manifestacije hronične hepatitis C infekcije

Ekstrahepatične manifestacije hronične HCV infekcije su veoma česte i najčešće su prvi klinički znaci hroničnog hepatitisa C koji vodi otkrivanju hepatitis C virusne infekcije. Javljaju se kod skoro 36% pacijenata HCV infekcijom. Većina ovih simptoma je nespecifična. Lečenje ekstrahepatičnih manifestacija usmereno je ne samo na lečenje samog HCV, već i drugih ekstrahepatičnih zahvaćenih organa što često zahteva multidisciplinarni pristup (3).

Ove promene mogu da zahvate različite organe: bubrege, kožu, hematološki i reumatološki sistem. Najčešća ekstrahepatična manifestacija je mešana krioglobulinemija koja se javlja kod 50% bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom (48). Samo 25-30% pacijenata hronično inficiranih HCV i prisutnom mešanom krioglobulinemijom razvije kliničke simptome u vidu zamora, osipa na koži, purpure, artralgijske, vaskulitisa, bolesti bubrega i perifernih neuropatija (49). Smatra se da kliničke manifestacije nastaju usled taloženja imunih kompleksa u različitim organima (50).

Ostale česte ekstrahepatične manifestacije koje se javljaju kod obolelih sa hroničnom HCV infekcijom su membranoproliferativni glomerulonefritis, porfirija cutaneous tarda, lichen planus i vitiligo. U poslednje vreme hronična HCV infekcija se povezuje sa non-Hodgkin i Hodgkin limfomima, autoimunim tireoiditisom, Sjogren-ovim sindrom, insulinskom rezistencijom, diabetes mellitusom tip 2 (44).

Mnoge od ovih promena dovode do različitih neuroloških i psiholoških promena i pada kvaliteta života (51). Najčešći simptomi nastali usled ovih komplikacija su: umor, depresija, anksioznost, anoreksija, bol u mišićima i zglobovima, razdražljivost i glavobolja. Umor je najčešći simptom nastao usled ekstrahepatičnih manifestacija HCV infekcije i u anamnezi ga prijavljuje skoro polovina svih obolelih osoba (52).

Brunton i saradnici u meta-analizi navode da nejasnoće vezane za povezanost depresije/anksioznosti, ekstrahepatičnih komplikacija i HCV infekcije u istraživanjima, kao i prioritet koji iznose ljudi koji žive sa HCV koji su konsultovani, nameću potrebu da se ovo polje i udruženost ovih pojava više ispita (51).

1.2.7. Dijagnoza HCV infekcije

Dijagnoza hepatitis C virusne infekcije se postavlja na osnovu anamneze, kliničke slike, laboratorijskih nalaza i biopsije jetre.

Infekcija je najčešće asimptomatska i prvi laboratorijski nalazi koji ukazuju na infekciju su povišene vrednosti aminotransferaza u serumu: aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) koje su prisutne u vrednostima deset ili više puta iznad referentnih kod akutne, a nekoliko puta vrednosti su povišene kod hroničnog oblika bolesti.

Specifičan marker za postavljanje dijagnoze HCV infekcije je antitelo na virus hepatitisa C (anti-HCV) za čiju detekciju se koriste serološki testovi: Elisa i rekombinantni imunoblot test (RIBA) koji imaju senzitivnost i specifičnost od 95%.

Mogućnost lažno pozitivnih nalaza serološkim testovima implicira potvrdu infekcije daljim pretragama - lančanom reakcijom polimeraze. HCV se direktno detektuje u serumu i plazmi preko detekcije njegovog genoma (HCV RNA) reakcijama lančanog umnožavanja (polymerase chain reaction - PCR). Ovi testovi mogu biti kvalitativni (postoji ili ne postoji

nukleinska kiselina virusa hepatitisa C u serumu) i kvantitativni (titar nukleinske kiseline HCV u serumu izražen kao broj kopija u mililitru seruma ili internacionalnim jedinicama nukleinske kiseline u mililitru seruma). Značaj PCR testa leži u potvrdi HCV infekcije i praćenju odgovora na antivirusni tretman (27, 53).

Ako su anti-HCV antitela pozitivna, neophodno je odrediti HCV RNA radi potvrde dijagnoze. Prisustvo anti-HCV antitela i HCV RNA govori o postojanju HCV infekcije, dok samo anti-HCV antitela (uz negativnu HCV RNA) govore u prilog preležane, ranije infekcije. Kod oko 15-45% osoba inficiranih HCV virusom, usled dobrog imunološkog odgovora infekcija spontano nestaje, bez terapije ali i dalje imaju pozitivna anti-HCV antitela. Ta antitela su prisutna doživotno, ali ne štite od infekcije HCV virusom drugog genotipa. Nakon serološke dijagnoze, određuje se stepen oštećenja jetre biopsijom ili drugim neinvazivnim testovima (54).

Rana dijagnoza hepatitisa C virusne infekcije je od izuzetnog značaja radi prevencije nastanka svih komplikacija usled oštećenja jetre i zbog prevencije prenosa infekcije na druge osobe. Svetska zdravstvena organizacija preporučuje skrining za osobe koje su u povećanom riziku: osobe koje koriste droge ubrizgavanjem, decu majki obolelih od hepatitisa C, primaocce transfuzija krvi i transplantiranih organa u zdravstvenim ustanovama gde ne postoji adekvatna kontrola infekcija, partnere HCV obolelih, osobe sa HIV infekcijom, zatvornenike, osobe koje koriste droge intranazalno i za osobe sa tetovažom ili pirsingom (29).

1.2.8. Terapija hepatitisa C

Lečenje hepatitisa C ima za cilj da eliminiše HCV iz organizma, poveća kvalitet života, smanji rizik od ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Terapijskim uspehom se smatra postizanje stabilnog virusološkog odgovora, što podrazumeva nemogućnost detekcije HCV

RNA šest meseci posle završene terapije (55). Lečenje je uspešno kod većine bolesnika, a uspešnost lečenja obolelih od HHC u zemljama sa niskim i srednjim dohotkom je slična kao i u visoko razvijenim zemljama (29).

Lečenje hepatitisa C je započeto 1985. godine, kada je uspešnost lečenja bila svega 6% (56). Vremenom sa razvojem farmakologije, kliničkog iskustva i molekularne biologije efikasnost lečenja hepatitisa C se povećala do 80-90%, koliko iznosi uspešnost lečenja sa najnovijim lekovima danas (57). Na samom početku lečenje je sprovedeno humanim interferonom a zatim je ribavirin korišćen u kombinaciji sa interferonom čime je SVR povećan na 34-42%. Početkom 21. veka uvodi se pegilovani interferon u kombinaciji sa ribavirinom i ova kombinovana terapija je sa velikim procentom uspeha (SVR 45% za genotip 1, a 70-80% genotip 3) bila standardni postupak u lečenju oko deset godina (58). Zbog postojanja brojnih ograničenja za primenu, kao i neželjenih efekata pre svega zbog primene interferona od 2011. godine se započelo sa primenom novih lekova - proteaza inhibitora (boceprevira i telaprevira). Trostruka terapija (pegilovani interferon, ribavirin i direktni antivirusni lekovi) dovela je do boljeg virusološkog odgovora od 70-80% kod pacijenata sa genotipom 1. Međutim daljim napredovanjem u istraživanjima u cilju bolje efikasnosti lečenja, danas je u primeni lek novije generacije proteaza inhibitora (semiprevir) i inhibitor polimeraze (sofosbuvir), čijom primenom SVR dostiže 90% kod lečenih (57). Svi ovi lekovi i dalje zahtevaju i primenu interferona što povlači mnoge neželjene efekte ali postoji tendencija da se on vremenom potisne iz lečenja uz dolazak novijih efikasnijih lekova sa manje nuspojava.

Terapija često ima visok stepen neželjenih efekata uključujući umor, nesanicu, razdražljivost, loše raspoloženje i pojavu velikog depresivnog poremećaja. Depresivni simptomi se javljaju u oko 10-45 % svih pacijenata koji primaju IFN terapiju u zavisnosti od doze. Otkrivanje i pravilno lečenje simptoma depresije pre i tokom lečenja je od suštinskog

značaja zbog smanjenja kvaliteta života, suicidalnih ideja i nemogućnosti sprovođenja tretmana koji bi u velikom procentu značio izlječenje za pojedinaca (59).

1.3. Kvalitet života

Pojam kvaliteta života je veoma složen termin koji zavisi od brojnih faktora i kao takav predstavlja značajno polje istraživanja za mnoge naučne discipline kao što su psihologija, ekonomija i medicina (60). Svetska zdravstvena organizacija je 1948. godine proširila i kodificirala definiciju zdravlja dodajući mentalno i socijalno blagostanje kao sastavni deo zdravlja, a ne samo odsustvo bolesti (61). Vremenom se iz ove multidimenzionalne definicije razvijaju istraživanja na temu kvaliteta života i njegove procene. Kako nije bilo jasne definicije, Grupa Svetske zdravstvene organizacije za kvalitet života (World Health Organization Quality of Life Group - WHOQOL) 1993. godine definiše kvalitet života (QOL- quality of life) kao percepciju pojedinca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojem živi, kao i u odnosu na njegove sopstvene ciljeve, očekivanja, standarde i interesovanja (62).

Kvalitet života je širok pojam na koji utiče više komponenata - fizičko zdravlje pojedinca, psihičko stanje, stepen samostalnosti, socijalni odnosi i najvažnije pojave u okruženju (5). Pored fizičkog zdravlja pacijenta, očuvanje njegovog funkcionisanja i blagostanje smatra se glavnim ciljem medicinske nege i najbolje je ocenjen od strane pacijenta. Kao posledica toga, merenje kvaliteta života na bazi procene od samog pacijenta, a vezano za njegovo zdravlje (Health Related Quality of Life - HRQOL) postao je važan fokus u istraživanjima ishoda bolesti u somatskoj medicini. To je specifičniji pojam u odnosu na kvalitet života, a odnosi se na uticaj zdravlja odnosno bolesti na pojedinca i njegovo blagostanje (63, 64).

Sve veći značaj i interes za ovakav vid istraživanja razvija se vremenom sa produženjem životnog veka, jer u interesu pojedinca i društva u celini nije smo preživljavanje

nego i kvalitet tog života (65). Lekari onkolozi su bili prvi koji su se suočili sa teškom dilemom: „Da li mi trebamo dodati godine životu ili život godinama?” (66).

Merenje i procena efikasnosti određenih terapijskih procedura, efikasnost i kost-efekat medicinskih intervencija, sve više značajnih u savremenoj medicini, doprinelo je takođe razvoju ovih istraživanja. Od posebnog interesa su bolesti koje imaju višu prevalenciju u opštoj populaciji i imaju značajan efekat na očekivano trajanje i kvalitet života (67). U javnom zdravstvu, ove studije omogućile bi bolje korišćenje sredstava izdvojenih za zdravstveni sektor (68).

1.3.1. Aspekti i dimenzije kvaliteta života

Sušтина koncepta kvaliteta života je razumevanje ljudskog bića i njegove potrebe iz različitih perspektiva, imajući u vidu da je ljudsko biće u stalnoj interakciji sa okolinom (69).

Postoje četiri osnovna aspekta kvaliteta života:

1. Fizičko blagostanje: energija, sila, funkcionalnost, san, odmor
2. Psihičko blagostanje: koncentracija, uznemirenost, zabrinutost, depresija, žalost, ogorčenost
3. Socijalno blagostanje: finansijska opterećenost, povratak na posao, stan, kućni budžet
4. Duhovno blagostanje: nada, očaj, vera, religioznost (70).

Broj pojedinih dimezija kvaliteta života je veliki i sprovedene su brojne studije kako bi se utvrdila konačna lista dimezija kvaliteta života. Zamisao definisanja konačnog standardizovanog seta dimenzija kvaliteta života i dalje je predmet kritika, a većina modela kvaliteta života naglašava dinamičnu prirodu koncepta (71, 72). Svaka dimenzija je podložna uticaju niza spoljašnjih faktora. Prema definiciji SZO, kvalitet života čini šest dimenzija:

telesno/fizičko blagostanje, okruženje, socijalne relacije, psihološko blagostanje, nivo nezavisnosti i veroispovest (Tabela 1).

Tabela 1. Domeni kvaliteta života Svetske zdravstvene organizacije

PODRUČJE	ASPEKTI INKORPORIRANI U PODRUČJE
	<ul style="list-style-type: none"> • Ukupni kvalitet života i opšte zdravlje
FIZIČKO ZDRAVLJE	<ul style="list-style-type: none"> • Energija i umor • Bol i nelagoda • San i odmor
PSIHIČKO ZDRAVLJE	<ul style="list-style-type: none"> • Telesna šema i izgled • Negativna osećanja • Samovrednovanje • Mišljenje, pamćenje i koncentracija
NIVO NEZAVISNOSTI	<ul style="list-style-type: none"> • Pokretljivost • Svakodnevne aktivnosti • Zavisnost od lekova i medicinske pomoći • Radni kapacitet
SOCIJALNE RELACIJE	<ul style="list-style-type: none"> • Personalne relacije • Socijalna podrška • Seksualna aktivnost
OKRUŽENJE	<ul style="list-style-type: none"> • Finansijski izvori • Sloboda, fizička sigurnost i bezbednost • Zdravlje i društvena briga: pristupačnost i kvalitet • Kućno okruženje • Mogućnosti za sticanje novih znanja i veština • Učešće i mogućnost za rekreaciju/slobodno vreme • Fizičko okruženje (zagađenost/buka/saobraćaj/klima) • Transport
DUHOVNOST, RELIGIOZNOST, LIČNA VEROVANJA	<ul style="list-style-type: none"> • Religija/Duhovnost/Lična verovanja

Izvor: Svetska zdravstvena organizacija (SZO), 1993.

1.3.2. Upitnici za samoprocenu zdravlja i merenje kvaliteta života

U proceni zdravlja i kvaliteta života sve veći značaj dobija samoprocena zdravlja. Na zdravlje pojedinca i subjektivnu percepciju zdravlja utiču brojni poznati i nepoznati faktori, od nasleđa, načina i uslova života samog pojedinca, do okruženja (73). Iz tih razloga prisutne su stalne debate o tome kako je najbolje meriti kvalitet života u vezi sa zdravljem. Način i pristupi njegovom merenju su se menjali i stvarani su novi indikatori koji su delom bili uslovljeni promenama u zdravstvenom stanju stanovništva, a delimično razvojem medicinske tehnologije i znanja u medicinskoj nauci (74).

Percepcija pojedinca o svome zdravlju meri njegovo zdravlje i kvalitet života, ali i zdravlje populacije u celini. Savremena epidemiologija, osim klasičnog praćenja zdravlja u populaciji preko morbiditetne i mortalitetne statistike, uvela je i brojne savremene tehnike kao što su subjektivne procene zdravlja i kvalitete života cele populacije ili specifičnih odabranih grupa unutar populacije putem posebno konstruisanih upitnika kojima se može sagledati i predvideti zdravlje pojedinca ili populacije (75). Subjektivna procena zdravlja putem upitnika za samoprocenu zdravstvenog stanja i kvaliteta života danas predstavlja standardni postupak u mnogim istraživanjima. Merenje kvaliteta života podrazumeva procenu fizičkih, mentalnih funkcija i osećaj blagostanja kao parametara koji utiču na zdravlje (5, 76)

Prema podacima iz studije Garratta i saradnika navodi se da je u istraživanju kvaliteta života i njegovom merenju razvijeno više od hiljadu različitih instrumenata za procenu kvaliteta života, naročito u poslednjih dvadesetak godina (77). Ovi upitnici predloženi od strane različitih autora razlikuju se po svojoj strukturi, sofisticiranosti i načinu primene. Bez obzira kojoj vrsti pripadaju, instrumenti treba da zadovolje tri osnovna zahteva, moraju biti jednostavni, relativno kratki i razumljivi za bolesnika.

Upitnik mora ispuniti i sledeće karakteristike:

- **Validnost** - govori o tome koliko upitnik valjano, dobro meri ono što treba da meri
- **Pouzdanost** - proces merenja daje vrednosti koje su konzistentne i/ili ostaju slične pod istim uslovima kod ponovljenog merenja
- **Senzitivnost** - osetljivost za promene i/ili razlike
- **Standardizovanost** - „test – retest” (5).

Instrumenti za procenu kvaliteta života mogu biti:

- **Opšti** (generički)
- **Specifični** upitnici.

Opšti upitnici nisu specifični za određenu bolest ili grupu pacijenata, tako da se mogu primenjivati kod svih oboljenja, ali i na opštu populaciju. Opšti upitnik treba izabrati uvek kada za poređenje imamo zdravu kontrolnu grupu ili prilikom poređenja sa drugim bolestima. Opšti instrumenti imaju niz ograničenja, od kojih je najvažnije da oni ne dozvoljavaju ispoljavanje specifičnih aspekata bolesti (78).

Specifični upitnici konstruisani su za određeno stanje, bolest ili jednu grupu oboljenja, pri čemu pokazuju visoku senzitivnost i specifičnost, jer se odnose na procenu karakterističnih problema ili simptoma, koji se javljaju kod određenog oboljenja (79). Specifični instrumenti su sveobuhvatniji u pogledu praćenja promena tokom svih faza oboljenja. Bolji su u pogledu detekcije poboljšanja ili pogoršanja nekog aspekta oboljenja koji se prati i istražuje, a pokazali su se veoma korisnim u proceni terapije u kliničkim ispitivanjima (80).

Upitnici mogu popunjavati lekari, sestre, drugi zdravstveni radnici ili ih popunjavaju pacijenti sami (21). Izbor instrumenta za procenu kvaliteta života mora uzeti u obzir svrhu studije i stanovništvo koje se proučava.

Jedan od najčešće primenjivanih opštih upitnika, koji se koristi širom sveta za veliki broj naučnih istraživanja je Short Form Health Survey-36 (SF-36), (81, 82). Prvi put je korišćen u

SAD-u, zatim u drugim razvijenim zemljama kao što su Velika Britanija, Kanada, Francuska, Belgija, Danska i mnogim drugim. Najpre je validiran u istraživanjima zdravstvenog stanja opšte populacije, a potom i kod obolelih od različitih oboljenja. Širokoj upotrebi ovog upitnika doprinela kratkoća i jasnoća postavljenih pitanja. Upitnik mogu ispunjavati sami ispitanici stariji od 14 godina ili se može primeniti od strane edukovanih osoba intervjuom, ličnim kontaktom sa ispitanikom ili preko telefona (83).

Kada se radi o hroničnim oboljenjima jetre, najviše je u primeni specifični upitnik za procenu kvaliteta života kod bolesnika sa hroničnom bolešću jetre (Chronic Liver Disease Questionnaire). Primenjiv je kod svih nivoa hroničnog oboljenja jetre, bez obzira na etiologiju (84-86). Pored CLDQ upitnika, za ispitivanje kvaliteta života kod oboljenja jetre koriste se još neki specifični upitnici: Liver Disease Quality of Life Instruments (LDQOL), Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ), (10, 87) .

Procena uticaja emocionalnih i psiholoških promena i poremećaja, posebno depresivnosti i anksioznosti na razvoj različitih bolesti, kao i njihov razvoj pod uticajem različitih oboljenja, sve je češća tema naučno istraživačkih radova (88). Za ispitivanje stanja duševnog zdravlja u smislu ocene depresivnosti i anksioznosti dugi niz godina koristi se posebno strukturisani upitnik - Bolnička skala za procenu anksioznosti i depresije (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) koju su dizajnirali Zigmond i Snaith 1983. godine (89). Upitnik je prvo dizajniran i korišćen u bolničkim uslovima. Ubrzo su brojna istraživanja pokazala da se HADS skala može koristiti i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i u široj populaciji.

Pregledni članak koji je u analizu uključio 747 radova u kojima je za procenu anksioznosti i depresije korišćena HADS skala, zaključuje da je ova skala (upitnik) validan za procenu težine simptoma anksioznosti i depresije kod obolelih i kod opšte populacije. Takođe se utvrđuje da HADS upitnik ima skoro iste skrining osobine kao i drugi slični instrumenti za

ispitivanje anksioznosti i depresije kao što je Bekova skala depresije (BDI), Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Montgomeri Ašberg skala (90).

Prednosti ove skale su jednostavna primena za procenu postojanja i stepena anksioznosti i depresivnosti. Skala se najčešće koristi kao pouzdan instrument za skrining anksioznosti i depresivnosti, a može se primeniti i u evaluaciji lečenja. Bolnička skala je validirana u psihijatrijskoj i opštoj populaciji za odrasle i adolescente i prevedena je na gotovo sve evropske jezik (89-92). Ova skala je predložena u norveškoj opštoj populaciji u ordinaciji lekara (93), u Engleskoj za osobe koji pate od srčanih bolesti (94) kao i na reprezentativnom uzorku nemačke populacije (95). Studija sprovedena u Francuskoj kod 20 992 zaposlenih potvrdila je validnost HADS skale za otkrivanje simptoma anksioznosti i depresije u ovoj populaciji (96). Kako bi se kvalitet života procenio što adekvatnije za procenu se najčešće koristi kombinacija opšteg i specifičnog upitnika (97).

1.3.3. Primena merenja i procene kvaliteta života u kliničkoj praksi

Primena procene HRQOL u kliničkoj praksi tokom uobičajnog praćenja i lečenja obolelih omogućilo bi dobijanje veoma korisnih informacija (98). Nekoliko studija je pokazalo da se lekari razlikuju po svojoj sposobnosti da dobiju psihosocijalne informacije od pacijenta ili da potcenjuju značaj HRQOL (99, 100). Kada komunikacija sa lekarom obuhvata fizičke i psihosocijalne probleme, pacijenti imaju bolji odgovor na lečenje, zadovoljniji su i prijavljuju manje tegoba. Blagovremeno prepoznavanje psihosocijalnih problema omogućilo bi da pacijenti budu upućeni na adekvatan tretman, dok neprepoznavanje tih problema često rezultira nejasnim simptomima i prekomernim korišćenjem zdravstvene zaštite (98). Guteling i saradnici u preglednom članku o kvalitetu života obolelih od hroničnih oboljenja jetre navode da primena HRQOL upitnika u kliničkoj praksi daje pozitivne rezultate i da je

dostupnost informacija vezanih za kvalitet života dobro prihvaćena od strane lekara. Postoji interesovanje za nastavak i primenu ovakvih istraživanja u praksi. Kao barijere za primenu upitnika za procenu HRQOL u kliničkoj praksi, a koje bi trebalo da se prevaziđu navode nedostatak vremena, finansijskih i ljudskih resursa, nepraktičnost instrumenata, nedostatak informatičke podrške i narušavanje kliničke rutine (98).

1.4. Hronično oboljenje i poremećaji raspoloženja

Hronična bolest sa svojim fizičkim i psihosocijalnim obeležjima ima neizbežan negativan uticaj na kvalitet života obolele osobe. Mentalno zdravlje ima mnogo veći efekat na kvalitet života nego fizičko funkcionisanje. Posebno je značajan uticaj depresije na kvalitet života (101). Uprkos visokim stopama mentalnih poremećaja povezanih sa invalidnošću i dalje su manje šanse da budu tretirani u odnosu na fizičkih oboljenja (102). U norveškom istraživanju opšte populacije putem upitnika, kod jedne trećine osoba koji su imali somatske zdravstvene probleme registruje se anksioznost i depresivnost. Komorbiditet anksioznosti i depresije mnogo je češći nalaz udružen sa somatskim oboljenjima nego posebno udruženost depresije ili anksioznosti sa pojedinim somatskim poremećajem (103).

Pacijenti koji su imali anksiozni i depresivni poremećaj pokazivali su težu kliničku sliku somatskog oboljenja, slabiji odgovor na terapiju i gledano dugoročno imaju lošiju prognozu ishoda neke somatske bolesti u odnosu na one sa samo jednim poremećajem (104). Dijagnostika i lečenje anksioznih i/ili depresivnih poremećaja može biti vrlo efikasna, i na taj način se doprinosi boljem subjektivnom blagostanju i kvalitetu života pacijenata sa dugotrajnim somatskim oboljenjima (105).

1.4.1. Depresija

Svetska zdravstvena organizacija predviđa da će do 2020. godine depresija postati drugi zdravstveni problem u svetu (8). Broj osoba koje boluju od depresivnog poremećaja kontinuirano raste od početka prošlog veka u svim industrijalizovanim zemljama sveta. Oko 20% žena i 10% muškaraca razvije barem jednu depresivnu epizodu tokom života. Pojedina istraživanja govore da 3-4% populacije boluje od težih, a 2% od blažih oblika depresije. Prevalencija u svetu iznosi 12-20% u ženskoj, a 5-12% u muškoj populaciji (106).

Veliki depresivni poremećaj pogađa jednog od dvadeset ljudi tokom života (107). Više studija je pokazalo visoku pojavu simptoma depresije kod pacijenata sa različitim somatskim zdravstvenim problemima, uključujući i obolele od hroničnih bolesti jetre (20, 108, 109).

Depresiju opisuje spektar poremećaja raspoloženja u rasponu od blagih do teških oblika i od prolaznih do trajnih promena raspoloženja. Simptomi depresije su kontinuirano distribuirani u svakoj populaciji ali se smatra da su od kliničkog značaja tek kada ometaju normalne životne aktivnosti i traju najmanje dve nedelje. Postavljanje dijagnoze zavisi od prisustva dva osnovna simptoma: stalno sveopšte loše raspoloženje i gubitak interesovanja ili zadovoljstva za uobičajene aktivnosti.

Veliki depresivni poremećaj odnosi se na sindrom koji zahteva prisustvo pet ili više simptoma depresije u istom dvonedeljnom periodu (depresivno raspoloženje, značajan gubitak težine ili dobijanje na telesnoj masi, insomnija ili hipersomnija, osećaj bezvrednosti ili neopravdane krivice, ponovljene misli o smrti ili samoubistvu, pokušaj samoubistva, smanjen osećaj interesovanja ili zadovoljstva, psihomotorna usporenost, nervoza i umor, gubitak energije, umanjena sposobnost mišljenja i koncentracije).

Distimija obuhvata stalne simptome depresije koji nisu dovoljno ozbiljni da ispune kriterijume za dijagnozu velike depresije, a kod koje je depresivno raspoloženje prisutno dve ili više godina (107).

Uprkos velikom kliničkom i javnozdravstvenom značaju, depresija ostaje često nedijagnostikovana i nedovoljno lečena, što je posebno karakteristično prilikom njene udruženosti sa somatskim oboljenjima. To često izaziva veliku uznemirenost kod pacijenata, jer simptome kao što su slabost i umor vezuju za osnovno oboljenje (13).

Instrumenti za samoprocenu, kao što su Bekova skala depresije (BDI) i Bolnička skala za procenu anksioznosti i depresije (HADS) ne mogu zameni sistematsku kliničku procenu - intervju, ali su korisni za skrining i skretanje pažnje na depresiju i druge emocionalne poremećaje u kliničkim uslovima gde nije moguća adekvatna dijagnoza (107, 110).

Studija HANT - II uključila je sve stanovnike starosti 20 i više godina u Nord-Trondelag oblasti Norveške. Svi su popunili upitnik koji je bio u vezi sa njihovim zdravstvenim stanjem, fizičke simptome, demografske podatke, način života i fizička oboljenja. Anksioznost i depresija su mereni Bolničkom skalom. U istraživanju je ukupno učestvovalo 50377 osoba. Kod žena je bio prisutan veći broj somatskih simptoma, ali je utvrđena statistički značajna veza između anksioznosti, depresije i somatskih simptoma, nezavisno od pola i starosti (7).

1.4.2. Anksioznost

Anksioznost je često prisutna uz neku somatsku bolest. Međutim svaka ozbiljna i produžena anksioznost zaslužuje detaljniju procenu (7, 111). Anksioznost predstavlja univerzalni opšti adaptivni odgovor na određenu pretnju. Ali taj odgovor u pojedinim slučajevima i okolnostima može preći granicu adaptacije u neadekvatan odgovor na novonastalu situaciju (112).

Karakteristike koje razlikuju neadekvatnu (neadaptibilnu) od adaptivne anksioznosti su:

- anksioznost nesrazmerna stepenu opasnosti
- uporna i dugotrajna anksioznost duže od tri nedelje
- simptomi koji su neprihvatljivi bez obzira na stepen opasnosti: rekurentni napadi panike sa teškim telesnim simptomima, abnormalna verovanja kao što su misli iznenadne smrti
- ometanje uobičajenog ili poželjnog funkcionisanja.

U standardizovanim dijagnostičkim sistemima postoje četiri oblika anksioznosti:

- Anksioznost prilagođena poremećaju (anksioznost je usko povezana sa vremenom početka stresa)
- Generalizovani anksiozni poremećaj (skoro stalno prisutna i uporna anksioznost, i javlja se u različitim situacijama).
- Panični poremećaj (anksioznost se javlja u talasima ili napadima i često je povezana sa paničnim mislima za predstojeću katastrofu).
- Fobična anksioznost (anksioznost nastala izlaganjem određenom strahu od nekog objekta ili situacije). Npr. medicinski izazvane fobije: strah od krvi, bolnice, igle, lekara i posebno stomatologa (112).

Anksioznost se često javlja zajedno sa depresijom (104). Određene grupe su više podložne anksioznim poremećajima: mlade osobe, žene, osobe sa socijalnim problemima i osobe sa prethodnim psihijatrijskim problemima. Patološka anksioznost je češća kod pacijenata sa hroničnim zdravstvenim stanjem, nego u onima bez hroničnog zdravstvenog stanja. Skrining putem upitnika za samoprocenu je u širokoj upotrebi za poboljšanje otkrivanja psihijatrijskog morbiditeta, uključujući i anksioznost (111, 112).

1.5. Hronični hepatitis C i kvalitet života

Značaj hroničnih bolesti sve više raste, a bolesti jetre se posebno smatraju globalnim problemom javnog zdravlja (17). Hronični hepatitis C, kao i mnoga druga hronična oboljenja jetre i drugih sistema, ima veliki uticaj na kvalitet života obolelih. Iako su simptomi kod obolelih od HHC uglavnom blagi (42), oni mogu da utiču na fizičko blagostanje, izazvati emocionalne probleme i uticati na procenu pacijentovog zdravstvenog stanja, kao što se dešava sa drugim bolestima. Hronično oboljenje jetre nastalo kao posledica infekcije HCV može prouzrokovati osećaj stigmatizacije koje kod pacijenta dovodi do osećanja stida i odbacivanja. Takođe, može imati značajan uticaj na društvene odnose i samopouzdanje. Posebnu pažnju je potrebno obratiti tokom kliničkog praćenja bolesnika i prilikom primene antivirusnih lekova, jer stvaraju teškoće i mogu negativno uticati na slobodno vreme i radne aktivnosti (113).

Efekat hepatitisa C na porodicu, radno okruženje i na društvo u celini su značajni. Posebno zabrinjava gubitak produktivnosti i radne snage, povećane napetosti, stres u porodici i ukupno smanjenje kvaliteta života. Američki nacionalni institut za zdravlje navodi da buduća istraživanja treba da ispituju kvalitet života pacijenata iz njihovog ugla. Bolje razumevanje uticaja dijagnoze HCV infekcije i samog oboljenja u različitim fazama bolesti

moгу značajno doprineti poboljšanju edukacije i prevencije i da se na taj način obezbedi bolja osnova za sprovođenje intervencija koje bi doprinele povećavaju kvaliteta života za osobe koji žive sa hroničnim hepatitisom C (8). Ova ukupna slika odražava bolest koja može ugroziti društvene odnose i imati uticaj na svakodnevni život (113).

Veliki broj studija je pokazao lošiji kvalitet života kod obolelih od hroničnog hepatitisa C u odnosu na zdrave kontrole (97, 114-116). Meta-analiza 22 studije koje su imale visok ili umeren rizik pristrasnosti pokazale su da osobe sa HCV imaju statistički značajno lošiji kvalitet života u odnosu na opštu ili zdravu populaciju. Analiza ukazuje da razlike postoje gledano i na fizičke i mentalne domene kvaliteta života, gde je kvalitet bolji kod zdravih osoba u slučaju oba domena (51).

Osnovna pretpostavka je da se kvalitet života kod HHC smanjuje sa napredovanjem bolesti i oštećenjem jetre. Kalman i saradnici nalaze da oboleli od hroničnog hepatitisa sa prisutnom cirozom jetre imaju lošiji skor na specifičnom upitniku za bolesti jetre - CLDQ u odnosu na one bez ciroze, koji progresivno pada sa napredovanjem bolesti. Takođe i domen mentalnog zdravlja meren SF-36 upitnika je ukazao na pad kvaliteta (6). Međutim, u nekim studijama o kvalitetu života nisu pronađene korelacije između kvaliteta života i oštećenja jetre (76, 117, 118). Umesto toga, kvalitet života je bio pod uticajem psihijatrijskog komorbiditeta (117-120), razumevanja same bolesti (119) i briga vezanih za oboljenje (121). Kvalitet života bolesnika sa HHC je značajno smanjen u odnosu na zdrave osobe, posebno u pogledu vitalnosti i oštećenja psihosocijalnog aspekta zdravlja (97, 109, 122).

Psihijatrijski komorbiditet kod pacijenata sa HHC ima značajne kliničke implikacije, uključujući smanjenje kvaliteta života, lošiji ishod lečenja, povećanja umora, smanjenje funkcionalne sposobnosti. Sve ovo doprinosi povećanju prijavljivanja fizičkih simptoma bez obzira na stadijum bolesti jetre, prisustva drugih komorbidetnih bolesti ili antivirusnog

tretmana. Smanjenjem psihološkog opterećenja mogu se poboljšati i fizički i psihološki aspekti oboljenja (44, 123)

Patogeneza psihijatrijskih simptoma povezanih sa HCV infekcijom nije u potpunosti razjašnjena. Nekoliko nalaza ukazuje da virus može da prođe krvno-moždanu barijeru i da se u moždanom tkivu identifikuje HCV RNA (124). Sa druge strane smatra se da značajnu ulogu u nastajanju ovih procesa ima imuni odgovor domaćina povezan sa aktivacijom citokina (125).

Na osnovu spektroskopije magnetnom rezonancom mozga, tehniku koja daje informacije o metabolizmu mozga, dokazano je prisustvo abnormalnih metabolita kod HCV inficiranih. Nađen je i povišen cerebralni odnos holin - kreatin u bazalnim ganglijama i beloj masi mozga. Ovi nalazi ukazuju da hronična HCV infekcija može da izazove oštećenje i izmenjen metabolizam mozga (108, 126, 127). Dokazano je smanjenje transmisije dopamina i serotonina kod HCV pozitivnih osoba sa kognitivnom disfunkcijom (128).

Promena raspoloženja, simptomi depresivnosti i anksioznosti kod hroničnog hepatitisa mogu biti vezani za svest o dijagnozi i prognozi bolesti (129). Jasno je da svest o prisustvu oboljenja potencijalno opasnim po život i činjenica da postoji mogućnost prenosa virusa seksualnim putem na partnera može imati negativan uticaj na emocionalno zdravlje. Ali sa druge strane u nekim istraživanjima oboleli sa hroničnim hepatitisom C u poređenju sa obolelima od hroničnog hepatitisa B pokazuju lošiji kvalitet života, što govori u prilog toga da samo dejstvo virusa ima uticaj na kvalitet života (130, 131). To isto potvrđuje i činjenica da je kvalitet života bio smanjen i kod osoba koje nisu ni bile svesne HCV infekcije (132).

Pored smanjenja kvaliteta života usled organskih oštećenja nastalih zbog HHC, smatra se da do organskih i psihičkih promena, kod nekih obolelih dolazi zbog prethodne upotrebe narkotika (20, 133). Upotreba droga ubrizgavanjem kao najčešći faktor rizika za prenos virusa hepatitis C svakako je važan faktor koji može doprineti lošem kvalitetu života.

Neke studije su pokazale da je upotreba droga ubrizgavanjem povezana sa smanjenjem kvaliteta života kod HCV inficiranih pacijenata, ali da nizak kvalitet života imaju i oni bez prethodne istorije upotrebe droga ubrizgavanjem (130). Džonson i saradnici nalaze depresivne simptome kod korisnika droga sa ili bez HCV infekcije, i statistički neznačajno povećanje depresije kod pacijenata koji su HCV pozitivni (134). U poređenju sa zdravom kontrolnom grupom Abdo nalazi da podjednako svi HCV inficirani - oni sa istorijom korišćenja droga i oni bez imaju značajan pad kvaliteta života u odnosu na zdrave (118).

Karta i saradnici, koristeći intervju kao metod dijagnostike pronalaze povezanost hroničnog hepatitisa C i velikog depresivnog poremećaja u odnosu na kontrolnu grupu zdravih, pri čemu su ispitanici na interferon terapiji, korisnici droga i alkohola bili isključeni iz studije. Međutim kada je reč o anksioznosti, pokazalo se da su samo panični poremećaji češći kod bolesnika sa hroničnim hepatitisom C, mada su bili česti i kod osoba sa hroničnim hepatitisom B. Ti podaci ukazuju na mogućnost da anksiozni poremećaji nisu specifična posledica HHC, već odražavaju stres povezan sa svešću o prisustvu hronične progresivne bolesti (4).

Čestu prepreku za antivirusno lečenje pacijenata predstavlja pojava depresivnih simptoma. Četvrtina pacijenata sa HCV hroničnom infekcijom se susreće sa simptomima velikog depresivnog poremećaja, dok se kod 45- 60% pacijenata nalazi određeni nivo blagih do ozbiljnijih depresivnih simptoma (100). Kako depresija često nije dijagnostikovana, a kod mnogih obolelih od HHC se može lečiti, nastaje problem jer nestabilna depresija predstavlja kontraindikaciju za antivirusnu terapiju (135). Depresija je povezana sa manjkom samopouzdanja, samopoštovanja, osećajem lošijeg fizičkog funkcionisanja, smanjenjem motivacije i uz osećaj stigmatizacije i nedostatka pomoći, takve osobe oklevaju u traženju zdravstvene pomoć. Depresija umanjuje pristup opštoj zdravstvenoj nezi, jer depresivni pacijenti često doživljavaju minimalne dobiti od većine medicinskih treatmana (17). Ove

promene koje koreliraju sa depresijom mogu biti posebno štetne po HCV pacijente i da vode osećaju nepremostivih prepreka do adekvatne nege i lečenja osnovne bolesti.

Oboleli sa hroničnom HCV infekcijom imaju smanjen kvalitet života, veću učestalost zamora i psihijatrijskih poremećaja. Verovatno je da na fizičko funkcionisanje i aktivnost utiču i prateće ekstrahepatične promene kod bolesnika sa HHC (136). Ali nije do kraja jasno šta je sam efekat bolesti i delovanja virusa, jer je verovatno da i drugi faktori kao što su psihološki status, sociodemografski faktori mogu takođe igrati ulogu u subjektivnom izveštavanju o kvalitetu životnog (118).

Uticaj socijalnih i demografskih faktora na domene kvaliteta života obolelih od HHC se opisuju u mnogim studijama (123). Pojedina istraživanja navode da je negativan prediktivni faktor za fizičke aspekte kvaliteta života kod obolelih od HHC starije životno doba (16, 18), dok se za muški pol smatra da je u pozitivnoj korelaciji sa mentalnim zdravljem (97, 123, 137), kao i da život u bračnoj zajednici ima pozitivan uticaj (19). Sa druge strane jedno od poslednjih istraživanja ne nalazi povezanost između vrednosti pojedinih domena kvaliteta života obolelih od HHC, pola i nivoa obrazovanja. Kvalitet života obolelih od HHC se smanjuje sa manjim novčanim prihodima (18, 138), a nivo obrazovanja je u pozitivnoj korelaciji sa kvalitetom života (18). Prema istraživanju Luciana, više od 9 godina obrazovanja bilo je značajno povezano sa višim skorovima većine domena SF-36 upitnika: percepcija opšteg zdravlja, fizičko funkcionisanje, ograničenje zbog fizičkih poteškoća, ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, socijalno funkcioniranje i telesni bolovi. Takođe univarijatom analizom nalazi da oboleli od hroničnog hepatitis C i stariji od 65 godina imaju značajno lošiji kvalitet i niže skorove u sledećim domenima SF-36 upitnika: percepcija opšteg zdravlja, fizičko funkcionisanje, ograničenje zbog fizičkih poteškoća, dok se kod ženskog pola beleži značajno niži skor za fizičko funkcionisanje, telesne bolove, vitalnost i mentalno zdravlje (18). Povezanost veće starosti i kvaliteta života je verovatno

delom povezano sa telesnim funkcijama. Starije osobe zdrave populacije pokazuju niži kvalitet života u odnosu na zdrave mlađe osobe (15). Prihodi po domaćinstvu i nivo obrazovanja pokazali su se značajnim faktorima povezanim sa kvalitetom života obolelih od HHC (18, 139).

U nacionalnom istraživanju prevalencije anksioznosti i depresije i njihovih prediktora kod obolelih od hroničnog hepatitisa C u Australiji, nije pronađena statistički značajna povezanost anksioznosti/depresije u odnosu na pol, nacionalnosti, stepena fibroze i etiološkog faktora transmisije HCV infekcije. Razlika je bila značajna za anksioznost, gde su starije osobe ostvarile niži nivo na subskali anksioznosti Bolničke skale, a osobe u braku ili vezi su imale statistički značajno niži skor na obe supskale Bolničke skale u odnosu na osobe koje su same (19).

Evaluacija psiholoških simptoma kod obolelih od hepatitisa je od velikog značaja, jer dati simptomi imaju negativan efekat na tok bolesti, mogu biti odgovorni za povećanje funkcionalnih smetnji, otežanog lečenja i pada kvaliteta života. Ovi oboleli već mogu imati određene psihološke promene, jer često dolaze iz stanovništva sa rizičnim ponašanjem (ubrizgavanje droga). Rano otkrivanje ovih promena kod hroničnog hepatitisa je od velikog značaja, jer lečenje hepatitis C uključuje primenu interferona, koji sam po sebi ima značajan neuropsihijatrijske nuspojave (140, 141). Ovi psihijatrijski simptomi su glavni razlog za odlaganje ili zaustavljanje tretmana interferonom. Postoje izvesni dokazi da lošiji kvalitet života češće dovodi do diskontinuiteta i prekida terapije sa posledičnim negativnim uticajem na virološki odgovor (142). U literaturi je takođe opisano negativno dejstvo terapije interferonom na kvalitet života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C (143). Uspeh lečenja, iz svih ovih razloga, zahteva detekciju i upravljanje depresijom i drugim psihološkim problemima pre i tokom tretmana (141). Zvaničnici za javno zdravstvo, lekari i pacijenti

treba da uzmu u obzir uticaj HCV infekcije na HRKOL prilikom razmatranja strategije lečenja (144).

Treba istaći da većina istraživanja ispituje odnos između kvaliteta života i depresivnosti na način gde se depresivnost posmatra kao prediktor pada kvaliteta života, ali se sve češće postavlja pitanje među istraživačima u kojoj meri je kvalitet života pacijenata obolelih od HHC zapravo prediktor pojave depresivnih obeležja, odnosno u kojoj meri su ove dve pojave povezane (18, 145). U skladu sa ovom istraživačkom pretpostavkom, u ovom radu značajan akcenat je stavljen na ispitivanje povezanosti različitih domena kvaliteta života i pojave depresivnih i anksioznih obeležja među obolelim od HHC i zdravom populacijom.

Neke od studija koje su istraživale problematiku psihijatrijskih simptoma kod hepatitisa su koristile klinički intervjue, ali češće upitnike za samoprocenu. Veoma često su imale tendenciju da se fokusiraju na depresiju, a izostavljaju poremećaj anksioznosti (100), tako da je jedan od ciljeva bio pored depresije ispitati učestalost javljanja anksioznosti i povezanost sa kvalitetom života u zavisnosti od stepena ozbiljnosti prisutnih psiholoških promena. Zatim istraživanje odnosa između kvaliteta života, simptoma anksioznosti, depresivnosti, i njihove veze sa starošću, polom, bračnim stanjem, obrazovanjem, zaposlenjem smatrali smo da može dovesti do novih korisnih saznanja.

Problemi u vezi sa mentalnim zdravljem tokom antivirusnog lečenja imaju veliki uticaj na kvalitet života, i mogu smanjiti uspešnost lečenja. Depresija je jedna od najvažnijih komplikacija tokom antivirusnog lečenja hroničnog hepatitisa C. Mnoga istraživanja tokom poslednjih godina pokušavaju povećati saznanja o učestalosti i patofiziologiji problema sa mentalnim zdravljem u toku hronične HCV infekcije i antivirusne terapija interferonom i ribavirinom. Razvijaju se različite strategije kako bi se sprečio nastanak psihijatrijskih problema tokom terapijskog tretmana i izbeglo smanjenje doza ili prekid lečenja (146). Ovo

istraživanje bi pomoglo identifikaciji faktora rizika i razvoju adekvatnije strategije za prevenciju nastanka komplikacija tokom antivirusnog lečenja.

Evropsko udruženje pacijenata sa oboljenjima jetre (ELPA- European liver patient's organization) je 2011. godine je na sastanku Evropske asocijacije za istraživanje jetre i njenih oboljenja (EASL- European association for the study of liver) pokrenuo pitanje stručnog konsenzusa, na osnovu do tada objavljene naučne literature vezane za kvalitet života i lečenje HCV obolelih osoba. Cilj je bio da se naprave preporuke za psihijatrsko praćenje pacijenata pre početka lečenja, u toku i nakon terapije (127). Takođe, na 63. skupu Svetske zdravstvene organizacije (SZO) održanom u Ženevi u martu 2010. godine ustanovljeni su ciljevi i strategije usmereni ka „kontroli, unapređenju znanja, skriningu i edukaciji“ inficiranih HCV (147).

Kod osoba kod kojih je prisutna početna faza hronične infekcije i kod kojih tretman može da bude odložen uz određeno kliničko praćenje bitno je uzeti u obzir koji aspekti kvaliteta života su narušeni i u skladu sa tim se odlučiti za odgovarajuću intervenciju ili neophodan klinički tretman. A sigurno je da procena kvaliteta života obogaćuje kliničke i laboratorijske podatke pružajući informacije o percepciji pacijenta o njegovom zdravstvenom stanju (21).

Varijacije u rezultatima dobijenih merenjem kvaliteta života u različitim zemljama tokom multi-centrične studije, govore u prilog kulturnih i regionalnih razlika različitih zemalja i kontinenata. To vodi do zaključka da sve nove procene kvaliteta života u vezi sa hroničnim hepatitisom C i oboljenjima jetre doprinose globalnoj perspektivi i proceni HRQL vezanog za HCV infekciju i oboljenja jetre (10).

Istraživanja u pogledu veze između sociodemografskih faktora i pojedinačnih aspekata kvaliteta života osoba obolelih od HCV su značajna jer pružaju mogućnost da se sagledaju dodatni uticaji i povezanosti sa kvalitetom života. Time bi se na adekvatniji način

pristupilo unapređenju kvaliteta života ove grupe obolelih i uz terapijski tretman ove osobe bi imale veću šansu za izlječenje.

Uopšteno gledano, strategije za što bolje psihološko prilagođavanje i prihvatanje bolesti trebalo bi da se odnose na povećanje pomoći od strane socijalnog okruženja, smanjenje stigmatizacije i promene načina života (konzumacija alkohola, ishrana, fizička aktivnost, posao) kao i dobijanje svih neophodnih informacija o oboljenju i nuspojavama lečenja (148).

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja

1. Proceniti različite aspekte kvaliteta života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C koji nisu na terapijskom tretmanu interferonom;
2. Proceniti učestalost prisustva psihosocijalnih obeležja (depresivnost, anksioznost, radni status, stepen obrazovanja) i njihovu povezanost sa kvalitetom života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C koji nisu na terapijskom tretmanu interferonom;
3. Ispitati povezanost osnovnih demografskih obeležja (starost, pol, bračno stanje) i kvaliteta života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C koji nisu na terapijskom tretmanu interferonom;
4. Ispitati povezanost osnovnih medicinskih obeležja vezanih za oboljenje (način prenosa infekcije, dužna infekcije, prisustvo ciroze) i kvaliteta života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C koji nisu na terapijskom tretmanu interferonom.

2.2. Hipoteze istraživanja

1. Kvalitet života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C koji nisu na terapijskom tretmanu interferonom je znatno je lošiji u odnosu na kontrolnu grupu;
2. Depresivna i anksiozna obeležja su izraženija u studijskoj grupi nego u kontrolnoj grupi;
3. Depresivnost je u negativnoj korelaciji sa svim ispitivanim aspektima kvaliteta života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C koji nisu na terapijskom tretmanu interferonom;
4. Anksioznost je u negativnoj korelaciji sa svim ispitivanim aspektima kvaliteta života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C koji nisu na terapijskom tretmanu interferonom;

5. Starije životno doba, ženski pol, život van bračne zajednice i nezaposlenost su u negativnoj korelaciji sa kvalitetom života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C koji nisu na terapijskom tretmanu interferonom.

3. MATERIJAL I METODE RADA

3.1. Uzorak

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija u periodu od aprila 2013. do aprila 2015. godine na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu, Infektivnom odeljenju i u Službi za transfuziju krvi Opšte bolnice „Dr Radivoj Simonović” u Somboru. Ispitano je 150 osoba, oba pola, obolelih od hroničnog hepatitisa C koji su činili studijsku grupu obolelih.

U kontrolnoj grupi ispitano je ukupno 150 zdravih osoba, oba pola, uzrasta iznad 18 godina, sličnih socio-demografskih karakteristika koji su bili redovni dobrovoljni davaoci krvi u Službi za transfuziju Opšte bolnice Sombor.

3.2. Kriterijumi za uključenje i isključenje ispitanika iz istraživanja

Kriterijumi za uključivanje u studijsku grupu: osobe oba pola uzrasta 18 godina i stariji, kod kojih je postavljena dijagnoza HHC, a koji nisu na terapijskom tretmanu. Dijagnoza je postavljena od strane infektologa na osnovu kliničkih, laboratorijskih (serumske aminotransfaze, dokazivanje antitela i reakcija lančanog umnožavanja polimeraze - PCR) i patohistoloških kriterijuma (aspiraciona biopsija jetre). Svi oboleli pripadali su grupi koja nije primala terapijski tretman interferonom.

Kriterijumi za isključivanje iz studijske grupe su bili: osobe koje su na terapiji interferonom za lečenje hroničnog hepatitisa C, osobe sa transplantiranom jetrom, oboleli sa hepatocelularnim karcinomom ili drugim malignim bolestima, osobe sa demencijom ili

psihozom, postojanje depresivnih i anksioznih poremećaja u istoriji bolesti, ako je apstinencija od psihoaktivnih supstanci kraća od 6 meseci unazad, koinfekcija HBV (hepatitis B virusom) i HIV-om, nerazumevanje jezika i teža kognitivna oštećenja koja onemogućavaju odgovarajuću saradnju sa pacijentom.

3.3. Procedura istraživanja

Ispitanici studijske grupe regrutovani su prilikom redovnih poseta u ambulanti (kontrolni pregledi) ili tokom boravka u bolnici radi dodatnih pregleda i pripreme za eventulni terapijski tretman. Proces uključivanja ispitanika u istraživanje radio je ispitivač u saradnji sa lekarom infektologom koji je toga dana obavljao klinički pregled pacijenata u ambulanti ili odeljenju. Svi oboleli su bili upoznati sa njihovom dijagnozom i pozitivnim HCV statusom. Ispitanici prethodno nisu bili podvrgnuti terapijskom tretmanu interferonom.

Ispitanike kontrone grupe činili su dobrovoljni davaoci krvi u Službi za transfuziju krvi. Analizom uzorka krvi na HCV antitela utvrđeno je da su sve osobe kontrolne grupe HCV negativne.

Obe grupe ispitanika su potpisale informativni pristanak, pri čemu su bili obavešteni usmeno i pismeno o ciljevima istraživanja i svim važnijim informacijama od značaja za proces istraživanja. U skladu sa etičkim načelima, ispitanicima je objašnjeno da će dobijeni podaci biti korišćeni isključivo u naučne svrhe, kao i da se garantuje anonimnost svih dobijenih podataka i identiteta ispitanika. Popunjavanje upitnika vršili su sami ispitanici nakon objašnjenja od strane istraživača i uz odgovarajuću pomoć ukoliko je bila potrebna. Ukoliko su ispitanici imali neka fizička ograničenja (slabovidost, tremor ruku, osećaj slabosti i dr.) koja su ih onemogućavala da na adekvatan način ispune upitnike, bila je obezbeđena

stručna pomoć od strane ispitivača u cilju uspešnog popunjavanja upitnika. Odgovore na pitanja u delu Opšteg upitnika o načinu prenosa, odnosno zaražavanja HCV, poznatom trajanju infekcije i prisustvu ciroze unosi je istraživač. Informacije vezane za ova pitanja delom su dobijena od samih ispitanika a delom od ordinirajućeg lekara kliničara i raspoloživih podataka iz ranije medicinske dokumentacije obolelog. Kod načina prenošenja putem medicinskih intervencija podrazumevalo se prenošenje HCV prilikom različitih stomatoloških, hirurških intervencija i operacija, endoskopskih intervencija, preko medicinskih instrumenata i aparata kao što je to kod osoba na hemodijalizi i prenos preko transplantiranih organa.

3.4. Instrumenti istraživanja

Za ispitivanje kvaliteta života u ovom istraživanju korišćeni su:

1. Opšti upitnik za ispitivanje kvaliteta života - kratka forma SF-36 (Short form health survey-36), (Prilog I)
2. Upitnik za ispitivanje kvaliteta života povezanog sa hroničnom bolesti jetre (Chronic Liver Disease Questionnaire - CLDQ), (Prilog II)
3. Bolnička skala za procenu anksioznosti i depresije (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS), (Prilog III)
4. Opšti upitnik za sociodemografske podatke i osnovne podatke o oboljenju (Prilog IV).

Opšti upitnik za ispitivanje kvaliteta života- kratka forma SF-36 (Short form health survey-36)

SF-36 je široko primenjivan upitnik za samoprocenu kvaliteta života koji se sastoji iz 36 pitanja višestrukog izbora - u odnosu na tip odgovora.

SF-36 meri subjektivni osećaj zdravlja kroz osam različitih domena zdravlja:

1. Fizičko funkcionisanje (eng. Physical functioning): 10 pitanja
2. Ograničenje zbog fizičkih poteškoća (eng. Role limitation due to physical problems): 4 pitanja
3. Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća (eng. Role limitation due to emotional problems): 3 pitanja
4. Vitalnost (eng. Vitality/Energy): 4 pitanja
5. Mentalno/duševno zdravlje (eng. Mental health): 5 pitanja
6. Socijalno funkcioniranje (eng. Social functioning): 2 pitanja
7. Telesni bol (eng. Body pain): 2 pitanja
8. Opšte zdravlje (eng. General health): 5 pitanja.

Skor domena se izračunava kao prosečna vrednost skorova svih pitanja od kojih se taj domen sastoji. Ukupan skor upitnika se dobija kao prosečna vrednost skorova svih domena. Skorovi za osam domena rangirani su između 0 i 100, pri čemu viši skor označava bolji kvalitet životaza ispitivani domen (83, 149).

Pored ukupnog skora i skora po domenima mogu se izračunati i dva kompozitna skora: Fizički i Mentalni kompozitni skor. Fizički kompozitni skor uključuje domene: Fizičko funkcionisanje, Ograničenje zbog fizičkih poteškoća, Telesni bol i Opšte zdravlje, dok Mentalni kompozitni skor uključuje: Vitalnost, Socijalno funkcioniranje, Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća i Mentalno zdravlje (149).

Upitnik za ispitivanje kvaliteta života povezanog sa hroničnim oboljenjem jetre (Chronic Liver Disease Questionnaire - CLDQ)

Upitnik je dizajniran da proceni sve relevantne aspekte kvaliteta života bolesnika sa hroničnom bolešću jetre. Sastoji se od 29 pitanja podeljenih na šest domena: Zamor (eng. Fatigue), Emotivne funkcije (eng. Emotional function), Zabrinutost (eng. Worry), Abdominalni simptomi (eng. Abdominal symptoms), Aktivnost (eng. Activity), Sistemski simptomi (eng. Systemic symptoms). Skor domena se izračunava kao prosečna vrednost skorova svih pitanja od kojih se taj domen sastoji. Ukupan skor se računa kao prosečna vrednost skorova svih domena. Odgovori na svako pitanje rangirani su od 1 do 7. U ovom istraživanju prilikom statističke obrade podaci su rekodirani tako da viši skor označava lošiji kvalitet života.

CLDQ je jedini instrument za ispitivanje kvaliteta života vezanog za određena oboljenja koji je zvanično prihvaćen za upotrebu u radu sa pacijentima koji imaju različita oboljenja jetre nezavisno od etiologije i stepena oštećenja jetre (84, 85).

Bolnička skala anksioznosti i depresivnosti (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS)

Bolnička skala za procenu anksioznosti i depresije (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) je posebno dizajnirana skala za procenu depresivnih i anksioznih simptomakod obolelih od somatske bolesti. Prednost ove skale je jednostavna primena za procenu postojanja stepena anksioznosti i depresivnosti. Najčešće se koristi kao pouzdan instrument za skrining, a može se primeniti i u evaluaciji efekata lečenja. HADS skala je

validna i u psihijatrijskoj i opštoj populaciji za odrasle i adolescente i prevedena je na većinu evropskih jezika (90-92). Kako HADS ne obuhvata stavke koje se odnose na telesne simptome depresije kao što su gubitak apetita ili zamor, koji mogu nastati i usled somatske bolesti, smatra se kao najpogodniji instrument za skrining mentalnih poremećaja u somatskoj medicini (2). Upitnik sadrži 14 pitanja od kojih se 7 odnose na depresivnost, a sedam na anksioznost. Odgovori se boduju na 4 nivoa - od 0 do 3 (0 - uopšte ne, 3 - sve vreme), a rezultati variraju od 0-21 za depresivnost, a isto tako za anksioznost. U odnosu na skor razlikujemo nivo 0-7 nema depresivnosti/anksioznosti, 8-10 blaga depresivnost/anksioznost, 11-21 umerena/teška depresivnost/anksioznost. HADS se sastoji iz dve supskale: supskala anksioznosti (HADS-A) i supskala depresivnosti (HADS-D).

Bolnička skala anksioznosti i depresivnosti (HADS) kao samoopisni inventar ne služi za postavljanje dijagnoze poremećaja, već se isključivo koristi za registrovanje (skrining) prisustva određenih anksioznih i depresivnih obeležja.

Primenjeni upitnici u istraživanju, tj. njihovi domeni, imaju prihvatljive metrijske karakteristike (Tabela 2). Pouzdanost izražena Kronbahovim alfa koeficijentom je prihvatljiva i veoma visoka za navedene domene i kretala se u rasponu od 0,728 (Aktivnost) do 0,946 (Emocionalno funkcionisanje).

Tabela 2. Pouzdanost skala

<i>Skale</i>	Kronbahov α koeficijent
SF-36	
Fizičko funkcionisanje	0,923
Ograničenje usled fizičkog zdravlja	0,911
Ograničenje usled emocionalnih problema	0,827
Vitalnost	0,861
Mentalno zdravlje	0,889
Socijalno funkcionisanje	0,774
Bol	0,828
Opšte zdravlje	0,804
HADS	
Depresija	0,786
Anksioznost	0,830
CDLQ	
Umor	0,881
Emocionalno funkcionisanje	0,946
Briga	0,886
Abdominalni simptomi	0,859
Aktivnost	0,728
Sistematski simptomi	0,833

Opšti upitnik za sociodemografske podatke i osnovne podatke o oboljenju: konstruisan za ovo istraživanje a sastojao se iz pitanja vezanih za polnu pripadnost, uzrast, stepen obrazovanja, bračno stanje, radni status, mesto stanovanja, način infekcije i dužinu poznatog trajanja bolesti.

3.5. Etički aspekti studije

Izvođenje studije odobreno je od strane Etičkih odbora zdravstvenih ustanova u kojima je sprovedeno istraživanje (Etički odbor Kliničkog centra Vojvodine - broj: 00-08/332 i Etička odbor Opšte bolnice Sombor - broj: 8.1.2821.) i Etičke komisije Medicinskog fakulteta Novi Sad 07.12.2012.

3.6. Statistička obrada podataka

Za unos i obradu podataka korišćen je program SPSS 21 for Windows. Statistička obrada podataka rađena je u skladu sa analizom podataka podeljenom u nekoliko celina:

1. U sklopu deskriptivne statistike podaci su predstavljeni u vidu aritmetičke sredine, standardne devijacije, apsolutnih brojeva i procenata, kao i 95% intervalima poverenja (95CI) bootstrap-ovanim na 1000 uzoraka.
2. Serijom T-testova za nezavisne uzorke ispitana je razlika u kvalitetu života između studijske grupe obolelih i kontrolne grupe zdravih. Razlika je sagledana kroz prosečna postignuća na domenima upitnika za ispitivanje kvaliteta života (SF-36), domenima upitnika za ispitivanje kvaliteta života povezanog sa hroničnom bolesti jetre (CLDQ) i domenima upitnika za procenu anksioznosti i depresije (HADS).
3. Kako bi se ispitale razlike na domenima kvaliteta životom upitnika SF-36 u odnosu na stepen prisustva simptoma anksioznosti i depresivnosti (nije izražena, blago izražena i umereno/teško izražena) upitnika HADS, primenjen je niz Kruskal-Wallis testova (neparametrijska zamena za jednosmernu analizu varijanse), posebno na grupi obolelih i posebno na grupi zdravih ispitanika. Neparametrijska zamena je korišćena usled neujednačenog broja grupa (mnogo veći broj ispitanika koji nemaju izraženu anksioznost i depresivnost u odnosu na ostale formirane grupe).
4. Da bi se ispitala struktura relacija između depresivnosti (HADS-D) i anksioznosti (HADS-A) i zadovoljstva životom merenih upitnicima SF-36 i CLDQ, primenjena je serija multiplih regresionih analiza. Skup prediktora činili su prosečni skorovi na domenima upitnika SF-36 i domenima upitnika CLDQ. Kriterijumske varijable su činili prosečni skorovi na supskalama upitnika HADS. Analiza je rađena pojedinačno za svaku od dve ispitivane grupe. U primenjenoj analitičkoj metodi kriterijum za

statističku značajnost bila je verovatnoća $p < 0,05$. Multivarijatna regresiona analiza (sa postepenim izbacivanjem statistički neznačajnih varijabli) je urađena kako bi se identifikovali nezavisni značajni faktori, prediktori kategorijalnih varijabli (depresivnosti i anksioznosti u našem slučaju).

5. U cilju utvrđivanja efekata (povezanosti) socio-demografskih faktora na svaki od domena kvaliteta života merenih upitnikom SF-36, na domene kvaliteta života povezanog sa hroničnom bolesti jetre upitnika - CLDQ, kao i domene upitnika za procenu anksioznosti i depresije - HADS sprovedene su serije višestrukih multivarijatnih analiza varijanse (MANOVA). Analize su odvojeno rađene za studijsku grupu i kontrolnu grupu. Budući da je Boxov test ukazao na statistički značajnu nejednakost matrica kovarijanci, statistička značajnost razlika testirana je Pillaijevim testom zbog njegove robusnosti. Za utvrđivanje statistički značajnih razlika između socio-demografskih kategorija primenjena je Bonferonijeva korekcija za višestruka poređenja.
6. Višefaktorska MANOVA korišćena je i da bi se ispitaio efekat povezanosti osnovnih medicinskih (varijabli) obeležja na domene kvaliteta života merenih upitnikom SF-36, na domene kvaliteta života povezanog sa hroničnom bolesti jetre upitnika - CLDQ, kao i domene upitnika za procenu anksioznosti i depresije - HADS. U slučaju ovih analiza primenjena je Bonferonijeva korekcija.

Sve varijable su operacionalno definisane kao prosečni skorovi na domenima svakog od upitnika. Domeni upitnika za ispitivanje kvaliteta života (SF-36) operacionalno su definisani kao prosečni skorovi na 8 domena: Fizičko funkcionisanje, Ograničenje zbog fizičkih poteškoća, Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, Vitalnost, Mentalno zdravlje, Socijalno funkcionisanje, Telesni bol, Opšte zdravlje; i dva kompozitna skora: Fizički kompozitni skor i Mentalni kompozitni skor. Upitnik za ispitivanje kvaliteta života

povezanog sa hroničnom bolesti jetre (CLDQ) operacionalno je definisan preko prosečnih skorova sa 6 domena: Zamor, Emocionalna funkcije, Zabrinuost, Abdominalni simptomi, Aktivnost, Sistemski simptomi. Upitnik za procenu za procenu anksioznosti i depresije, izražen je preko prosečnih skorova sa dve supskale: HADS-D i HADS-A.

4. REZULTATI

4.1. Socio-demografske karakteristike ispitanika i epidemiološki podaci vezani za oboljenje

Prosečna starost u studijskoj grupi obolelih bila je je 42 godine (AS= 42,01), dok je u kontrolnoj grupi iznosila 41 godinu (AS=41,49). U pogledu pola i starosti nije ustanovljeno prisustvo statistički značajnih razlika. Razlike su registrovane kod stepena obrazovanja gde postoji veći broj osoba sa osnovnom školom u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0,001$). Takođe kada se radi o zaposlenju u kontrolnoj grupi zdravih procenat zaposlenih iznosio oko 75%, dok se u studijskoj grupi bolesnih taj procenat se kretao oko 26% ($p=0,000$). Kod bračnog statusa imamo izraženu razliku za varijablu udovac/udovica sa većim procentom kod studijske grupe ($p=0,001$). U proseku u oba uzorka dominiraju ispitanici srednjeg uzrasta (31-50 godina), srednjeg i višeg/visokog obrazovanja, u braku, muškog pola i iz gradske sredine (Tabela 3).

Tabela 3. Socio-demografske karakteristike ispitivanog uzorka

Karakteristike	Pripadnost grupi				
	Studijska grupa		Kontrolna grupa		
<i>Pol</i>	N	%	N	%	
Muški	93	62,0	90	60,0	<i>p=0,723</i>
Ženski	57	38,0	60	40,0	
<i>Starost</i>	<i>As=42,01 (12,58)</i>		<i>As=41,49 (11,34)</i>		<i>p=0,189</i>
18-30godina	29	19,3	26	17,3	
31-50 godina	75	50,0	90	60,0	
51+ godina	46	30,7	34	22,7	
<i>Obrazovanje</i>					
Osnovna škola	28	18,7	7	4,7	<i>p=0,001</i>
Srednja škola	92	61,3	102	68,0	
Viša škola	9	6,0	16	10,7	
Visoka škola	21	14,0	25	16,6	
<i>Radni status</i>					
Zaposlen	39	26,0	113	75,3	<i>p=0,000</i>
Nezaposlen	84	56,0	25	16,7	
Penzioner	27	18,0	12	8,0	
<i>Bračni status</i>					
Oženjen/Udata	66	44,0	95	63,3	<i>p=0,001</i>
Razveden/Razvedena	25	16,7	14	9,3	
Udovac/Udovica	10	6,7	1	0,7	
Neoženjen/Neudata	49	32,6	40	26,7	
<i>Mesto stanovanja</i>					
Selo	36	24,0	35	23,3	<i>p=0,892</i>
Grad	114	76,0	115	76,7	

N - broj osoba; p - statistička značajnost

U ispitivanoj studijskoj grupi, 41% obolelih inficirano je virusom hepatitisa C upotrebom droga ubrizgavanjem. Oko 16% obolelih hepatitisa je dobilo putem transfuzije krvi i krvnih derivata, dok se prenošenje infekcije medicinskim intervencijama i seksualnim putem navodi kao moguć put zaražavanja kod daleko manjeg broja ispitanika (2,7% i 1,3%). Znatan je i procenat obolelih (38%) kod kojih je nepoznat način zaražavanja. Kada je u pitanju dužina infekcije, u najvećem procentu, oko 41%, zna da je inficirano duže od 5 godina. Veći broj ispitanika studijske grupe (84,7%) nema razvijenu cirozu jetre (Tabela 4).

Tabela 4. Epidemiološko-kliničke karakteristike ispitanika studijske grupe

Podaci o bolesti	<i>Studijska grupa obolelih</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Način prenošenja</i>		
Upotreba droga ubrizgavanjem	62	41,3
Transfuzija krvi i krvnih derivate	25	16,7
Putem medicinskih intervencija	4	2,7
Seksualnim putem	2	1,3
Ostalo ili nepoznato	57	38,0
<i>Dužina infekcije</i>		
Manje od 1 godine	48	34,0
1-5 godina	35	24,8
Više od 5 godina	58	41,2
<i>Postojanje ciroze</i>		
Da	23	15,3
Ne	127	84,7

4.2. Razlike u kvalitetu života između studijske i kontrolne grupe

Sagledavanjem skorova upitnika SF-36 razlike u kvalitetu života između studijske i kontrolne grupe postoje na nivou svih domena ovog upitnika, i ukupnog skora, pri čemu je lošiji kvalitet života prisutan kod studijske grupe obolelih. Serijom T-testova za nezavisne uzorke utvrđeno je da je razlika statistički značajna na svakom od pojedinačnih domena, ukupnom skoru SF-36 upitnika, Fizičkom kompozitnom skoru i Mentalnom kompozitnom skoru ($p < 0,000$). Vrednosti Fizičkog kompozitnog skora za studijsku grupu bila je 62,27 a zdravu populaciju 81,17 dok su vrednosti Mentalnog kompozitnog skora kod obolelih od HHC iznosile 62,37 a za kontrolnu grupu 82,57 (Tabela 5).

Tabela 5. Skorovi domena SF-36 upitnika za studijsku i kontrolnu grupu

	Grupa	N	AS	SD	CI	t	DF	P
Fizičko funkcionisanje	Studijska	150	78,95	23,79	74,82 – 82,77	-5,14	296	0,000
	Kontrolna	150	90,57	14,10	88,08 – 92,67			
Ograničenje zbog fizičkih poteškoća	Studijska	150	58,61	43,52	51,80 – 65,30	-7,87	296	0,000
	Kontrolna	150	90,67	24,15	86,33 – 94,48			
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	Studijska	150	62,62	41,13	55,72 – 69,18	-6,84	296	0,000
	Kontrolna	150	89,56	25,06	85,15 – 93,45			
Vitalnost	Studijska	150	56,32	25,68	51,91 – 60,23	-6,62	296	0,000
	Kontrolna	150	73,50	18,64	70,13 – 76,46			
Mentalno zdravlje	Studijska	150	62,22	23,02	58,27 – 65,69	-7,91	296	0,000
	Kontrolna	150	80,40	16,11	77,38 – 82,93			
Socijalno funkcionisanje	Studijska	150	68,33	24,93	64,11 – 72,03	-7,42	296	0,000
	Kontrolna	150	86,83	17,55	83,90 – 89,53			
Telesni bol	Studijska	150	58,56	22,51	54,61 – 62,13	-4,30	296	0,000
	Kontrolna	150	68,18	15,49	65,66 – 70,75			
Opšte zdravlje	Studijska	150	52,96	19,67	49,72 – 56,17	-10,38	296	0,000
	Kontrolna	150	75,27	17,37	72,44 – 78,07			
Fizički kompozitni Skor	Studijska	150	62,27	22,14	58,51 – 65,80	-8,94	296	0,000
	Kontrolna	150	81,17	13,31	78,85 – 83,29			
Mentalni kompozitni skor	Studijska	150	62,37	24,47	58,18 – 66,07	-8,38	296	0,000
	Kontrolna	150	82,57	16,41	79,71 – 85,10			
Ukupan skor	Studijska	150	62,32	22,21	58,35 – 65,77	-9,14	296	0,000
	Kontrolna	150	81,87	13,79	79,41 – 84,09			

N- broj osoba; *AS*-aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *CI*- 95% interval poverenja za aritmetičku sredinu; *t*-vredost *t* testa; *DF*-stepen slobode; *p*-statistička značajnost

Kvalitet života meren CLDQ upitnikom pokazuje da postoji razlika između grupa gde lošiji kvalitet života ima studijska grupa obolelih, koja ostvaruje prosečno lošije postignuće. Serijom T-testova utvrđeno je da su razlike statistički značajne na nivou svih ispitanih domena upitnika i ukupnog skora (Tabela 6).

Tabela 6. Skorovi domena CLDQ upitnika za studijsku i kontrolnu grupu

	Grupa	N	AS	SD	CI	T	DF	p
Zamor	Studijska	150	3,65	1,44	3,41 – 3,90	9,26	264,52	0,000
	Kontrolna	150	2,32	0,99	2,14 – 2,51			
Emocionalne Funkcije	Studijska	150	3,65	1,48	3,41 – 3,88	10,99	259,01	0,000
	Kontrolna	150	2,06	0,98	1,88 – 2,23			
Zabrinutost	Studijska	150	3,32	1,38	3,12 – 3,57	14,45	235,55	0,000
	Kontrolna	150	1,46	0,78	1,32 – 1,60			
Abdominalni Simptomi	Studijska	150	2,97	1,55	2,69 – 3,18	7,38	260,40	0,000
	Kontrolna	150	1,84	1,04	1,64 – 2,00			
Aktivnost	Strudijska	150	2,81	1,42	2,57 – 3,10	8,31	249,43	0,000
	Kontrolna	149	1,67	0,88	1,56 – 1,85			
Sistemske Simptomi	Studijska	150	3,03	1,30	2,83 – 3,27	10,76	236,48	0,000
	Kontrolna	150	1,71	0,74	1,57 – 1,85			
Ukupan skor na skali	Studijska	150	3,24	1,19	3,05 – 3,43	12,08	253,53	0,000
	Kontrolna	150	1,84	0,76	1,71 – 2,00			

N- broj osoba; AS-aritmetička sredina; SD-standardna devijacija; CI- 95% interval poverenja za aritmetičku sredinu; t-vredost t testa; DF-stepen slobode; p- statistička značajnost.

4.3. Razlike između studijske i kontrolne grupe u odnosu na prisustvo depresije i anksioznosti

Na Bolničkoj skali (HADS) za procenu depresivnosti i anksioznosti (prosečni skorovi na supskalama: HADS-D i HADS-A) studijska grupa obolelih pokazuje veći stepen izraženosti ovih simptoma u odnosu na kontrolnu grupu. Razlika je statistički značajna i za depresivnost ($t=3,37$; $p<0,01$) i za anksioznost ($t=2,35$; $p<0,05$), (Tabela 7).

Tabela 7. Skorovi domena HADS upitnika

	Grupa	N	AS	SD	T	CI	DF	P
Depresivnost (HADS-D)	Studijska	150	1,05	0,57	3,37	0,93 – 1,13	298,00	0,001
	Kontrolna	150	0,84	0,49		0,77 – 0,92		
Anksioznost (HADS-A)	Studijska	150	0,78	0,55	2,35	0,69 – 0,88	298,00	0,020
	Kontrolna	150	0,64	0,50		0,56 – 0,73		

N- broj osoba; *AS*-aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *CI*- 95% interval poverenja za aritmetičku sredinu; *t*-vredost *t* testa; *DF*-stepen slobode; *p*-statistička značajnost.

Ako posmatramo razlike u kategorijama izraženosti anksioznosti i depresije, vidimo da se kod studijske grupe obolelih beleži statistički značajno veći broj osoba sa simptomima izraženije anksioznosti ($p < 0,027$) u odnosu na kontrolnu grupu. Simptomi izražene depresivnosti prisutni su kod 8 ispitanika u kontrolnom uzorku, što nije statistički različito u odnosu na 17 ispitanika sa simptomima depresije u studijskoj grupi obolelih od hepatitisa C. Kod studijske grupe anksioznost (blaga, umerena/teška) je prisutna u 41% slučajeva, a u kontrolnoj grupi u 27% slučajeva. Depresivnost (blaga, umerena/teška) se kod studijske grupe registruje u 24% slučajeva, dok u kontrolnoj grupi 21% osoba pokazuje znake depresivnosti (Tabela 8).

Tabela 8. Nivoi anksioznosti i depresivnosti mereni HADS upitnikom u odnosu na ispitivane grupe

	<i>Studijska grupa</i>		<i>Kontrolna grupa</i>		<i>p</i> -nivo
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
<i>Anksioznost</i>					
Bez simptoma	88	58,60	109	72,70	0,027
Blaga	34	22,70	26	17,30	
Umerena/teška	28	18,70	15	10,00	
<i>Depresivnost</i>					
Bez simptoma	114	76,00	118	78,70	0,143
Blaga	19	12,70	24	16,00	
Umerena/teška	17	11,30	8	5,30	

N- broj osoba; *p*- statistička značajnost.

4.3.1. Razlike u kvalitetu života u odnosu na stepen ispoljene depresivnosti

Za ispitivanje ovih razlika primenjen je niz Kruskal–Wallis testova, posebno za grupu obolelih i posebno za kontrolnu grupu ispitanika.

Kada se ispitanici iz studijske grupe obolelih podele na osnovu stepena izraženosti depresivnih obeležja, beleži se prisustvo statistički značajne razlika između datih podgrupa u svim domenima i ukupnom skor u SF-36 upitnika ($p < 0,001$). Obrazac razlika je identičan. Studijska grupa ispitanika koja nema izraženu depresivnost postiže viši stepen zadovoljstva životom (više skorove na nivou domena i ukupnog skora) od preostale dve grupe ispitanika. Grupa ispitanika koja ima blago izražene simptome depresivnosti postiže viši stepen zadovoljstva životom od grupe ispitanika koja ima umeren i teže izražen stepen depresivnosti, a lošiji u odnosu na one bez depresivnosti. Rezultati su prikazani u tabeli 9.

Tabela 9. Razlike u domenima upitnika SF-36 u odnosu na izraženost depresivnosti (HADS-D) u studijskoj grupi ispitanika

<i>Domeni</i>	<i>Depresivnost</i>			<i>p nivo</i>
	<i>Nema</i>	<i>Blaga</i>	<i>Umerena/teška</i>	
Fizičko funkcionisanje	85,85	47,47	30,41	0,000
Ograničenje zbog fizičkih poteškoća	86,29	49,61	32,09	0,000
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	86,53	38,08	43,38	0,000
Vitalnost	89,00	42,82	21,53	0,000
Mentalno zdravlje	89,86	34,89	24,56	0,000
Socijalno funkcionisanje	86,57	52,42	27,06	0,000
Telesni bol	86,70	46,06	27,21	0,000
Opšte zdravlje	86,22	45,47	37,15	0,000
Fizički kompozitni skor	87,34	39,78	22,06	0,000
Mentalni kompozitni skor	90,00	36,21	22,21	0,000
Ukupan skor	90,44	36,21	19,24	0,000
Broj ispitanika	114	19	17	

Kada posmatramo ispitanike kontrolne grupe podeljene na osnovu stepena izraženosti depresivnih obeležja, beleži se prisustvo statistički značajne razlika između datih podgrupa u šest od osam domena i ukupnom skor u SF-36 upitnika ($p < 0,001$). Razlike nisu značajne u dva domena: Ograničenje usled fizičkih poteškoća i Ograničenje usled emocionalnih poteškoća. Za sve ostale domene kvaliteta života, obrazac razlika je identičan. Grupa ispitanika koja nema izraženu depresivnost ostvaruje viši stepen zadovoljstva životom od preostale dve grupe ispitanika (više skorove na nivou domena). Grupa ispitanika koja ima blago izraženo prisustvo depresivnosti ostvaruje veći stepen zadovoljstva životom od grupe ispitanika koja ima umeren i teže izražen stepen depresivnosti. Rezultati su prikazani u tabeli 10.

Tabela 10. Razlike u domenima SF-36 upitnika u odnosu na izraženost depresivnosti (HADS-D) kod kontrolne grupe ispitanika

<i>Domeni</i>	<i>Depresivnost</i>			<i>p nivo</i>
	<i>Nema</i>	<i>Blago</i>	<i>Umerena/teška</i>	
Fizičko funkcionisanje	80,88	68,44	17,31	0,000
Ograničenje zbog fizičkih poteškoća	77,37	68,98	67,44	0,292
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	78,28	63,77	69,75	0,071
Vitalnost	84,58	48,69	22,00	0,000
Mentalno zdravlje	85,68	44,25	19,13	0,000
Socijalno funkcionisanje	84,33	46,88	31,06	0,000
Bol	83,15	49,98	39,19	0,000
Opšte zdravlje	81,06	68,00	16,00	0,000
Fizički kompozitni skor	83,34	56,13	18,00	0,000
Mentalni kompozitni skor	84,87	45,75	26,50	0,000
Ukupan skor	84,47	49,54	21,00	0,000
Broj ispitanika	118	24	8	

4.3.2. Razlike u kvalitetu života u odnosu na stepen ispoljene anksioznosti

Za ispitivanje razlika primenjen je niz Kruskal–Wallis testova, posebno za grupu obolelih i posebno za kontrolnu grupu ispitanika.

Kada se ispitanici iz studijske grupe podele na osnovu stepena izraženosti anksioznosti, beleži se statistički značajne razlike između datih podgrupa u svim ispitanim domenima, kompozitnim skorovima i ukupnom skor SF-36 upitnika ($p < 0,05$). Ispitanici studijske grupe koji nemaju izraženu anksioznost ostvaruju viši nivo zadovoljstva životom (viši skorovi na domenima upitnika) od preostale dve grupe ispitanika. Grupa ispitanika koja ima blago povišenu anksioznost ostvaruje viši stepen zadovoljstva životom od grupe ispitanika koja ima umeren i teže izražen stepen anksioznosti. Rezultati su prikazani u tabeli 11.

Tabela 11. Razlike u domenima upitnika SF-36 u odnosu na izraženost anksioznosti (HADS-A) kod studijske grupe ispitanika

Domeni	Anksioznost			
	Nema	Blago	Umerena/teška	p nivo
Fizičko funkcionisanje	85,94	56,63	32,30	0,000
Ograničenje zbog fizičkih poteškoća	78,61	73,50	56,40	0,015
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	82,13	66,88	42,27	0,000
Vitalnost	89,69	48,75	18,73	0,000
Mentalno zdravlje	91,66	42,52	15,27	0,000
Socijalno funkcionisanje	87,17	51,15	32,87	0,000
Telesni bol	84,54	61,87	33,47	0,000
Opšte zdravlje	86,01	51,23	41,17	0,000
Fizički kompozitni skor	88,14	50,71	26,60	0,000
Mentalni kompozitni skor	91,38	41,10	19,73	0,000
Ukupan skor	90,98	43,25	18,93	0,000
Broj ispitanika	109	26	5	

Kada se ispitanici iz kontrolne grupe podele na osnovu stepena izraženosti anksioznosti, beleži se statistički značajne razlike između datih podgrupa u svim ispitanim domenima, kompozitnim skorovima i ukupnom skor u SF-36 upitnika ($p < 0,05$). Grupa ispitanika koja nema izraženu anksioznost postiže viši stepen zadovoljstva životom od preostale dve grupe ispitanika. Ispitnici koji imaju blago povišenu anksioznost postiže viši stepen zadovoljstva životom od grupe ispitanika koja imaju umeren i teže izražen stepen anksioznosti. Rezultati su prikazani u tabeli 12.

Tabela 12. Razlike u domenima SF-36 upitnika o kvalitetu života u odnosu na izraženost anksioznosti (HADS-A) kod kontrolne grupe ispitanika

<i>Domeni</i>	<i>Anksioznost</i>			
	<i>Nema</i>	<i>Blago</i>	<i>Umerena/teška</i>	<i>p nivo</i>
Fizičko funkcionisanje	90,07	65,12	39,29	0,000
Ograničenje zbog fizičkih poteškoća	90,77	67,07	37,73	0,000
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	89,97	63,26	44,89	0,000
Vitalnost	96,82	54,01	34,57	0,000
Mentalno zdravlje	98,09	52,81	32,05	0,000
Socijalno funkcionisanje	96,24	57,49	32,20	0,000
Telesni bol	86,51	69,46	45,96	0,000
Opšte zdravlje	88,97	60,63	51,21	0,000
Fizički kompozitni skor	92,15	64,02	32,02	0,000
Mentalni kompozitni skor	97,97	54,37	30,54	0,000
Ukupan skor	96,84	57,71	30,04	0,000
Broj ispitanika	88	34	28	

U studijskoj grupi 17 osoba (11,30%) je razvilo izraženije simptome depresivnosti (skor na supskali depresije između 11 i 21). Analizom sociodemografskih obeležja može se uočiti da su to uglavnom muški ispitanici (64%), u najvećem procentu u uzrastnoj kategoriji od 31-50 godina (70%), nezaposleni (82%), u braku (47%) ili razvedeni (35%) iz gradske sredine (94%). Najveći broj obolelih sa simptomima depresije se zarazio korišćenjem droge (64%) i većina nije razvila simptome ciroze jetre (82%), (Tabela 13).

Tabela 13. Opis uzorka studijske i kontrolne grupe koji su razvili simptome izraženije depresivnosti

Karakteristike	Depresivni (skor 11-21)				p-nivo
	Studijska grupa		Kontrolna grupa		
	N=17	%	N=8	%	
Pol					0,265
Muški	11	64,7	6	75,0	
Ženski	6	35,3	2	25,0	
Starost					0,837
18-30godina	1	5,8	1	12,5	
31-50 godina	12	70,6	5	62,5	
51+ godina	4	23,5	2	25,0	
Obrazovanje					0,314
Osnovna škola	1	5,8	0	0,0	
Srednja škola	14	82,4	7	87,5	
Viša škola	0	0,0	1	12,5	
Visoka škola	2	11,8	0	0,0	
Radni status					0,001
Zaposlen	1	5,8	6	75,0	
Nezaposlen	14	82,4	1	12,5	
Penzioner	2	11,8	1	12,5	
Bračni status					0,464
Oženjen/Udata	8	47,1	3	37,5	
Razveden/Razvedena	6	35,3	2	25,0	
Udovac/Udovica	0	0,0	1	12,5	
Neoženjen/Neudata	3	17,6	2	25,0	
Mesto stanovanja					0,044
Selo	1	5,9	3	37,5	
Grad	16	94,1	5	62,5	
Način prenošenja					
Korišćenje narkotika	11	64,7			
Transfuzija krvi i krvnih derivate	2	11,8			
Medicinskim putem	0	0,0			
Seksualnim putem	0	0,0			
Ostalo ili nepoznato	4	23,5			
Dužina infekcije					
manje od 1 godine	6	35,3			
1-5 godina	6	35,3			
više od 5 godina	5	29,4			
Postojanje ciroze					
Da	3	17,6			
Ne	14	82,4			

4.3.3. Povezanost depresivnosti i kvaliteta života studijske grupe

Procenat varijanse depresivnosti merene supskalom HADS-D koji objašnjavaju domeni upitnika za ispitivanje kvaliteta života SF-36 iznosi 72%. Depresivnost je statistički značajno povezana sa skupom prediktora koji čine domeni kvaliteta života upitnika SF-36, pri čemu najveći parcijalni doprinos pojavi depresivnosti imaju tri domena kvaliteta života: Fizičko funkcionisanje, Vitalnost i Mentalno zdravlje. Oboleli iz studijske grupe koji imaju lošije Fizičko funkcionisanje, osećaj manjka nergije i Vitalnosti, kao i niži nivo Mentalnog zdravlja razvili su veći stepen depresivnosti ($R = 0,846$; $p = 0,000$), (Tabela 14).

Tabela 14. Povezanost depresivnosti sa domenima SF-36 upitnika studijske grupe obolelih

Prediktori	SE	B	T	p	R ²
Fizičko funkcionisanje	0,002	-0,243	-3,58	0,000	0,72*
Ograničenje zbog fizičkih poteškoća	0,001	0,116	1,49	0,139	
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	0,001	-0,067	-1,02	0,308	
Vitalnost	0,002	-0,365	-3,73	0,000	
Mentalno zdravlje	0,002	-0,316	-3,83	0,000	
Socijalno funkcionisanje	0,002	0,047	0,57	0,567	
Telesni bol	0,001	-0,087	-1,48	0,142	
Opšte zdravlje	0,002	-0,079	-1,29	0,198	

**Studijska grupa obolelih: kriterijum- depresivnost, prediktori-domeni upitnika SF-36, model značajan na nivou $p < 0,001$. SE - standardna greška; β - standardizovana vrednost pondera; t - vrednost t testa; p- statistička značajnost; R² koeficijent determinacije.*

Domeni upitnika za ispitivanje kvaliteta života povezanog sa hroničnom bolesti jetre (CDLQ) značajno su povezani sa depresivnošću merenom supskalom HADS-D ($R = 0,745$; $p = 0,000$). Procenat varijanse depresivnosti koji objašnjavaju pomenute skale iznosi 55,5%. Oboleli iz studijske grupe sa lošijim kvalitetom života imaju izražen veći stepen depresivnosti. Značajan pojedinačni doprinos predikciji ima domen Emocionalno funkcionisanje, što znači da obolele osobe koje imaju lošije Emocionalno funkcionisanje

ispoljavaju veći stepen depresivnosti, dok ostali domeni nemaju značajan pojedinačni uticaj na nastanak depresije kod ove grupe ispitanika (Tabela 15).

Tabela 15. Povezanost depresivnosti sa domenima CLDQ upitnika studijske grupe obolelih

Prediktori	β	SE	T	p	R^2
Abdominalni simptomi	-0,033	0,030	-1,09	0,279	0,56*
Zamor	0,075	0,043	1,74	0,085	
Sistemski simptomi	0,046	0,045	1,02	0,311	
Aktivnost	0,019	0,034	0,55	0,580	
Emocionalne funkcije	0,193	0,037	5,16	0,000	
Zabrinutost	-0,002	0,028	-0,06	0,952	

**Studijska grupa obolelih: kriterijum- depresivnosti, prediktori-domeni upitnika CDLQ, model značajan na nivou $p < 0,001$; β - standardizovana vrednost pondera; SE-standardna greška; t - vredost t testa; p - statistička značajnost; R^2 - koeficijent determinacije.*

4.3.4. Povezanost depresivnosti i kvaliteta života kontrolne grupe

Kod kontrolne grupe domeni zadovoljstva kvaliteta životom mereni upitnikom SF-36 su takođe značajno, ali u nešto manjoj meri u odnosu na studijsku grupu, povezani sa depresivnošću merenom supskalom HADS-D. Procenat varijanse depresivnosti koji objašnjavaju skale zadovoljstva kvalitetom života iznosi 43,4%. U kontrolnoj grupi zdravih ispitanika kao jedini značajan pojedinačni doprinos predikciji ostvaruje domen Socijalno funkcionisanje (Tabela 16). Osobe iz kontrolne grupe zdravih koje imaju lošije socijalno funkcionisanje imaju viši nivo izražene depresivnosti (HADS-D).

Tabela 16. Povezanost depresivnosti sa domenima SF-36 upitnika kontrolne grupe

Prediktori	β	SE	T	p	R^2
Fizičko funkcionisanje	-0,140	0,003	-1,33	0,184	0,43*
Ograničenje zbog fizičkih poteškoća	0,122	0,002	0,68	0,498	
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	-0,146	0,002	0,37	0,712	
Vitalnost	0,011	0,004	-1,49	0,138	
Mentalno zdravlje	-0,573	0,004	-0,96	0,338	
Socijalno funkcionisanje	0,039	0,003	-2,00	0,047	
Telesni bol	-0,105	0,003	-1,26	0,211	
Opšte zdravlje	-0,080	0,003	-0,86	0,394	

*Kontrolna grupa zdravih: kriterijum- depresivnost, prediktori-domeni upitnika SF-36, model značajan na nivou $p < 0,001$; SE- standardna greška; β - standardizovana vrednost pondera; t-vrednost t testa; p- statistička značajnost; R^2 koeficijent determinacije.

4.3.5. Povezanost anksioznosti i kvaliteta života studijske grupe

Procenat varijanse anksioznosti koji objašnjavaju domeni zadovoljstva kvalitetom života SF-36 upitnika iznosi 56,9%. U studijskoj grupi obolelih značajan pojedinačni doprinos predikciji jedino ostvaruje dimenzija Mentalno zdravlje mereno SF-36 upitnikom. Osobe iz studijske grupe obolelih koje osećaju veće emocionalno blagostanje i bolje mentalno zdravlje, ostvarivaće niži skor na skali anksioznosti odnosno imati manje izražene simptome anksioznosti i obratno (Tabela 17).

Tabela 17. Povezanost anksioznosti sa domenima SF36 upitnika studijske grupe

Prediktori	SE	β	T	p	R^2
Fizičko funkcionisanje	0,002	0,002	0,03	0,976	0,57*
Ograničenje zbog fizičkih poteškoća	0,001	0,039	0,40	0,686	
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	0,001	-0,072	-0,90	0,372	
Vitalnost	0,003	-0,191	-1,59	0,114	
Mentalno zdravlje	0,003	-0,436	-4,29	0,000	
Socijalno funkcionisanje	0,002	-0,122	-1,21	0,229	
Telesni bol	0,002	-0,095	-1,30	0,194	
Opšte zdravlje	0,002	0,026	0,35	0,726	

*Studijska grupa obolelih: kriterijum- anksioznost, prediktori-domeni upitnika SF36, model značajan na nivou $p < 0,001$; SE- standardna greška; β - standardizovana vrednost pondera; t-vrednost t testa; p- statistička značajnost; R^2 koeficijent determinacije.

Procenat varijanse anksioznosti koji objašnjavaju skale zadovoljstva kvalitetom života CDLQ iznosi 49,1%. Kao značajan prediktor za nastanak anksioznosti kod studijske grupe izdvaja se domen Emocionalno funkcionisanje. Osobe koje imaju lošije emocionalno funkcionisanje (ostvaruju viši skor na skali) ostvaruju i viši nivo anksioznosti (viši skor na supskali HADS-A), (Tabela 18).

Tabela 18. Povezanost anksioznosti sa domenima CLDQ upitnika studijske grupe

Prediktori	SE	β	T	p	R ²
Abdominalni simptomi	0,034	-0,099	-1,08	0,280	0,49*
Zamor	0,049	0,053	0,43	0,667	
Sistemske simptome	0,051	0,021	0,18	0,855	
Aktivnost	0,038	-0,018	-0,19	0,852	
Emocionalne funkcije	0,042	0,642	5,93	0,000	
Zabrinutost	0,032	0,118	1,53	0,127	

**Studijska grupa obolelih: kriterijum - anksioznost, prediktori - domeni upitnika CDLQ, model značajan na nivou $p < 0,001$; β - standardizovana vrednost pondera; SE - standardna greška; t - vredost t testa; p - statistička značajnost; R² - koeficijent determinacije.*

4.3.6. Povezanost anksioznosti i kvalitet života kontrolne grupe

U kontrolnoj grupi zdravih domeni Mentalno zdravlje se izdvaja kao značajan prediktor za anksioznost. Osobe kontrolne grupe koje imaju bolje mentalno zdravlje, ostvarivaće niži skor na supskali Anksioznosti (manji stepen izraženosti anksioznosti). Procenat varijanse anksioznosti koji objašnjavaju domeni zadovoljstva kvalitetom života mereni SF-36 upitnikom iznosi 56,9% (Tabela 19).

Tabela 19. Povezanost anksioznosti sa domenima upitnika SF-36 u kontrolnoj grupi

Prediktori	SE	B	t	p	R ²
Fizičko funkcionisanje	0,003	-0,140	-1,95	0,053	0,54*
Ograničenje zbog fizičkih poteškoća	0,002	0,122	1,40	0,165	
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	0,002	-0,146	-1,53	0,127	
Vitalnost	0,004	0,011	0,08	0,934	
Mentalno zdravlje	0,004	-0,573	-4,74	0,000	
Socijalno funkcionisanje	0,003	0,039	0,38	0,701	
Telesni bol	0,002	-0,105	-1,39	0,165	
Opšte zdravlje	0,002	-0,080	-1,02	0,308	

*Kontrolna grupa zdravih - kriterijum- anksioznost, prediktori-domeni upitnika SF-36, model značajan na nivou $p < 0.001$; SE - standardna greška; β - standardizovana vrednost pondera; t - vrednost t testa; p- statistička značajnost; R² koeficijent determinacije.

4.4. Povezanost sociodemografskih faktora i kvaliteta života

Efekti, odnosno povezanost sociodemografskih karakteristika sa svakim od domena kvaliteta života merenih upitnicima za procenu kvaliteta života (SF-36 i CLDQ) su ispitivani multivarijantnom analizom varijanse (MANOVA). Skup zavisnih varijabli su činili domeni zadovoljstva kavalitetom života (domeni upitnika SF-36 i CLDQ) koji su operacionalno definisani kao prosečni skorovi. Nezavisne varijable činili su psihosocijalni i demografski faktori (pol, uzrast, obrazovni status, bračni status, radni status, mesto stanovanja, prisustvo depresivnih obeležja i anksiozna obeležja). U prvom koraku analize je ispitivan multivarijantni efekat - koja nezavisna varijabla je istovremeno povezana sa svim zavisnim varijablama. Zatim je testirana povezanost nezavisne varijable, za koju je utvrđeno postojanje multivarijantnog efekta, sa jednom po jednom zavisnom varijablom- čime su ispitivani univarijantni efekti nezavisne varijable na sve zavisne varijable. Preduslov za ispitivanje univarijantnih efekata (II korak analize) jeste utvrđivana značajnost multivarijantnog efekata (I

korak analize). Ovim načinom analize podataka, nivo "confounding" faktora je sveden na minimum.

4.4.1. Povezanost sociodemografskih faktora i kvaliteta života studijske grupe

Kvalitet života studijske grupe meren SF-36 upitnikom i sociodemografski faktori

Od svih testiranih varijabli, značajan multivarijatan efekat ostvaruju *godine starosti* ($p=0,030$, $\eta_p^2=0,107$), *bračni status* ($p=0,023$, $\eta_p^2=0,110$) i *radni status ispitanika* ($p=0,000$, $\eta_p^2=0,154$), (η_p^2 - parcijalni eta kvadrat/veličina efekta - govori koliko je velika razlika između grupa koje se porede, ako su te razlike statistički značajne).

Kada je reč o univarijantnim efektima, značajan efekat ostvaruju *bračni status* na Bol ($p=0,009$), kao i *radni status* na Fizičko funkcionisanje ($p=0,002$), Vitalnost ($p=0,003$) i Mentalno zdravlje ($p=0,000$). Univarijantni efekti su predstavljeni u tabeli 20.

Tabela 20. Povezanost domena upitnika SF-36 i sociodemografskih faktora (Univarijantni efekti)

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	F	Df	p	η_p^2
Bračni status	Bol	4,88	2, 138	0,009	0,071
	Fizičko funkcionisanje	6,62	2, 138	0,002	0,094
Radni status	Vitalnost	5,94	2, 138	0,003	0,085
	Mentalno zdravlje	9,22	2, 138	0,000	0,127

*Prihvaćen nivo značajnosti $p < 0,017$ (Bonferonijevo prilagođavanje). F- količnik; df - stepen slobode; p - statistička značajnost; η_p^2 - parcijalni eta kvadrat /veličina efekta.

Ispitanici studijske grupe koji su u braku imaju veći osećaj bola u odnosu na one koji nisu oženjeni/udati, dok ispitanici koji su zaposleni pokazuju bolje fizičko funkcionisanje, viši nivo energije/vitalnosti i mentalnog zdravlja u odnosu na nezaposlene (Tabela 21).

Tabela 21. SF-36 upitnik i sociodemografski faktori (Aritmetičke sredine grupa)

Zavisna varijabla	Nezavisne varijable (grupe)	AS	SE	CI _{DG}	CI _{GG}	2	3
Bol	1 Oženjen/Udata	53,89	3,35	47,26	60,52		*
	2 Razveden/Razvedena	65,46	5,67	54,24	76,69		
	3 Neoženjen/neudata	68,62	4,44	59,84	77,40		
Fizičko funkcionisanje	1 Zaposlen	89,04	4,46	80,21	97,87		*
	2 Nezaposlen	71,18	3,73	63,81	78,55		
	3 Penzioner	84,08	6,53	71,15	97,00		
Vitalnost	1 Zaposlen	68,15	4,86	58,54	77,77		*
	2 Nezaposlen	49,48	4,06	41,45	57,50		
	3 Penzioner	59,64	7,11	45,57	73,71		
Mentalno zdravlje	1 Zaposlen	76,59	4,21	68,25	84,93		*
	2 Nezaposlen	56,70	3,52	49,73	63,66		
	3 Penzioner	61,69	6,17	49,49	73,90		

Legenda: * postoji statistički značajna razlika između grupa, 1-3 – redni broj grupe.

AS-aritmetička sredina; SE - standardna greška; CI_{DG} - donja i CI_{GG} - gornja granica za CI-95 % interval poverenja za aritmetičku sredinu.

Kvalitet života studijske grupe meren HADS upitnikom i sociodemografski faktori

Od svih testiranih varijabli, značajan multivarijatan efekat ostvaruje jedino **radni status** ispitanika ($p=0,014$, $\eta_p^2=0,047$).

Kada je reč o univarijantnim efektima, Radni status ostvaruje značajan efekat i na supskalu Anksioznost (HADS-A) i na supskalu Depresivnost (HADS-D), (Tabela 22).

Tabela 22. HADS upitnik i sociodemografski faktori (Univarijantni efekti)

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	F	Df	p	η_p^2
Radni status	Anksioznost	4,969	2, 149	0,008	0,072
	Depresivnost	6,140	2, 149	0,003	0,087

*Prihvaćen nivo značajnosti $p < 0,017$ (Bonferonijevo prilagođavanje). F - količnik; df - stepen slobode; p - statistička značajnost; η_p^2 - parcijalni eta kvadrat /veličina efekta.

Nezaposlene osobe studijske grupe obolelih ispoljavaju viši nivo depresivnosti i anksioznosti u odnosu na zaposlene (Tabela 23).

Tabela 23. HADS upitnik i sociodemografski faktori (Aritmetičke sredine grupa)

Zavisna varijabla	Nezavisne varijable (grupe)	AS	SE	CI _{DG}	CI _{GG}	2	3
Anksioznost	1 Zaposlen	0,79	0,10	0,58	1,01	*	
	2 Nezaposlen	1,18	0,09	1,00	1,36		
	3 Penzioner	1,02	0,15	0,72	1,33		
Depresivnost	1 Zaposlen	0,48	0,10	0,28	0,69	*	
	2 Nezaposlen	0,88	0,08	0,72	1,05		
	3 Penzioner	0,76	0,14	0,47	1,05		

Legenda: * postoji statistički značajna razlika između grupa, 1-3 – redni broj grupe; AS - aritmetička sredina; SE - standardna greška; CI_{DG}.CI_{GG} - donja i gornja granica za CI-95 % interval poverenja za aritmetičku sredinu.

Kvalitet života studijske grupe meren CLDQ upitnikom i sociodemografski faktori

Značajan multivarijatan efekat ostvaruju **godine starosti** ($p=0,007$, $\eta_p^2=0,102$), **obrazovanje** ($p=0,036$, $\eta_p^2=0,083$), **mesto stanovanja** ($p=0,017$, $\eta_p^2=0,115$) i **radni status ispitanika** ($p=0,031$, $\eta_p^2=0,085$).

Godine starosti ispitanika ostvaruju značajan univarijatan efekat na domen Briga ($p=0,006$), dok **radni status** ispitanika ostvaruje značajan univarijatan efekat na domen Zamor ($p=0,008$) i Emocionalno funkcionisanje ($p=0,008$), (Tabela 24).

Tabela 24. CLDQ upitnik i sociodemografski faktori (Univarijatan efekti)

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	F	df	p	η_p^2
Godine starosti	Briga	5,31	2, 149	0,006	0,076
	Zamor	5,05	2, 149	0,008	0,073
Radni status	Emocionalno funkcionisanje	4,95	2, 149	0,008	0,071

*Prihvaćen nivo značajnosti $p < 0,017$ (Bonferonijevo prilagođavanje). F- količnik; df - stepen slobode; p- statistička značajnost; η_p^2 - parcijalni eta kvadrat /veličina efekta.

Oboleli ispitanici studijske grupe starosti od 31 do 50 godina imaju veći stepen Brige u odnosu na ispitanike starosti 18 do 30 godina i ispitanike starosti preko 51 godine. Na nivou

domena: Zamor i Emocionalno funkcionisanje **nezaposleni** ispitanici studijske grupe osećaju veći zamor i slabije emocionalno funkcionisanje (viši skor na domenima Umor i Emocionalne funkcije) u odnosu na zaposlene obolele osobe (Tabela 25).

Tabela 25. CLDQ upitnik i sociodemografski faktori (Aritmetičke sredine grupa)

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla (grupe)	AS	SE	CI _{DG}	CI _{GG}	I	2
Briga	1 18-30 godina	2,34	0,31	1,73	2,95	*	
	2 31-50 godina	3,24	0,22	2,80	3,68		*
	3 51+ godina	2,66	0,26	2,14	3,18		
Zamor	1 Zaposlen	2,97	0,28	2,42	3,52	*	
	2 Nezaposlen	3,87	0,23	3,42	4,33		
	3 Penzioner	3,96	0,39	3,18	4,74		
Emocionalno funkcionisanje	1 Zaposlen	2,85	0,28	2,30	3,40	*	
	2 Nezaposlen	3,82	0,23	3,36	4,28		
	3 Penzioner	3,56	0,40	2,78	4,34		

Legenda: * postoji statistički značajna razlika između grupa, 1-3 – redni broj grupe. AS - aritmetička sredina; SE - standardna greška; CI_{DG}.CI_{GG} . donja i gornja granica za CI-95 % interval poverenja za aritmetičku sredinu.

4.4.2. Povezanost sociodemografskih faktora i kvaliteta života kontrolne grupe

Povezanost kvaliteta života kontrolne grupe merenog SF-36 upitnikom i sociodemografskih faktora

Od svih testiranih varijabli, značajan multivarijantni efekat ostvaruje jedino **obrazovanje** ispitanika ($p=0,031$, $\eta_p^2=0,098$).

Kada je reč o univarijantnim efektima, **obrazovanje** ispitanika ne ostvaruje značajan efekat ni na jednu od testiranih varijabli (Tabela 26).

Tabela 26. SF 36 upitnik i sociodemografski faktori (Univarijatni efekti).

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	F	Df	p	η_p^2
Obrazovanje	Bol	2,78	2, 138	0,033	0,048

*Prihvaćen nivo značajnosti $p < 0,017$ (Bonferonijevo prilagođavanje). F- količnik; df-stepen slobode; p-statistička značajnost; η_p^2 - parcijalni eta kvadrat /veličina efekta.

Povezanost kvaliteta života kontrolne grupe merenog HADS upitnikom i sociodemografskih faktora

Značajan multivarijatni efekat ostvaruju **pol** ($p=0,000$, $\eta_p^2=0,139$), **bračni status** ($p=0,018$, $\eta_p^2=0,042$) i **radni status** ispitanika ($p=0,031$, $\eta_p^2=0,038$).

Bračni status ostvaruje značajan univarijatni efekat na supdimenziju Anksioznost (Tabela 27).

Tabela 27. HADS upitnik i sociodemografski faktori (Univarijatni efekti)

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	F	Df	p	η_p^2
Bračni status	Anksioznost	5,76	1, 149	0,004	0,077

*Prihvaćen nivo značajnosti $p < 0,017$ (Bonferonijevo prilagođavanje). F- količnik; df-stepen slobode; p-statistička značajnost; η_p^2 - parcijalni eta kvadrat /veličina efekta.

Ispitanici kontrolne grupe koji su razvedeni ispoljavaju veći nivo anksioznosti (viši skorovi na supskali HADS-A) u odnosu na ispitanike koji nisu u braku i koji su u braku (Tabela 28).

Tabela 28. HADS upitnik i sociodemografski faktori (Aritmetičke sredine grupa)

Zavisna varijabla	Nezavisne varijable (grupe)	AS	SE	CI _{DG}	CI _{GG}	2	3
Anksioznost	1 Oženjen/Udata	0,84	0,09	0,66	1,01	*	
	2 Razveden/Razvedena	1,10	0,15	0,81	1,40		*
	3 Neoženjen/neudata	0,59	0,12	0,36	0,81		

Legenda: * postoji statistički značajna razlika između grupa, 1-3 – redni broj grupe. AS-aritmetička sredina; SE-standardna greška; CI_{DG}.CI_{GG}-donja i gornja granica za CI-95 % interval poverenja za aritmetičku sredinu.

4.5. Povezanost osnovnih medicinskih obeležja vezanih za oboljenje studijske grupe i kvaliteta života

Skup zavisnih varijabli su činili prosečni skorovi na supskalama Depresije i Anksioznosti, a tri kategorijalna faktora su predstavljale varijable: način prenošenja HCV, dužina bolesti i postojanje ciroze.

Značajan multivarijantni efekat ostvaruje **način prenošenja HCV** ($p=0,041$, $\eta_p^2=0,058$), (Tabela 29).

Tabela 29. HADS upitnik kod studijske grupe i karakteristike u vezi sa oboljenjem (Multivarijantni efekti)

	F	Df	p	η_p^2
Način prenošenja	2,04	8, 266	0,041	0,058

F - količnik; df - stepen slobode; p-statistička značajnost; η_p^2 - parcijalni eta kvadrat /veličina efekta.

Ne postoji značajan univarijatni efekat *načina prenošenja* ni anksioznost ni na depresivnost (Tabela 30).

Tabela 30. HADS upitnik kod studijske grupe i karakteristike u vezi sa oboljenjem (Univarijatni efekti)

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	F	Df	p	η_p^2
Način prenošenja HCV	Anksioznost	2,67	4, 149	0,035	0,075
	Depresivnost	2,69	4, 149	0,034	0,075

*Prihvaćen nivo značajnosti $p < 0,017$ (Bonferonijevo prilagođavanje). *F*- količnik; *df*-stepen slobode; *p*-statistička značajnost; η_p^2 - parcijalni eta kvadrat /veličina efekta.

U slučaju povezanosti kvaliteta života merenog SF-36 upitnikom i osnovnih podataka o bolesti, zavisne varijable su predstavljene kroz osam domena ovog upitnika, a tri kategorijalna faktora su predstavljale varijable: način prenošenja HCV, dužina bolesti i postojanje ciroze.

Multivarijatni efekti Načina prenošenja, Dužine infekcije i Ciroze nisu značajni (Tabela 31).

Tabela 31. SF-36 upitnik kod studijske grupe i karakteristike u vezi sa oboljenjem (Multivarijatni efekti)

	F	df	p	η_p^2
Način prenošenja	1,45	32,508	0,055	0,084
Dužina infekcije	1,11	16,250	0,347	0,066
Ciroza	1,10	8,124	0,367	0,066

F- količnik; *df*- stepen slobode; *p* - statistička značajnost; η_p^2 - parcijalni eta kvadrat /veličina efekta.

Kod poređenja kvaliteta života merenog CLDQ, zavisne varijable činili su domeni ovog upitnika, a tri kategorijalna faktora su predstavljale varijable: način prenošenja HCV, dužina bolesti i postojanje ciroze.

Značajan multivarijatni efekat ostvaruju **način prenošenja HCV** ($p=0,011$, $\eta_p^2=0,076$) i **dužina infekcije** ($p=0,002$, $\eta_p^2=0,114$).

Način prenošenja ostvaruje značajan univarijatni efekat na domene Sistemski simptomi i Emocionalno funkcionisanje (Tabela 32).

Tabela 32. CLDQ upitnik kod studijske grupe i karakteristike u vezi sa oboljenjem (Univarijatni efekti)

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	F	df	p	η_p^2
Način prenošenja	Sistemski simptomi	3,20	4, 149	0,015	0,088
	Emocionalno funkcionisanje	3,36	4, 149	0,012	0,092

*Prihvaćen nivo značajnosti $p < 0,017$ (Bonferonijevo prilagođavanje). F- količnik; df- stepen slobode; p - statistička značajnost; η_p^2 - parcijalni eta kvadrat /veličina efekta.

Osobe studijske grupe koje koristile narkotike intravenski ili ušmrkavanjem i na taj način se zarazile HCV, osećaju viši nivo Emocionalnih smetnji (više skorove) u odnosu grupe ispitanika koja je obolela iz nepoznatih ili ostalih razloga. Kada je reč o Sistematskim simptomima, grupa koja se hepatitisom zarazila putem medicinske intervencije oseća najveći broj sistemskih simptoma u odnosu na ostale grupe (Tabela 33).

Tabela 33. CLDQ upitnik kod studijske grupe i karakteristika vezane za oboljenje (Aritmetičke sredine grupa)

Zavisna varijabla	Nezavisne varijable (grupe)	AS	SE	CI_{DG}	CI_{GG}	2	3	4	5
Sistemska Simptomi	1 Korišćenje narkotika intravenski ili ušmrkavanjem	3,36	0,21	2,93	3,8		*		*
	2 Transfuzije krvi i krvnih derivata	2,99	0,27	2,45	3,52		*		
	3 Medicinskim intervencijama	4,66	0,65	3,36	5,95			*	*
	4 Seksualni put	1,84	0,91	0,04	3,64	*			
	5 Ostalo ili nepoznato	2,81	0,2	2,4	3,21				
Emocionalno Funkcionisanje	1 Korišćenje narkotika intravenski ili ušmrkavanjem	4,12	0,24	3,64	4,61				*
	2 Transfuzije krvi i krvnih derivata	3,44	0,3	2,84	4,05				
	3 Medicinskim intervencijama	3,12	0,73	1,67	4,58				
	4 Seksualni put	2,62	1,02	0,59	4,65				
	5 Ostalo ili nepoznato	3,11	0,23	2,65	3,56				

Legenda: * postoji statistički značajna razlika između grupa, 1-5 – redni broj grupe. AS-aritmetička sredina; SE-standardna greška; CI_{DG} , CI_{GG} donja i gornja granica za CI-95 % interval poverenja za aritmetičku sredinu.

5. DISKUSIJA

Kvalitet života obolelih od hroničnih bolesti predmet je istraživanja brojnih studija poslednjih dvadeset godina. Sve veća učestalost hroničnih oboljenja dovela je do povećanja interesovanja za emocionalno i socijalno blagostanje pacijenata, kao i za njihovu fizičku dobrobit (98). Infektivne bolesti i stanje mentalnog zdravlja nose najveći deo globalnog opterećenja bolešću (150). Hronični hepatitis C kao značajan javnozdravstveni problem, zbog opsežnosti infekcije kod osoba produktivnog doba, brojnih pratećih komplikacija, ali i zbog visoke mogućnosti izlečenja predstavlja često polje istraživanja u kontekstu procene kvaliteta života obolelih. Mnoga pitanja i istraživanja usmerena su samo na procenu kvaliteta života obolelih sa ili bez poređenja sa kontrolnom grupom zdravih, neka govore o uticaju samog virusa na domene kvaliteta života dok drugi istražuju povezanost faktora (psihosocijalnih, demografskih i dr.) vezanih za karakteristike same obolele osobe i HRQOL. Kvalitet života u vezi sa zdravljem obuhvata fizičke, mentalne i socijalne aspekte bolesti, a sagledava se merenjem procene somatskih simptoma, psihološkog statusa, socijalne interakcije, fizičkog i kognitivnog funkcionisanja putem različitih upitnika (151). Pojedini istraživači se odlučuju za primenu samo jednog opšteg upitnika kod procene kvaliteta života obolelih od HHC, dok drugi sprovode istraživanje koristeći kombinaciju upitnika. U ovom istraživanju primenjena su dva upitnika: opšti - kako bi se što bolje sagledala razlika između obolele i zdrave populacije i specifični upitnik za bolesti jetre zbog njegove veće osetljivosti i specifičnosti za samo oboljenje, da bismo dodatno sagledali vezu između HHC i kvaliteta života. Za istraživače i kliničare je važno da znaju koji su domeni HRQoL pojedinačno najviše pogođeni prisustvom određenog oboljenja. Do sada je u našoj zemlji rađeno nekoliko istraživanja na polju ispitivanja kvaliteta života kod obolelih od HHC, ali u ovom istraživanju

se po prvi put uz pomoć multivarijantne višestruke analize (MANOVA) stavlja akcenat na značaj pojedinih domena kvaliteta života i određuje njihova povezanost sa psihološkim, socijalnim i demografskim faktorima, kao i pojedinim medicinskim obeležijima vezanim za oboljenje. Ovo je prvo istraživanje kvaliteta života kod obolelih od HHC na teritoriji Vojvodine, koja ima svoje određene karakteristike u odnosu na druge delove R. Srbije.

U datom istraživanju ustanovljeno je da postoje razlike u kvalitetu života procenjivanim upitnikom SF-36 između studijske i kontrolne grupe, i to u svim domenima ovog upitnika, kompozitnim skorovima, kao i na ukupnom skor. Dobijeni rezultat sugeriše da studijska grupa obolelih ima lošiji kvalitet života u odnosu na kontrolnu grupu čime se potvrđuje prethodno postavljena hipoteza. Utvrđena razlika je statistički značajna na svakom od pojedinačnih domena, kao i na ukupnom skor upitnika SF-36, Fizičkom kompozitnom skor i Mentalnom kompozitnom skor, što je u skladu sa rezultatima dosadašnjih istraživanja (6, 97, 122, 123, 130). U velikoj multicentričnoj studiji sprovedenoj pre i posle primene terapije na uzorku od 642 obolela od HHC, pre uvođenja terapije kod obolelih sa ili bez prisustva ciroze, potvrđen je značajno narušen kvalitet života na nivou svih osam domena SF-36 upitnika u odnosu na zdravu populaciju (152). Galegos takođe nalazi značajno niži HRQOL kod obolelih od HHC u poređenju sa kontrolnom zdravom grupom u svih osam domena SF-36 upitnika (145).

Rezultati jedne od poslednjih meta-analiza koje su u vezi sa HRQOL pokazuju da kompozitni skor koji se odnosi na fizičko zdravlje (PCS) i kompozitni skor koji se odnosi na mentalno zdravlje (MCS) imaju značajno niže vrednosti kod obolelih od HHC u poređenju sa zdravom populacijom (51).

Sa druge strane, jedno od nedavnih istraživanja sprovedeno u Italiji je ustanovilo da osobe sa HHC pre započinjanja terapije ostvaruju bolji kvalitet života u odnosu na zdravu kontrolu na nivou dva domena: Socijalno funkcionisanje i Mentalno zdravlje SF-36 upitnika.

Autori rezultate pripisuju metodologiji izbora grupe obolelih gde su iz istraživanja isključili sve osobe koje su u anamnezi ikada imali neki psihijatrijski poremećaj ili bili zavisnici od psihoaktivnih supstanci (narkotici, alkohol), (153). Treba uzeti u obzir da je istraživanje rađeno na relativno malom uzorku od 49 obolelih. Takođe, Vare i saradnici izveštavaju o lošijem kvalitetu života obolelih od HHC u pet od osam domena SF-36 upitnika (Fizičko funkcionisanje, Ograničenje usled fizičkih poteškoća, Opšte zdravlje, Vitalnost i Socijalno funkcionisanje) u odnosu na zdrave ispitanike, dok ostala tri domena nisu ukazivali na lošiji kvalitet kod obolelih (10).

Slično i kada je reč o proceni kvaliteta života specifičnim upitnikom za bolesti jetre, koja je u ovoj studiji pokazala da vrednosti svih domena CLDQ pokazuju lošiji kvalitet života obolelih od HHC (oboleli sa i bez prisutne ciroze jetre) u odnosu na kontrolnu grupu. Ovi rezultati su u skladu sa prethodnim istraživanjima, kako u svetu tako i u našoj zemlji (86, 97). Jolanta i saradnici u sprovedenoj longitudinalnoj studiji utvrđuje da je skor svih domena CLDQ lošiji kod obolelih od HHC sa cirozom u odnosu na zdrave, ali i u odnosu na obolele bez prisustva ciroze (147). Pavić i saradnici nalaze lošiji kvalitet života na nivou svih domena i ukupnog skora CLDQ nezavisno od prisustva ciroze, u odnosu na zdrave ispitanike, a bolji kvalitet u odnosu na obolele od drugih hroničnih nevirusnih bolesti jetre (97). Pojedini istraživači nalaze lošiji kvalitet kod HHC u odnosu i na zdrave i obolele od hroničnog hepatitisa B (113). Pacijenti sa HCV infekcijom imaju sličan kvalitet života drugim hroničnim bolestima, na primer kao što je dijabetes (57).

Pored težine oštećenja jetre, sociodemografskih faktora koji su u vezi sa kvalitetom života, posebno treba izdvojiti psihološke faktore, kao što su depresivni i anksioznosti simptomi. Iako se najveća pažnja posvećuje ispitivanju depresivnosti ne treba zanemariti ni prisustvo anksioznih obeležja. Pokazalo se da prevalencija anksioznih poremećaja kod pacijenata sa HHC može biti isto visoka kao i depresivna stanja (18, 100, 154). Ovi simptomi

imaju dodatan negativan efekat na zdravlje obolelih, umanjuju radnu sposobnost i opšti osećaj blagostanja (76). Povezanost psiholoških simptoma sa prisustvom HCV infekcije kod obolelih obuhvaćenih dosadašnjim studijama govori o snažnoj povezanosti ove dve pojave gde se efekat odražava na promenama u kvalitetu života obolelih (100, 145). Dan i saradnici su u studiji koja je uključivala 271 pacijenta sa HHC dobili da je skala depresije pre početka terapije bila statistički značajno povezana sa HRQOL. Kasnije sa početkom terapijskog tretmana, regresionom analizom je dokazana snažna korelacija između pada kvaliteta života i rasta depresije (155).

U našem istraživanju studijska grupa pokazuje statistički značajno viši stepen ispoljenosti depresivnih i anksioznih obeležja u odnosu na kontrolnu grupu čime smo potvrdili hipotezu. Učestalost pojave depresivnosti kod obolelih od hroničnog hepatitisa C u različitim istraživanjima kreće se širokom dijapazonu od 16 do 70 % (100, 106, 123, 145, 156). Činjenica je da tako izražen raspon može da se pripíše različitim metodologijama istraživanja, odabirom različitih instrumenata i kriterijumima za uključivanje u istraživanja. No, većina istraživača nalazi prevalenciju depresivnosti od 20-30 % (29, 100, 109, 157) što je u skladu sa našim rezultatima gde kod studijske grupe nalazimo prisustvo depresivnih obeležja u 24% slučajeva. Kada je reč o anksioznim obeležjima nalazimo značajno veći procenat od 41% slučajeva u odnosu na kontrolnu grupu, u kojoj se anksioznost beleži u 27% slučajeva.

Nedavno istraživanje u Australiji koje su sprovedeli Stevart i saradnici koristeći Bolničku skalu za procenu depresije i anksioznosti (HADS) na sličnom uzorku kao što je naš u ovom istraživanju, pronašli su prisustvo anksioznih simptoma u 41% ispitivanih slučajeva obolelih od HHC. Depresija je prepoznata kod 23% obolelih što je bilo 2,3 puta više u odnosu na zdrave ispitanike (99). Batista-Neves i saradnici u studiji sprovedenoj u Brazilu koristili su klinički intervju kao dijagnostičku metodu za prisustvo depresije i anksioznosti kod osoba sa

HHC, kao i SF-36 upitnik, pri čemu su isključili iz studije osobe koje su na terapiji interferonom, koje su imale hipertenziju, dijabetes i hipotireoidizam, i dijagnostikovali su manju učestalost javljanja depresije i anksioznosti (18,9% i 15%), (158). Dati podatak sugerše na koji način i sam odabir uzorka u značajnoj meri utiče na dobijeni rezultat. Fabregas nalazi kod 32% obolelih od HHC depresivne promene, a kod 22% obolelih simptome anksioznosti (159). Dvight i saradnici su koristeći za dijagnostiku psihijatrijski intervju dobili rezultate da je od 50 pacijenata sa hepatitisom C koje su pratili, njih 28% imalo depresiju. U datom istraživanju nije bilo kontrolne grupe za poređenje (29).

Nivo depresivnosti ustanovljen u našoj studiji je u skladu sa drugim studijama koje nalaze viši nivo depresivnosti u poređenju sa drugim infektivnim bolestima kao što je hepatitis B. Podaci ukazuju da je HRQOL lošiji kod HHC u odnosu na hronični hepatitis B (106, 135).

Golden i saradnici kod obolelih od HHC koji su čekali na terapijski tretman, ustanovili su prevalenciju depresivnosti od 28%, uz pomoć kliničkog intervjuja. Kod 72% tih osoba depresivnost nije bila dijagnostikovana ranije iako su te osobe bile duže vreme u zdravstvenom sistemu. Dijagnostikovanje anksioznih poremećaja je pokazalo značajno lošije rezultate, jer je kod 24% ustanovljeno prisustvo anksioznosti, pri čemu njih 86% od tog broja ispitanika ranije nije ispoljavalo date simptome. Medicinski podaci pacijenata u datom istraživanju ukazivali su ponekad na mogućnost postojanja depresivnosti, dok podataka u vezi sa prisustvom anksioznih simptoma nije bilo (100). Ovo govori u prilog toga koliko je bitan skrining i procena psihijatrijskih simptoma pre započinjanja terapije, jer veliki broj obolelih i pored redovnih poseta lekaru opšte prakse i različitih kontrola, ostaje neprepoznat i bez adekvatnog nadzora mogućih psihijatrijskih poremećaja.

Razlike u prevalenciji depresivnosti/anksioznosti uslovljeni su u najvećoj meri različito definisanim kriterijumima i primenom različitih instrumenata procene. Značajan

uticaj imaju i kulturološke razlike, koje podrazumevaju da različite kulture imaju različite obrasce emocionalnog izražavanja (160). Razlike između studija mogu se pripisati i vremenu procene i heterogenosti HCV populacije. Najčešće korišćeni instrumenti za procenu depresivnosti i anksioznosti kod pacijenata sa HCV su Bekova skala depresivnosti, Bolnička skala za procenu depresije i anksioznosti, Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (18, 119).

U našem istraživanju rezultati pokazuju da se podgrupe formirane na osnovu izraženosti depresivnih obeležja, i u studijskoj i u kontrolnoj grupi, međusobno značajno razlikuju u kvalitetu života. Pri tome, u studijskoj grupi se podgrupe međusobno razlikuju u svim ispitivanim domenima, kako na Mentalno kompozitnom skor i Fizičkom kompozitnom skor, tako i na ukupnom skor upitnika SF-36, dok kod kontrolne grupe nema razlike između ispitanih podgrupa u dva domena: Ograničenje usled fizičkih poteškoća i Ograničenje usled emocionalnih poteškoća. Slične rezultate su dobili i drugi autori (18, 109, 145). Ovi rezultati se mogu objasniti sagledavanjem dosadašnjih istraživanja vezanih za uticaj HCV i samog oboljenja na nasatanak morfoloških i biohemijjskih promena na nivou CNS i posledično tome određenih psiholoških izmena (13, 108).

Neki autori smatraju da depresija i anksioznost mogu nastati prvenstveno kao izraz psihosocijalnih činilaca, odnosno usled socijalne neprihvaćenosti, stigme, teškoća pri uspostavljanju seksualnih odnosa, kao i usled negativnog iskustva sa kojim se oboleli susreću kroz medicinski sistem (21, 161). Svest o postojanju same dijagnoze i pozitivnog nalaza na HCV može značajno uticati na razvoj određenih psiholoških promena (17). Druga istraživanja ukazuju da osobe koje su bile HCV pozitivne, ali još nisu znali svoj status i dijagnozu imaju veću prevalenciju depresije/anksioznosti u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike, što govori u prilog patofiziološkog efekta samog virusa i infekcije na HRQoL (162).

Brunton i saradnici u meta-analizi zaključuju da su simptomi depresije i anksioznosti teži i ozbiljniji kod obolelih od HHC u odnosu na one koje nemaju HCV infekciju, a depresija se češće javlja kod obolelih od HHC dok anksioznost ne pokazuje veću učestalost (51). Ovakav rezultat je u skladu sa našim istraživanjem, sa izuzetkom prisustva anksioznih obeležja gde naši rezultati pokazuju statistički veće prisustvo kod studijske grupe obolelih, čak izraženije nego depresivnih simptoma u odnosu na kontrolnu grupu zdravih.

Rezultati naše studije govore da je ne samo prisustvo depresivnih odnosno anksioznih obeležja u vezi sa lošijim kvalitetom života, već i intenzitet datih obeležja, koji takođe ima značajan uticaj na pad kvaliteta života u svim domenima, Fizičkom kompozitnom skor, Mentalnom kompozitnom skor i ukupnom skor na upitniku SF-36. Što je nivo depresivnosti/anksioznosti viši, to je kvalitet života niži kod obolelih od HHC. Ovo je u skladu sa istraživanjem Silve i saradnika, koji su istovremenom primenom Bolničke skale i Hamiltonove skale depresije dobili saglasne rezultate u smislu pada kvaliteta života procenjivanog upitnikom SF-36 sa rastom intenziteta depresivnosti i anksioznosti (18). Takođe, Fernando Galegos primenom Zung-ove skale za samoprocenu depresivnosti nalazi razlike na nivou svih osam domena SF-36 upitnika u smislu pada kvaliteta života sa porastom stepena intenziteta depresivnih simptoma (145).

U našem istraživanju u kontrolnoj grupi ispitanika razlike u kvalitetu života u odnosu na intenzitet depresivnih obeležja se ne javljaju u dva domena upitnika SF-36: Ograničenja usled fizičkog zdravlja i Ograničenja usled emocionalnih problema. Ovo govori u prilog tome da bolest sa određenim svojim karakteristikama doprinosi većem ograničenju u smislu svakodnevnog fizičkog i emocionalnog funkcionisanja, što se ne registruje kod zdravih osoba.

Kada se radi o razlici u kvalitetu života u odnosu na stepen ispoljene anksioznosti i kod studijske i kod kontrolne grupe, rezultati ukazuju da sa prisustvom anksioznosti blagost

stepena izraženosti kvalitet života opada na nivou svih domena upitnika SF-36, kao i ukupnog skora u odnosu na one koji nemaju prisustvo simptoma anksioznosti. Prisustvo anksioznosti umerenog i značajnog/teškog stepena izraženosti je statistički značajno povezano sa padom kvaliteta života u poređenju sa podgrupom ispitanika bez anksioznosti i podgrupe sa anksioznošću blagog stepena izraženosti. Rezultati dobijeni u studijskoj grupi, a koji su u vezi sa promenama u kvalitetu života obolelih od HHC u odnosu na intenzitet prisutnih anksioznih simptoma, odgovaraju nalazima Silve i saradnika (18).

Kako rezultati ukazuju na pad kvaliteta života na nivou svih ispitanih domena kod obolelih od HHC, uključujući i fizičke i mentalne aspekte, može se pretpostaviti da se lošiji kvalitet života posledično odražava i na razvoj obeležja depresivnosti i anksioznosti. Sa tom dilemom se susreću i drugi autori (18, 159). Važno je znati koji aspekti QOL su pojedinačno najviše pogođeni prisustvom određenog oboljenja, a u ovom slučaju kod hroničnog hepatitisa C. Sagledavanje pojedinačnih domena (psiholoških, fizičkih, socijalnih), može pomoći da se bolje razume multidimenzionalnost koja je definisana upitnikom SF-36, CLDQ i uopšte da se bolje sagleda širina kvaliteta života (131).

U ovom radu rezultati dobijeni multiplom regresionom analizom ukazuju da se visok procenat depresivnosti (72%) može objasniti sa skupom prediktora koji su činili domeni kvaliteta života sa upitnika SF-36 što potvrđuje hipotezu. Najveći parcijalni doprinos pojavi depresivnosti imaju tri domena kvaliteta života: Fizičko funkcionisanje, Vitalnost i Mentalno zdravlje. Dati doprinos se može tumačiti kroz odnos negativne korelacije između supskale depresivnosti (HADS-D) i kvaliteta života, pri čemu je veći stepen depresivnosti povezan sa nižim kvalitetom života, a posebno kada su pitanju dati domeni. Sličan stepen povezanosti (55,5%) nalazimo i kada i kada su skup prediktora činili domeni CLDQ upitnika, gde se kao značajan pojedinačni prediktivni faktor za depresivnost izdvaja domen Emocionalno funkcionisanje. Na osnovu dobijenih podataka o stepenu objašnjene varijanse depresivnosti,

možemo pretpostaviti da je upitnik SF-36 iako uobličen kao opšti upitnik, znatno informativniji za procenu uticaja kvaliteta života i pojave depresivnosti, u poređenju sa specifičnim upitnikom CLDQ. Samim tim što je 72% varijanse depresivnosti objašnjeno različitim aspektima kvaliteta života upitnika SF-36, možemo zaključiti da dati instrument poseduje više domena koji su se pokazali kao značajnu za tumačenje depresivnosti.

Kada se radi o kontrolnoj grupi zdravih, stepen povezanosti domena upitnika za procenu kvaliteta života SF-36 sa supskalom depresivnosti (HADS-D), je u nešto niži u odnosu na studijsku grupu. Kao značajan faktor koji doprinosi pojedinačnoj predikciji depresivnosti izdvaja se domen Socijalno funkcionisanje SF-36 upitnika. Ovakav rezultat nam sugerise da je pojava depresivnosti u studijskoj grupi više determinisana Fizičkim aspektima koji mogu biti narušeni usled HHC, zatim svim onim aspektima koji čine i domen Mentalno zdravlje, uz Vitalnost, koja takođe može biti narušena kao posledica bolesti. Kod grupe zdravih ispitanika je drugačija situacija jer se domen Socijalno funkcionisanje izdvaja kao jedini značajan prediktor za nastavak depresivnosti. Time bi se indirektno moglo pretpostaviti da je depresivnost u grupi zdravih osoba više determinisana psihosocijalnim činiocima i da zapravo ima reaktivnu etiologiju, dok je u studijskog grupi više determinisana efektom same bolesti, koji se prvenstveno može posmatrati i kao izraz patofizioloških mehanizama.

Rezultati istraživanja ukazuju da je lošije postignuće u određenim domenima kvaliteta života obolelih od HHC značajno povezano sa pojavom depresivnosti. Radi se o lošijem postignuću u oblasti vitalnosti (energije), fizičkih i mentalnih (emocionalnih) aspekata kvaliteta života, kao i u socijalnom aspektu i domenu brige, kod kontrolne grupe. Značaj povezanosti između kvaliteta života i depresivnosti među osobama sa hroničnim oboljenjima više puta je potvrđena (103, 106, 119). Mentalno zdravlje je pokazatelj emocionalnog statusa koji prati osnovno oboljenje u vidu povišene napetosti i straha, a ponekad i bezvoljnosti koja

se obično vezuje za doživljaj neizvesnosti od toka i ishoda hroničnog oboljenja. HHC sa svim svojim pratećim komplikacijama do neophodnosti transplantacije i same neizvesnosti mogućeg izlečenja potencijalno objašnjava povezanost ovog aspekta i psiholoških poremećaja. Fizički aspekt uslovljenim promenama u zdravstvenom stanju, stilu života u smislu ishrane, svakodnevne fizičke aktivnosti utiče na prisustvo česte napetosti, praćene hroničnim nezadovoljstvom. Sigurno je da prethodno pomenuti aspekti kvaliteta života interreaguju sa padom vitalnosti i energije što dovodi do dodatnog rasta prolongiranog nezadovoljstva. Rezultati dobijeni u našem istraživanju u skladu su sa ranijim istraživanjem Fabregasa i saradnika koji su za istraživanje koristili kratku skalu Svetske zdravstvene organizacije za procenu kvaliteta života. U datom istraživanju manji deo obolelih je bio na terapiji interferonom, što predstavlja razliku u odnosu na naše istraživanje (159).

Kod kontrolne grupe se izdvaja Socijalni domen kvaliteta života kao prediktor nastanka depresivnih poremećaja. Povezanost socijalnog aspekta sa depresivnošću potvrđuje činjenicu brzine savremenog života, razvoja savremene komunikacione tehnologije, ali sve veće socijalne izolovanosti današnjeg čoveka koja doprinosi osećaju odbačenosti, manje vrednosti i nedostatku samopouzdanja. Sve je prisutniji manjak slobodnog vremena i socijalne interakcije, kako unutar porodice tako i šire.

U ovom istraživanju kao prediktivni faktor za nastanak anksioznosti izdvaja se aspekt mentalnog zdravlja i funkcionisanja u obe ispitivane grupe, i u studijskoj i u kontrolnoj.

Kada se radi o simptomima anksioznosti, malo je istraživanja koja su se bavila tim pitanjem, ali ona koja jesu govore u prilog visoke značajnosti ovih promena i neophodnosti njihovog otkrivanja i praćenja kod obolelih od HHC u cilju što boljeg kvaliteta života i adekvatnijeg odgovora na terapijski tretman (18, 99, 119, 159). Dostupni podaci o rasprostranjenosti anksioznih poremećaja kod osoba sa hepatitisom C ukazuju na to da je

prevalencija anksioznih poremećaja skoro podjednako visoka, kao i kod depresivnih poremećaja (100, 163).

Percepcija bolesti i samoprocena kvaliteta života u kontekstu zdravlja može biti pod uticajem drugih različitih faktora kao što su kulturološke i etičke razlike, radni status, nivo obrazovanja, zaposlenost, dostupnost zdravstvene zaštite u odnosu na mesto prebivališta i mnogih drugih (118).

Pri sagledavanju povezanosti sociodemografskih faktora i psiholoških promena studijske grupe nalazimo da radni status kao nezavisan faktor ostvaruje značajnu povezanost I sa depresijom i sa anksioznošću. Multivarijantnom analizom je utvrđeno da nezaposlene osobe u studijskoj grupi ispoljavaju viši nivo depresivnosti i anksioznosti u odnosu na zaposlene, što je u skladu sa drugim istraživanjima koji nalaze povezanost manjeg ličnog dohotka sa navedenim psihološkim promenama (164).

Za razliku od Stevarta koji nalazi da su stariji pacijenti imali značajno niži nivo anksioznosti, ali ne i depresivnosti u odnosu na mlađe osobe (99), rezultati naše studije ne ukazuju na povezanost anksioznosti i depresivnosti sa starošću ispitanika, što opet odgovara rezultatima nekih drugih istraživanja (165). Pavić i saradnici govore o povezanosti starijeg životnog doba i simptoma depresivnosti (109). Univarijantni efekat povezanosti ovih psiholoških promena i pola, nivoa obrazovanja, bračnog statusa, mesta stanovanja nije se pokazao kao statistički značajan, dok Stevard nalazi pad nivoa depresivnosti i anksioznosti kod osoba koje su u braku (99).

Za razliku od studijske grupe, kod ispitanika u kontrolnoj grupi bračni status ostvaruje značajan univarijantni efekat na supskalu anksioznosti i ispitanici kontrolne grupe zdravih koji su razvedeni ispoljavaju veći nivo anksioznosti u odnosu na ispitanike koji nisu u braku i koji su u braku.

Istraživanje i praćenje psiholoških promena kod obolelih od hroničnog hepatitisa C je veoma značajno, jer date promene mogu imati izuzetno negativan uticaj na tok bolesti. Mogu dovesti do pogoršanja somatskih smetnji, diskontinuiteta tokom terapijskog tretmana i pada kvaliteta života. Pored toga oboleli od HHC često dolaze iz grupe stanovništva u riziku od psihijatrijskih poremećaja, kao što su osobe sa prekomernim unosom alkohola i intravenski korisnici droga. Iz svih ovih razloga rano otkrivanje psihijatrijskih problema kod hroničnog hepatitisa je od ključnog značaja, jer lečenje hepatitisa C podrazumeva primenu interferona, koji sam po sebi ima značajne neuropsihijatrijske neželjene efekte (146, 166). Ovi psihijatrijski simptomi su glavni razlog za odlaganje ili zaustavljanje tretmana interferonom (132). Uspešno lečenje u odnosu na sve prethodno zahteva otkrivanje i upravljanje psihijatrijskim problemima pre i tokom tretmana (11). Upotreba novih lekova (boceprevira, telaprevira, sofosbuvir, simeprevira) u lečenju HHC dovelo je do smanjenja pojave psihijatrijskih nuspojava, ali kako studije i klinička praksa i dalje pokazuju da je neophodna primena interferon-alpha u kombinaciji sa jednim ili više od ovih novijih lekova, potreba za skriningom psiholoških poremećaja i dalje ostaje neophodna (167).

U ovoj studiji, pored uticaja same HCV infekcije i psiholoških promena na smanjenje HRQoL izdvojili su se i pojedini sociodemografski faktori.

Univarijantnom analizom utvrđen je nezavisan efekat bračnog statusa na promene u kvalitetu života kod studijske grupe. Osobe obolele od HHC koje žive u braku ili vanbračnoj zajednici imaju lošiji kvalitet života na nivou svih domena, čime se odbacuje postavljena hipoteza da će osobe van bračne zajednice imati lošiji HRQOL. Naši rezultati su u skladu sa ranije sprovedenom studijom u našoj zemlji (97). Ovo se može objasniti da osobe u braku ili stabilnoj vezi imaju veći osećaj odgovornosti prema porodici, bračnom partneru i shodno tome veći strah od ishoda oboljenja i mogućnosti prenosa virusa na partnera. Opet drugi

autori nalaze suprotne rezultate gde brak predstavlja protektivni faktor za kvalitet života obolelih od HHC (159).

Oni ispitanici studijske grupe koji su zaposleni pokazuju bolje Fizičko funkcionisanje, manje Zamora, viši nivo energije i Mentalnog zdravlja u odnosu na nezaposlene što potvrđuje postavljenu hipotezu i odgovara rezultatima Gunasekera i saradnika koji nalaze bolji skor HRQOL kod onih koji su zaposleni i sa boljim socioekonomskim statusom (160). Ovo možemo uporediti i sa studijama koje su pronašle povezanost višeg porodičnog dohotka koji je u vezi sa radnim statusom i boljim kvaliteta života kod obolelih od hroničnog hepatitis C (18, 164).

Oboleli ispitanici studijske grupe starosti od 31 do 50 godina imaju veći stepen Brige u odnosu na, ispitanike starosti 18-30 godina i ispitanike starosti preko 51 godine čime se odbacuje postavljena hipoteza. Ovi rezultati su različiti u odnosu na druga istraživanja koja nalaze pad kvaliteta života kod osoba iznad 65 godina (18), kao i iznad 50 godina starosti (97). Takođe, postoje istraživanja gde autori nisu ustanovili vezu između starosti i kvaliteta života (57, 76, 123, 145, 159). Lošiji kvalitet života kod mlađih osoba produktivnog doba u ovom istraživanju može se objasniti većom brigom za porodicu, napetošću usled svakodnevne borbe za egzistenciju, težinom pronalaska posla u teškim ekonomskim uslovima zemlje u tranziciji koja je dodatno otežana kako zbog samih fizičkih karakteristika bolesti tako i zbog osećaja društvene stigme. Ovo bi bilo u skladu sa Stevartom koji govori o učestalijoj pojavi anksioznosti kod mlađih osoba (99). Lošiji kvalitet života kod mladih osoba se još može objasniti činjenicom da su starije osobe imale više vremena i iskustva da se prilagode na prisustvo hroničnog oboljenja i razviju efikasnije mehanizme odbrane. Ne treba ni zanemariti postojanje dubljih i jačih mreža podrške u vidu porodice i prijatelja koje su daleko čvršće u zrelijem dobu. Lošiji kvalitet kod osoba od 30 do 50 godina u ovoj studiji možemo povezati i sa seksualnom disfunkcijom nastalom kao posledica ekstrahepatičnih

manifestacija HCV infekcije. U istraživanju Soikana i saradnika koje je uključivalo obolele od HHC oba pola, 50% žena i 21% je imalo probleme sa seksualnom disfunkcijom (168). Prevalencija seksualne disfunkcije kod muškaraca obolelih od HHC se kreće do 47% (169). Studija koja je uključila 112 HCV pozitivnih i 239 HCV negativnih muškaraca nalazi da se seksualna disfunkcija povezana sa HCV pozitivnim nalazom javlja nezavisno od depresije i značajno smanjuje HRKOL (169).

Za stepen obrazovanja nije ustanovljeno prisustvo statistički značajne veze sa kvalitetom života obolelih od HHC, što odgovara rezultatima ranijih istraživanja (145). Za razliku od rezultata ove studije neke ranije studije izdvajaju nivo obrazovanja kao nezavisan pozitivni prediktivni faktor u odnosu na kvalitet života (18, 170, 171). Silva i saradnici nalaze da je viši nivo edukacije (više od 9 godina) značajno bio povezano sa boljim kvalitetom života obolelih od HHC, u šest od osam domena SF-36 upitnika (18).

Takođe, pol se nije izdvojilo kao značajan faktor ni za jedan od domena kvaliteta života što je u skladu sa nekim od ranijih istraživanja (123, 145, 159, 170), a u suprotnosti sa drugima koji nalaze lošiji kvalitet kod ženskog pola (18, 57, 172). Istraživanje Strausa je pokazalo da žene sa hroničnim hepatitisom C imaju smanjen nivo fizičkih, emotivnih i socijalnih aspekata HRQOL u odnosu na muškarce (21).

Univarijantnom analizom upotreba droga ubrizgavanjem izdvojilo se kao nezavisan faktor koji dovodi do lošijeg kvaliteta života merenog specifičnim upitnikom za bolesti jetre (CLDQ) kod obolelih od HHC u odnosu na kvalitet života obolelih koji su HCV infekciju dobili drugim putem. Osobe studijske grupe koje su obolele usled intravenskog korišćenja narkotika osećaju viši nivo emocionalnih smetnji što je u saglasnosti sa drugim studijama koje nalaze da je prethodno ili trenutno korišćenje narkotika povezano sa lošijim skorom u socijalnim i psihološkim domenima kvaliteta života (159). Neke studije nisu pronašle značajnu vezu između načina prenošenja virusa kao nezavisnog faktora koji bi uticao na

kvalitet života obolelih (57). Foster ukazuje da oboleli koji nikada nisu koristili droge imaju značajnu redukciju kvaliteta života na nivou sedam od osam domena u poređenju sa zdravom kontrolom (152). Kramer i saradnici ne nalaze razlike u kvalitetu života između onih koji su koristile droge i onih koji nisu (173). U svakom slučaju, druge studije navode da način zaražavanja može imati uticaj na HRQOL u smislu lošijeg kvaliteta života u slučaju ranijeg intravenskog korišćenja narkotika (12, 152). Hollander je dobio rezultate koji govore da je kvalitet života kod osoba koje koriste droge ubrizgavanjem mnogo lošiji nego kod onih koji su virus hepatitisa C dobili jatrogenim putem (12).

Rezultati Kallmana i saradnika govore o nižem kvalitetu života obolelih sa prisustvom ciroze na nivou svih domena specifičnog upitnika za procenu kvaliteta života bolesti jetre (CLDQ) i tri domena SF-36 upitnika (57). Sa jedne strane, imamo istraživanja koja govore o sigurnoj povezanosti intenziteta bolesti jetre, odnosno prisustva ciroze sa većim oštećenjem HRQOL kod obolelih od HHC (16), dok drugi ne nalaze takvu vrstu povezanosti (152). U skladu sa rezultatima studija koje ovu vrstu povezanosti ne nalaze u našem istraživanju (18, 84) stepen oštećenja jetre (ciroza) ne korelira sa promenama u kvalitetu života.

Za razliku od istraživanja koje govore o povezanosti većeg broja godina prisutne dijagnoze hepatitisa C i lošijeg kvaliteta života (159), u ovom radu nije nađena takva statistički značajna veza.

Data studija ne nalazi razliku između obolelih koji žive u ruralnoj u odnosu na urbanu sredinu. Rezultati Gunasekera ukazuju da osobe zaražene HCV koje žive u ruralnom delu severozapadnog Novog Južnog Velsa imaju značajno lošiji HRQOL od opšte populacije, ali ne i činjenicu da imaju niži HRQOL nego stanovnici u urbanim sredinama (160).

Tompson i saradnici naglašavaju da lekari treba da obrate pažnju na anksioznost i depresiju kod pacijenata sa somatskim zdravstvenim problemima, jer jedan od tri pacijenta koji dolaze do lekara opšte prakse zbog somatskih zdravstvenih problema ima prisutan

poremećaj anksioznosti i/ili depresivnosti (105). Zbog izraženosti pre svega anksioznih simptoma u ovom istraživanju, ali i depresivnih obeležja, stavlja se akcenat na ove promene i činjenicu da treba biti obazriv jer ovi psihološki problemi mogu imati značajan negativan uticaj na klinički tok bolesti, te stoga zaslužuju više pažnje u dijagnostičkom procesu (99, 171). S obzirom i na značajno niži kvalitet života kod obolelih od HHC, skrining pre tretmana interferonom bi pomogao pri identifikaciji faktora rizika za nastanak interferon indukovane depresije i dodatnog pada kvaliteta života, a tamo gde bi bilo neophodno takvi pacijenti bi trebali da se upute na praćenje statusa mentalnog zdravlja (99). Rezultati studije i neka dosadašnja istraživanja sugerišu na potrebu dodatnih kliničkih istraživanja u smeru primene odgovarajućih psiholoških intervencija kod obolelih od HHC pre i tokom terapije. Nedavna studija Matsushita i saradnika koja se bavila ispitivanjem socijalnih, mentalnih i fizičkih aspekata kvaliteta života obolelih od HHC pre i tokom tretmana došla je do zaključka da je nizak HRQOL pre tretmana značajno povezan sa SVR tokom terapije interferonom. Skor HRQOL pre tretmana bio je značajno povezan sa promenama skora HRQOL tokom početka terapijskog tretmana u smislu značajnog pada kvaliteta života sa početkom terapijskog tretmana kod onih osoba čiji je skor pre početka terapije bio lošiji (174). Nezavisan faktor za razvoj depresivnih i anksioznih simptoma tokom terapije interferonom bio je utvrđen viši nivo anksioznosti ili depresije HADS upitnikom ili kliničkim intervjuom pre samog započinjanja terapijskog tretmana interferonom. Dokazana je i efikasnost primene antidepresiva i anksiolitika pre uvođenja terapije interferonom, kao da i ti primenjeni antidepresivi u datom istraživanju nisu umanjivali efikasnost antivirusne terapije (171).

S obzirom na visok nivo psiholoških promena kod pacijenata sa bolestima jetre, lekari koji rade sa ovim obolelim treba da budu adekvatno obučeni za procenu i tretman simptoma koji prate ovu somatsku bolest (119). Uključivanje psihologa ili specijaliste psihijatra može značajno pomoći u ovakvom pristupu (106).

U skladu sa rezultatima ove studije trebalo bi obratiti više pažnje na obolele od HHC koji se nalaze u starosnoj kategoriji od 30 do 50 godina. Neophodno je identifikovati faktore rizika za ovu populaciju, pre svega uključujući tu ekonomske i socijalne činioce. Rana identifikacija faktora rizika doprinela bi pravovremenom i relevantnijem razvoju preventivnih programa. Činjenica da oboleli od HHC, bez prethodnog terapije interferona imaju smanjen HRQOL u odnosu na zdravu populaciju dodatno dokazuje da sam HCV ima negativan uticaj na blagostanje obolelih. Ovo postaje izazov za lekare, posebno prilikom odlučivanja o upotrebi terapije bazirane na interferonu.

Na kraju treba istaći da se HCV infekcija smatra značajnim humanim i ekonomskim teretom, a profil pacijenata varira kako u zavisnosti od regiona sveta, tako i na nivou jedne zemlje. Uspešno praćenje i lečenje bolesti treba da bude prilagođeno potrebama i uslovima različitih demografskih regija (175). Uspešno rešenje problema psihijatrijskog komorbiditeta i narušenog kvaliteta života usled samog oboljenja bolesnika sa HHC zahteva multidisciplinarnu, zajedničku saradnju više sektora zdravstvene zaštite.

Ne treba zanemariti ni obrazovne programe i njihov uticaj na HRQOL, čiji bi se efekat trebao utvrditi detaljnije, i to posebno u primeni pre antivirusnog tretmana. Ovakvi programi uz samoprocenu kvaliteta života pomogli bi dodatnoj motivaciji obolelih da ne odustanu od terapijskog tretmana pre samog početka. Imali bi osećaj da neko dodatno više brine za njih, da će se njihovo mišljenje kroz rezultate samoprocene uzimati u obzir kako bi im terapijski tretman bio što lakši. Psihološka podrška pomaže boljem osećaju i zadovoljstvu pacijenta što može povećati terapijski odgovor na lečenje HHC. Bez tretmana kod pacijenta sa HHC ne može se očekivati bilo kakvo poboljšanje HRQOL, tako da treba uložiti sve moguće napore i mogućnosti za ohrabrenje pacijenata da prihvate lečenje i istraju do kraja (124).

Kao i svaka studija, i naše istraživanje ima određena ograničenja, koja se moraju uzimati u obzir prilikom izvođenja određenih zaključaka. Tu se prvenstveno misli na to da je sprovedena tokom svakodnevne rutinske medicinske prakse i iz tog razloga nismo bili u mogućnosti da koristimo psihijatrijski intervju (zbog nedostatka vremena koje je potrebno za sprovođenje samog intervjua), a primena Bolničke skale za procenu depresivnosti i anksioznosti (HADS) je ograničila identifikaciju depresije i anksioznosti na verovatne, odnosno moguće kliničke slučajeve. Tu svakako treba istaći i da je za procenu depresivnosti i anksioznosti, ali i kvaliteta života korišćen samoopisni inventar, pri čemu se može postaviti pitanje u kojoj meri su ispitanici znali da prepoznaju objektivne simptome, da li su možda želeli da predstave sebe u socijalno poželjnijem svetlu, ili su nasuprot tome imali želju na prenaglašavaju prisustvo određenih simptoma. Samim tim, svaka primena samoopisnih inventara i tehnika za samoprocenu se mora posmatrati sa određenim ograničenjima.

6. ZAKLJUČCI

1. Oboleli od hroničnog hepatitisa C koji nisu na terapiji interferonom imaju značajno lošiji kvalitet života na nivou ukupnog skora i svih ispitivanih fizičkih, mentalnih i socijalnih domena kvaliteta života.
2. Učestalost depresivnih i anksioznih obeležja je značajno veća kod obolelih od hroničnog hepatitisa C koji nisu na terapiji interferonom.
3. Prisustvo depresivnih i anksioznih obeležja je u negativnoj korelaciji sa svim ispitivanim aspektima kvaliteta života bolesnika sa hroničnim hepatitisom C koji nisu na terapiji interferonom.
4. Lošiji kvalitet života kod osoba koje boluju od hroničnog hepatitisa C češće je prisutan kod onih koji žive u braku ili vanbračnoj zajednici i onih starosti 30-50 godina, dok oni koji su zaposleni imaju bolji kvalitet života.
5. Osobe koje boluju od hroničnog hepatitisa C i koje su infekciju dobile putem korišćenja droga ubrizgavanjem imaju lošiji kvalitet života u odnosu na ostale. S obzirom da kod preko 40% obolelih od hroničnog hepatitisa C koji su uključeni u istraživanje postoji verovatnoća da su se inficirali upotrebom droga, snižen kvalitet života kod osoba obolelih od hepatitisa C bi mogao biti u vezi sa ovom činjenicom.
6. S obzirom na lošiji kvalitet života osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C i češće prisustvo depresivnih i anksioznih obeležja potrebno je proceniti kvalitet života obolelih nakon postavljanja dijagnoze, kao i tokom kliničkog praćenja i lečenja, a

zaposleni koji dolaze u kontakt sa ovakvim pacijentima trebaju da budu obučeni da prepoznaju navedene simptome. Oboleli kod kojih se otkrije veća učestalost depresivnih i anksioznih obeležja treba da budu praćeni od strane stručnjaka za mentalno zdravlje i adekvatno psihoterapijski zbrinuti. Osobe obolele od hroničnog hepatitis C sa određenim sociodemografskim osobinama (starost od 30 do 50 godina, život u bračnoj zajednici, nezaposleni, oni koji koriste droge ubrizgavanjem), treba da budu pažljivije praćeni i da im se pruži adekvatna psihoterapijska pomoć.

7. LITERATURA

1. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczyński G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC public health*. 2009;9(1):1.
2. Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno SA. Hepatitis C virus and depression in drug users. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(5):785-9.
3. Sterling RK, Bralow SP. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Current gastroenterology reports*. 2006;8(1):53-9.
4. Sprangers MA, Aaronson NK. The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: a review. *Journal of clinical epidemiology*. 1992;45(7):743-60.
5. Čanković S, Ač-Nikolić E, Čanković D, Radić I, Harhaji S. Kvalitet života - teorijski pristup. *Zdravstvena zaštita*. 2011;5:1-6.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
7. Haug TT, Mykletun A, Dahl AA. The association between anxiety, depression, and somatic symptoms in a large population: the HUNT-II study. *Psychosomatic medicine*. 2004;66(6):845-51.
8. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*. 2002;35(2):433-9.

9. Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, et al. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(3):630-8.
10. Ware JE, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: Impact of disease and treatment response. *Hepatology*. 1999;30(2):550-5.
11. Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology*. 1999;29(1):264-70.
12. Hollander A, Foster GR, Weiland O. Health-related quality of life before, during and after combination therapy with interferon and ribavirin in unselected Swedish patients with chronic hepatitis C. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2006;41(5):577-85.
13. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *The Lancet*. 2001;358(9275):38-9.
14. Vargas HE, Laskus T, Radkowski M, Wilkinson J, Balan V, Douglas DD, et al. Detection of hepatitis C virus sequences in brain tissue obtained in recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver transplantation*. 2002;8(11):1014-9.
15. Quelhas R, Lopes A. Psychiatric problems in patients infected with hepatitis C before and during antiviral treatment with interferon-alpha: a review. *Journal of Psychiatric Practice*®. 2009;15(4):262-81.
16. Gutteling J, De Man R, Busschbach J, Darlington A. Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Neth J Med*. 2007;65(7):227-34.
17. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology*. 1999;30(5):1299-301.

18. Silva LD, da Cunha CC, da Cunha LR, Araújo RF, Barcelos VM, Menta PL, et al. Depression rather than liver impairment reduces quality of life in patients with hepatitis C. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2015;37(1):21-30.
19. Sneeuw KC, Sprangers MA, Aaronson NK. The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease. *Journal of clinical epidemiology*. 2002;55(11):1130-43.
20. Wessely S, Pariente C. Fatigue, depression and chronic hepatitis C infection. *Psychological medicine*. 2002;32(01):1-10.
21. Strauss E, Dias Teixeira MC. Quality of life in hepatitis C. *Liver International*. 2006;26(7):755-65.
22. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62.
23. Grahovac B, Hadžisejdić I. Molekularna dijagnostika hepatitisa C. *Medicina Fluminensis*. 2007;43(2.):132-7.
24. Tang H, Grisé H. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. *Clinical Science*. 2009;117(2):49-65.
25. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42(4):962-73.
26. World Health Organization. Hepatitis C [Internet]. [cited 2015 Dec 20] Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164_apr2014/en/
27. Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2010;81(11):1351-7.

28. Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*. 2009;16(2):75-90.
29. Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson AM, Katon WJ. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *Journal of psychosomatic research*. 2000;49(5):311-7.
30. Jacobson IM, Davis GL, El-Serag H, Negro F, Trépo C. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(11):924-33.
31. Center for disease control and prevention (CDC). Hepatitis C Epidemiology [Internet]. [cited 2016 Jan 12] Available from: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-c>.
32. Hatzakis A, Damme P, Alcorn K, Gore C, Benazzouz M, Berkane S, et al. The state of hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan countries: report from a summit conference. *Journal of viral hepatitis*. 2013;20(s2):1-20.
33. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87.
34. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.
35. Svrtlih N, Delic D, Simonovic J, Jevtovic D, Dokic L, Gvozdenovic E, et al. Hepatitis C virus genotypes in Serbia and Montenegro: the prevalence and clinical significance. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(3):355.

36. Hawker J, Begg N, Blair I, Reintjes R, Weinberg J, Ekdahl K. Communicable Disease Control and Health Protection Handbook: John Wiley & Sons; 2012.
37. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *Journal of hepatology*. 2006;45(4):607-16.
38. Sutton A, Hope V, Matheï C, Mravcik V, Sebakova H, Vallejo F, et al. A comparison between the force of infection estimates for blood-borne viruses in injecting drug user populations across the European Union: a modelling study. *Journal of viral hepatitis*. 2008;15(11):809-16.
39. Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, der Heiden MA, Baillot A, Krznaric I, et al. Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany—a case-control study. *PloS one*. 2011;6(3):e17781.
40. Center for disease control and prevention (CDC). Viral Hepatitis - Hepatitis C Information. Hepatitis C FAQs for Health Professionals [Internet]. [cited 2016 Jan 12] Available from: <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#section2>
41. World Health Organization. Hepatitis C. Transmission [Internet]. [cited 2015 Dec 15] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
42. Wasmuth J, Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology, a clinical textbook*. Portland: Flying. 2010.
43. Alpers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW, Yamada T. *Principles of clinical gastroenterology*: John Wiley & Sons; 2011.
44. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):47-52.
45. Mallat A, Hezode C, Lotersztajn S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2008;48(4):657-65.

46. Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. *Hepat Med.* 2012;4:19-37.
47. Group GBoHCW. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *Journal of Clinical Pharmacology.* 2004;44(1):20.
48. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease: review of extrahepatic manifestations. *Annals of Internal Medicine.* 1995;123(8):615-20.
49. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic Manifestations Associated with Hepatitis C Virus Infection: A Prospective Multicenter Study of 321 Patients. *Medicine.* 2000;79(1):47-56.
50. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology.* 1999;31:210-6.
51. Brunton G CJ, Sutcliffe K, Rees R, Stokes G, Oliver S, Stansfield C, Llewellyn A, Simmonds M, Thomas J. Depression, anxiety, pain and quality of life in people living with chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. London: EPPI-Centre, Social Science Research Unit, UCL Institute of Education, University College London. 2015.
52. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology.* 1997;26(S3).
53. Krajden M, Ziermann R, Khan A, Mak A, Leung K, Hendricks D, et al. Qualitative detection of hepatitis C virus RNA: comparison of analytical sensitivity, clinical performance, and workflow of the Cobas Amplicor HCV test version 2.0 and the HCV RNA transcription-mediated amplification qualitative assay. *Journal of clinical microbiology.* 2002;40(8):2903-7.
54. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49(4):1335-74.

55. Khokhar MM, Mahmood S. SEVERITY OF DEPRESSION IN PATIENTS OF HEPATITIS C VERSUS CONTROLS. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. 2014;64(1).
56. Carithers Jr RL, Sugano D, Bayliss M. Health assessment for chronic HCV infection. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(12):75S-80S.
57. Kallman J, O'Neil MM, Larive B, Boparai N, Calabrese L, Younossi ZM. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(10):2531-9.
58. Ware J, Snow K, Kosinski M, Gandek B. SF-36 health survey: manual and interpretive guide. Boston: The Health Institute, New England Medical Center. 1993.
59. Souza NPd, Villar LM, Garbin AJÍ, Rovida TAS, Garbin CAS. Assessment of health-related quality of life and related factors in patients with chronic liver disease. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015;19(6):590-5.
60. Liu BC. Quality of life: concept, measure and results. *American Journal of Economics and Sociology*. 1975;34(1):1-14.
61. WHO. World Health Organization Constitution. In *Basic Documents*. Geneva: World Health Organization. 1948 [Internet]. [cited 2016 Apr 15]. Available from: <http://www.wpro.who.int/hpr/docs/glossary.pdf>.
62. Saxena S, Orley J. Quality of life assessment: the World Health Organization perspective. *European psychiatry*. 1997;12:263s-6s.
63. Younossi ZM, Guyatt G. Quality-of-life assessments and chronic liver disease. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(7):1037-41.
64. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *New England journal of medicine*. 1996;334(13):835-40.

65. I. M. General Health Status and Quality of Life. In: *Measuring Health*. New York: Oxford University Press,. 2006:520-703.
66. Berlim MT, Fleck M. " Quality of life": a brand new concept for research and practice in psychiatry. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2003;25(4):249-52.
67. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *Jama*. 2003;290(2):228-37.
68. Carr AJ, Higginson IJ. Are quality of life measures patient centred? *British Medical Journal*. 2001;322(7298):1357.
69. Lakić A. Quality of life in childhood and adolescence: from concept to practice. *Vojnosanitetski pregled*. 2012;69(3):257-9.
70. Falasca K, Mancino P, Ucciferri C, Dalessandro M, Manzoli L, Pizzigallo E, et al. Quality of life, depression, and cytokine patterns in patients with chronic hepatitis C treated with antiviral therapy. *Clinical & Investigative Medicine*. 2009;32(3):212-8.
71. Diener E, Suh E. Measuring quality of life: Economic, social, and subjective indicators. *Social indicators research*. 1997;40(1-2):189-216.
72. Sirgy MJ, Rahtz DR, Cicic M, Underwood R. A method for assessing residents' satisfaction with community-based services: A quality-of-life perspective. *Social Indicators Research*. 2000;49(3):279-316.
73. De Groot LC, Verheijden MW, De Henauw S, Schroll M, Van Staveren WA, Investigators S. Lifestyle, nutritional status, health, and mortality in elderly people across Europe: a review of the longitudinal results of the SENECA study. *The Journals of Gerontology series A: Biological sciences and Medical sciences*. 2004;59(12):1277-84.
74. Keith KD. International quality of life: Current conceptual, measurement, and implementation issues. *International review of research in mental retardation*. 2001;24:49-74.

75. Stamatović M JĐ, Martinov-Cvejin M. Zdravstvena zaštita. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1995.
76. Bonkovsky HL, Snow KK, Malet PF, Back-Madruga C, Fontana RJ, Sterling RK, et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Journal of hepatology*. 2007;46(3):420-31.
77. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *Bmj*. 2002;324(7351):1417.
78. Tian-hui C, Lu L. A systematic review: How to choose appropriate health-related quality of life (HRQOL) measures in routine general practice? *Journal of Zhejiang University Science B*. 2005;6(9):936-40.
79. Haywood K, Garratt A, Fitzpatrick R. Quality of life in older people: a structured review of generic self-assessed health instruments. *Quality of life Research*. 2005;14(7):1651-68.
80. Ünal G, de Boer JB, Borsboom GJ, Brouwer JT, Essink-Bot M-L, de Man RA. A psychometric comparison of health-related quality of life measures in chronic liver disease. *Journal of clinical epidemiology*. 2001;54(6):587-96.
81. Lima MG, Barros MBdA, César CLG, Goldbaum M, Carandina L, Ciconelli RM. Health related quality of life among the elderly: a population-based study using SF-36 survey. *Cadernos de saude publica*. 2009;25(10):2159-67.
82. Surveys S. A community for measuring health outcomes using SF tools [Internet]. [cited 2016 Apr 15] Available from: <http://www:sf-36.org>
83. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. *Journal of clinical epidemiology*. 1998;51(11):903-12.

84. Younossi Z, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*. 1999;45(2):295-300.
85. Schulz K-H, Kroencke S, Ewers H, Schulz H, Younossi ZM. The factorial structure of the chronic liver disease questionnaire (CLDQ). *Quality of Life Research*. 2008;17(4):575-84.
86. Koff RS. Impaired health-related quality of life in chronic hepatitis C: The how, but not the why. *Hepatology*. 1999;29(1):277-9.
87. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Rosen HR, Keeffe EB, Artinian L, et al. Development and evaluation of the liver disease quality of life instrument in persons with advanced, chronic liver disease—the LDQOL 1.0. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(12):3552-65.
88. Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Health and quality of life outcomes*. 2003;1(1):1.
89. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*. 1983;67(6):361-70.
90. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *Journal of psychosomatic research*. 2002;52(2):69-77.
91. Upadhyaya A, Stanley I. Hospital anxiety depression scale. *The British Journal of General Practice*. 1993;43(373):349.
92. Arving C, Glimelius B, Brandberg Y. Four weeks of daily assessments of anxiety, depression and activity compared to a point assessment with the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Quality of Life Research*. 2008;17(1):95-104.

93. Olsson I, Mykletun A, Dahl AA. The Hospital Anxiety and Depression Rating Scale: a cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice. *BMC psychiatry*. 2005;5(1):1.
94. Poole NA, Morgan JF. Validity and reliability of the Hospital Anxiety and Depression Scale in a hypertrophic cardiomyopathy clinic: the HADS in a cardiomyopathy population. *General hospital psychiatry*. 2006;28(1):55-8.
95. Hinz A, Brähler E. Normative values for the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in the general German population. *Journal of psychosomatic research*. 2011;71(2):74-8.
96. Bocéréan C, Dupret E. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a large sample of French employees. *BMC psychiatry*. 2014;14(1):1.
97. Pavić S, Delić D, Simonović J, Švrtlih N. Kvalitet života bolesnika s hroničnim hepatitisom C. *Serbian Medical Society*; 2011. p. 165-9.
98. Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(7):2199-205.
99. Stewart B, Mikocka-Walus A, Morgan J, Colman A, Phelps M, Harley H, et al. Anxiety and depression in Australian chronic hepatitis C outpatients: prevalence and predictors. *Australasian Psychiatry*. 2012;20(6):496-500.
100. Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *General hospital psychiatry*. 2005;27(6):431-8.
101. Gaynes BN, Burns BJ, Tweed DL, Erickson P. Depression and health-related quality of life. *The Journal of nervous and mental disease*. 2002;190(12):799-806.

102. Suliman S, Stein DJ, Myer L, Williams DR, Seedat S. Disability and treatment of psychiatric and physical disorders in South Africa. *The Journal of nervous and mental disease*. 2010;198(1):8.
103. Stordal E, Bjelland I, Dahl AA, Mykletun A. Anxiety and depression in individuals with somatic health problems. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Scandinavian journal of primary health care*. 2003;21(3):136-41.
104. Sherbourne CD, Wells KB. Course of depression in patients with comorbid anxiety disorders. *Journal of affective disorders*. 1997;43(3):245-50.
105. Thompson C, Ostler K, PEVELER RC, BAKER N, KINMONTH A-L. Dimensional perspective on the recognition of depressive symptoms in primary care. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;179(4):317-23.
106. Qureshi MO, Khokhar N, Shafqat F. Severity of depression in hepatitis B and hepatitis C patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012;22(10):632-4.
107. Peveler R, Carson A, Rodin G. Depression in medical patients. *British Medical Journal*. 2002;325(7356):149.
108. Stewart R, Prince M, Mann A, Richards M, Brayne C. Stroke, vascular risk factors and depression. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;178(1):23-8.
109. Pavić S, Švrtlih N, Simonović J, Delić D. Uticaj depresije na kvalitet života bolesnika s hroničnim hepatitisom C. *Serbian Medical Society*; 2011. p. 645-50.
110. Rodin G, Craven J, Littlefield C. *Depression in the medically ill: an integrated approach*: Psychology Press; 1991.
111. Noyes R, Hoehn-Saric R. *Anxiety in the medically ill: disorders due to medical conditions and substances*. Noyes R, Hoehn-Saric R. 1998.

112. House A, Stark D. Anxiety in medical patients. *British Medical Journal*. 2002;325(7357):207.

113. Minuk G, Gutkin A, Wong S, Kaita K. Patient concerns regarding chronic hepatitis C infections. *Journal of viral hepatitis*. 2005;12(1):51-7.

114. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(20):1878-87.

115. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(25):1575-8.

116. Popovic DD, Kovacevic NV, Tepavcevic DBK, Trajkovic GZ, Alempijevic TM, Spuran MM, et al. Validation of the chronic liver disease questionnaire in Serbian patients. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(30):4950.

117. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers R, Dezailles M, Mercadier A, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*. 2002;9(4):295-303.

118. Abdo AA. Hepatitis C and poor quality of life: is it the virus or the patient? *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2008;14(3):109.

119. Dogar IA, Siddiqui N, Bajwa A, Bhatti A, Haider N, Hashmi ZY. RELATIONSHIP BETWEEN LIVER DISEASES AND LEVELS OF ANXIETY AND DEPRESSION. *Journal of Pakistan Psychiatric Society*. 2009;6(2).

120. Hussain KB, Fontana RJ, Moyer CA, Su GL, Sneed-Pee N, Lok AS. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(9):2737-44.

121. Zickmund S, Masuda M, Ippolito L, LaBrecque DR. They treated me like a leper. *Journal of General Internal Medicine*. 2003;18(10):835-44.
122. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology*. 2005;41(4):790-800.
123. Häuser W, Zimmer C, Schiedermaier P, Grandt D. Biopsychosocial predictors of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatic medicine*. 2004;66(6):954-8.
124. Foster GR. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*. 2009;16(9):605-11.
125. Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*. 2007;45(3):806-16.
126. Sadock BJ, Sadock V, Ruiz P. Sleep disorders. Sadock BJ, Sadock VA *Synopsis of psychiatry* 9th ed Philadelphia: Williams &Wilkins. 2003:704-15.
127. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *Journal of hepatology*. 2012;57(6):1379-90.
128. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 1997;349(9064):1498-504.
129. Mantri S, Bhasin A, Shankaran G, Gupta P. Scope of prosthodontic services for patients with head and neck cancer. *Indian journal of cancer*. 2012;49(1):39.
130. Rowan PJ. What psychiatric screening and monitoring might be needed with the new generation of hepatitis C treatments? *World journal of virology*. 2015;4(1):13.

131. Majeed S, Memon A, Abdi M. Frequency of depression among Hepatitis C patients. *Kust Med J.* 2009;1(2):42-5.
132. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology.* 2000;31(6):1207-11.
133. Darke S, Mills K, Teesson M, Ross J, Williamson A, Havard A. Patterns of major depression and drug-related problems amongst heroin users across 36 months. *Psychiatry Research.* 2009;166(1):7-14.
134. Sumskiene J, Sumskas L, Petrauskas D, Kupcinskas L. Disease-specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania. *World Journal of Gastroenterology.* 2006;12(48):7792-7.
135. Abdo AA. Health-related quality of life of Saudi hepatitis B and C patients. *Annals of Saudi medicine.* 2012;32(4):397.
136. Liver EAFTSOT. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology.* 2011;55(2):245-64.
137. El-Atrebi KA, El-Atrebi MA, El-Bassyouni HT. Sexual dysfunction in males with hepatitis C virus: relevance to histopathologic changes and peginterferon treatment. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association.* 2011;17(6):406.
138. Laine C, Davidoff F, Lewis CE, Nelson EC, Nelson E, Kessler RC, et al. Important elements of outpatient care: a comparison of patients' and physicians' opinions. *Annals of Internal Medicine.* 1996;125(8):640-5.
139. Alves GA, Baldessar MZ, Pereira GW, Kuehlkamp VM, Hilzendeger C, Silva Jd. Quality of life of patients with hepatitis C. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2012;45(5):553-7.

140. Herrmann C, Buss U, Snaith R. HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale-German Version. Bern: Hans Huber. 1995;1:995.
141. Curry MP. Hepatitis B and hepatitis C viruses in liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78(7):955-63.
142. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2002;35(3):704-8.
143. Schäfer A, Scheurlen M, Seufert J, Keicher C, Weißbrich B, Rieger P, et al. Platelet serotonin (5-HT) levels in interferon-treated patients with hepatitis C and its possible association with interferon-induced depression. *Journal of Hepatology*. 2010;52(1):10-5.
144. El Khoury AC, Vietri J, Prajapati G. Health-related quality of life in patients with hepatitis C virus infection in Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2014;35(3):200-6.
145. Gallegos-Orozco JF, Fuentes AP, Argueta JG, Pérez-Pruna C, Hinojosa-Becerril C, Sixtos-Alonso MS, et al. Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C. *Archives of medical research*. 2003;34(2):124-9.
146. Sockalingam S, Links P, Abbey S. Suicide risk in hepatitis C and during interferon-alpha therapy: a review and clinical update. *Journal of viral hepatitis*. 2011;18(3):153-60.
147. World Health Organisation. Viral hepatitis: report by the Secretariat. 2010 [Internet]. [cited 2016 Jul 10] Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/2383>
148. Silberbogen AK, Ulloa EW, Janke EA, Mori DL. Psychosocial issues and mental health treatment recommendations for patients with hepatitis C. *Psychosomatics*. 2009;50(2):114-22.

149. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992;473-83.
150. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *The lancet*. 2007;370(9590):859-77.
151. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*. 2012;142(3):634-43. e6.
152. Foster G, Goldin R, Thomas H. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(1):209-12.
153. Conversano C, Carmassi C, Carlini M, Casu G, Gremigni P, Dell'Osso L. Interferon α therapy in patients with chronic hepatitis C infection: quality of life and depression. *Hematology reports*. 2015;7(1).
154. El-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology*. 2002;123(2):476-82.
155. Dan AA, Martin LM, Crone C, Ong JP, Farmer DW, Wise T, et al. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2006;44(3):491-8.
156. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(16):1228-33.
157. Lee DH, Jamal H, Regenstein FG, Perrillo RP. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Digestive Diseases and Sciences*. 1997;42(1):186-91.
158. Batista-Neves S, Quarantini LC, Galvão-de Almeida A, Cardeal M, Lacerda AL, Paraná R, et al. Impact of psychiatric disorders on the quality of life of brazilian HCV-infected patients. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2009;13(1):40-3.

159. Fábregas BC, de Ávila RE, Faria MN, Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL. Health related quality of life among patients with chronic hepatitis C: a cross-sectional study of sociodemographic, psychopathological and psychiatric determinants. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(6):633-9.
160. Gunasekera S, Fraser J, Alexander C. Quality of life in Hepatitis C virus infection: Assessment of rural patients living in north-western New South Wales. *Australian Journal of Rural Health*. 2008;16(4):213-20.
161. Groessl EJ, Weingart KR, Kaplan RM, Ho SB. Health-related quality of life in HCV-infected patients. *Current Hepatitis Reports*. 2007;6(4):169-75.
162. Strauss E, Porto-Ferreira FA, de Almeida-Neto C, Teixeira MCD. Altered quality of life in the early stages of chronic hepatitis C is due to the virus itself. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2014;38(1):40-5.
163. Fontana RJ, Hussain KB, Schwartz SM, Moyer CA, Su GL, Lok AS. Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. *Journal of hepatology*. 2002;36(3):401-7.
164. Helbling B, Overbeck K, Gonvers J-J, Malinverni R, Dufour J-F, Borovicka J, et al. Host-rather than virus-related factors reduce health-related quality of life in hepatitis C virus infection. *Gut*. 2008;57(11):1597-603.
165. Erim Y, Tagay S, Beckmann M, Bein S, Cicinnati V, Beckebaum S, et al. Depression and protective factors of mental health in people with hepatitis C: a questionnaire survey. *International journal of nursing studies*. 2010;47(3):342-9.
166. Carta MG, Hardoy MC, Garofalo A, Pisano E, Nonnoi V, Intilla G, et al. Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2007;3(1):22.

167. Loftis JM, Huckans M, Ruimy S, Hinrichs DJ, Hauser P. Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *Neuroscience letters*. 2008;430(3):264-8.
168. Soykan A, Boztaş H, Idilman R, Özel E, Tüzün A, Özden A, et al. Sexual dysfunctions in HCV patients and its correlations with psychological and biological variables. *International journal of impotence research*. 2005;17(2):175-9.
169. Danoff A, Khan O, Wan DW, Hurst L, Cohen D, Tenner CT, et al. Sexual dysfunction is highly prevalent among men with chronic hepatitis C virus infection and negatively impacts health-related quality of life. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(6):1235-43.
170. Karaivazoglou K, Iconomou G, Triantos C, Hyphantis T, Thomopoulos K, Lagadinou M, et al. Fatigue and depressive symptoms associated with chronic viral hepatitis patients. health-related quality of life (HRQOL). *Ann Hepatol*. 2010;9(4):419-27.
171. MARTÍN-SANTOS R, DíEZ-QUEVEDO C, Castellví P, Navinés R, Miquel M, Masnou H, et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27(3):257-65.
172. Bezemer G, Van Gool AR, Verheij-Hart E, Hansen BE, Lurie Y, Esteban JI, et al. Long-term effects of treatment and response in patients with chronic hepatitis C on quality of life. An international, multicenter, randomized, controlled study. *BMC gastroenterology*. 2012;12(1):1.
173. Kramer L, Hofer H, Bauer E, Funk G, Formann E, Steindl-Munda P, et al. Relative impact of fatigue and subclinical cognitive brain dysfunction on health-related quality of life in chronic hepatitis C infection. *Aids*. 2005;19:S85-S92.
174. Matsushita H, Ikeda F, Iwasaki Y, Seki H, Nanba S, Takeuchi Y, et al. Assessment of health-related quality of life and how it predicts the outcome of pegylated interferon and

ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(2):337-43.

175. daCosta DiBonaventura M, Yuan Y, Lescrauwaet B, L'Italien G, Liu GG, Kamae I, et al. Multicountry burden of chronic hepatitis C viral infection among those aware of their diagnosis: a patient survey. *PloS one*. 2014;9(1):e86070.

8. PRILOZI

Prilog I

Opšti upitnik za ispitivanje kvaliteta života- kratka forma SF 36 (Short form health survey-36)

1. Uopšteno govoreći, kako biste procenili svoje zdravlje:
(Stavite X u zagradu pored tvrdnje sa kojom se najviše slažete)
- | | |
|-----------------|-----|
| Odlično..... | 1() |
| Jako dobro..... | 2() |
| Dobro | 3() |
| Slabo | 4() |
| Loše..... | 5() |

2. U poređenju sa prethodnom godinom, kako biste ocenili svoje opšte zdravlje sada?

- (Stavite X u zagradu pored tvrdnje sa kojom se najviše slažete)
- | | |
|--|-----|
| Mnogo bolje nego pre godinu dana | 1() |
| Nešto malo bolje nego pre godinu dana..... | 2() |
| Skoro da je isto..... | 3() |
| Nešto gore nego pre godinu dana..... | 4() |
| Mnogo gore nego pre godinu dana | 5() |

Sledeće rečenice odnose se na razne aktivnosti koja možda radite svakoga dana. Da li Vas **Vaše zdravlje ograničava sada** u ovim aktivnostima? Ako da, u kojoj meri?

(Stavite X u zagradu pored tvrdnje sa kojom se najviše slažete na svakoj liniji)

- | | Da,
mного me
ograničava | Da,
malo me
ograničava | Ne,
ne ograničava
me uopšte |
|---|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 3. Teže fizičke aktivnosti , kao što su trčanje, podizanje teških stvari, učestvovanje u zahtevnim sportovima..... | () | () | () |
| 4. Umerene aktivnosti , kao što su pomeranje stola, guranje usisivača, peglanje i sl. | () | () | () |
| 5. Podizanje ili nošenje stvari iz prodavnice..... | () | () | () |
| 6. Penjanje nekoliko spratova..... | () | () | () |
| 7. Penjanje na jedan sprat..... | () | () | () |

- | | | | | |
|-----|---|-----|-----|-----|
| 8. | Savijanje ili klečanje | () | () | () |
| 9. | Šetnja duža od 1,5 km | () | () | () |
| 10. | Hodanje u dužini nekoliko autobuskih stanica | () | () | () |
| 11. | Hodanje u dužini jedne stanice | () | () | () |
| 12. | Kupanje ili oblačenje | () | () | () |

Tokom **protekle 4 nedelje**, da li ste imali bilo koji od navedenih problema sa Vašim poslom ili nekim drugim svakodnevnim aktivnostima **kao rezultat Vašeg fizičkog zdravlja?**

(Stavite X u zagradu pored tvrdnje sa kojom se najviše slažete na svakoj liniji)

- | | Da | Ne |
|--|-----------|-----------|
| 13. Bili ste primorani da smanjite količinu vremena koju inače provodite u poslu ili drugim aktivnostima..... | () | () |
| 14. Postigli ste manje nego što ste želeli | () | () |
| 15. Bili ste ograničeni u određenoj vrsti posla ili drugim aktivnostima | () | () |
| 16. Bilo Vam je teško da uradite nešto (na primer, zahtevalo je ulaganje dodatnog napora) | () | () |

Tokom **protekle 4 nedelje**, da li ste imali bilo koji od navedenih problema sa Vašim poslom ili nekim drugim svakodnevnim aktivnostima **kao rezultat bilo kakvog emotivnog problema** (poput toga da ste bili depresivni ili napeti/nervozni)?

(Stavite X u zagradu pored tvrdnje sa kojom se najviše slažete na svakoj liniji)

- | | <u>Da</u> | <u>Ne</u> |
|---|-----------|-----------|
| 17. ... Bili ste primorani da smanjite količinu vremena koju inače provodite u poslu ili drugim aktivnostima..... | () | () |
| 18. Postigli ste manje nego što ste želeli | () | () |
| 19. Niste radili onoliko pažljivo kao što obično radite | () | () |
| 20. Tokom protekle 4 nedelje , u kojoj su meri vaše fizičko zdravlje ili emotivni/psihički problemi uticali na Vaše uobičajene društvene aktivnosti sa porodicom, prijateljima, komšijama ili drugim grupama? | | |

(Stavite X u zagradu pored tvrdnje sa kojom se najviše slažete)

Nimalo..... 1()

Pomalo	2()
Umereno.....	3()
Prilično.....	4()
Veoma.....	5()

21. Tokom **prošle 4 nedelje** koliko ste **bolova u telu** imali?
(Stavite X u zagradu pored tvrdnje sa kojom se najviše slažete)

Nikakvih bolova.....	1()
Vrlo blage bolove.....	2()
Blage	3()
Umerene.....	4()
Teške	5()
Jako teške	6()

22. Tokom **protekle 4 nedelje**, koliko su Vas **bolovi ometali** da obavljate Vaše uobičajene poslove (uključujući i poslove u kući i napolju)?
(Stavite X u zagradu pored tvrdnje sa kojom se najviše slažete)

Nimalo.....	1()
Malo	2()
Umereno.....	3()
Prilično.....	4()
Jako su me ometali.....	5()

Sledeća pitanje odnose se na to kako se osećate i kako Vam ide **u prošle 4 nedelje**. Molimo Vas da na svako pitanje date po jedan odgovor koji najbolje opisuje kako se osećate.

Tokom **protekle 4 nedelje** koliko vremena . . .

(Stavite X u zagradu pored tvrdnje sa kojom se najviše slažete na svakoj liniji)

	<u>Sve vreme</u>	<u>Skoro sve vreme</u>	<u>Veći deo vremena</u>	<u>Neko vreme</u>	<u>Mali deo vremena</u>	<u>Ni u jednom trenutku</u>
23. Da li ste osećali ste puni duha/elana?.....	()	()	()	()	()	()
24. Da li ste bili jako nervozni?	()	()	()	()	()	()
25. Da li ste se osećali toliko nerasploženo da ništa nije moglo da Vas razveseli?.....	()	()	()	()	()	()
26. Da li ste se osećali spokojno i mirno?...	()	()	()	()	()	()
27. Da li ste imali puno energije?	()	()	()	()	()	()

28. Da li ste se osećali "na kraj srca" i tužno? () () () () () ()
29. Da li ste se osećali "istrošeno"? () () () () () ()
30. Da li ste bili srećni?..... () () () () () ()
31. Da li ste osećali umor? () () () () () ()

32. Tokom **prošle 4 nedelje**, koliko vremena su Vas Vaše **fizičko zdravlje ili emotivni-psihički problemi** ometali u Vašim društvenim aktivnostima (poput posećivanja prijatelja, rođaka, i sl.)?
(Stavite X u zagradu pored tvrdnje sa kojom se najviše slažete)

- Sve vreme..... 1()
 Većinu vremena 2()
 Neki deo vremena 3()
 Malo vremena 4()
 Ni u jednom trenutku 5()

Koliko je svaka od sledećih rečenica TAČNA ili NETAČNA za Vas.

(Stavite X u zagradu pored tvrdnje sa kojom se najviše slažete na svakoj liniji)

- | | Definitivno
<u>Tačna</u> | Većinom
<u>Tačna</u> | Ne
<u>znam</u> | Uglavnom
<u>Netačna</u> | Definitivno
<u>Netačna</u> |
|---|-----------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------------------|
| 33. Čini mi se da se lakše razbolim
nego drugi ljudi | () | () | () | () | () |
| 34. Zdrav sam kao i drugi koje poznajem..... | () | () | () | () | () |
| 35. Očekujem da će se moje zdravlje pogoršati. ... | () | () | () | () | () |
| 36. Moje zdravlje je odlično. | () | () | () | () | () |

Prilog II**UPITNIK ZA KVALITET ŽIVOTA KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM BOLEŠĆU JETRE**

Pitanja se odnose na to kako se osećate u poslednje dve nedelje.

Treba da odgovorite na pitanja u vezi Vaših tegoba koje su vezane za jetru, koliko tegobe utiču na Vaše aktivnosti i kakvo je Vaše raspoloženje.

Molimo Vas da popunite pitanja i u zagradu upišete **samo jedan** od mogućih odgovora:

1. stalno, sve vreme
2. većinu vremena
3. dobar deo vremena
4. ponekad
5. veoma retko
6. skoro nikad
7. nikada

(NAPISATI BROJ PORED ODGOVORA)

PITANJA

1. Koliko često ste osećali nadutost trbuha u poslednje dve nedelje? (-----)
2. Koliko ste se često osećali umornim u poslednje dve nedelje? (-----)
3. Koliko često ste imate bolove u telu u poslednje dve nedelje? (----)
4. Koliko često se desilo da zaspete tokom dana u poslednje dve nedelje? (-----)
5. Koliko ste često imali bolove u trbuhu u poslednje dve nedelje? (-----)
6. Koliko se često zadišete u poslednje dve nedelje? (-----)
7. Koliko često niste mogli da jedete ono što volite u poslednje dve nedelje? (--)
8. Koliko često ste osećali fizičku slabost u poslednje dve nedelje? (-----)
9. Koliko često se imali problema prilikom dizanja ili nošenja teških predmeta u poslednje dve nedelje? (-----)
10. Koliko često ste se osećali nervozno u poslednje dve nedelje? (-----)
11. Koliko često se osećali da nemate snage u poslednje dve nedelje?(-----)
12. Koliko često ste se osećali nesrećno u poslednje dve nedelje? (-----)

13. Koliko često ste se osećali pospano u poslednje dve nedelje? (-----)
14. Koliko često vas je sekiralo što Vam je ograničeno da jedete neku vrstu hrane u poslednje dve nedelje? (-----)
15. Koliko često ste se osećali uznemireno u poslednje dve nedelje? (-----)
16. Koliko često ste imali probema da spavate noću u poslednje dve nedelje? (---)
17. Koliko često ste osećali smetnje, neprijatnosti u trbuhu u poslednje dve nedelje? (---)
18. Koliko često ste se brinuli u poslednje dve nedelje da Vaša bolest utiče na Vašu porodicu? (---)
19. Koliko često ste bili promenljivog raspoloženja u poslednje dve nedelje? (----)
20. Koliko često niste mogli da zaspate noću u poslednje dve nedelje? (-----)
21. Koliko često ste imali grčeve u mišićima u poslednje dve nedelje? (---)
22. Koliko često ste bili zabrinuti u poslednje dve nedelje da će Vaše tegobe prerasti u veće zdravstvene probleme? (-----)
23. Koliko često su Vam se sušila usta u poslednje dve nedelje? (-----)
24. Koliko često ste bili loše raspoloženi (depresivni) u poslednje dve nedelje? (---)
25. Koliko često ste se u poslednje dve nedelje zabrinuli da će se Vaše stanje pogoršati? (-----)
26. Koliko često ste u poslednje dve nedelje imali problema sa koncentracijom? (-----)
27. Koliko često ste u poslednje dve nedelje imali svrab kože? (-----)
28. Koliko često ste se u poslednje dve nedelje zabrinuli da se nikada nećete osećati bolje? (-----)
29. Koliko često ste se zapitali u poslednje dve nedelje da li će biti moguće da dobijete tuđu jetru ako bude potrebno da se presadi Vaša? (-----)

Prilog III

Bolnička skala za procenu anksioznosti i depresije (Hospital Anxiety and Depression Scale-HADS)

Molim Vas da pročitate pažljivo svako pitanje i zaokružite broj tj.odgovor koji najbliže opisuje kako ste se osećali **u poslednjih nedelju dana**. Ne treba dugo da razmišljate, već da zaokružite ono što mislite u datom trenutku.

I. Osećam se napeto ili uzbuđeno

1. skoro uvek
2. često
3. povremeno
4. nikad

II. Još uvek uživam u stvarima u kojima sam nekada uživao/la:

1. potpuno i u istoj meri
2. ne toliko kao nekada
3. samo malo
4. skoro nimalo

III. Dobijem neki zastrašujući osećaj kao da će se nešto užasno dogoditi:

1. potpuno jasno i to prilično loše
2. potpuno, **ali** ne tako loše
3. ponekad, ali me to ne brine
4. nikad

IV. Znam se smežati i uočiti smešnu stranu života:

1. isto onoliko kao i uvek
2. sada više ne u tolikoj meri
3. sada više uopše ne u tolikoj meri
4. uopše ne

V. U misli mi dolaze brige:

1. jako često
2. često
3. povremeno
4. samo u nekim trenucima

VI. Osećam se veselo:

1. nikada
2. ne tako često
3. ponekad
4. skoro uvek

VII. Mogu se udobno smestiti i osećati se opuštenim:

1. uvek
2. uglavnom da
3. ne tako često
4. uopšte ne

VIII. Osećam se kao da sam usporen:

1. skoro uvek
2. jako često
3. ponekad
4. uopšte ne

IX. Dobijem neki zastrašujući osećaj- kao da mi se javlja nervoza u stomaku:

1. nikad
2. povremeno
3. prilično često
4. jako često

X. Izgubio sam zanimanje za svoj izgled:

1. potpuno
2. ne brinem o svom izgledu onoliko koliko bih trebao

3. možda dovoljno ne brinem o svom izgledu

4. brinem o svom izgledu kao i do sada

XI. Osećam se nemirnim, kao da moram biti u pokretu:

1. u velikoj meri

2. prilično puno

3. ne jako puno

4. uopšte ne

XII. S uživanjem se radujem stvarima:

1. onoliko koliko i uvek

2. nešto manje nego pre

3. prilično manje nego pre

4. skoro nimalo

XIII. Iznenada me uhvati panika:

1. jako često

2. prilično često

3. ne tako često

4. uopšte ne

XIV. Znam uživati u dobroj knjizi, dobroj emisiji na radiju ili TV:

1. često

2. ponekad

3. ne tako često

4. izuzetno retko

Prilog IV

OPŠTI UPITNIK

Zaokružite odgovarajući odgovor za svako pitanje:

1. Kog ste pola?

- a) muško
- b) žensko

2. Koje godine ste rođeni? Upisati: _____ (godina)

3. Stepen obrazovanja:

- a) osnovna škola
- b) srednja škola
- c) viša škola
- d) visoka škola

4. Bračni status:

- a) oženjen/ udata (živate sa partnerom u zajednici)
- b) razveden/ razvedena
- c) udovac/ udovica
- d) neoženjen/ neudata

5. Živate u:

- a) selu
- b) gradu

6. Da li ste zaposleni?

- a) da
- b) ne
- c) penzioner

Popunjiva lekar / ispitvač:

1. Način infekcije:

- a) korišćenje narkotika intravenski ili ušmrkavanjem
- b) transfuzije krvi i krvnih derivata
- c) medicinskim intervencijama
- c) seksualni put
- d) ostalo ili nepoznato

2. Koliko dugo ima hronični hepatitis C

- a) manje od 1 godine
- b) 1-5 godina
- c) više od 5 godina

3. Da li je prisutna ciroza jetre:

- a) da
- b) ne