



Središnja medicinska knjižnica

Vilibić Čavlek, Tatjana (2009) *Seroprevalencija i faktori rizika za infekciju virusom hepatitisa C u skupinama rizičnog spolnog ponašanja*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/598>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tatjana Vilibić Čavlek

**Seroprevalencija i faktori rizika
za infekciju virusom hepatitisa C
u skupinama rizičnog spolnog
ponašanja**

DISERTACIJA

Zagreb, 2009.

Rad je izrađen u Odjelu za virologiju Hrvatskoj zavoda za javno zdravstvo i Odjelu za molekularnu dijagnostiku Klinike za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević".

Istraživanje je provedeno u okviru projekta: "Unaprijeđenje borbe protiv HIV/AIDS-a u Hrvatskoj" Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH. Projekt je financiran donacijom Globalnog fonda za borbu protiv tuberkuloze, AIDS-a i malarije.

Voditelj rada: Prof.dr.sc. Ira Gjenero Margan

ZAHVALA

Iskreno zahvaljujem svima koji su mi na bilo koji način pomogli u nastanku ovog rada:

- svojoj mentorici, prof.dr.sc. Iri Gjenero Margan, na nesebičnoj stručnoj pomoći i korisnim savjetima tijekom izrade ovog rada

- svojoj učiteljici, prof.dr.sc. Gordani Mlinarić Galinović što me uvela u područje virologije i ugradila dio svog neprocjenjivog znanja i iskustva u moj dosadašnji rad

- voditelju Centra za dobrovoljno HIV savjetovanje i testiranje Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, dr.sc. Branku Kolariću na pomoći pri statističkoj obradi rezultata

- voditeljici Odjela za molekularnu dijagnostiku KZIB "Dr Fran Mihaljević", dr.sc. Snježani Židovec Lepej na susretljivosti i velikoj pomoći u izvođenju molekularne dijagnostike

- djelatnicama Odsjeka za virološku serologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo: dipl.ing.med.lab. Ljiljani Katičić, med.lab.ing. Snježani Artl, med.lab.ing. Ljiljani Milašinčić i san.ing. Jeleni Marić na ugodnom radnom okruženju te pomoći u prikupljanju podataka i izvođenju seroloških testova.

Zahvaljujem se svojim roditeljima koji su tijekom cijelog mog školovanja bili uz mene, usmjeravali me i pružali mi podršku kao i svojoj sestri koja me uvijek podržavala, a svojim osobnim uspjesima i dodatno motivirala.

Na kraju, hvala mojoj obitelji – suprugu i sinu na razumijevanju, strpljivosti i bezrezervnoj emocionalnoj podršci.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	5
1.1. GRAĐA I UMNOŽAVANJE HCV.....	6
1.1.1. Građa virusa hepatitisa C.....	6
1.1.2. Umnožavanje virusa hepatitisa C.....	8
1.2. GENOTIPOVI VIRUSA HEPATITISA C.....	10
1.3. EPIDEMIOLOGIJA INFEKCIJE VIRUSOM HEPATITISA C.....	12
1.3.1. Seroprevalencija infekcije virusom hepatitisa C u svijetu.....	12
1.3.2. Seroprevalencija infekcije virusom hepatitisa C u Hrvatskoj.....	15
1.3.3. Putevi prijenosa infekcije virusom hepatitisa C.....	18
1.4. PATOGENEZA INFEKCIJE VIRUSOM HEPATITISA C	20
1.5. KLINIČKA SLIKA INFEKCIJE VIRUSOM HEPATITISA C.....	21
1.6. IMUNOLOŠKI ODGOVOR NA INFEKCIJU VIRUSOM HEPATITISA C.....	25
1.7. VIROLOŠKA DIJAGNOSTIKA INFEKCIJE VIRUSOM HEPATITISA C	27
1.7.1. Serološka dijagnostika infekcije virusom hepatitisa C.....	28
1.7.2. Molekularna dijagnostika infekcije virusom hepatitisa C.	31
1.7.3. Određivanje genotipa virusa hepatitisa C.....	32
1.7.4. Dodatni mogući biljezi infekcije virusom hepatitisa C....	32
1.8. LIJEČENJE HEPATITISA C.....	34
2. OBRAZLOŽENJE TEME, CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA.....	36

3. ISPITANICI I METODE RADA.....	38
3.1. ISPITANICI	38
3.2. METODE RADA.....	41
3.2.1. Serološka dijagnostika.....	41
3.2.2. Molekularna dijagnostika.....	44
3.2.3. Upravljanje podacima.....	45
3.2.4. Statistička obrada podataka.....	45
4. REZULTATI.....	46
4.1. Ispitanici.....	46
4.1.1. Osobe koje često mijenjaju spolne partnere.....	51
4.1.2. Muškarci koji imaju seksualne odnose s muškarcima.....	54
4.1.3. Prodavatelji/ice seksualnih usluga i njihovi korisnici.....	57
4.1.4. Osobe koje u anamnezi imaju spolno prenosive bolesti.....	60
4.1.5. Kontrolna skupina.....	63
4.2. Seroprevalencija HCV infekcije.....	63
4.3. Seroprevalencija HIV infekcije.....	65
4.4. Seroprevalencija HCV infekcije s obzirom na demografske karakteristike.....	66
4.5. Seroprevalencija HCV infekcije s obzirom na rizične faktore...	71
4.6. Prevalencija HCV-RNA.....	77
4.7. Prevalencija genotipova/podtipova HCV.....	78
5. RASPRAVA.....	80
6. ZAKLJUČCI.....	92
7. SAŽETAK.....	94
8. SUMMARY.....	96
9. LITERATURA.....	98
10. ŽIVOTOPIS.....	114

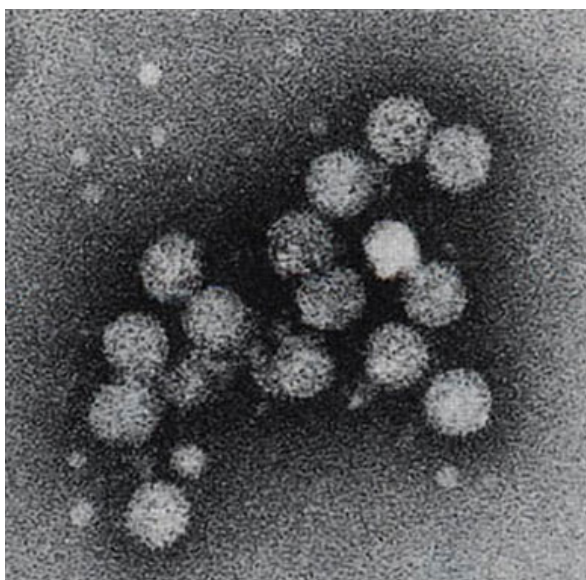
POPIS KRATICA

AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije (engl. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)
ALT	alanin aminotransferaza
C	protein kapside
CDC	engl. <i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CINF	konsenzusni interferon
EIA	imunoenzimski test (engl. <i>enzyme immunoassay</i>)
GFTAM	Globalni fond za borbu protiv tuberkuloze, AIDS-a i malarije
D-SIGN	engl. <i>dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non integrin</i>
HBV	virus hepatitisa B
HCV	virus hepatitisa C
HIV	virus humane imunodeficijencije (engl. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HPV	humani papiloma virus
HSV	herpes simpleks virus
HVR	hipervarijabilna regija
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IFN	interferon
IU	internacionalne jedinice (engl. <i>international units</i>)
LDL	lipoproteinski receptor niske gustoće (engl. <i>low density lipoprotein</i>)
LIA	engl. <i>line immunoassay</i>
L-SIGN	engl. <i>liver/lymph node-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing integrin</i>
MSM	muškarci koji prakticiraju seksualne odnose s muškarcima
NK	prirodnoubilačke stanice (engl. <i>natural killer</i>)
OR	omjer vjerojatnosti (engl. <i>odds ratio</i>)

ORF	otvoreno područje kodiranja (engl. <i>open reading frame</i>)
PSU	prodavatelji/ice seksualnih usluga
PMN	polimorfonuklearni leukociti
PROM	osobe koje često mijenjaju spolne partnere
RH	Republika Hrvatska
RIBA	rekombinantni imunoblot test (engl. <i>recombinant immunoblot assay</i>)
RNA	ribonukleinska kiselina
RT-PCR	reverzna transkriptaza lančana reakcija polimeraze (engl. <i>reverse transcriptase-polymerase chain reaction</i>)
SPB	spolno prenosive bolesti
TMA	amplifikacija bazirana na transkripciji (engl. <i>transcription-mediated amplification</i>)

1. UVOD

Virus hepatitisa C (HCV) otkriven je 1989. godine (1). Njegovim je otkrićem razjašnjena etiologija velikog broja posttransfuzijskog hepatitisa dotad nepoznatog uzroka. Specifična anti-HCV protutijela nađena su u 70-90% bolesnika s posttransfuzijskim non-A, non-B hepatitisom.



Slika 1. Virus hepatitisa C (elektronska mikroskopija)

Izvor: CDC, www.cdc.gov

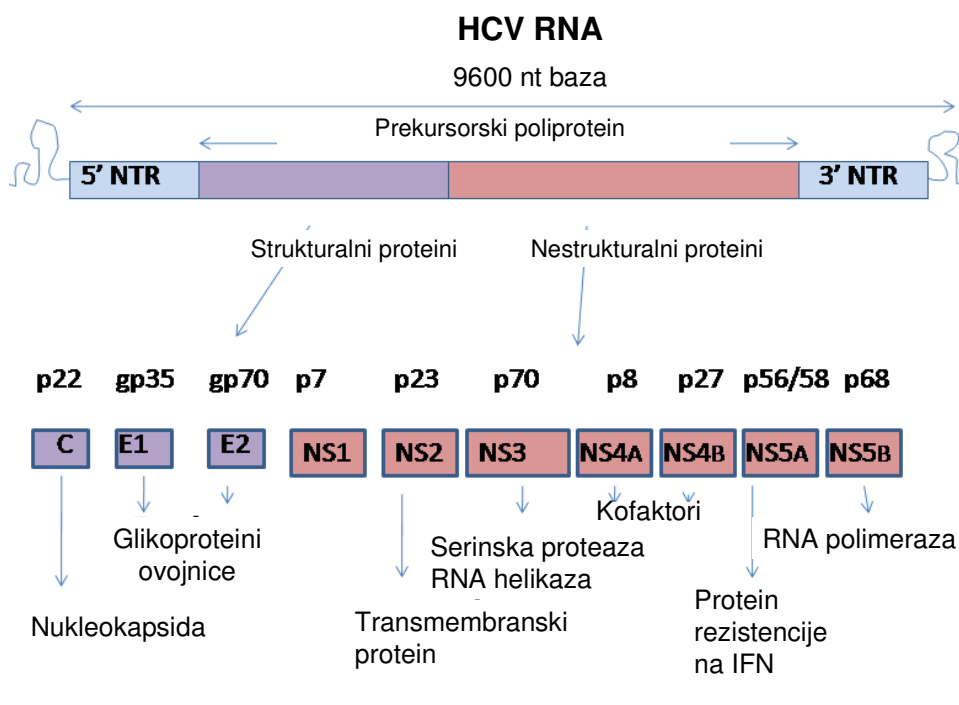
Zbog slične građe genoma i polipeptida s drugim humanim flavivirusima, HCV je svrstan u porodicu *Flaviviridae*, rod *Hepacivirus* (2, 3).

1.1. GRAĐA I UMNOŽAVANJE VIRUSA HEPATITISA C

1.1.1. Građa virusa hepatitisa C

Virusna čestica je sferična oblika, veličine oko 60 nm. Nukleokapsida je promjera 30 nm, ovijena lipidnom ovojnicom na kojoj se nalaze glikoproteinski izdanci (4).

Genom čini jednolančana pozitivna (+) RNA veličine ~9.6 nukleotida (slika 2) koja sadrži tri regije: a) kratku nekodirajuću regiju na 5' kraju, b) veliko otvoreno područje kodiranja (engl. *open reading frame*; ORF) i c) kratku nekodirajuću regiju na 3' kraju (5,6).



Slika 2. Organizacija genoma virusa hepatitisa C

Izvor: www.en.wikipedia.org

Produkt prevođenja ORF je poliprotein koji se posttranslacijski cijepa pomoću virusnih i staničnih proteaza u 10 proteina. Oni uključuju tri strukturalna proteina: protein kapside (C) i dva glikoproteina ovojnice (E1 i E2), pet nestrukturalnih proteina (NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B), većinom enzima koji sudjeluju u procesu umnožavanja te dva proteina (p7 i NS2) koja imaju ulogu u sastavljanju virusne čestice (tablica 1) (7,8). Glikoproteini E1 i E2 građeni su u obliku heterodimera. Prvih 27 aminokiselina glikoproteina E2 tvore tzv. hipervarijabilnu regiju (HVR-1) koja predstavlja najvarijabilniju regiju genoma i posjeduje epitope koji izazivaju stvaranje neutralizirajućih protutijela (9).

Tablica 1. Proteini HCV i njihova funkcija tijekom umnožavanja virusa (8)

Protein	Relativna masa	Funkcija
Core (C)	21 kDa	Vežanje s RNA, tvorba nukleokapside
E1	31-35 kDa	Glikoprotein ovojnice
E2	70 kDa	Glikoprotein ovojnice, vežanje za stanični receptor
p7	7 kDa	Ionski kanal
NS2	21 kDa	Komponenta NS2-3 proteaze
NS3	69 kDa	Serinska proteaza (NH ₂ terminalni dio), NTP-aza/helikaza (COOH terminalni dio)
NS4A	6 kDa	Replikacija genoma
NS5A	56-58 kDa	Komponenta kompleksa replikaze
NS5B	68 kDa	RNA-ovisna RNA polimeraza

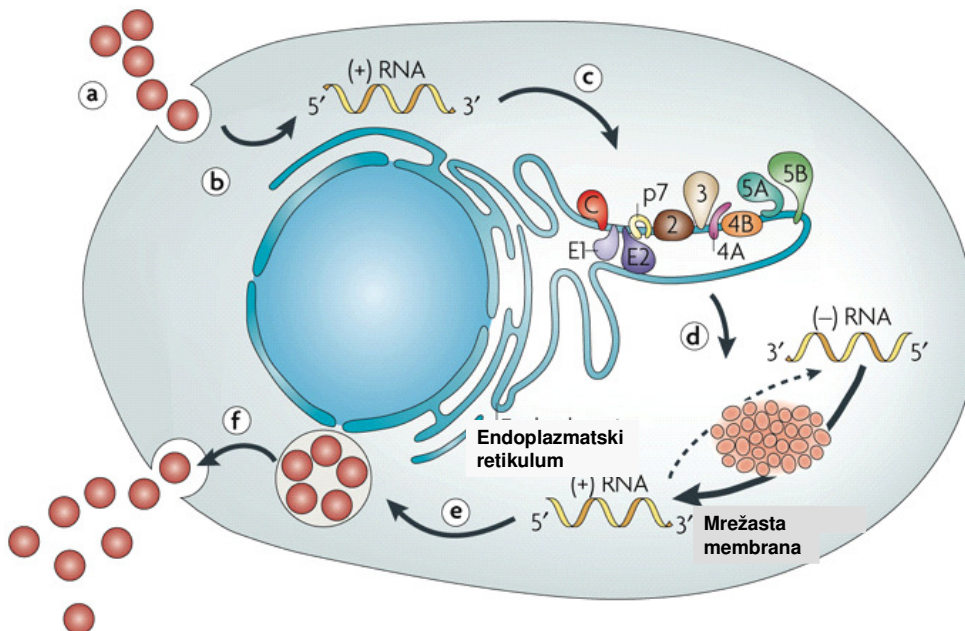
1.1.2. Umnožavanje virusa hepatitisa C

Umnožavanje HCV započinje vezanjem virusa za stanične receptore (slika 3). Iako stanični receptori nisu točno poznati, na površini stanica dokazane su različite molekule koje se vežu s HCV: CD81, lipoproteinski receptor niske gustoće (LDL), humani čistački receptor tipa B (engl. *scavenger receptor B type*; SR-BI) (10, 11), lektini C-tipa: DC-SIGN (engl. *dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non integrin*) i L-SIGN (engl. *liver/lymph node-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing integrin*) (12), a u novije vrijeme otkriven je i kladin-1 (13).

Neki se receptori nalaze na različitim stanicama, dok su drugi specifični za pojedinu vrstu stanica. CD81 je transmembranski receptor koji pripada porodici tetraspanina, a nalazi se na mnogim humanim stanicama, uključujući hepatocite i B-limfocite. CD81 se veže s HCV E2, ali je za ulazak virusa u stanicu potreban i sekundarni receptor odnosno koreceptor (14). SR-BI je lipoproteinski receptor visoke gustoće koji se nalazi u visokoj koncentraciji na hepatocitima i veže s HCV E2 (15). DC-SIGN se nalazi na dendritičkim stanicama, a L-SIGN na endotelnim stanicama jetrenih sinusoida i limfnih čvorova. Oba receptora olakšavaju ulazak HCV u hepatocite, a vjerojatno i PMN (16). Ulazak HCV u stanicu pospješuju i druge molekule kao glikozaminoglikani - heparin i heparan sulfat (17).

Virus ulazi u stanicu receptorom posredovanom endocitozom (7). Zbog niskog pH u endosomu dolazi do konformacijskih promjena proteina ovojnice, fuzije virusa s membranom endosoma (djelovanjem E1) te otpuštanja RNA u citoplazmu (18). HCV RNA na 5' kraju sadrži kompleksnu strukturu tzv. IRES (engl.

internal ribosomal entry site) koja se veže na 40S podjedinicu ribosoma i omogućuje početak translacije (9, 19).



Slika 3. Umnožavanje virusa hepatitisa C

a) vezanje HCV za stanični receptor i ulazak u stanicu; (b) svlačenje HCV i otpuštanje u citoplazmu; (c) prevođenje u poliprotein pomoću IRES; (d) replikacija RNA; (e) sastavljenje HCV; (f) sazrijevanje HCV i izlazak iz stanice. Umnožavanje HCV RNA odvija se na specifičnoj tzv. mrežastoj membrani .

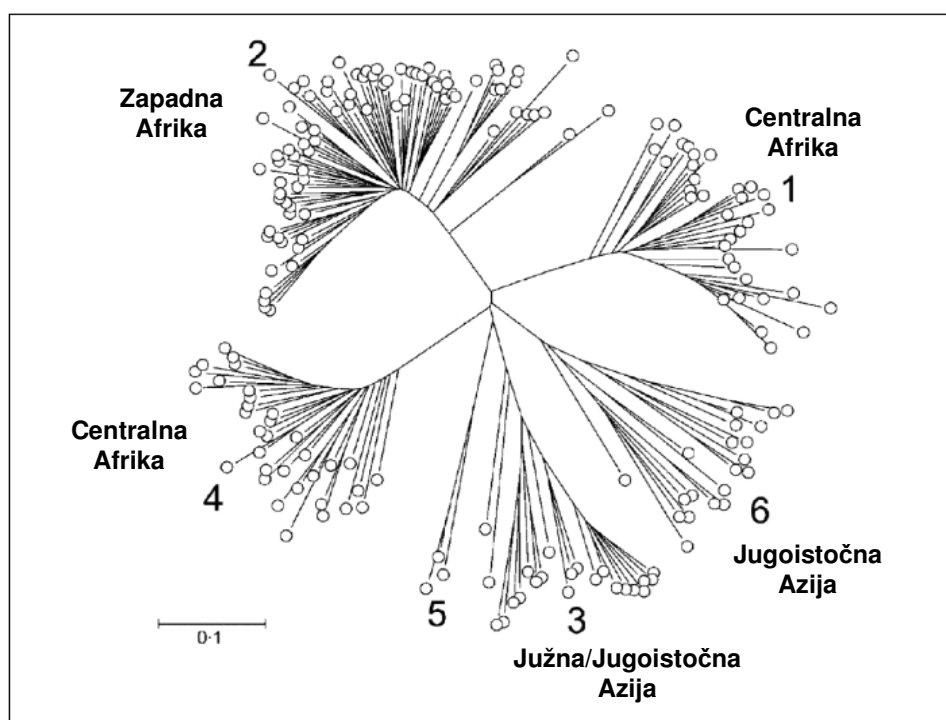
Izvor: Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. Nat Rev Microbiol 2007; 5:453-63.

Genom djeluje kao mRNA i prevodi se u poliprotein. Strukturni se proteini cijepaju pomoću staničnih proteaza (signalna peptidaza), a nestrukturni proteini pomoću virusne NS2-NS3 proteaze i NS3 serinske proteaze (20). Nestrukturni proteini NS3-NS5B se spajaju i tvore kompleks replikaze na intracitoplazmatskim membranama koja kodira sintezu negativnog lanca RNA, a on služi kao kalup za sintezu pozitivnog lanca genoma. Novosintetizirana genomska RNA spaja se s

proteinom kapside i tvori nukleokapsidu. Virus dobiva ovojnicu pupanjem kroz intracelularne vezikule, a iz stanice se oslobađa egzocitozom ili lizom (slika 3) (21).

1.2. GENOTIPOVI VIRUSA HEPATITISA C

Izolati HCV iz različitih dijelova svijeta pokazuju značajnu genetsku varijabilnost. Prema glavnom filogenetskom stablu postoji 6 genotipova i više od 90 podtipova (slika 4).

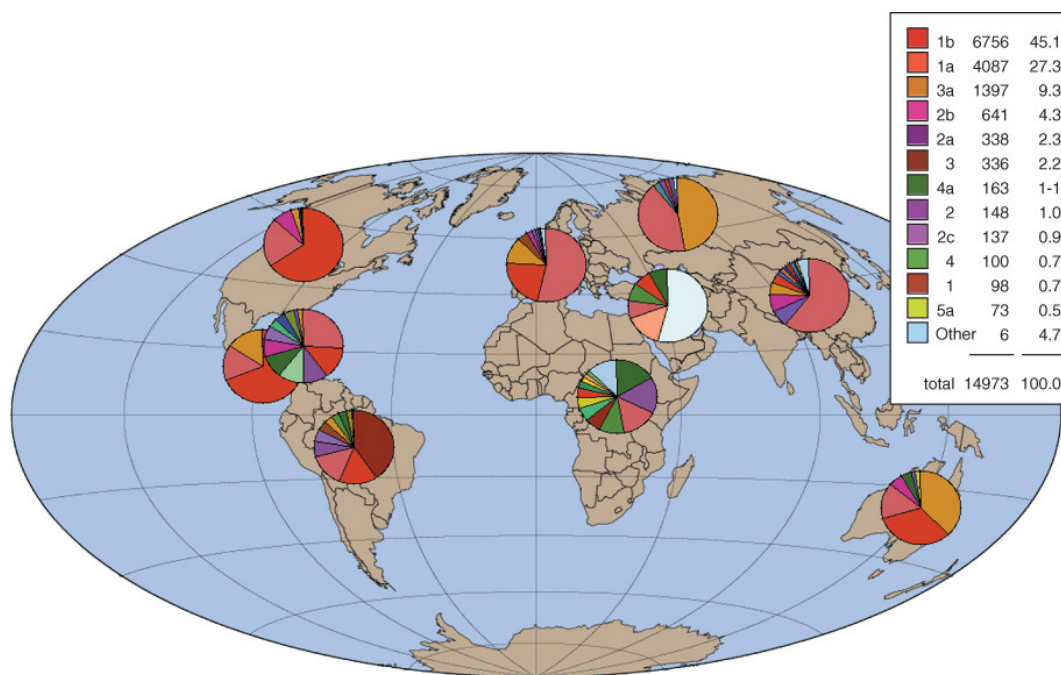


Slika 4. Genotipovi virusa hepatitisa C

Izvor: Lindenbach BD, Thiel HJ, Rice CM. Flaviviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007.

Pojedini se genotipovi u nukleotidnom slijedu razlikuju 31-33%, dok se podtipovi razlikuju oko 20-25% (22). Osim toga, HCV, kao i drugi RNA-virusi, pokazuje visok stupanj spontanijh mutacija (10^{-5} pogrešaka/nt). Virusna RNA polimeraza nema sposobnost prepoznavanja pogrešno umetnutih nukleotida tijekom umnožavanja niti djelotvornog "popravka" RNA što dovodi do brojnih genomski različitih varijanti istog virusa u jednom domaćinu tzv. "kvazispecijesa" (23,24). Kvazispecijesi se razlikuju u nukleotidnom slijedu do 10% (25).

Neki su genotipovi široko rasprostranjeni (1a, 1b, 2a i 2b) dok se drugi (5a i 6a) pojavljuju na ograničenim geografskim područjima (slika 5).



Slika 5. Raspodjela genotipova virusa hepatitisa C

Izvor: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Elsevier: Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005.

Osim karakteristične geografske rasprostranjenosti, pojedini su podtipovi nađeni u specifičnim rizičnim skupinama. U Europi, Americi i većem dijelu Azije, 40-80% HCV infekcija uzrokovano je genotipom 1. Genotip 1 ima dva glavna podtipa: 1a koji je najčešći u Sjevernoj Americi i 1b koji je rasprostranjen na području Europe i Sjeverne Amerike u starijih osoba te osoba inficiranih transfuzijom krvi. Genotip 2 prevladava na području Mediterana i u Aziji. Genotip 3 (podtip 3a) raširen je u i.v. korisnika droga na području Europe (26), genotip 4 na Srednjem Istoku, genotip 5 gotovo isključivo u Južnoj Africi te genotip 6 u jugoistočnoj Aziji (Hong Kong, Makau i Vijetnam) (7).

Istraživanje provedeno na području Hrvatske pokazalo je da su najčešći genotipovi 1 (58,8%) i 3 (35,6%). Učestalost genotipova 2 i 4 je niska (2,2%, odnosno 3,4%), dok genotipovi 5 i 6 nisu dokazani. Najzastupljeniji podtip je 1b, dokazan u 37,4% te 1a u 13,1% bolesnika (27).

1.3. EPIDEMIOLOGIJA INFEKCIJE VIRUSOM HEPATITISA C

1.3.1. Seroprevalencija infekcije virusom hepatitisa C u svijetu

Infekcija s HCV zabilježena je u gotovo svim dijelovima svijeta. Prema podacima Svjetske Zdravstvene Organizacije, procjenjuje se da je oko 170-200 milijuna ljudi, odnosno 3% svjetske populacije, zaraženo s HCV (tablica 2), iako je stvarna prevalencija vjerojatno viša jer većina infekcija protječe asimptomatski te ostaje neprepoznata. Smatra se da se godišnje s HCV zarazi oko tri do četiri milijuna ljudi (28).

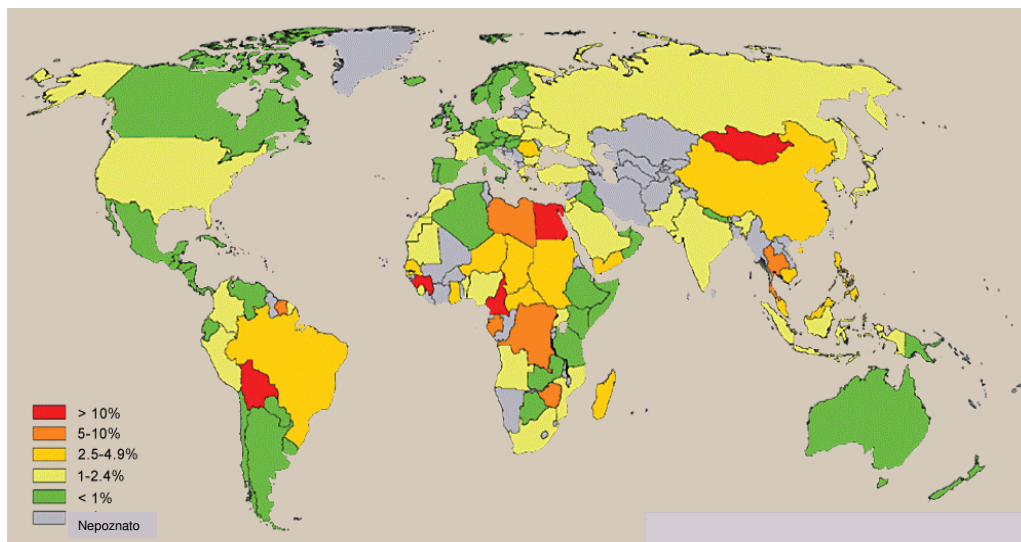
Tablica 2. Procijenjena distribucija broja osoba zaraženih virusom hepatitisisa C

Izvor: WHO Wkly Epidemiol Rec 1999; 49:5.

SZO Regija	Ukupna populacija (milijuni)	Prevalencija HCV (%)	Zaražena populacija (milijuni)
Afrika	602	5,3	31,9
Sjeverna i Južna Amerika	785	1,7	13,1
Istočni Mediteran	466	4,6	21,3
Europa	858	1,03	8,9
Jugoistočna Azija	1500	2,15	32,3
Zapadni Pacifik	1600	3,9	62,2
UKUPNO	5811	3,1	169,7

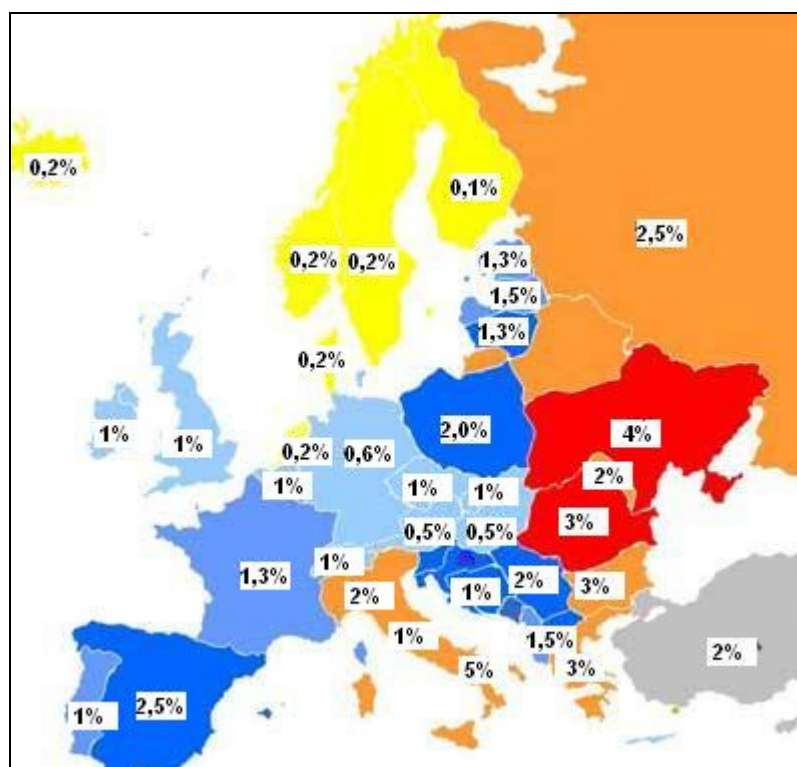
Seroprevalencija HCV infekcije razlikuje se po regijama (slika 6). Prema podacima iz literature, područja s najnižom prevalencijom (0,1%) su Velika Britanija i Skandinavija (29). Nešto viša prevalencija (0,2-0,5%) zabilježena je u SAD, zapadnoj Europi i Australiji. Srednje visoku prevalenciju HCV infekcije (1-5%) imaju istočna Europa, Brazil, Srednji Istok i Indijski potkontinent, a država s najvišom prevalencijom (17-26%) je Egipat (slika 6) (30). U Egiptu se prijenos HCV infekcije povezuje s višestrukim korištenjem staklenih šprica tijekom nacionalne kampanje vezane uz borbu protiv shistosomijaze koja se provodila od 1960. do 1987. godine (31).

Na slici 7 prikazana je seroprevalencija HCV infekcije u Europi.



Slika 6. Seroprevalencija infekcije virusom hepatitisa C u svijetu

Izvor: WHO Wkly Epidemiol Rec 2002; 77:41-8.



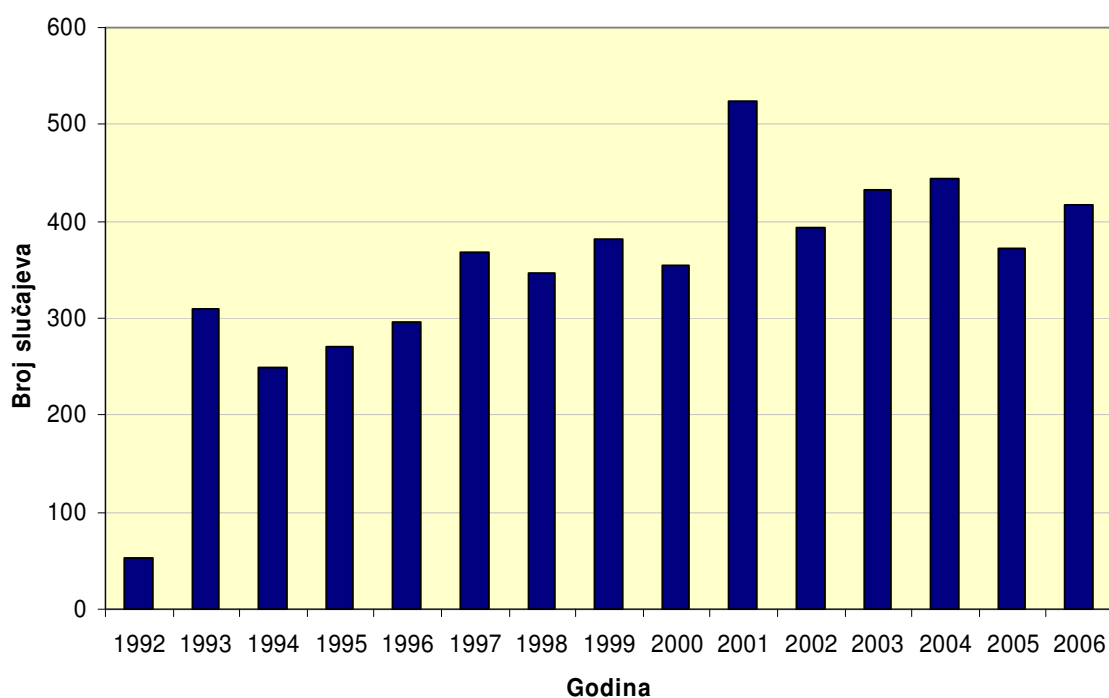
Slika 7. Seroprevalencija infekcije virusom hepatitisa C u Europi

Izvor: Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. J Hepatol 2008; 48(1):148-62.

Uz geografske razlike, u prevalenciji HCV infekcije postoje i dobno specifične razlike. Npr. SAD, Australija, Italija i Španjolska pripadaju skupini država s podjednakom prevalencijom HCV infekcije (1-1,9%) (32). U SAD, najviša prevalencija HCV (dvije trećine svih infekcija) zabilježena je u dobnim skupinama od 30-49 godina (33). Nasuprot tome, u Italiji i Španjolskoj prevalencija hepatitisa C se povećava s dobi te je najveći broj zaraženih u dobi iznad 50 godina (32). U nekim zemljama, npr. Italiji, Japanu i Kini, postoje hiperendemska područja u kojima je prevalencija HCV infekcije čak dvadeset puta viša nego u općoj populaciji te dvostruko viša od prevalencije u istim dobnim skupinama u ostalim dijelovima države (34-36).

1.3.2. Seroprevalencija infekcije virusom hepatitisa C u Hrvatskoj

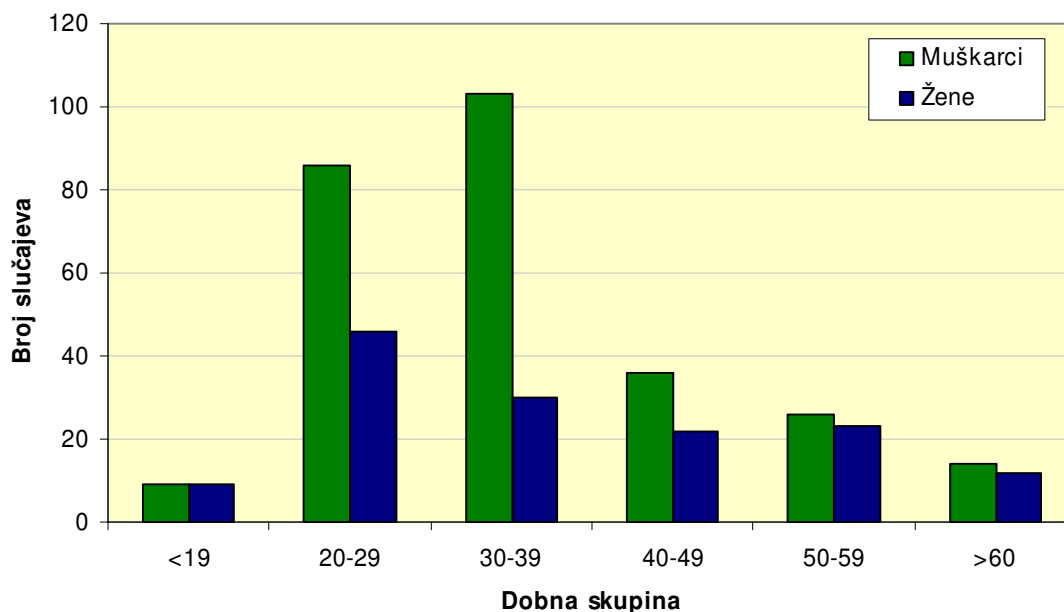
Prijavljivanje hepatitisa C u Republici Hrvatskoj (RH) obavezno je od 1992. godine. Kao slučaj hepatitisa C registriraju se osobe kod kojih je utvrđena prisutnost anti-HCV protutijela ili HCV antigena. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), godišnje se registrira oko 400 slučajeva hepatitisa C (slika 8a).



Slika 8a. Broj prijavljenih slučajeva hepatitisa C u Hrvatskoj (1992- 2006)

Izvor: Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti, HZJZ

Broj registriranih slučajeva hepatitisa C tijekom 2006. godine u RH prema dobi i spolu prikazan je na slici 8b. Od ukupnog broja zaraženih hepatitisom C, muškaraca je bilo 65,8%, a žena 34,2% (omjer 1,9:1). Najviše je oboljelih bilo u dobnim skupinama od 20-29 i 30-39 godina (31,7% odnosno 31,9%).

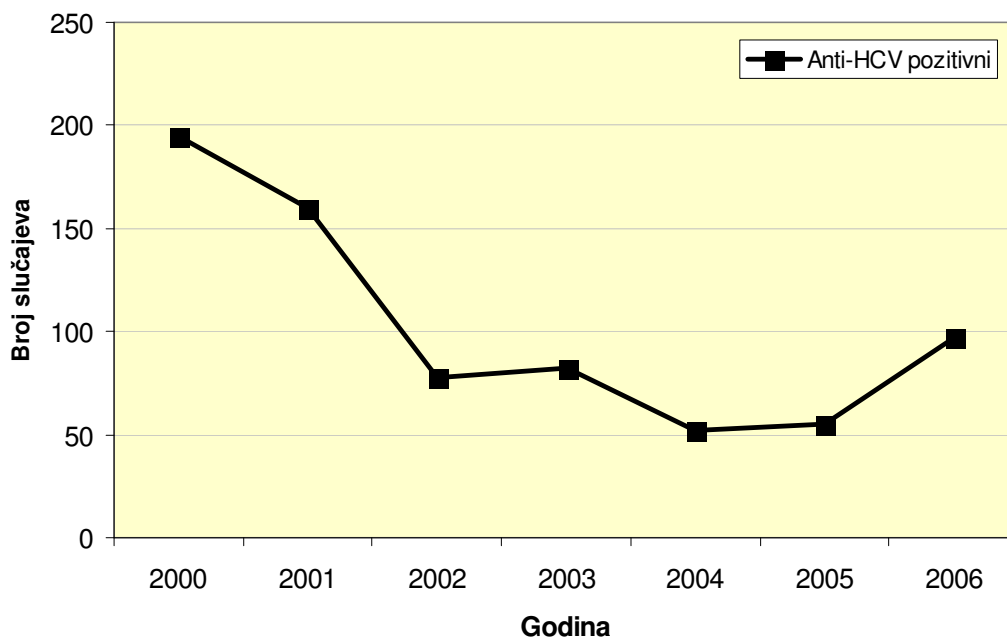


Slika 8b. Broj prijavljenih slučajeva hepatitisa C u Hrvatskoj prema dobi i spolu

Izvor: Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti, HZJZ (2006)

Na slici 9 prikazan je broj serološki dokazanih slučajeva hepatitisa C u novih dobrovoljnih davatelja krvi u RH. Prema podacima Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu, u razdoblju od 2000. do 2006. godine prevalencija anti-HCV protutijela u dobrovoljnih davatelja krvi iznosila je od 0,005-0,01%.

U istraživanjima seroprevalencije hepatitisa C u RH provedenim 1992. i 2000. godine, anti-HCV protutijela dokazana su u 1,38% (37) odnosno 0,035% dobrovoljnih davatelja krvi (38). Dvije epidemiološke studije provedene u rizičnim skupinama pokazale su seroprevalenciju od 68,8% u i.v. korisnika droga (39) te 15,0% u HIV-pozitivnih osoba (40). O seroprevalenciji HCV infekcije u skupinama rizičnog spolnog ponašanja nema publiciranih podataka.



Slika 9. Prevalencija hepatitisa C u novih dobrovoljnih davatelja krvi u Hrvatskoj

Izvor: Odjel za serološku dijagnostiku krvlju prenosivih bolesti,
Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu

1.3.3. Putevi prijenosa infekcije virusom hepatitisa C

Glavni put prijenosa HCV je perkutana izloženost zaraženoj krvi (41). Rizik prijenosa je najveći nakon obilne izravne (transfuzija krvi i krvnih derivata od inficiranog davaoca) ili opetovane perkutane ekspozicije (uporaba kontaminiranog pribora pri i.v. primjeni droga). Opisana je i učestalija pojava HCV infekcije u osoba koje rabe kokain za ušmrkavanje, vjerojatno zbog zajedničke uporabe pribora kontaminiranog krvlju (32). Srednje velik rizik prijenosa HCV imaju osobe u kojih je došlo do manje, ali ponovljene perkutane ekspozicije poput bolesnika na

hemodijalizi. Nizak rizik postoji u osoba s inaparentnom parenteralnom ili permukoznom ekspozicijom kao što su osobe u bliskom obiteljskom kontaktu s inficiranom osobom. Prevalencija anti-HCV iznosi do 98% u i.v. korisnika droga i bolesnika s hemofilijom, 20-30% u bolesnika na hemodijalizi, 0,2-18% u općoj populaciji te 0,3-0,5% u dobrovoljnih davatelja krvi (42).

U slučajevima sporadičnih perkutanih ekspozicija, poput onih u zdravstvenih djelatnika, učestalost infekcije ne prelazi 1% (43). Stopa prijenosa HCV infekcije nakon jednog uboda kontaminiranom injekcijskom iglom iznosi oko 3% (1-6%) (44).

Uloga spolnog načina prijenosa HCV još uvijek nije potpuno razjašnjena, a podaci iz literature su kontroverzni (6, 45). Na potencijalnu ulogu spolnog puta prijenosa upućuju podaci da je u područjima visoke HCV endemičnosti i visoke učestalosti spolno prenosivih bolesti (SPB), prevalencija HCV niska u djece i adolescenata, a povećava se s dobi (46). HCV-RNA dokazana je u sjemennoj tekućini (47), vaginalnom i cervikalnom sekretu (48, 49). Neki su radovi pokazali da heteroseksualni partneri HCV-pozitivnih osoba imaju veću incidenciju HCV infekcije od opće populacije (50, 51), dok drugi nisu našli veću prevalenciju HCV u osoba koje su u monogamnoj heteroseksualnoj vezi s HCV-pozitivnim partnerom (52-54). Međutim, čini se da je u osoba rizičnog spolnog ponašanja (prodavateljice seksualnih usluga, osobe koje često mijenjaju spolne partnere) učestalost HCV viša, iako su i tu mišljenja podijeljena (55, 56). Istraživanja seroprevalencije u homoseksualaca također su dala oprečne rezultate (56-60). Uloga mogućih kofaktora (npr. specifičnog spolnog ponašanja) u prijenosu HCV spolnim putem također nije razjašnjena.

Neki su radovi pokazali višu prevalenciju HCV u osoba sa SPB u anamnezi. Prisustvo SPB povećava vjerojatnost prijenosa HCV zbog oštećenja sluznice spolnih organa te smanjenja lokalne imunosti (33). Povećan rizik spolnog prijenosa HCV opisan je i u slučaju koinfekcije virusom HIV-a, vjerojatno zbog više razine HCV-RNA u bolesnika s HIV-infekcijom u odnosu na bolesnike inficirane samo s HCV, ali su i tu rezultati kontradiktorni (61, 62).

Do perinatalnog prijenosa HCV dolazi u oko 5% slučajeva (0-25%), što ovisi o stupnju viremije majke u vrijeme poroda. Rizik prijenosa infekcije na novorođenče je viši (5-36%) ukoliko je majka istodobno inficirana i virusom HIV-a. Iako je HCV izoliran iz majčinog mlijeka, nikada nije opisan prijenos infekcije dojenjem (63).

Prema podacima iz literature, u čak 30-50% zaraženih ne može se sa sigurnošću utvrditi put prijenosa (6).

1.4. PATOGENEZA INFEKCIJE VIRUSOM HEPATITISA C

Hepatociti su primarno mjesto umnožavanja virusa i sadrže veliku količinu HCV-RNA (10^8 - 10^{11} kopija/gram tkiva), što je dokazano *in situ* hibridizacijom. Virus se nalazi u citoplazmi hepatocita i ne ugrađuje se u genom stanice domaćina (7). Međutim, novije su imunohistokemijske studije pokazale da se virus nalazi i u bilijarnom epitelu (7) te mononuklearnim stanicama periferne krvi, koje mogu poslužiti kao rezervoar za ponovnu reaktivaciju nakon prestanka liječenja (64). Umnožavanje virusa je vrlo brzo ($\sim 10^{12}$ virusnih čestica na dan) s vremenom poluživota 3-5 sati (21).

Patogeneza jetrenog oštećenja najvjerojatnije je posljedica izravnog citopatskog učinka virusnih proteina i imunoloških mehanizama posredovanih citotoksičnim limfocitima i citokinima (65).

1.5. KLINIČKA SLIKA INFEKCIJE VIRUSOM HEPATITISA C

Hepatitis C pojavljuje se u obliku akutne ili kronične infekcije. Inkubacija iznosi prosječno 6-7 tjedana.

Akutni hepatitis C

Akutna HCV infekcija u većini slučajeva (>80%) protječe asimptomatski. Bolest se klinički očituje nespecifičnim simptomima - umorom, slabošću, mučninom te bolovima u desnom gornjem abdominalnom kvadrantu, a ikterus se javlja u 20-30% oboljelih. Fulminantni tijek akutnog hepatitisa C iznimno je rijedak. Teži se oblici bolesti viđaju u osoba s alkoholnom bolesti jetre te HIV i HBV koinfekcijom. Najčešći prirodni tijek infekcije je asimptomatski prijelaz u kronični hepatitis (64).

Kronični hepatitis C

Kronični hepatitis karakterizira perzistencija HCV-RNA u krvi dulje od šest mjeseci (66). Većina autora smatra da oko 80% zaraženih osoba razvija perzistentnu infekciju s dugotrajnom viremijom koja može progredirati do fibroze i ciroze jetre (oko 25%) te hepatocelularnog karcinoma (1-7%) (64, 67). Kao predisponirajući faktori za razvoj progresivne bolesti jetre navode se starija dob pri

stjecanju infekcije (>40 godina), muški spol i prekomjerno konzumiranje alkohola (tablica 3) (66, 68-70).

Tablica 3. Rizični faktori za razvoj progresivne bolesti jetre (70)

Prekomjerno konzumiranje alkohola (muškarci: >30 g/dnevno;
žene >20 g/dnevno)
Dob u vrijeme stjecanja infekcije (>40 godina)
Muški spol
Koinfekcija virusom HIV-a ili HBV
Popratne bolesti (imunosupresija, hemokromatoza)

Većina bolesnika s kroničnim hepatitisom C je asimptomatska. Najčešći simptom je kronični umor, artralgija i mijalgija, međutim njihovo prisustvo ne korelira s težinom bolesti (71).

Okultni hepatitis C

Castillo i sur. opisali su 2004. godine novi oblik hepatitisa C tzv. "okultni hepatitis C" koji karakterizira prisustvo HCV-RNA u jetri uz negativne serološke biljege infekcije (anti-HCV i HCV-RNA u serumu). Osim u jetri, u 70% bolesnika HCV-RNA je dokazana i u mononuklearima periferne krvi (72, 73).

Ekstrahepatičke manifestacije infekcije virusom hepatitisa C

Mnoge su bolesti izvan jetre izravno ili neizravno povezane s kroničnom HCV infekcijom (tablica 4).

Tablica 4. Ekstrahepatičke manifestacije HCV infekcije (75)

Grupa A:	Povezanost definirana na temelju visoke prevalencije i jasne patogeneze Miješana krioglobulinemija
Grupa B:	Povezanost definirana na temelju više prevalencije u bolesnika s hepatitisom C u odnosu na kontrolne ispitanike B-stanični non-Hodgkin limfom Monoklonske gamopatije Porfirija Lichen planus
Grupa C:	Povezanost vjerojatna, ali bez sigurnih dokaza Autoimuni tireoiditis Pulmonalna alveolarna fibroza Sjogrenov sindrom Diabetes mellitus
Grupa D:	Povezanost moguća Reumatoidni artritis Kardiomiopatija Periferna/centralna neuropatija Psorijaza Poli/dermatomiozitis Vitiligo Kronična urtikarija

Oko 40-70% bolesnika s kroničnom HCV infekcijom razvije ekstrahepatičke simptome koji su često prvi znak infekcije budući da većina bolesnika nema znakove jetrene bolesti. Ekstrahepatička tkiva mogu služiti kao rezervoar virusa te imaju ulogu kako u perzistenciji tako i u reaktivaciji HCV (74). Uz hepatotropizam, HCV pokazuje izraziti limfotropizam koji je odgovoran za mnoge ekstrahepatičke simptome bolesti. Imunološke su prirode i uključuju krioglobulinemiju, limfoproliferativne, kožne te endokrinološke simptome (75).

Miješana krioglobulinemija dovodi do sistemskog vaskulitisa karakteriziranog odlaganjem cirkulirajućih krioglobulina koji se sastoje od poliklonskih IgG i monoklonskih IgM protutijela u malim krvnim žilama. Krioglobulini su dokazani u 19-50% bolesnika s HCV infekcijom. Krioprecipitati obično sadrže velike količine HCV antigena i/ili anti-HCV protutijela. Kronična HCV infekcija udružena je i s bolestima bubrega, posebno s membranoproliferativnim glomerulonefritisom koji je histološki obilježen odlaganjem depozita IgG i IgM te C3 komponente komplementa u glomerulima. HCV-RNA je dokazana u 81% bolesnika s membranoproliferativnim glomerulonefritisom (74). Non-Hodgkin limfomi se mogu pojaviti u perzistentnim oblicima krioglobulinemije (8-10%) ili kao zasebna bolest u bolesnika s kroničnom HCV infekcijom (75). Međutim, podaci o prisustvu HCV u malignim stanicama su kontradiktorni. Dok neke studije nisu detektirale HCV u stanicama limfoma, druge su dokazale prisustvo HCV-RNA u limfoidnim organima i koštanoj srži (76). Od drugih hematoloških bolesti, u bolesnika s HCV opisana je pojava gamopatije. Neki su autori dokazali povezanost gamopatije s genotipom HCV 2a/c (77).

Iako je povezanost HCV infekcije i bolesti štitnjače nejasna, hipotireoza je češća u bolesnika s HCV nego u općoj populaciji. Oko 13% bolesnika s HCV infekcijom razvije hipotireozu, a oko 25% ima detektabilna antitireoidna protutijela (76).

Opisane su i druge ekstrahepatičke komplikacije kao artritis, Sjogrenov sindrom, lihen planus, kardiomiopatija i idiopatska pulmonalna fibroza, no nema sigurnih dokaza o povezanosti tih bolesti s HCV infekcijom.

1.6. IMUNOLOŠKI ODGOVOR NA INFEKCIJU VIRUSOM HEPATITISA C

U većine HCV inficiranih razvija se aktivan imuni odgovor. Na to ukazuje prisustvo anti-HCV protutijela, T i B-stanični odgovor te ekstrahepatičke manifestacije autoimune bolesti (65).

Nespecifični odgovor na HCV infekciju uključuje prirodno ubilačke (NK) stanice, aktivaciju komplementa, interferon te produkciju citokina. Aktivirane dendritične stanice induciraju diferencijaciju naivnih T limfocita u virus specifične CD4⁺ i CD8⁺ limfocite T (78). Specifični imuni odgovor uključuje staničnu (citotoksični T-limfociti; CTL) i humoralnu imunost (protutijela).

Iako je HCV osjetljiv na interferon *in vitro*, novije su studije pokazale da HCV može interferirati s njegovom antivirusnom aktivnošću. HCV može suprimirati intracelularnu produkciju interferona- α zbog inhibitornog učinka pojedinih nestrukturnih proteina HCV (NS3-NS4A, NS5A) na sekreciju interferona (79, 80). Također je dokazan inhibitorni učinak glikoproteina HCV na NK stanice. Vezanjem na površinu NK stanica, glikoproteini inhibiraju njihovu aktivaciju, sekreciju citokina

i citotoksičnu aktivnost. *In vitro* studije pokazale su da NK stanice bolesnika s HCV infekcijom, za razliku od zdravih osoba, imaju smanjenu sposobnost aktivacije dendritičnih stanica (79).

HCV u većini slučajeva uzrokuje kroničnu infekciju. Točan mehanizam perzistencije virusa još uvijek nije poznat. Smatra se da su CD8+ limfociti T glavne antivirusne efektorske stanice u HCV infekciji (81, 82). Oni prepoznaju virusni antigen predočen molekulama HLA-razreda I na antigen-prezentirajućim stanicama (specifično pobuđivanje CD8+ limfocita) te na inficiranim hepatocitima. Nadalje, antivirusna aktivnost CD8+ limfocita T uključuje citotoksičnost i sekreciju antivirusnih citokina (interferon- γ) (82).

Tijekom akutne HCV infekcije s eliminacijom virusa, približno 4-8 tjedana nakon infekcije vidi se vrlo jaki multispecifični (na različite virusne epitope) CD8+ T stanični odgovor (83). Međutim, u ranoj fazi infekcije CD8+ limfociti ne mogu izlučivati antivirusne citokine kao interferon- γ , stanje nazvano "zakočeni fenotip". U kasnijoj fazi oni ponovno stječu sposobnost produkcije citokina što je povezano s brzim smanjenjem viremije i naposljetku eliminacijom virusa. Specifični CD8+ i CD4+ limfociti T perzistiraju godinama nakon infekcije, čak dulje od humoralnog odgovora. Nasuprot tome, u perzistentnoj HCV infekciji odgovor CD8+ limfocita je znatno slabiji i nije multispecifičan.

Osim CD8+ limfocita T, za uspješnu eliminaciju HCV potrebni su CD4+ limfociti T kako bi održali CD8+ T stanični odgovor. U kroničnoj je HCV infekciji odgovor CD4+ slab ili čak izostaje, a također je oštećena i njihova funkcija tj. smanjena je produkcija IL-2 (82).

Neki HCV proteini pokazuju imunomodulacijski učinak. Opaženo je da protein kapside (C) djeluje na diferencijaciju limfocita T i njihovu funkciju. C protein veže se na receptore za komplement na površini makrofaga i limfocita T što smanjuje produkciju IL-2 te i proliferaciju limfocita T (79).

Novije su studije dokazale postojanje regulatornih CD4+CD25+ T stanica u bolesnika s kroničnom HCV infekcijom koje imaju važnu ulogu u supresiji specifičnog imunog odgovora (84-86). Studije *in vitro* pokazale su da te stanice suprimiraju proliferaciju specifičnih CD4+ i CD8+ limfocita T kao i lučenje interferona- γ što pospješuje perzistenciju virusa (87, 88).

Tijekom HCV infekcije opažene su modifikacije T i B epitopa što omogućuje virusu da izbjegne imunološkom sustavu (24). Jedan od najvažnijih mehanizama perzistencije su česte mutacije u području HVR-1 te nastanak kvazispjecijesa što omogućuje HCV uspješno izbjegavanje imunološkom odgovoru (79).

Osim hepatocita, HCV inficira limfocite T i B te oštećuje njihovu funkciju (24).

Iako se tijekom HCV infekcije stvaraju neutralizirajuća antitijela, ona su specifična za soj virusa te ne omogućuju potpunu zaštitu od reinfekcije homolognim ili heterolognim virusom (89), a pokusne infekcije u majmuna upućuju na to da imunost nije doživotna (90).

1.7. VIROLOŠKA DIJAGNOSTIKA INFEKCIJE VIRUSOM HEPATITISA C

Dijagnostika hepatitisa C provodi se detekcijom HCV antigena, HCV-RNA te anti-HCV protutijela (91, 92).

1.7.1. Serološka dijagnostika infekcije virusom hepatitisa C

Protutijela usmjerena na različite antigene HCV gotovo su uvijek prisutna u kroničnoj HCV infekciji. Samo u malom broju bolesnika (5-10%), najčešće imunokompromitiranih ne stvaraju se detektabilne razine protutijela ili je njihova produkcija usporena (93).

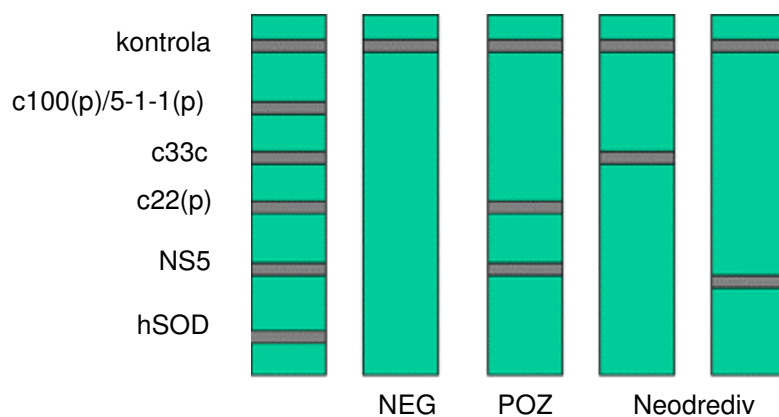
Testovi za dokazivanje anti-HCV kontinuirano se unaprijeđuju unošenjem dodatnih antigenskih komponenti (testovi prve, druge, treće generacije). Najčešće antigenske komponente HCV koje se koriste u serološkim testovima prikazane su u tablici 5.

Tablica 5. Antigenske komponente HCV koje se koriste u testovima EIA, western blot i imunoblot (94)

EIA	Imunoblot / western blot	
c100-3	c22	C1
c22-3	5-1-1	C2
c200	c100	
NS3	c33c	
NS4	NS3	
NS5	NS4	
	NS5	

Anti-HCV se mogu najranije detektirati (6-8 tjedana) testovima treće generacije imunoenzimskih testova (EIA) (94). U serumu bolesnika prvo se pojavljuju protutijela usmjerena na NS3 regiju (anti-c33) i antigen nukleokapside

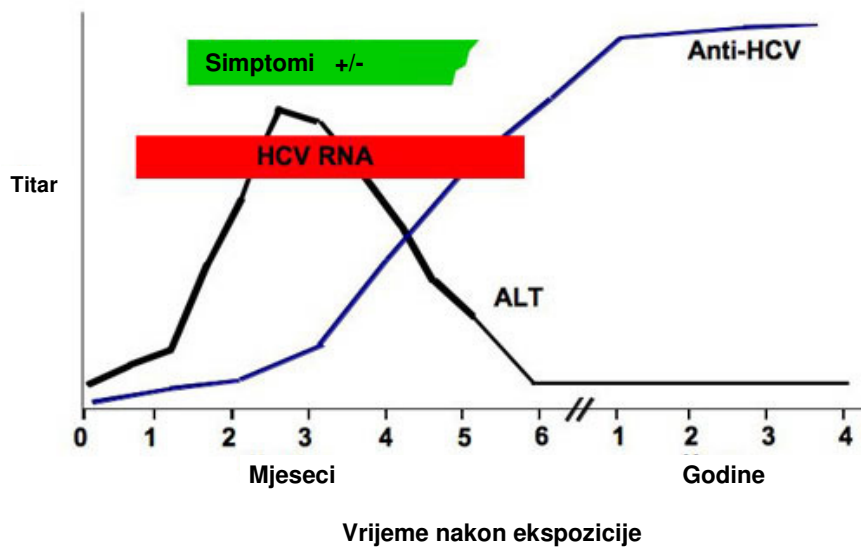
(anti-c22), a poslije na NS4 regiju te na E1 i E2 (79). Specifičnost EIA testova iznosi više od 99% (92, 95). No budući da su mogući lažno pozitivni rezultati, svaki pozitivan nalaz EIA testa potrebno je potvrditi tzv. potvrdnim testovima. U skupinama niskog rizika za HCV infekciju lažno pozitivan rezultat se nađe u 25-90% bolesnika, dok u skupinama visokog rizika lažan pozitivitet iznosi oko 5-10% (94). Najčešće upotrebljavani potvrdni testovi za dijagnostiku HCV su western blot te imunoblot (RIBA, engl. *recombinant immunoblot assay*) kojima je moguće dokazati specifična protutijela na svaki pojedini antigen HCV. Analizom njihove dinamike moguće je pratiti njihovu pojavu u serumu, trajanje i nestajanje (94).



Slika 9. RIBA (engl. *recombinant immunoblot assay*)

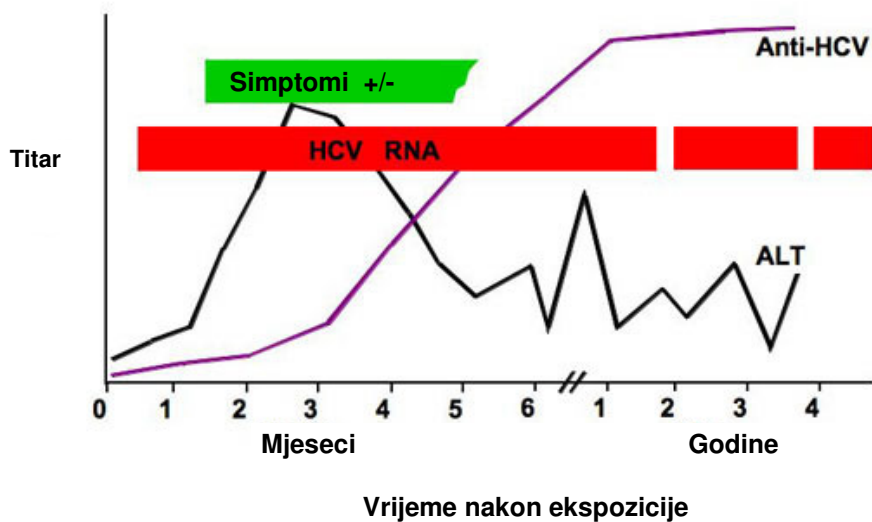
U RIBA testu dva su rekombinirana HCV antigena (c33c i NS5), dva sintetička proteina (c100 i 5-1-1) dobivena iz nestrukturnih područja virusnog genoma te peptid nukleokapside virusa (c22). Kao kontrolna traka nalazi se rekombinirana humana superoksid dismutaza (hSOD).

Serološki odgovor u akutnoj i kroničnoj HCV infekciji prikazan je na slici 11.



Slika 11a . Serološki odgovor u akutnoj HCV infekciji

Izvor: CDC Hepatitis slide show: www.cdc.gov



Slika 11b. Serološki odgovor u kroničnoj HCV infekciji

Izvor: CDC Hepatitis slide show: www.cdc.gov

Nalaz anti-HCV protutijela u serumu dokaz je kontakta s HCV. Međutim, u oko 15% bolesnika inficiranih s HCV dolazi do spontane eliminacije virusa te nalaz protutijela ne znači infekciju, već imunološki učinkovit kontakt s HCV. Za potvrdu postojanja infekcije nužno je dokazivanje HCV-RNA (94).

1.7.2. Molekularna dijagnostika infekcije virusom hepatitisa C

Genom virusa (HCV-RNA) pojavljuje se u krvi rano tijekom infekcije, već oko 14. dana od ulaska virusa u organizam. HCV-RNA je prisutna u krvi tijekom akutne i kronične infekcije i jasan je dokaz HCV infekcije. Za detekciju HCV-RNA najčešće se koristi molekularna metoda koja kombinira reverznu transkripciju virusne RNA i PCR (RT-PCR) (96). Molekularnim se metodama može dokazati akutna infekcija u vrijeme tzv. "imunološkog prozora", tj. prije serokonverzije. Osim kvalitativnih testova, postoje i kvantitativni testovi kojima se određuje količina HCV-RNA u serumu – tzv. virusno opterećenje (engl. "*viral load*") što je osobito korisno za praćenje učinka terapije. Granica osjetljivosti ovih testova iznosi 50 internacionalnih jedinica (IU) HCV-RNA/ml seruma (97).

Vrlo važna značajka akutne HCV infekcije je "varijabilnost" razine HCV-RNA od nekoliko stotina do 1 000 000 IU/mL, a neki bolesnici imaju intermitentno negativan PCR nalaz. Na temelju tih fluktuacija može se razlikovati akutna od kronične HCV infekcije kod koje je razina HCV-RNA stabilna i ne mijenja se više od jednog dekadskog logaritma (79).

1.7.3. Određivanje genotipa virusa hepatitisa C

Određivanje genotipa HCV važno je zbog epidemiološkog praćenja, ali poglavito zbog različitog odgovora na standardno liječenje.

Za određivanje genotipa HCV primjenjuje se nekoliko metoda:

1. PCR hibridizacijska metoda, koja se zasniva na amplifikaciji genoma te se potom PCR produkt veže (hibridizira) uz genotip specifične oligonukleotidne probe nanesene na nitrozocelulozne trake;
2. PCR restrikcijska metoda koja uključuje PCR te nakon toga restrikciju enzimima koji cijepaju PCR produkt na genotip-specifičnim mjestima. Rezultati se očitavaju nanošenjem produkata na agarozni gel obojen etidij bromidom i izložen UV svjetlu;
3. Metoda sekvenciranja kojom se određuje nukleotidni slijed PCR produkta (98).

1.7.4. Dodatni mogući biljezi infekcije virusom hepatitisa C

Hepatitis C core antigen (HCVAg)

HCVAg pojavljuje se u krvi gotovo istodobno s HCV-RNA (može se detektirati 1-2 dana nakon HCV-RNA) i prisutan je oko dva mjeseca (79). EIA testom moguće je odrediti slobodni HCV Ag (u ranoj fazi infekcije, kada još nema protutijela) i vezani HCV (kompleks HCVAg/anti-HCV). S obzirom da perzistira ograničeno vrijeme i ima jasnu dinamiku, može poslužiti kao biljeg akutne infekcije. Određivanjem HCVAg u anti-HCV pozitivnih osoba može se odrediti je li došlo do eliminacije virusa ili je on i dalje prisutan, dok pri anti-HCV negativitetu

nalaz HCVAg u periodu "imunološkog prozora" jasno ukazuje na akutnu HCV infekciju. Određivanje HCVAg osobito je važno u imunokompromitiranih bolesnika zbog "nestajanja" anti-HCV te ponovne pojave HCVAg koji više nije vezan u HCVAg/anti-HCV kompleksu (94).

Anti-HCV IgM protutijela

Iako se IgM anti-HCV nalaze u gotovo svih akutnih HCV infekcija, u visokom se postotku (više od 80%) nalaze i u kroničnoj HCV infekciji te se ne mogu koristiti kao biljeg akutne infekcije. Mogu se koristiti za procjenu uspješnosti terapije te za razlikovanje reakcije odbacivanja od reinfekcije s HCV u transplantiranoj jetri. Ima izvještaja da u dijagnostici akutne HCV infekcije može koristiti određivanje titra IgM protutijela koji je u prosjeku znatno viši od onog u kroničnoj HCV infekciji, no određivanje ovih protutijela ne smatra se dovoljno pouzdanim za rutinsku dijagnostiku (94).

IgG avidnost

U novije se vrijeme u dijagnostici HCV infekcije određuje i avidnost IgG protutijela. Opaženo je da osobe s HCV infekcijom u kojih je došlo do eliminacije virusa imaju niže vrijednosti IgG aviditeta u odnosu na osobe s kroničnom HCV infekcijom (99).

1.8. LIJEČENJE HEPATITISA C

Suvremena terapija hepatitisa C sastoji se od kombinirane primjene pegiliranog interferona i ribavirina (100).

Mehanizam djelovanja interferona sastoji se u sprečavanju vezanja virusa na stanice, indukciji proteinske kinaze koja inhibira sintezu proteina fosforilacijom inicijacijskog faktora translacije ($eIF2\alpha$), smanjenju razine virusne RNA te stimulaciji citotoksičnih limfocita T i NK stanica.

Pegilirani interferon je kemijski modificirani rekombinantni interferon dobiven kovalentnim vezanjem inertnog polietilen-glikola (PEG) s interferonom. Tim je postupkom produljeno njegovo vrijeme poluživota, a time i njegova učinkovitost. U kliničkom se liječenju koriste dva oblika pegiliranog interferona: α -2a i α -2b.

Limfoblastoidni interferon je prirodni interferon koji se proizvodi iz humanih limfoidnih staničnih linija i sadrži multiple podtipove interferona- α .

Konsenzusni interferon dobiven je skeniranjem α -interferonskih podtipova te konstruiranjem konsenzus molekule koja na svakoj poziciji ima najčešće opaženu aminokiselinu. Sekvenca koja kodira DNA sintetizirana je na osnovi konsenzusne sekvence, a molekula je klonirana u rekombinantnom sistemu *E. coli*.

Ribavirin je analog guanozina koji inhibira umnožavanje nukleotidne sekvence RNA i DNA virusa. Mehanizmi djelovanja uključuju smanjenje intracelularnog trifosfata izravnom inhibicijom inozin monofosfat dehidrogenaze te inhibiciju RNA polimeraze (101).

Tablica 6. Oblici interferona koji se primjenjuju u liječenju hepatitisa C (101)

Generičko ime	Zaštićeno ime
Pegilirani interferon α -2a	Pegasys
Pegilirani interferon α -2b	Pegintron
Limfoblastoidni α -interferon	Wellferon
Konsenzusni interferon - CINF	Infergen, Inferax

O liječenju akutnog hepatitisa C još nema jasnog stava. U literaturi se trenutno preporučuje liječenje pegiliranim interferonom- α u trajanju od 8-12 tjedana. U liječenju kroničnog hepatitisa C preporučuje se pegilirani interferon- α i ribavirin. Duljina liječenja ovisi o genotipu i iznosi 48 tjedana za genotipove 1 i 4 te 24 tjedna za genotipove 2 i 3. Liječenje se preporučuje za osobe s trajno povišenim vrijednostima transaminaza te histološki potvrđenom aktivnom bolesti jetre, osobito uz postojanje fibroze (97).

U ispitivanju su i mnogobrojni novi lijekovi kao inhibitori HCV proteaze (ACH 808, SCH 503034), inhibitori HCV polimeraze (HCV-759, HCV-796, R-1626, R 7128), albumin interferon, nukleozidni inhibitori (MK-06080) te analog ribavirina taribavirin (100).

2. OBRAZLOŽENJE TEME, CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA

2.1. Obrazloženje teme

Do sada u Hrvatskoj nije provedeno sustavno istraživanje prevalencije HCV infekcije u populacijama s rizičnim spolnim ponašanjem koje je teško obuhvatiti (engl. *hard to reach populations*): osobe koje često mijenjaju spolne partnere, muškarci koji imaju seksualne odnose s muškarcima, prodavatelji/ice seksualnih usluga i njihovi korisnici te osobe koje imaju SPB u anamnezi. Također, nema podataka o karakteristikama rizičnih ponašanja vezanim uz HCV infekciju u tim skupinama. Dok je parenteralni način prijenosa HCV dobro poznat, uloga spolnog načina prijenosa HCV još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Spoznaje o prevalenciji i molekularnoj epidemiologiji HCV infekcije u pojedinim skupinama rizičnog spolnog ponašanja, socio-demografskim karakteristikama ciljne populacije te posebnim rizičnim faktorima unutar ispitivanih skupina u ovom radu bit će izvorni doprinos epidemiologiji HCV infekcije.

Budući da je terapija uspješna u polovine bolesnika s hepatitisom C, a za sada još nema dostupnog cjepiva, definiranje i praćenje rizičnog ponašanja predstavlja najučinkovitiji način za pravovremenu intervenciju i prevenciju ove bolesti.

2.2. Ciljevi istraživanja

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Odrediti seroprevalenciju HCV infekcije u populacijama rizičnog spolnog ponašanja
2. Odrediti seroprevalenciju HCV infekcije u trudnica (kontrolna skupina)
3. Odrediti prevalenciju HCV-RNA u anti-HCV pozitivnih ispitanika (prisustvo aktivne infekcije) te u slučajno odabranom uzorku anti-HCV negativnih ispitanika iz svake skupine (učestalost novozaraženih u periodu “imunološkog prozora” tj. prije serokonverzije)
4. Odrediti genotip HCV u ispitanika s dokazanom viremijom
5. Opisati socio-demografske karakteristike istraživanih populacija
6. Definirati rizična ponašanja vezana uz HCV infekciju
7. Odrediti seroprevalenciju HIV-infekcije te utvrditi značaj koinfekcije virusom HIV-a za prijenos HCV

Hipoteza: rizično spolno ponašanje nije rizični faktor za prijenos HCV infekcije.

2.3. Svrha istraživanja

Svrha istraživanja je unaprijediti preventivne aktivnosti u suzbijanju HCV infekcije (izrada preventivnih programa prema sociološkim skupinama).

3. ISPITANICI I METODE RADA

3.1. Ispitanici

Istraživanje je presječno (engl. *cross-sectional study*) u kojem je izloženost rizično spolno ponašanje, a ishod seropozitivitet na HCV.

Kao populacije rizičnog spolnog ponašanja u ovom istraživanju definirane su:

1. osobe koje često mijenjaju spolne partnere (PROM; više od 2 partnera u posljednjih 12 mjeseci)
2. muškarci koji imaju seksualne odnose s muškarcima (MSM);
3. prodavatelji/ice seksualnih usluga (PSU) i korisnici PSU;
4. osobe koje u anamnezi imaju spolno prenosive bolesti (SPB).

Budući da ispitanici pripadaju populacijama koje je teško obuhvatiti te u nekim od navedenih populacija nije moguće postići reprezentativnost uzorka, u studiju su uključeni svi punoljetni pripadnici navedenih populacija koji su se bili voljni uključiti u studiju. Ispitanici su regrutirani u sedam gradova: Zagreb, Split, Rijeka, Zadar, Slavonski Brod, Osijek i Dubrovnik. Navedeni su gradovi odabrani na temelju pilot studija provedenih u nevladinim udrugama koje rade s populacijama rizičnih ponašanja (Iskorak, Help, Let i dr.) te su pokazale da se na tim mjestima može dobiti dovoljan broj zainteresiranih ispitanika.

Ispitanici su bili uključeni u savjetovanje prije i nakon testiranja, ispunili su anketni upitnik te im je uzet uzorak krvi za testiranje na HIV i HCV (102). Anonimnost ispitanika osigurana je kodiranjem upitnika i uzorka krvi – za svakog

je ispitanika generiran slučajni broj ispisan u pet primjeraka. Jedan je primjerak dobio ispitanik, drugi je stavljen na upitnik, treći na kuvertu u koju je pohranjen upitnik, a četvrti i peti na epruvetu u koju je izvađen uzorak krvi odnosno odvojen serum. Serumi su dobiveni centrifugiranjem pune krvi i transportirani hladnim lancem (+4 °C) u HZJZ. Dio uzorka za molekularnu dijagnostiku pohranjen je do izvođenja testa na -70 °C.

Istraživanje je provedeno u okviru projekta “Unaprijeđenje borbe protiv HIV/AIDS-a u Hrvatskoj” Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH čiji je nositelj bio HZJZ. Projekt je financiran donacijom Globalnog fonda za borbu protiv tuberkuloze, AIDS-a i malarije (GFTAM), te broj ispitanika nije bio ograničen niti je bilo financijskih interesa koji bi utjecali na objektivnost istraživanja.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo HZJZ.

Tijekom istraživanja prikupljeni su podaci o sociodemografskim karakteristikama i rizičnim faktorima za HCV infekciju prema anketnom upitniku (102, 103).

Upitnik za osobu koja dolazi na testiranje na HIV/HCV

Razumio/jela sam svrhu i način provođenja istraživanja i pristajem na sudjelovanje: <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE			
Spol: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Ž		Godina rođenja:	
Zanimanje:			
Stručna sprema: <input type="checkbox"/> Nezavršena OŠ <input type="checkbox"/> NSS <input type="checkbox"/> SSS <input type="checkbox"/> VŠS/VSS			
Jeste li trenutno zaposleni: <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE			
Bračni/intimni status:		<input type="checkbox"/> U braku	<input type="checkbox"/> Razveden/a
		<input type="checkbox"/> Samac/sama	<input type="checkbox"/> Razdvojeni
		<input type="checkbox"/> U stalnoj vezi	<input type="checkbox"/> Udovac
Svoju seksualnu opredijeljenost možete opisati kao: <input type="checkbox"/> Sklonost prema suprotnom spolu <input type="checkbox"/> Sklonost prema istom spolu <input type="checkbox"/> Podjednaka sklonost prema oba spola			
S koliko ste partnera imali spolni odnos u posljednjih 12 mjeseci?			
Spol seksualnih partnera u posljednjih 12 mjeseci: <input type="checkbox"/> Isključivo suprotnog spola <input type="checkbox"/> Uglavnom suprotnog spola <input type="checkbox"/> Podjednako istog i suprotnog spola <input type="checkbox"/> Uglavnom istog spola <input type="checkbox"/> Isključivo istog spola			
Jeste li ikada naplaćivali pružanje seksualnih usluga? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE			
Jeste li plaćali za seksualne usluge? <input type="checkbox"/> Nikada <input type="checkbox"/> Rijetko <input type="checkbox"/> Često			
Jeste li bili zaraženi (ili ste zaraženi) s: <input type="checkbox"/> virusom hepatitisa B <input type="checkbox"/> uzročnikom gonoreje (kapavca) <input type="checkbox"/> uzročnikom sifilisa <input type="checkbox"/> herpes virusom spolnih organa / analnog otvora <input type="checkbox"/> <i>Chlamydia trachomatis</i> <input type="checkbox"/> humanim papiloma virusom			

3.2. METODE RADA

3.2.1. Serološka dijagnostika

Serološko testiranje obavljeno je u Odsjeku za serologiju HZJZ. Anti-HCV protutijela dokazana su metodom EIA pomoću komercijalnog dijagnostičkog testa treće generacije (Ortho HCV 3.0. ELISA Test, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ) koji koristi tri rekombinantna HCV antigena: c22-3, c200 i NS5 (Chiron Corporation, Emeryville, CA).

Izvođenje testa:

1. 200 µl pufera za razrjeđivanje stavlja se u sve udubine mikrotitar pločice, uključujući 1A
2. 20 µl kontrola, kalibratora i uzoraka seruma stavlja se u odgovarajuće udubine (prema protokolu)

Protokol:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Sl. pr	P 3	P 11	P 19								
B	N. kal	P 4	P 12	P 20								
C	N. kal	P 5	P 13	P 21								
D	N. kal	P 6	P 14	P 22								
E	Poz. k	P 7	P 15									
F	Poz. k	P 8	P 16									
G	P 1	P 9	P 17									
H	P 2	P 10	P 18									

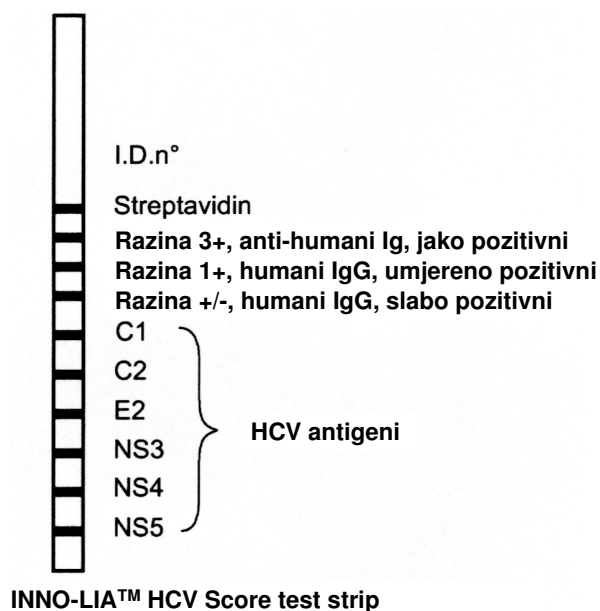
3. pločica se zalijepi folijom te inkubira 30 min na 37°C
4. aspirira se sadržaj iz udubina te ispiri 5 puta s 300 µl pufera za ispiranje
5. 200 µl konjugata stavlja se u sve udubine, uključujući 1A

6. pločica se zalijepi folijom te inkubira 30 min na 37°C
7. aspirira se sadržaj iz udubina te ispiri 5 puta s 300 µl pufera za ispiranje
8. 200 µl kromogen supstrata stavlja se u sve udubine, uključujući 1A
9. inkubira se 30 min na sobnoj temperaturi zaštićeno od danjeg svjetla
10. dodaje 50 µl 4N sumporne kiseline (H₂SO₄) u sve udubine, uključujući 1A te očitava spektrofotometrijski unutar 60 min pri 490/620 nm.

Izračunavanje rezultata:

$$\text{Cut-off} = x \text{ N. ka } 1 + 0,330$$

Inicijalno reaktivni rezultati potvrđeni su pomoću LIA (engl. *line immunoassay*) testa treće generacije (INNO-LIA™ HCV Score, Innogenetics, Ghent, Belgia) koji koristi antigene nukleokapside (C1, C2), E2 hipervarijabilne regije, NS3, NS4 i NS5.



Izvođenje testa:

1. 1 ml pufera za razrjeđivanje seruma stavlja se u svaku kadicu
2. 10 μ l seruma i kontrola stavlja se u odgovarajuće kadice
3. test stripovi se stavljaju u svaku kadicu, zalijepe folijom te inkubiraju na drmalici preko noći (16 ± 2 sata) na sobnoj temperaturi ($18-25^{\circ}\text{C}$)
4. stripovi se ispiru 3 puta po 5 min s 1 ml otopine za ispiranje
5. 1 ml konjugata stavlja se u svaku kadicu te inkubira na drmalici 30 min na sobnoj temperaturi
6. stripovi se ispiru 3 puta po 5 min s 1 ml otopine za ispiranje
7. 1 ml supstrata stavlja se u svaku kadicu te inkubira na drmalici 30 min na sobnoj temperaturi
8. aspirira se tekućina iz kadica
9. 1 ml stop otopine stavlja se u svaku kadicu.

Očitavanje rezultata:

Intenzitet reakcije u području antigenskih linija (R)		Vrijednost
Slabije od razine \pm	$R \leq \pm$	-
Jednako kao razina \pm	$R = \pm$	\pm
Jače od razine \pm , ali slabije ili jednako razini 1+	$\pm < R = 1+$	1+
Jače od razine 1+, ali slabije od razine 3+	$1+ < R \leq 3+$	2+
Jednako kao razina 3+	$R = 3+$	3+
Jače od razine 3+	$R > 3+$	4+

Interpretacija rezultata:

Rezultat je negativan ukoliko:

- niti jedna antigenska linija ne pokazuje reaktivnost
- samo jedna antigenska linija pokazuje reaktivnost \pm , osim u slučaju kada je reaktivnost vidljiva u području NS3

Rezultat je pozitivan ukoliko:

- najmanje dvije antigenske linije pokazuju reaktivnost \pm ili više

Rezultat je neodrediv ukoliko:

- jedna antigenska linija pokazuje reaktivnost 1+ ili više
- NS3 antigenska linija pokazuje reaktivnost \pm ili više, uz negativne ostale antigenske linije

Anti-HIV protutijela dokazana su automatiziranom metodom ELFA (*enzyme-linked fluorescent assay*; Mini Vidas) pomoću komercijalnog dijagnostičkog testa četvrte generacije za istodobnu detekciju p24 antigena i anti-HIV1/HIV2 (HIV Duo Quick; BioMerieux, Marcy l'Etoile, France). Svi reaktivni rezultati potvrđeni su Western blot metodom u Referentnom centru za AIDS Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Klinike za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević".

3.2.2. Molekularna dijagnostika

HCV-RNA određena je u ukupno 170 slučajno odabranih uzoraka seruma iz svih rizičnih skupina (26 anti-HCV pozitivnih i 144 anti-HCV negativnih). Molekularna dijagnostika obavljena je u Odjelu za molekularnu dijagnostiku Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje virusnih hepatitisa Klinike za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević" metodom RT-PCR pomoću komercijalnog dijagnostičkog testa (AmpliPrep/COBAS® AMPLICOR® HCV Test v. 2.0; Roche, Diagnostics, Mannheim, Germany). U testu se koristi par početnica KY78 i KY80 kojima se umnaža sekvenca veličine 244 nukleotida u 5' UTR (netranslantirajućoj) regiji genoma HCV. Granica detekcije ovog testa iznosi 50 IU HCV RNA po ml seruma ili plazme. Genotipizacija je učinjena hibridizacijskom metodom pomoću komercijalnog dijagnostičkog testa [Versant HCV Genotype 2.0. Assay i HCV Amplification 2.0. kit (LIPA); Simmens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown, NY, USA].

3.2.3. Upravljanje podacima

Podaci su uneseni u set podataka kreiran za istraživanje. Svaki je upitnik unesen dva puta kako bi se smanjila mogućnost pogrešaka pri unosu. Upitnici se čuvaju u arhivi HZJZ. Unos podataka proveden je tijekom istraživanja, a set je redovito pohranjivan uz izradu sigurnosnih kopija.

3.2.4. Statistička obrada rezultata

Osnovne varijable koje opisuju socio-demografske podatke, učestalost rizičnih ponašanja, učestalost anti-HCV, anti-HIV te HCV-RNA prikazne su s pripadajućim granicama pouzdanosti računatih Wald-ovom metodom.

Distribucije su prikazane tablično i grafički.

Numeričke varijable testirane su na normalnost raspodjele Kolmogorov-Smirnov-im testom. Za testiranje razlika između skupina korišten je Mann-Whitney U test.

Za nominalne kategorijske varijable korišten je X^2 -test ili Fisher-ov egzaktni test, a za ordinalne Mann-Whitney U test.

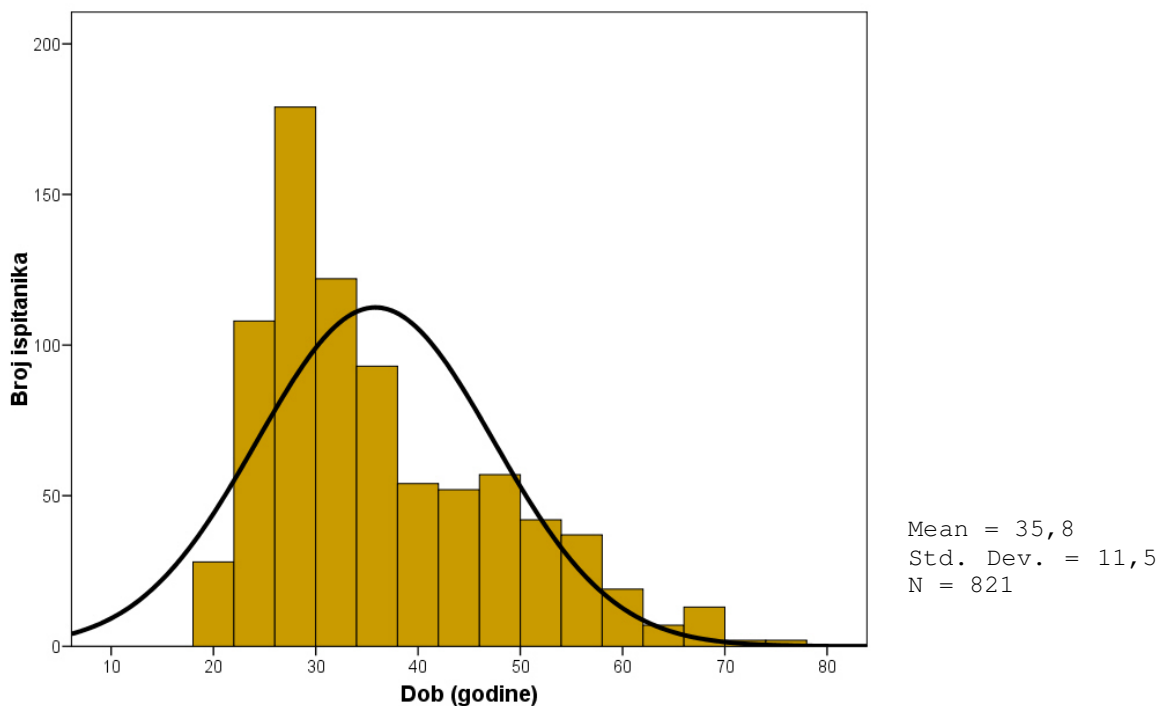
Za testiranje hipoteze izračunat je omjer vjerojatnosti (engl. odds ratio, OR) s pripadajućim intervalom pouzdanosti kao pokazateljem statističke značajnosti. Za ovo je istraživanje razina statističke značajnosti određena na 5% ($\alpha=0.05$).

Unos i obrada podataka provedeni su pomoću programskog paketa SPSS (*Statistical Programme Social Science*) ver. 15.01 (licenca HZJZ, Branko Kolarić, SPSS ID: 729038).

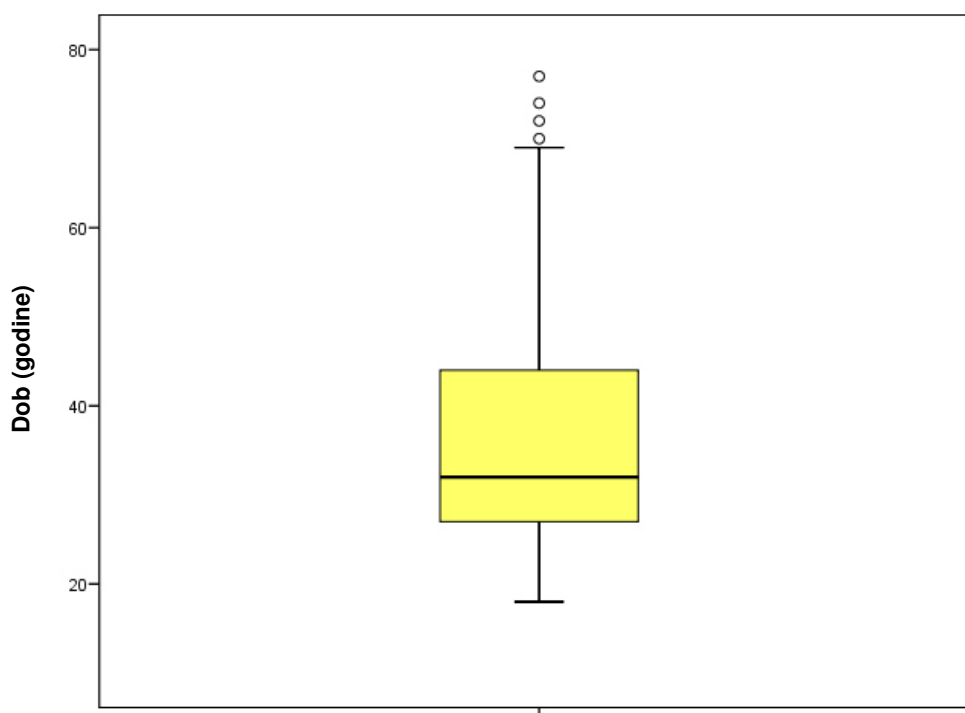
4. REZULTATI

4.1. Ispitanici

U istraživanje je bio uključen 821 ispitanik; od toga 716 (87,2%) muškaraca i 105 (12,8%) žena. Prosječna životna dob iznosila je $35,8 \pm 11,5$ godina. Medijan dobi iznosio je 32 godine (raspon 18-77 godina). Dobna raspodjela ispitanika odstupala je statistički značajno od normalne raspodjele (Kolmogorov-Smirnov test= 0,141; $p < 0,001$) (slika 12, 13).



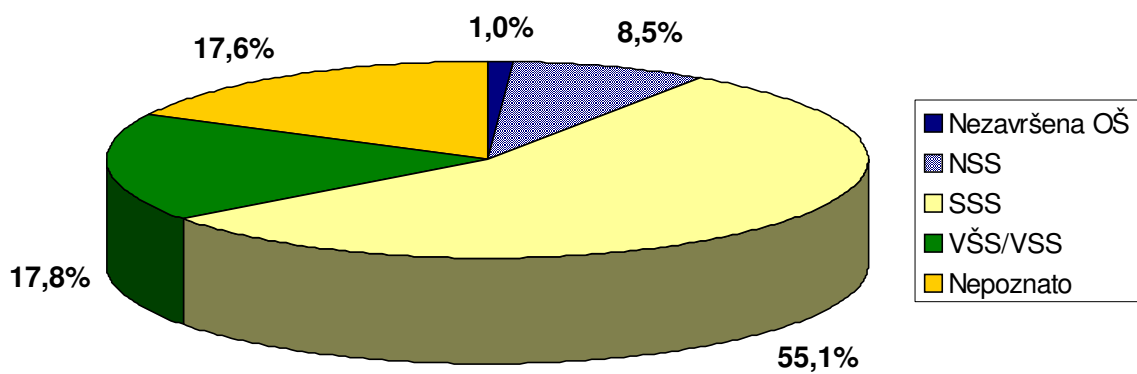
Slika 12. Raspodjela ispitanika prema dobi



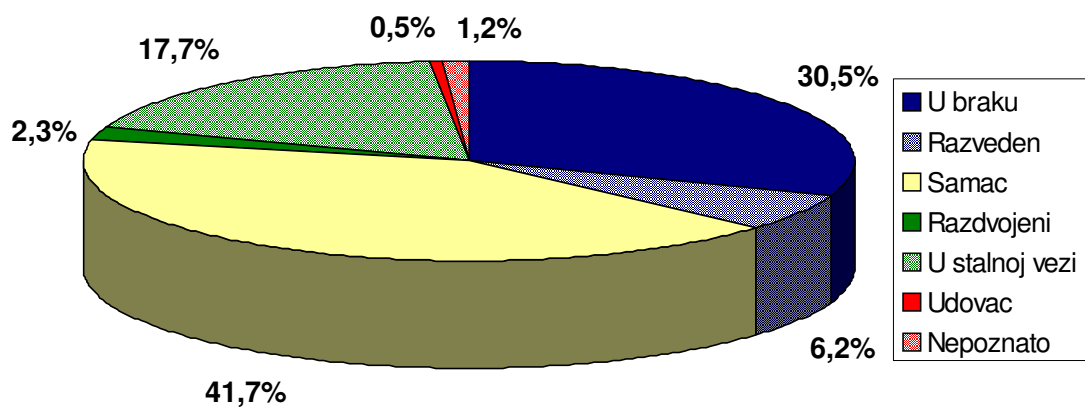
Slika 13. Box-plot prikaz dobne raspodjele ispitanika

Nezavršenu osnovnu školu imalo je 1,0% (8/821) ispitanika, NSS 8,5% (70/821) ispitanika, SSS 55,1% (452/821), a VŠS/VSS 17,8% (146/821) ispitanika. Za 17,6% (145/821) ispitanika stručna sprema nije bila poznata (slika 14).

Bračni/intimni status ispitanika prikazan je na slici 15. U braku je bilo 30,5% (250/821) ispitanika, razvedenih 6,2% (51/821), samaca 41,7% (342/821), razdvojenih 2,3% (19/821), u stalnoj vezi 17,7% (145/821) te udovaca 0,5% (4/821). Za 1,2% (10/821) ispitanika nismo imali podatak o bračnom/intimnom statusu.



Slika 14. Raspodjela ispitanika prema stručnoj spremi



Slika 15. Raspodjela ispitanika prema bračnom/intimnom statusu

Skupini s jednom vrstom rizičnog spolnog ponašanja pripadalo je 71,5% (587/821) ispitanika, dok je 25,2% (207/821) imalo dvije vrste, 3,2% (26/821) tri vrste te 0,1% (1/821) ispitanika četiri vrste rizičnog spolnog ponašanja (tablica 7) zbog čega su se pojedine rizične skupine preklapale. Sve su se rizične skupine najviše preklapale sa skupinom PROM ispitanika (MSM 42,5%; PSU i korisnici PSU 30,9% te ispitanici sa SPB 29,1%).

Tablica 7. Raspodjela ispitanika prema broju rizičnih ponašanja

Skupina	Broj rizičnih ponašanja			
	1	2	3	4
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Sve rizične skupine	587 (71,5)	207 (25,2)	26 (3,2)	1 (0,1)
PROM	201 (50,0)	175 (43,6)	25 (6,2)	1 (0,2)
MSM	104 (50,7)	90 (43,8)	1 (0,5)	-
PSU i korisnici PSU	161 (59,2)	88 (32,2)	22 (8,1)	1 (0,4)
SPB	118 (59,3)	59 (29,6)	21 (10,6)	1 (0,5)

Učestalost rizičnih faktora za HCV infekciju je prikazana u tablici 8.

Tablica 8. Učestalost rizičnih faktora za HCV infekciju po skupinama

	PROM N (%)	MSM N (%)	PSU N (%)	SPB N (%)	Sve skupine N (%)
Seksualna opredijeljenost					
Heteroseksualna	304 (75,6)	-	255 (93,8)	181(90,9)	543 (66,1)
Homoseksualna	62 (15,4)	205 (100)	9 (3,5)	9 (4,5)	205 (24,9)
Biseksualna	33 (8,2)	-	6 (2,2)	4 (2,0)	62 (7,6)
Nepoznato	3 (0,7)	-	2 (0,7)	5 (2,5)	11 (1,3)
Naplaćivanje seksualnih usluga					
Da	18 (4,5)	8 (3,9)	55 (20,2)	6 (3,0)	60 (7,3)
Ne	368 (91,5)	195 (95,1)	207 (76,1)	187 (94,0)	733 (89,3)
Nepoznato	16 (4,0)	2 (1,0)	10 (3,7)	6 (3,0)	28 (3,4)
Plaćanje za seksualne usluge					
Nikad	272 (67,7)	183 (89,3)	48 (17,6)	162 (81,4)	551 (67,1)
Rijetko	79 (19,7)	15 (7,3)	205 (75,4)	31 (15,6)	224 (27,3)
Često	11 (2,7)	1 (0,5)	16 (5,9)	3 (1,5)	16 (1,9)
Nepoznato	40 (9,9)	6 (3,0)	3 (0,8)	3 (1,5)	0 (3,7)
Broj spolnih partnera					
0-2	90 (22,3)	79 (39,9)	147 (54,0)	118 (59,3)	398 (48,5)
3-9	257 (63,9)	93 (47,0)	83 (30,4)	59 (29,6)	325 (39,6)
10-19	26 (6,4)	17 (8,6)	12 (4,4)	21 (10,5)	33 (4,0)
20-49	11 (2,9)	9 (0,5)	2 (0,7)	2 (0,6)	13 (1,6)
>50	0 (0)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	4 (0,5)
Nepoznato	18 (4,4)	7 (3,4)	24 (8,8)	0 (0)	48 (5,8)
SPB					
Hepatitis B	19 (4,7)	5 (2,4)	11 (4,0)	103 (51,8)	105 (12,8)
Gonoreja	23 (5,7)	6 (2,9)	16 (5,9)	38 (19,1)	38 (4,6)
Sifilis	4 (1,0)	0 (0)	1 (0,4)	8 (4,0)	8 (1,0)
Genitalni/analni herpes	2 (0,5)	1 (0,5)	3 (1,1)	13 (6,5)	13 (1,6)
<i>C. trachomatis</i>	7 (1,7)	0 (0)	2 (0,7)	22 (11,1)	22 (2,7)
HPV	6 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	18 (9,0)	22 (2,7)

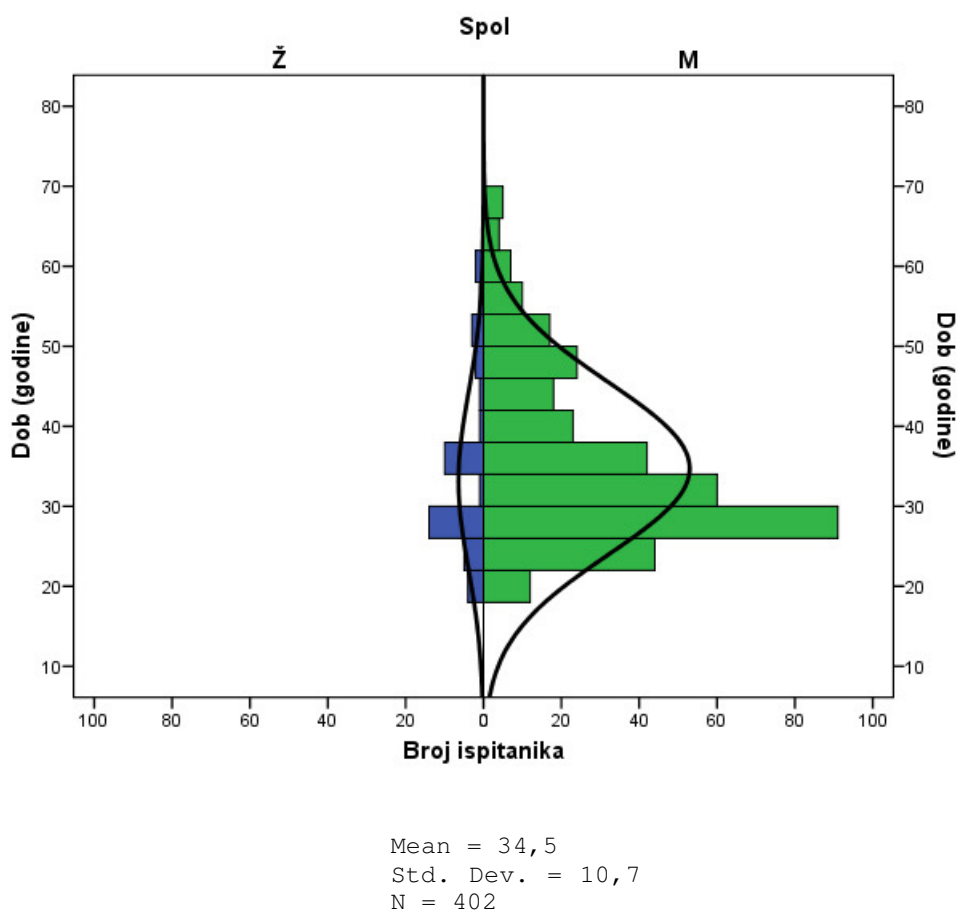
Heteroseksualnu orijentaciju izjavilo je 66,1% ispitanika, homoseksualnu 24,9% te biseksualnu 7,6% ispitanika. Seksualne usluge naplaćivalo je 7,3% ispitanika. Za seksualne usluge plaćalo je 29,2% ispitanika.

Medijan broja spolnih partnera u posljednjih 12 mjeseci iznosio je 2 (raspon 0-100). Manje od 2 partnera imalo je 48,5% ispitanika, 3-9 partnera 39,6% ispitanika, 10-19 partnera 4,0%, 20-49 partnera 1,6% te >50 partnera 0,5% ispitanika.

SPB u anamnezi imalo je 25,3% ispitanika slijedećim redom učestalosti: HBV 12,8%, gonoreju 4,6%, *C. trachomatis* 2,7%, HPV 2,7%, genitalni/analni herpes 1,3% te sifilis 1% ispitanika.

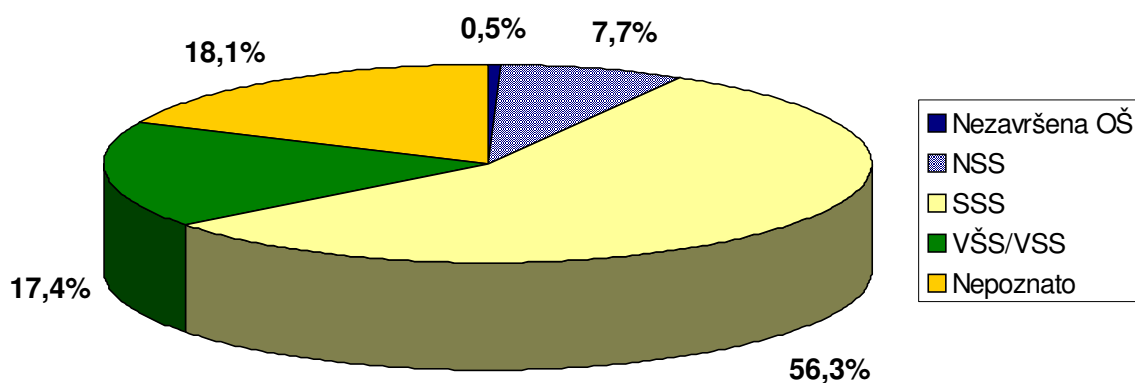
4.1.1. Osobe koje često mijenjaju spolne partnere (više od 2 seksualna partnera u posljednjih 12 mjeseci)

U uzorku je bilo 402 ispitanika, od toga 358 (89,1%) muškaraca i 44 (10,9%) žena. Prosječna životna dob iznosila je $34,5 \pm 10,7$ godina. Medijan dobi iznosio je 31 godinu (raspon 18-69 godina). Dobna raspodjela ispitanika odstupala je statistički značajno od normalne raspodjele (Kolmogorov-Smirnov test=0,153; $p < 0,001$) (slika 16).

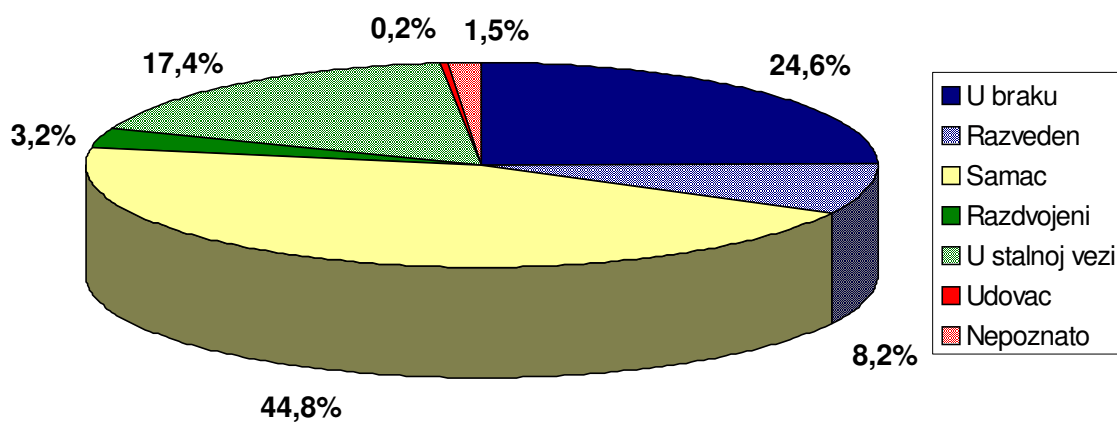


Slika 16. Raspodjela ispitanika koji često mijanjaju spolne partnere prema dobi i spolu

Nezavršenu osnovnu školu imalo je 0,5% (2/402) ispitanika, NSS 7,7% (31/402) ispitanika, SSS 56,2% (226/402), a VŠS/VSS 17,4% (70/402) ispitanika (slika 17). Bračni/intimni status ispitanika prikazan je na slici 18. U braku je bilo 24,6% (99/402) ispitanika, razvedenih 8,2% (33/402), samaca 44,8% (180/402), razdvojenih 3,2% (13/402), u stalnoj vezi 17,4% (70/402) te udovaca 0,2% (1/402).



Slika 17. Stručna sprema ispitanika koji često mijenjaju spolne partnere



Slika 18. Bračni/intimni status ispitanika koji često mijenjaju spolne partnere

Heteroseksualnu orijentaciju izjavilo je 75,6% ispitanika, homoseksualnu 15,4% te biseksualnu 8,2% ispitanika. Seksualne usluge naplaćivalo je 4,5% ispitanika. Za seksualne usluge plaćalo je 22,4% ispitanika.

Medijan broja spolnih partnera u posljednjih 12 mjeseci iznosio je 3 (raspon 0-50). Manje od 2 partnera imalo je 23,5% ispitanika, 3-9 partnera 63,9% ispitanika, 10-19 partnera 6,4% te 20-49 partnera 2,9% ispitanika.

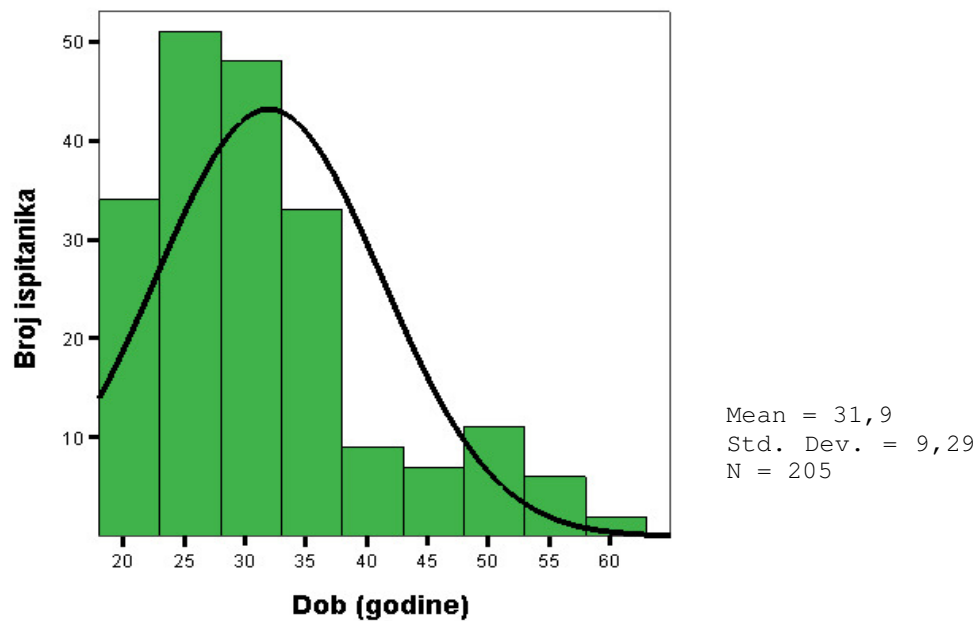
SPB u anamnezi imalo je 14,4% ispitanika: gonoreju 5,7% ispitanika; HBV 4,7%; HPV 1,5%; sifilis 1,0% te genitalni/analni herpes 0,5% (tablica 8).

Jednu vrstu rizičnog spolnog ponašanja imalo je 50,0% (201/402) ispitanika; 43,6% (175/402) je imalo dvije; 6,2% (25/402) je imalo tri, a 0,2% (1/402) ispitanika četiri vrste rizičnog spolnog ponašanja (tablica 7).

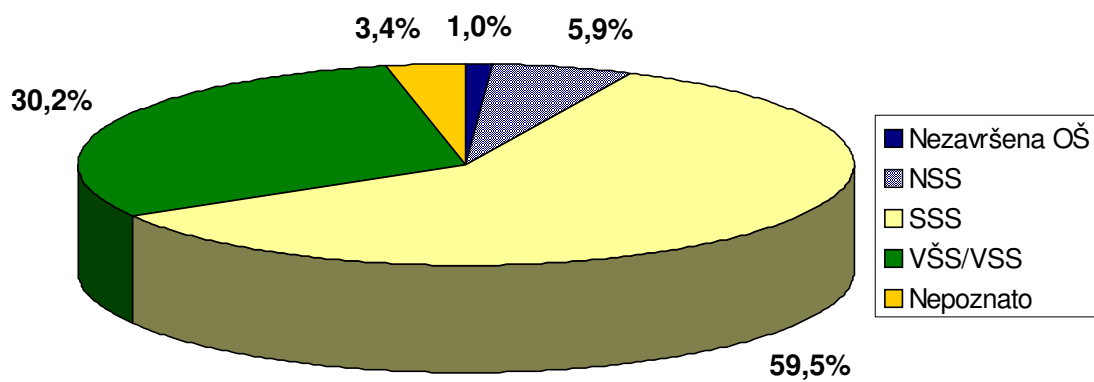
4.1.2. Muškarci koji imaju seksualne odnose s muškarcima

U uzorku je bilo 205 ispitanika. Prosječna životna dob iznosila je 31,9 \pm 9,29 godina. Medijan dobi iznosio je 29 godina (raspon 19-61 godina). Dobna raspodjela ispitanika odstupala je statistički značajno od normalne raspodjele (Kolmogorov-Smirnov test=0,136; p<0,001) (slika 19).

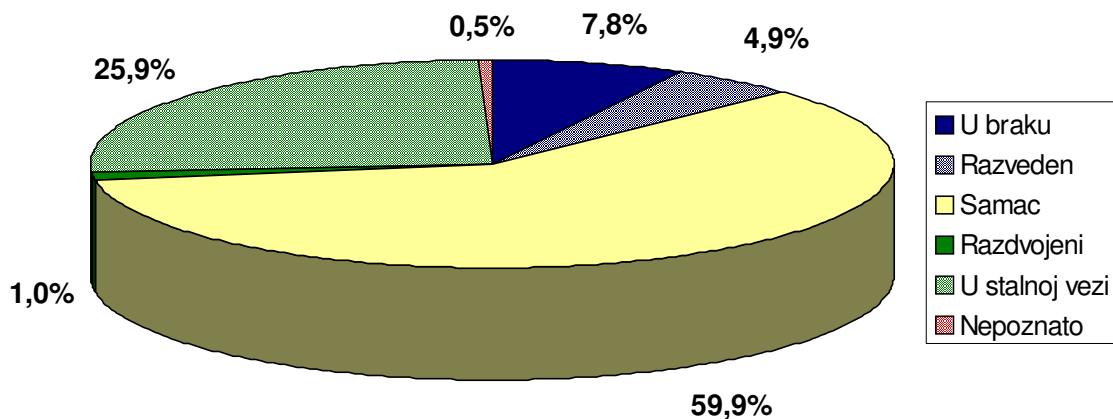
Nezavršenu osnovnu školu imalo je 1,0% (2/205) ispitanika, NSS 5,9% (12/205) ispitanika, SSS 59,5% (122/205), a VŠS/VSS 30,2% (62/205) ispitanika (slika 20). Bračni/intimni status ispitanika prikazan je na slici 21. U braku je bilo 7,8% (16/205) ispitanika, razvedenih 4,9% (10/205), samaca 60,0% (123/205), razdvojenih 1,0% (2/205), te u stalnoj vezi 25,9% (53/205) ispitanika.



Slika 19. Raspodjela MSM ispitanika prema dobi



Slika 20. Stručna sprema MSM ispitanika



Slika 21. Bračni/intimni status MSM ispitanika

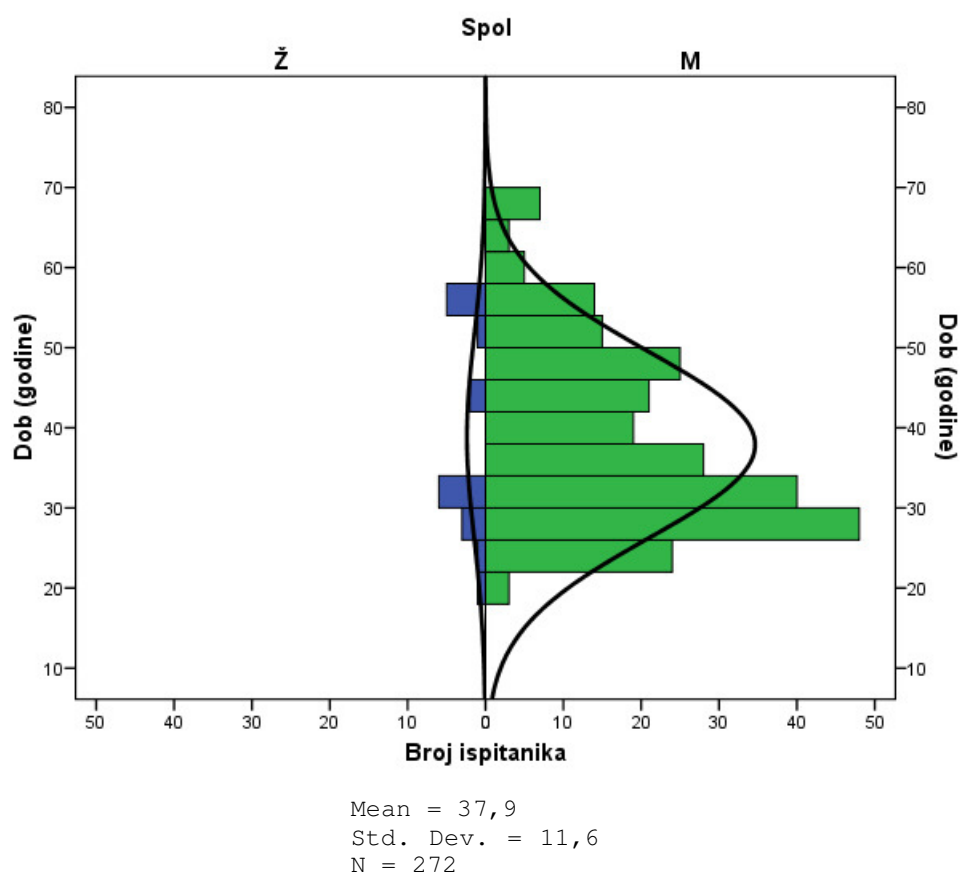
Skupini s jednom vrstom rizičnog spolnog ponašanja pripadalo je 50,7% (104/205) ispitanika, 43,9% (90/205) je imalo dvije, 4,9% (10/205) tri te 0,5% (1/205) ispitanika tri vrste rizičnog spolnog ponašanja (tablica 7).

Seksualne usluge naplaćivalo je 3,9% ispitanika. Za seksualne usluge plaćalo je 7,8% ispitanika. Medijan broja spolnih partnera u posljednjih 12 mjeseci iznosio je 3 (raspon 0-50). Manje od 2 partnera imalo je 39,9% ispitanika, 3-9 partnera 47,0% ispitanika, 10-19 partnera 8,6% te 20-49 partnera 0,5% ispitanika.

SPB u anamnezi imalo je 5,9% ispitanika: gonoreju 2,9%; HBV 2,4% te genitalni/analni herpes 0,5% ispitanika (tablica 8).

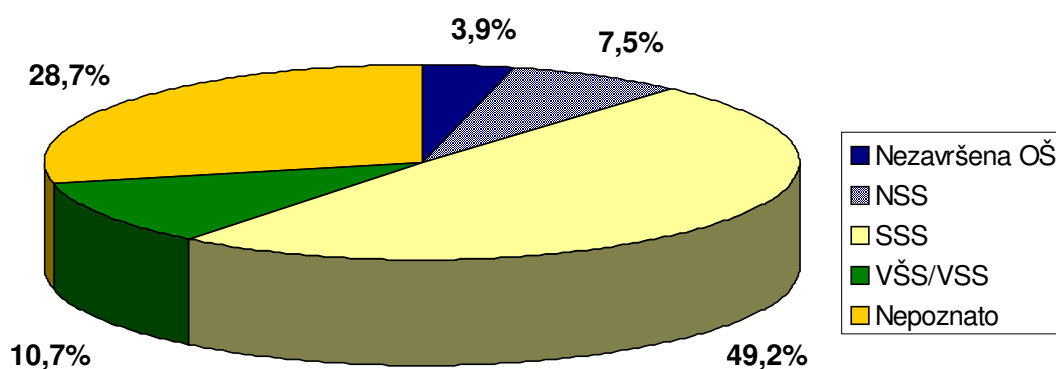
4.1.3. Prodavatelji/ice seksualnih usluga i njihovi korisnici

U uzorku je bilo 272 ispitanika: od toga 253 (93,0%) muškaraca i 19 (7,0%) žena. Prosječna životna dob iznosila je $37,9 \pm 11,6$ godina. Medijan dobi iznosio je 34 godine (raspon 18-69 godina). Dobna raspodjela ispitanika odstupala je statistički značajno od normalne raspodjele (Kolmogorov-Smirnov test=0,145; $p < 0,001$) (slika 22).



Slika 22. Raspodjela PSU i korisnika PSU prema dobi i spolu

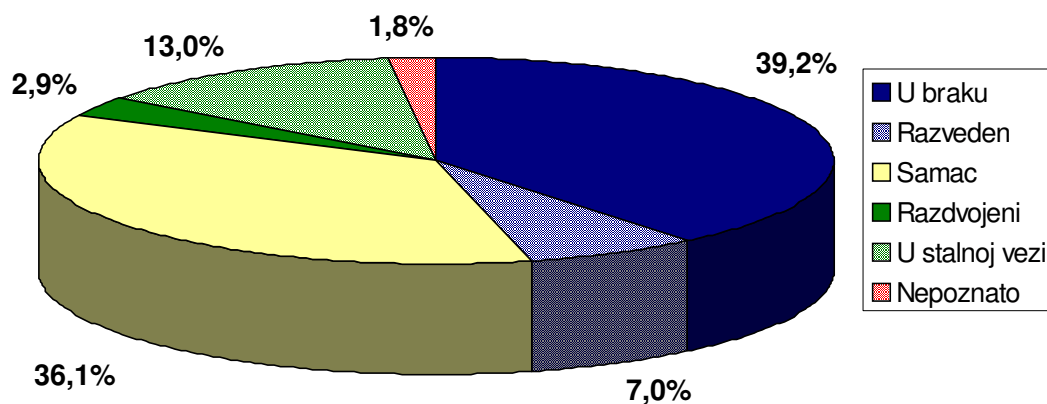
Nezavršenu osnovnu školu imalo je 1,5% (4/272) ispitanika, NSS 7,7% (21/272) ispitanika, SSS 50,4% (137/272), a VŠS/VSS 11,0% (30/272) ispitanika (slika 23).



Slika 23. Stručna sprema PSU i korisnika PSU

Bračni/intimni status ispitanika prikazan je na slici 24. U braku je bilo 39,0% (106/272) ispitanika, razvedenih 7,0% (19/272), samaca 36,0% (98/272), razdvojenih 2,9% (8/272), u stalnoj vezi 12,9%(35/272) te udovaca 0,4% (1/272).

Jednu vrstu rizičnog spolnog ponašanja imalo je 59,2% (161/272) ispitanika, dvije vrste 32,3% (88/272), tri vrste 8,1% (22/272) te četiri vrste rizičnog ponašanja 0,4% (1/272) ispitanika (tablica 7).



Slika 24. Bračni/intimni status PSU i korisnika PSU

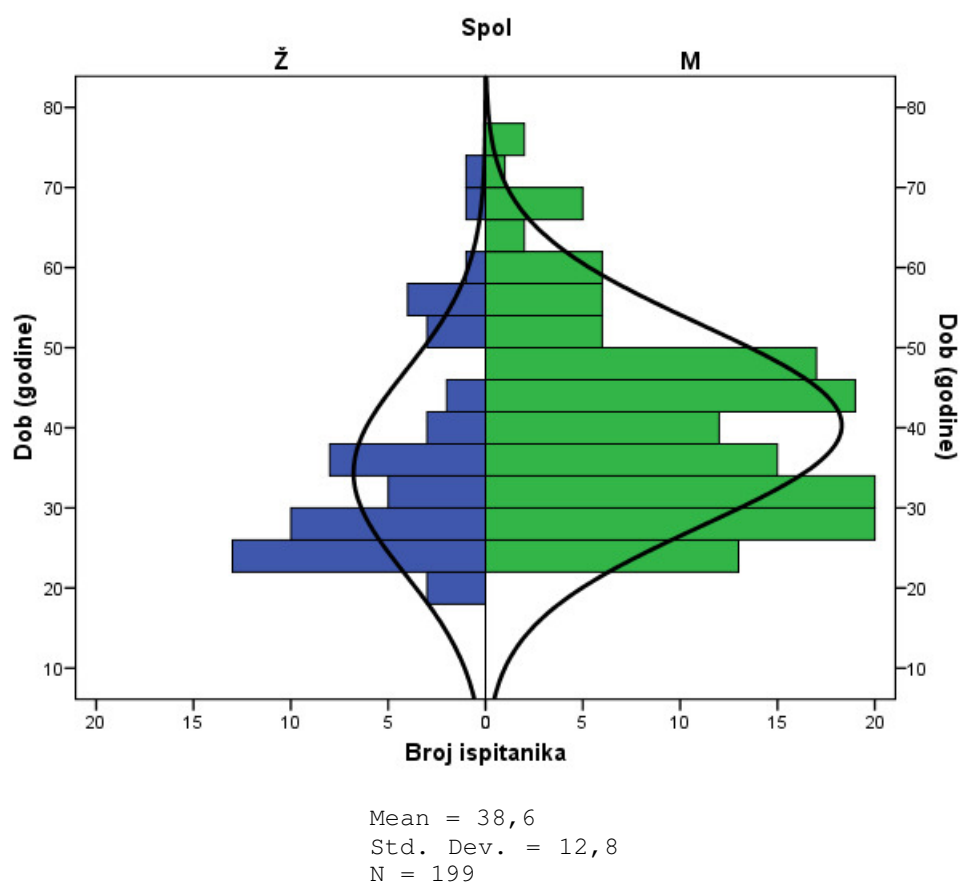
Heteroseksualnu orijentaciju izjavilo je 93,8% ispitanika, homoseksualnu 3,5% te biseksualnu 2,2% ispitanika. Seksualne usluge naplaćivalo je 20,2% ispitanika. Za seksualne usluge plaćalo je 75,4% ispitanika.

Medijan broja spolnih partnera u posljednjih 12 mjeseci iznosio je 2 (raspon 0-100). Manje od 2 partnera imalo je 54,0% ispitanika, 3-9 partnera 30,4% ispitanika, 10-19 partnera 4,4%, 20-49 partnera 0,7% te >50 partnera 1,5% ispitanika.

SPB u anamnezi imalo je 12,8% ispitanika: gonoreju 5,9%; HBV 4%; genitalni/analni herpes 1,1%; *C. trachomatis* 0,7%; HPV 0,7%, te sifilis 0,4% (tablica 8).

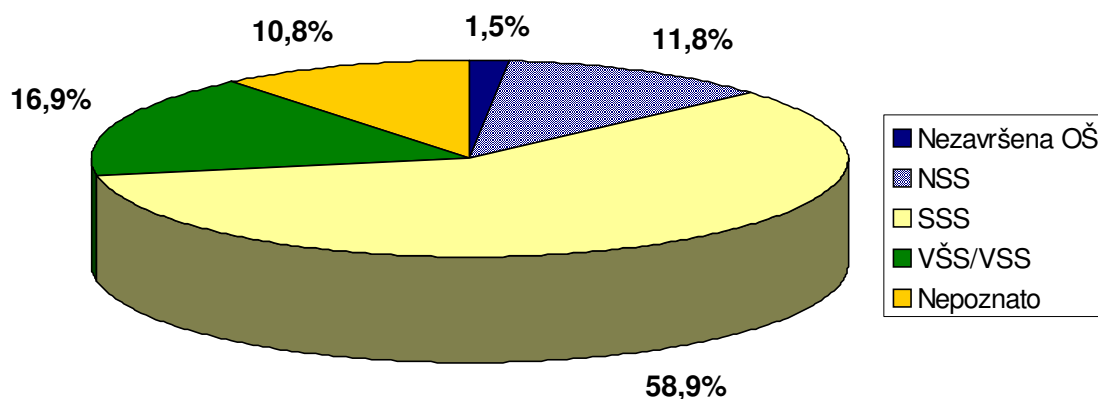
4.1.4. Osobe koje u anamnezi imaju spolne prenosive bolesti

U uzorku je bilo 199 ispitanika, od toga 145 (72,9%) muškaraca i 54 (27,1%) žena. Prosječna životna dob iznosila je $38,6 \pm 12,8$ godina. Medijan dobi iznosio je 35 godina (raspon 19-77 godina). Dobna raspodjela ispitanika odstupala je statistički značajno od normalne raspodjele (Kolmogorov-Smirnov test=0,113; $p < 0,001$) (slika 25).



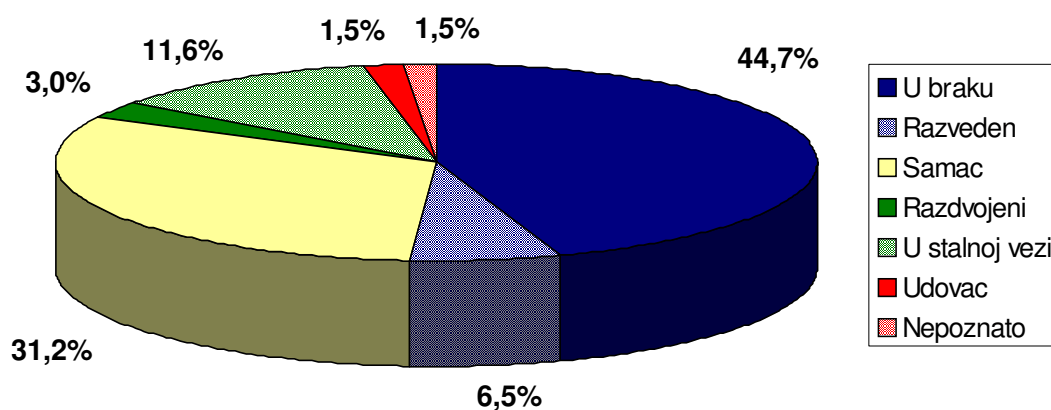
Slika 25. Raspodjela ispitanika sa SPB prema dobi i spolu

Nezavršenu osnovnu školu imalo je 1,5% (3/199) ispitanika, NSS 11,6%(23/199) ispitanika, SSS 57,8% (115/199), a VŠS/VSS 16,6% (37/199) ispitanika (slika 26). Bračni/intimni status ispitanika prikazan je na slici 27. U braku je bilo 44,7% ispitanika, razvedenih 6,5%, samaca 31,2%, razdvojenih 3,0%; u stalnoj vezi 11,6% te udovaca 1,5%.



Slika 26. Stručna sprema ispitanika sa SPB

Jednu vrstu rizičnog spolnog ponašanja imalo je 59,3% (118/199) ispitanika, dvije vrste 29,6% (59/199), tri vrste 10,6% (21/199) te četiri vrste rizičnog ponašanja 0,5% (1/199) ispitanika (tablica 7).



Slika 27. Bračni/intimni status ispitanika sa SPB

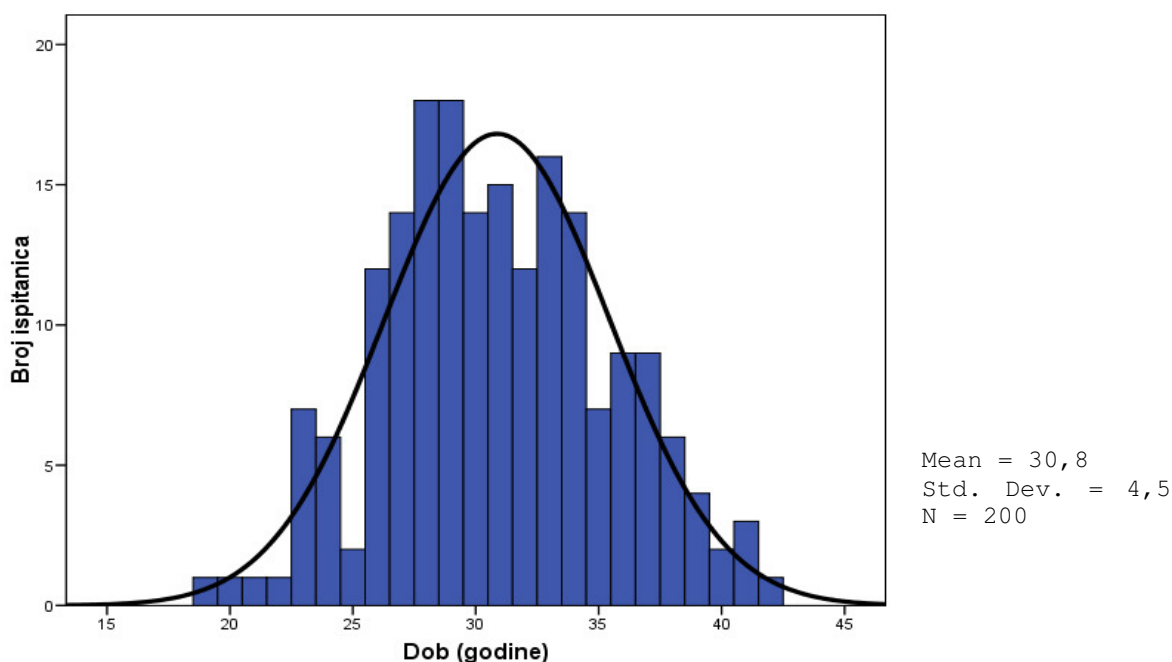
Homoseksualnu orijentaciju izjavilo je 3,5% ispitanika, biseksualnu 2,2% ispitanika te heteroseksualnu 93,8% ispitanika. Seksualne usluge naplaćivalo je 3,0% ispitanika. Za seksualne usluge plaćalo je 17,1% ispitanika.

Medijan broja spolnih partnera u posljednjih 12 mjeseci iznosio je 2 (raspon 0-20). Manje od 2 partnera imalo je 59,3% ispitanika, 3-9 partnera 29,6% ispitanika, 10-19 partnera 10,5% te 20-49 partnera 0,6% ispitanika.

HBV infekciju imalo je 51,8% ispitanika, gonoreju 19,1%,; *C. trachomatis* 11,1%, HPV 9,0%, genitalni/analni herpes 6,5% te sifilis 4,0% ispitanika (tablica 8).

4.1.5. Kontrolna skupina

U uzorku je bilo 200 ispitanica. Prosječna životna dob iznosila je $30,8 \pm 4,5$ godina. Medijan dobi iznosio je 31 godinu (raspon 19-42 godine). Dobna raspodjela ispitanica odstupala je statistički značajno od normalne raspodjele (Kolmogorov-Smirnov test=0,078; $p=0,006$) (slika 28).



Slika 28. Raspodjela ispitanica u kontrolnoj skupini prema dobi

4.2. Seroprevalencija HCV infekcije

Ukupna seroprevalencija HCV infekcije u svim rizičnim skupinama iznosila je 4,6% (95% CI=3,2-6,1); 6,3% (95% CI=3,9-8,8) u skupini PROM ispitanika; 2,9% (95% CI=0,6-5,2) u MSM; 4,0% (95% CI=1,7-6,4) u PSU i korisnika PSU; 8,5% (95% CI=4,7-12,4) u ispitanika sa SPB te 0,5% (95% CI=0,0-1,5) u kontrolnoj skupini (tablica 9).

Testiranje hipoteze

Tablica 9. Prevalencija anti-HCV protutijela i omjer vjerojatnosti (OR) s pripadajućim intervalima pouzdanosti po rizičnim skupinama

Skupina	Prevalencija anti-HCV	95% CI	OR	95% CI (OR)
Sve rizične skupine	38/821 (4,6%)	3,2- 6,1	9,66	1,32 - 70,7
PROM	24/378 (6,3%)	3,9 - 8,8	13,49	1,81 - 100,4
MSM	6/205 (2,9%)	0,6 - 5,2	6,00	0,72 - 50,2
PSU i korisnici PSU	11/272 (4,0%)	1,7 - 6,4	8,39	1,07 – 65,5
SPB	17/199 (8,5%)	4,7 - 12,4	18,59	2,4 – 141,1
Kontrolna skupina	1/200 (0,5%)	0,0 - 1,5	-	-

Dokazana je statistički značajna razlika seroprevalencije HCV u ispitanika rizičnog spolnog ponašanja u odnosu na kontrolnu skupinu [OR=9,66; 95% CI (OR)=1,32-70,7] te se odbacuje nul-hipoteza (rizično spolno ponašanje nije povezano s rizikom prijenosa HCV infekcije). Ovisno o rizičnim skupinama, seroprevalencija HCV se statistički značajno razlikovala u odnosu na kontrolnu skupinu u skupini PROM ispitanika [OR=13,49; 95% CI (OR)=1,81-100,4], PSU i korisnika PSU [OR=8,39; 95% CI (OR)=1,07-65,5] te ispitanika sa SPB [OR=18,59; 95% CI (OR)=2,4-141,1]. U skupini MSM nije dokazana statistički značajna razlika

seroprevalencije HCV u odnosu na kontrolnu skupinu [OR=6,00; 95% CI (OR)=0,72-50,2].

4.3. Seroprevalencija HIV infekcije

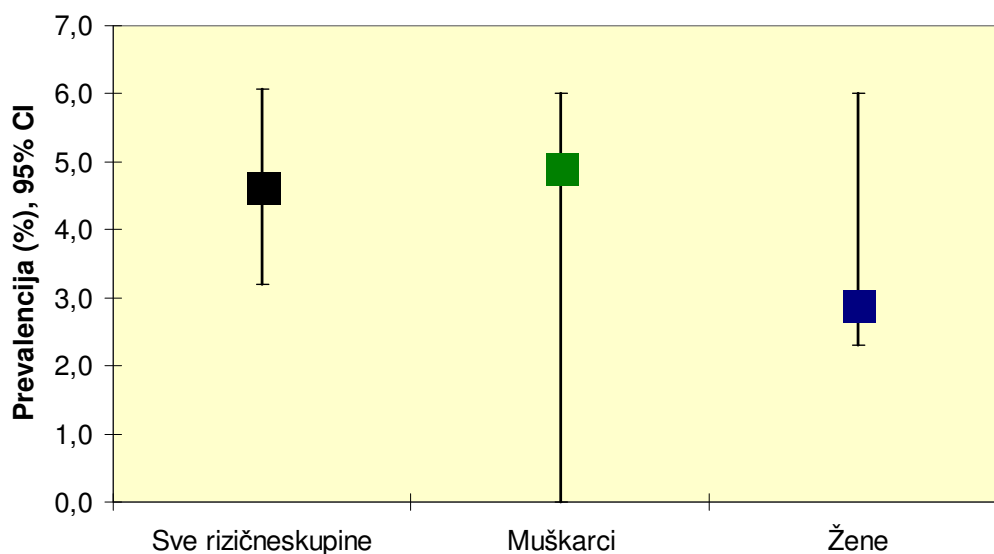
Ukupna seroprevalencija HIV infekcije u svim rizičnim skupinama iznosila je 0,73% (95% CI=0,15-1,31); 2,9% (95% CI=0,62-5,23) u MSM te 1,0% (95% CI=0,02-1,97) u PSU i korisnika PSU. Niti jedan ispitanik u skupini PROM te SPB nije bio seropozitivan na HIV (tablica 10).

Tablica 10. Prevalencija anti-HIV protutijela s pripadajućim intervalima pouzdanosti po rizičnim skupinama

Skupina	Prevalencija anti-HIV	95% CI
Sve rizične skupine	6/821 (0,73%)	0,15 – 1,31
PROM	0/402 (0,0%)	-
MSM	6/205 (2,9%)	0,62 – 5,23
PSU i korisnici PSU	4/272 (1,0%)	0,02 – 1,97
SPB	0/199 (0,0%)	-

4.4. Seroprevalencija HCV infekcije s obzirom na demografske karakteristike

S obzirom na spol, ukupna seroprevalencija HCV infekcije iznosila je 4,9% (95% CI=0,0-6,0) u muškaraca i 2,9% (95% CI=2,3-6,0) u žena (p=0,355; slika 29).

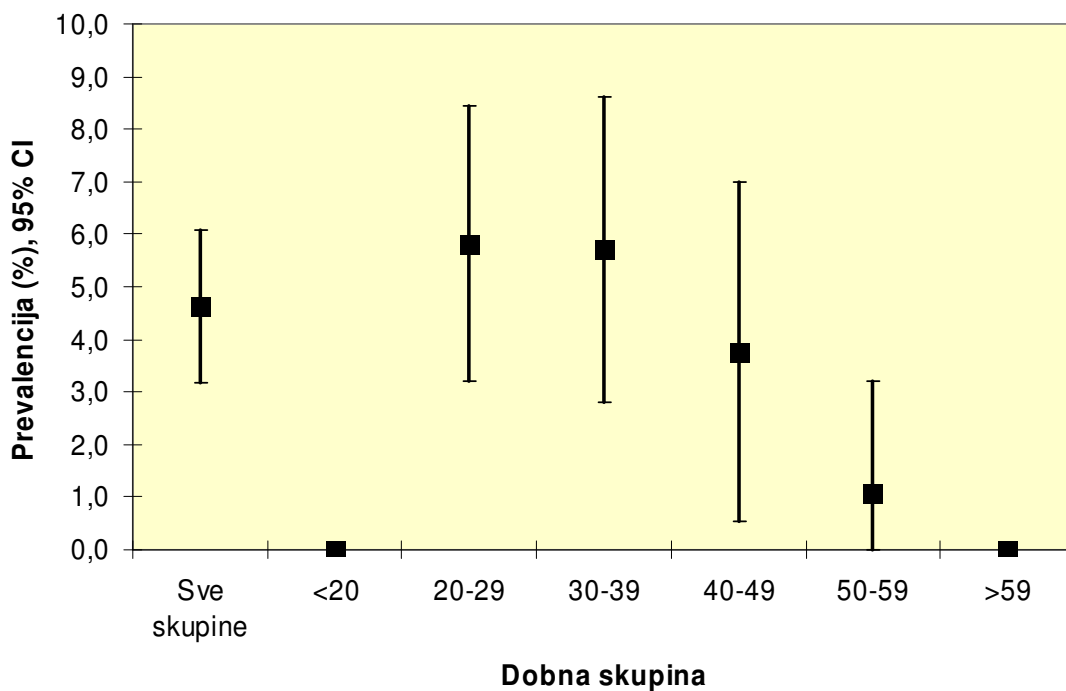


Mann Whitney U = 14113,5; p=0,355

Slika 29. Prevalencija anti-HCV protutijela s obzirom na spol

Najviše seropozitivnih ispitanika bilo je u dobnim skupinama od 20-29 godina [18/309 (5,8%); 95% CI=3,2-8,4] te 30-39 godina [14/245 (5,7%); 95% CI=2,8-8,6]. U dobi od 40-49 godina seropozitivno je bilo 5/33 (3,8%; 95% CI=0,5-7,0), a u dobi od 50-59 godina 1/92 (1,1%; 95% CI=0,0-3,2) ispitanika. Niti u

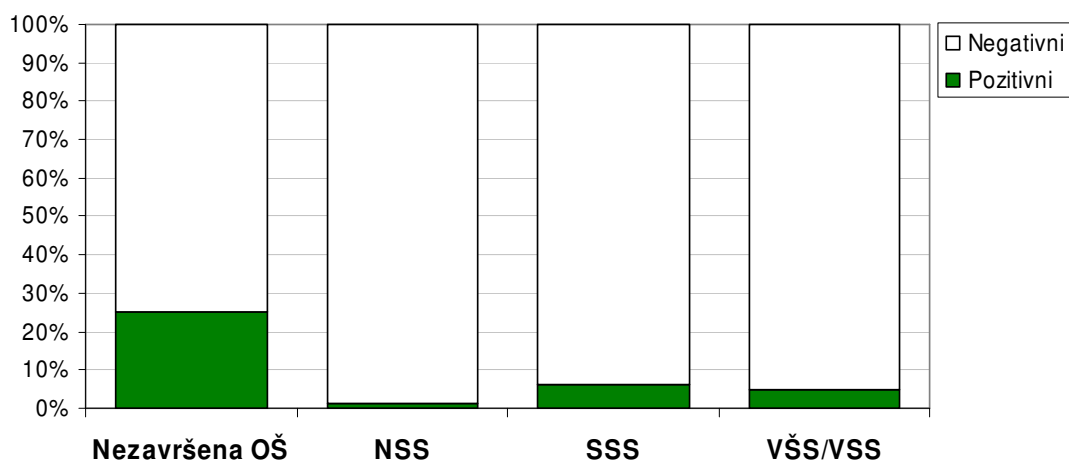
jednog ispitanika u dobi <20 i >59 godina nisu dokazana anti-HCV protutijela (p=0,229; slika 30).



Mann Whitney U = 13060,0; p=0,230

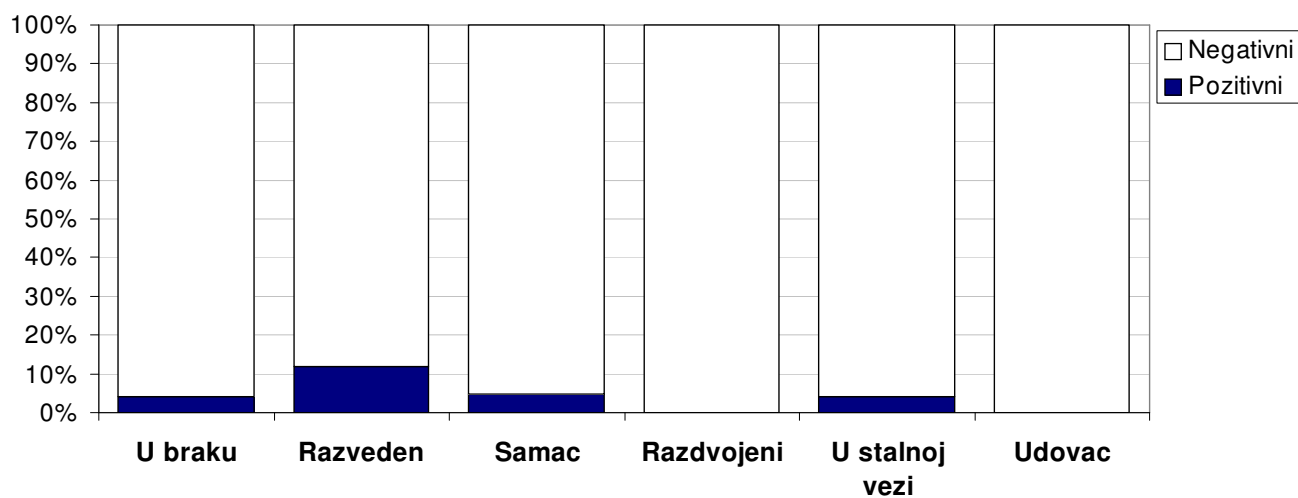
Slika 30. Prevalencija anti-HCV protutijela s obzirom na dob

Ovisno o stručnoj spremi, anti-HCV protutijela dokazana su u 2/8 (25,0%) ispitanika s nezavršenom OŠ; 1/70 (1,4%) s NSS; 27/452 (6,0%) sa SSS te 7/146 (4,8%) ispitanika s VŠS/VSS (p=0,978; slika 31). Ovisno o bračnom statusu, seropozitivno bilo je 10/250 (4,0%) ispitanika u braku; 6/51 (11,8%) razvedenih; 16/342 (4,7%) samaca te 6/145 (4,1%) ispitanika u stalnoj vezi. Niti jedan ispitanik u skupini razdvojenih te udovaca nije bio seropozitivan na HCV (p=0,681; slika 32).



Mann-Whitney U = 11795,5; p=0,978

Slika 31. Prevalencija anti-HCV protutijela s obzirom na stručnu spremu



Mann-Whitney U = 14140,0; p=0,681

Slika 32. Prevalencija anti-HCV protutijela s obzirom na bračni/intimni status

U tablici 11 prikazana je seroprevalencija HCV infekcije s obzirom na demografske karakteristike po rizičnim skupinama.

U skupini PROM ispitanika i MSM nije nađena statistički značajna razlika HCV seroprevalencije s obzirom na demografske faktore [(PROM ispitanici - spol: Mann-Whitney U test=4461,0; p=0,802, dob: Mann-Whitney U test=4511,5; p=0,982, stručna sprema: Mann-Whitney U test=3204,5; p=0,381, bračni/intimni status: Mann-Whitney U test=3714,0; p=0,142); (MSM - dob: Mann-Whitney U test=562,5; p=0,872, stručna sprema: Mann-Whitney U test=444,0; p=0,265, bračni/intimni status: Mann-Whitney U test=501,0; p=0,455)].

U skupini PSU i korisnika PSU, dokazana je statistički značajna razlika HCV seroprevalencije između dobnih skupina ispitanika (Mann-Whitney U test=924,0; p=0,047). Najviši je seropozitivitet (8,9%) zabilježen u dobnoj skupini od 20-29 godina. U dobi od 30-39 godina seropozitivno je bilo 2,4%, u dobi od 40-49 godina 3,4% ispitanika. Niti u jednog ispitanika u dobi <20 i >50 godina nisu dokazana anti-HCV protutijela. HCV seroprevalencija nije se razlikovala značajno s obzirom na spol (Mann-Whitney U test=1331,0; p=0,354), stručnu spremu (Mann-Whitney U test=864,0; p=0,355) te bračni/intimni status ispitanika (Mann-Whitney U test=1127,5; p=0,235).

U skupini ispitanika sa SPB, HCV seroprevalencija se statistički značajno razlikovala obzirom na spol ispitanika (muškarci - 8,5%; žene - 1,9%; Mann-Whitney U test=1187,5; p=0,04), dok nije bilo razlike s obzirom na dob (Mann-Whitney U test=1303,5; p=0,298), stručnu spremu (Mann-Whitney U test=1233,0; p=0,429) i bračni/intimni status ispitanika (Mann-Whitney U test=1287,5; p=0,262).

Tablica 11. Prevalencija anti-HCV protutijela s obzirom na demografske karakteristike po rizičnim skupinama

		PROM N poz/N (%)	MSM N poz/N (%)	PSU N poz/N (%)	SPB N poz/N (%)
Spol					
	Muški	21/358 (5,9)	6/205 (2,9)	0/19 (0)	17/145 (8,5)
	Ženski	3/44 (6,8)	0/0 (0)	11/253 (4,3)	1/54 (1,9)
	<i>p</i>	<i>0,802</i>	-	<i>0,354</i>	<i>0,040</i>
Dob					
	<20 god.	0/4 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)
	20-29 god.	10/166 (6,0)	4/100 (4,0)	7/79 (8,9)	5/58 (8,6)
	30-39 god.	10/129 (7,8)	2/67 (3,0)	2/83 (2,4)	7/58 (12,1)
	40-49 god.	4/53 (7,5)	0/18 (0)	2/58 (3,4)	4/43 (9,3)
	50-59 god.	0/37 (0)	0/13 (0)	0/39 (0)	1/24 (4,2)
	> 59 god.	0/12 (0)	0/2 (0)	0/11 (0)	0/14 (0)
	<i>p</i>	<i>0,982</i>	<i>0,872</i>	<i>0,047</i>	<i>0,298</i>
Stručna sprema					
	Nezavršena OŠ	0/2 (0)	0/2 (0)	1/4 (25,0)	1/3 (33,3)
	NSS	0/31 (0)	0/12 (0)	0/21 (0)	1/23 (4,3)
	SSS	18/226 (8,0)	3/122 (2,5)	7/137 (5,1)	10/115 (8,7)
	VŠS/VSS	5/70 (7,1)	3/62 (4,8)	3/30 (10,0)	5/37 (13,5)
	<i>p</i>	<i>0,381</i>	<i>0,265</i>	<i>0,355</i>	<i>0,429</i>
Bračni status					
	U braku	7/99 (7,1)	0/16 (0)	6/106 (5,7)	5/89 (5,6)
	Razveden	5/33 (15,2)	0/10 (0)	0/19 (0)	3/13 (23,1)
	Samac	9/180 (5,0)	4/123 (3,3)	5/98 (5,1)	5/62 (8,1)
	Razdvojeni	0/13 (0)	0/2 (0)	0/8 (0)	0/6 (0)
	U stalnoj vezi	3/70 (4,3)	2/53 (3,8)	0/35 (0)	4/23 (17,4)
	<i>p</i>	<i>0,142</i>	<i>0,455</i>	<i>0,235</i>	<i>0,262</i>

p = Mann-Whitney U test

4.5. Seroprevalencija HCV infekcije s obzirom na rizične faktore

U tablici 12 prikazana je ukupna seroprevalencija HCV infekcije prema rizičnim faktorima.

S obzirom na seksualnu opredijeljenost, nije dokazana statistički značajna razlika seroprevalencije hepatitisa C u heteroseksualnih (5,2%), homoseksualnih (3,6%) i biseksualnih (1,6%) osoba (Mann-Whitney U test=13212,0; p=0,355).

Seroprevalencija HCV infekcije nije se značajno razlikovala s obzirom na broj spolnih partnera (Mann-Whitney U test=12775,5; p=0,318). Iako je dokazan porast HCV seropozitiviteta s porastom broja rizičnih ponašanja (3,9% u ispitanika s jednom vrstom rizičnog spolnog ponašanja; 5,3% u ispitanika s dvije vrste te 15,4% u ispitanika s tri vrste rizičnog spolnog ponašanja), razlika nije dosegla statističku značajnost (Mann-Whitney U test=12902; p=0,079).

Od preboljelih SPB, dokazan je statistički značajno viši HCV seropozitivitet u ispitanika s HBV infekcijom (Mann-Whitney U test=12343,0; p=0,002) i gonorejom (Mann-Whitney U test=13530,0; p=0,011). Ostale SPB nisu bile povezane s rizikom prijenosa HCV infekcije (sifilis: Mann-Whitney U test=14706,0; p=0,531, genitalni/analni herpes: Mann-Whitney U test=14695,0; p=0,597, infekcija *C. trachomatis*: Mann-Whitney U test=14440,0; p=0,295, HPV: Mann-Whitney U test=14440; p=0,295).

S obzirom na HIV-status, nije dokazana značajna razlika HCV seroprevalencije između HIV-pozitivnih i HIV-negativnih ispitanika (Fisher-ov egzaktni test p=0,752).

Tablica 12. Ukupna prevalencija anti-HCV protutijela s obzirom na rizične faktore

Rizični faktor	HCV-negativni N (%)	HCV-pozitivni N (%)	<i>p</i>
Seksualna opredijeljenost			<i>0,355</i>
Heteroseksualna	578 (94,8)	32 (5,2)	
Homoseksualna	156 (19,0)	5 (3,6)	
Biseksualna	62 (7,6)	1 (1,6)	
Broj spolnih partnera			<i>0,318</i>
0-2	383 (96,2)	15 (3,8)	
3-9	302 (92,9)	23 (7,1)	
10-19	33 (100)	0 (0)	
20-49	13 (100)	0 (0)	
>50	4 (100)	0 (0)	
SPB			
Hepatitis B			<i>0,002</i>
<i>Da</i>	94 (89,5)	11 (10,5)	
<i>Ne</i>	688 (96,2)	27 (3,8)	
Gonoreja			<i>0,011</i>
<i>Da</i>	33 (86,8)	5 (13,2)	
<i>Ne</i>	749 (95,8)	33 (4,2)	
Sifilis			<i>0,531</i>
<i>Da</i>	8 (100)	0 (0)	
<i>Ne</i>	774 (95,3)	38 (4,7)	
Genitalni/analni herpes			<i>0,597</i>
<i>Da</i>	12 (92,3)	1 (7,7)	
<i>Ne</i>	770 (95,4)	37 (4,6)	
<i>C. trachomatis</i>			<i>0,295</i>
<i>Da</i>	22 (100)	0 (0)	
<i>Ne</i>	760 (95,2)	38 (4,8)	
HPV			<i>0,295</i>
<i>Da</i>	22 (100)	0 (0)	
<i>Ne</i>	760 (95,2)	38 (4,8)	

Nastavak tablice 12.

Rizični faktor	HCV-negativni N/%	HCV-pozitivni N/%	<i>p</i>
Anti-HIV			<i>0,752*</i>
Pozitivan	6 (100)	0 (0)	
Negativan	777 (95,3)	38 (4,7)	
Broj rizičnih ponašanja			<i>0,079</i>
1	564 (96,1)	23 (3,9)	
2	196 (94,7)	11 (5,3)	
3	22 (84,6)	4 (15,4)	
4	1 (100)	0 (0)	

p = Mann Whitney U test

*p** = Fisher-ov egzaktni test

U tablici 13 prikazana je seroprevalencija HCV infekcije s obzirom na rizične faktore po skupinama.

U skupini PROM ispitanika nije dokazana statistički značajna razlika HCV seroprevalencije s obzirom na seksualnu opredijeljenost (Mann-Whitney U test=4322,5; *p*=0,663), broj spolnih partnera (Mann-Whitney U test=4031,0; *p*=0,508) te broj rizičnih ponašanja (Mann-Whitney U test=4104,0; *p*=0,379). Od preboljelih SPB, HCV seropozitivitet je bio značajno viši u ispitanika s HBV infekcijom (Mann-Whitney U test=3950,0; *p*=0,005) i gonorejom (Mann-Whitney U test=3797,5; *p*=0,001).

U skupini MSM, nije dokazana statistički značajna razlika HCV seroprevalencije s obzirom na broj spolnih partnera (Mann-Whitney U test=477,0; $p=0,432$) te broj rizičnih ponašanja (Mann-Whitney U test=588,9; $p=0,943$). Od preboljelih SPB, značajna razlika HCV seroprevalencije dokazana je samo u ispitanika s preboljelom gonorejom (Mann-Whitney U test=410,0; $p<0,001$). Seroprevalencija HCV infekcije nije se statistički značajno razlikovala u HIV-positivnih i HIV-negativnih ispitanika (Fisherov egzaktni test $p=0,835$).

U skupini PSU i korisnika PSU, dokazana je statistički značajna razlika HCV seroprevalencije s obzirom na broj rizičnih ponašanja (1,9% u ispitanika s jednom vrstom rizičnog spolnog ponašanja; 6,5% u ispitanika s dvije vrste te 9,1% u ispitanika s tri vrste rizičnog spolnog ponašanja (Mann-Whitney U test=940,0; $p=0,026$). Seksualna opredijeljenost (Mann-Whitney U test=1342,0; $p=0,413$), broj spolnih partnera (Mann-Whitney U test=1054,0; $p=0,217$) i HIV-status nisu bili povezani s rizikom prijenosa HCV infekcije (Fisherov egzaktni test $p=0,781$). Od preboljelih SPB, dokazana je značajno viša HCV seroprevalencija u ispitanika s preboljelim genitalnim herpesom (Mann-Whitney U test=1316,0; $p=0,010$).

U skupini ispitanika sa SPB, dokazana je statistički značajna razlika HCV seroprevalencije s obzirom na broj rizičnih ponašanja (7,4% u ispitanika s jednom vrstom, 11,9% u ispitanika s dvije te 19,0% u ispitanika s tri vrste rizičnog spolnog ponašanja, Mann-Whitney U test=1102,0; $p=0,025$), dok nije bilo razlike s obzirom na seksualnu opredijeljenost (Mann-Whitney U test=1323,5; $p=0,059$) i broj spolnih partnera (Mann-Whitney U test=1299,5; $p=0,366$).

Tablica 13. Prevalencija anti-HCV protutijela s obzirom na rizične faktore po skupinama

	PROM N poz/N (%)	MSM N poz/N (%)	PSU N poz/N (%)	SPB N poz/N (%)
Seksualna opredijeljenost				
Heteroseksualna	19/304(6,3)	-	11/255 (4,3)	14/181 (7,7)
Homoseksualna	4/62 (6,5)		0/9 (0)	2/9 (22,2)
Biseksualna	1/33 (3,0)		0/6 (0)	1/4 (25,0)
<i>p</i>	<i>0,663</i>		<i>0,413</i>	<i>0,059</i>
Broj spolnih partnera				
0-2	2/90 (2,2)	3/79 (3,8)	4/147 (2,7)	9/122 (7,4)
3-9	22/257 (8,6)	3/93 (3,2)	7/83 (8,4)	8/61 (13,1)
10-19	0/26 (0)	0/17 (0)	0/12 (0)	0/4 (0)
20-49	0/11 (0)	0/9 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)
>50	0/0 (0)	0/0 (0)	0/4 (0)	0/0 (0)
<i>p</i>	<i>0,508</i>	<i>0,432</i>	<i>0,217</i>	<i>0,366</i>
SPB				
Hepatitis B				
<i>Da</i>	4/19 (21,1)	0/5 (0)	1/11 (9,1)	11/103 (10,7)
<i>Ne</i>	20/382 (5,2)	6/200 (3,0)	10/261 (3,8)	6/96 (6,3)
<i>p</i>	<i>0,005</i>	<i>0,695</i>	<i>0,387</i>	<i>0,265</i>
Gonoreja				
<i>Da</i>	5/23 (21,7)	2/6 (33,3)	2/16 (12,5)	5/38 (13,2)
<i>Ne</i>	19/378 (5,0)	4/193 (2,0)	9/256 (3,5)	12/161 (7,5)
<i>p</i>	<i>0,001</i>	<i><0,001</i>	<i>0,077</i>	<i>0,259</i>
Sifilis				
<i>Da</i>	0/4 (0)	0/0 (0)	0/1 (0)	0/8 (0)
<i>Ne</i>	24/397 (6,0)	6/205 (2,9)	11/271 (4,1)	17/191 (8,9)
<i>p</i>	<i>0,612</i>	<i>1,000</i>	<i>0,837</i>	<i>0,379</i>
Genitalni/analni herpes				
<i>Da</i>	0/2 (0)	0/1 (0)	1/3 (33,3)	1/13 (7,7)
<i>Ne</i>	24/399 (6,0)	6/204 (2,9)	10/269 (3,7)	16/186 (8,6)
<i>p</i>	<i>0,721</i>	<i>0,862</i>	<i>0,010</i>	<i>0,910</i>

Nastavak tablice 13.

	PROM Npoz/N (%)	MSM N poz/N (%)	PSU N poz/N (%)	SPB N poz/N (%)
<i>C. trachomatis</i>				
Da	0/7 (0)	0/0 (0)	0/2 (0)	0/22 (0)
Ne	24/394 (6,1)	6/205 (2,9)	11/270 (4,1)	17/177 (9,64)
<i>p</i>	0,501	1,000	0,771	0,129
HPV				
Da	0/6 (0)	0/0 (0)	0/2 (0)	0/18 (0)
Ne	24/395 (6,1)	6/205 (2,9)	11/270 (4,1)	17/181 (9,4)
<i>p</i>	0,534	1,000	0,771	0,175
Anti-HIV				
Pozitivan	0/6 (0)	0/6 (0)	-	-
Negativan	4/378 (1,0)	6/199 (2,9)		
<i>p*</i>	0,781	0,835	-	-
Broj rizičnih ponašanja				
1	11/201 (5,5)	3/79 (3,8)	3/161 (1,9)	6/118 (7,4)
2	9/175 (5,1)	3/93 (3,2)	6/88 (6,8)	7/59 (11,9)
3	4/25 (16,0)	0/17 (0)	2/22 (9,1)	4/21 (19,0)
4	0/1 (0)	0/9 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)
<i>p</i>	0,379	0,943	0,026	0,025

p = Mann-Whitney U test

*p** = Fisher-ov egzaktni test

4.6. Prevalencija HCV-RNA

HCV-RNA dokazana je u 73,1% (95% CI=56,0-90,1) ispitanika s pozitivnim anti-HCV protutijelima: 73,3% (95% CI=50,9-95,7) u skupini PROM ispitanika; 66,7% (95% CI=13,3-100) u MSM; 71,4% (95% CI=37,9-100) u PSU i korisnika PSU te 58,3% (95% CI=30,4-86,2) u ispitanika sa SPB. U ispitanika s negativnim anti-HCV protutijelima, HCV-RNA dokazana je u njih 2,1% (95% CI=0,0-4,4); 2,7% (95% CI=0,0-6,4) u skupini PROM ispitanika; 2,3% (95% CI=2,3-6,9) u MSM te 2,7% (95% CI=0,0-7,9) ispitanika sa SPB (tablica 14).

Tablica 14. Prevalencija HCV-RNA s pripadajućim intervalima pouzdanosti po rizičnim skupinama

Skupina	Anti-HCV pozitivni Prevalencija HCV-RNA N poz / N (%)	95% CI	Anti-HCV negativni Prevalencija HCV-RNA N poz / N (%)	95% CI
Svi ispitanici	19/26 (73,1)	56,0 - 90,1	3/144 (2,1)	0,0 - 4,4
PROM	11/15 (73,3)	50,9 - 95,7	2/74 (2,7)	0,0 – 6,4
MSM	2/3 (66,7)	13,3 - 100	1/42 (2,3)	2,3 – 6,9
PSU i korisnici PSU	5/7 (71,4)	37,9 - 100	0/38 (0)	-
SPB	7/12 (58,3)	30,4 - 86,2	1/37 (2,7)	0,0 - 7,9

4.7. Prevalencija HCV genotipova

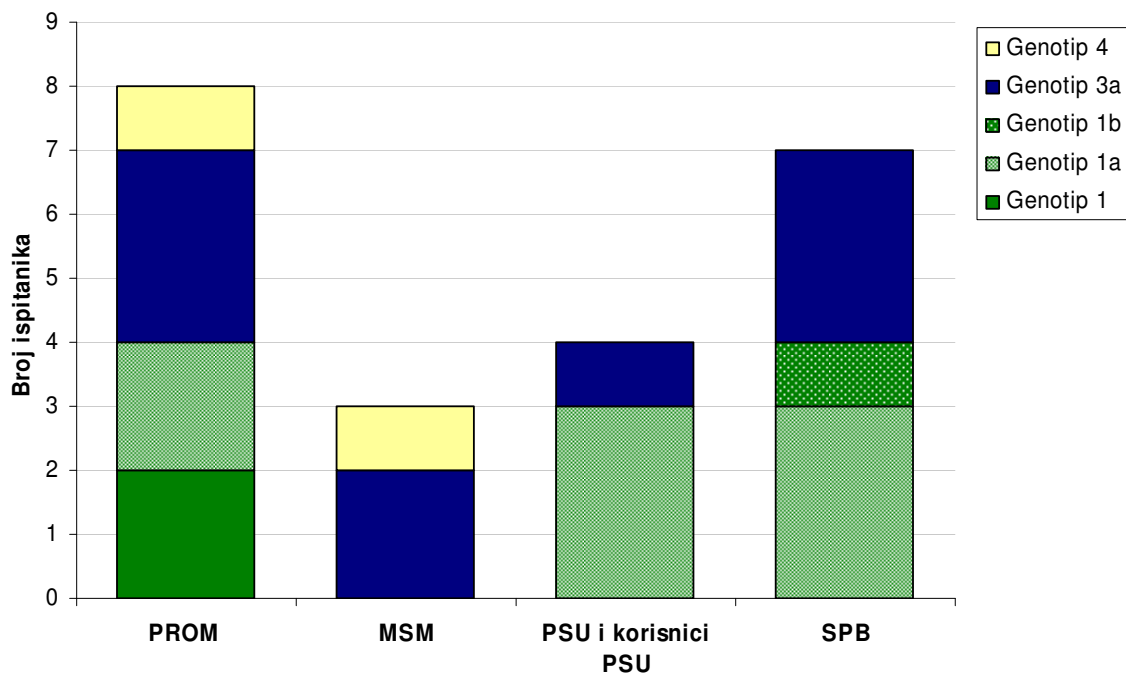
Raspodjela genotipova HCV prikazana je u tablici 15. Genotip 1 dokazan je u 55,5% (10/18) ispitanika, genotip 3 u 38,9% (7/18), a genotip 4 u 5,6% (1/18) ispitanika. Najčešće dokazani podtipovi bili su 1a u 38,9% (7/18) ispitanika i 3a u 38,9% (7/18) dok je podtip 1b dokazan u 5,6% (1/18) ispitanika.

Tablica 15. Prevalencija HCV genotipova

Genotip HCV	Prevalencija	
	N	(%)
1	2	(11,0)
1a	7	(38,9)
1b	1	(5,6)
Ukupno genotip 1	10	(55,5)
3a	7	(38,9)
4	1	(5,6)

Ovisno o rizičnim skupinama, u skupini PROM ispitanika, dokazani su genotipovi 1 (25,0%), 1a (25,0%), 3a (37,5%) i 4 (12,5%). U skupini MSM, dokazani su genotipovi 3a (66,7%) i 4 (33,3%), a u skupini PSU i korisnika PSU

genotipovi 1a (75,0%) i 3a (25,0%) te ispitanika sa SPB genotipovi 1a (42,9%), 1b (14,2%) i 3 (42,9%) (slika 33).



Slika 33. Raspodjela genotipova HCV prema rizičnim skupinama

5. RASPRAVA

Infekcija virusom hepatitisa C predstavlja značajan javnozdravstveni problem širom svijeta. Dok je parenteralni put prijenosa HCV dobro poznat, uloga spolnog načina prijenosa u epidemiologiji HCV infekcije još uvijek je predmet rasprave (104-106).

Neki su radovi pokazali višu incidenciju hepatitisa C u heteroseksualnih partnera HCV-pozitivnih osoba. U istraživanju provedenom u Italiji, anti-HCV protutijela su dokazana u 12,1% (107), u Taivanu u 17% (108), a u Egiptu u čak 38% spolnih partnera bolesnika s kroničnim hepatitisom C (109). Nasuprot tome, drugi autori nisu našli višu prevalenciju HCV infekcije u osoba koje su u monogamnoj heteroseksualnoj vezi s HCV-pozitivnim partnerom (52-54, 110).

Međutim, čini se da je u osoba visoko rizičnog spolnog ponašanja s agresivnijim spolnim navikama učestalost HCV infekcije ipak viša, iako su i tu mišljenja podijeljena (55, 56).

Ovo je prvo istraživanje seroprevalencije hepatitisa C u skupinama visoko-rizičnog spolnog ponašanja (osobe koje često mijenjaju spolne partnere, MSM prodavatelji/ice i kupovatelji seksualnih usluga te osobe sa SPB) u Hrvatskoj. Naši su rezultati pokazali statistički značajnu razliku seroprevalencije HCV infekcije u osoba rizičnog spolnog ponašanja (4,6%) u odnosu na kontrolnu skupinu (trudnice - 0,5%; OR=9,66, 95% CI=1,32-70,7).

Sociodemografski faktori (spol: $p=0,355$; dob: $p=0,230$; stručna sprema: $p=0,978$; bračni status: $p=0,681$) nisu bili povezani s rizikom za HCV infekciju. Slična istraživanja provedena u Centru za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC), Atlanta (111), Kaliforniji (112), Floridi (113) i Egiptu (109) također nisu pokazala

povezanost HCV seroprevalencije sa stručnom spremom i bračnim statusom ispitanika, dok se rezultati seroprevalencije s obzirom na spol razlikuju. Iako je u navedenim istraživanjima nađena viša HCV seroprevalencija u muškaraca u odnosu na žene, značajna razlika dokazana je samo u Egiptu (109). I u našem je istraživanju ukupna seroprevalencija anti-HCV bila viša u muškaraca (4,9%) nego u žena (2,9%), no razlika nije bila statistički značajna ($p=0,355$). Kada su analizirane pojedine rizične skupine, samo je u skupini ispitanika sa SPB dokazana značajno viša prevalencija anti-HCV muškaraca u odnosu na žene (8,5% odnosno 1,9%; $p=0,04$). Viša učestalost HCV infekcije u muškaraca vjerojatno je posljedica slobodnijeg i češćeg promiskuitetnog ponašanja muškaraca.

Najviša seroprevalencija HCV infekcije zabilježena je u dobnim skupinama od 20-49 godina. Od svih anti-HCV pozitivnih ispitanika, njih 84% bilo je u dobi od 20-49 godina. Sličnu je dobnu raspodjelu seropozitivnih ispitanika pokazalo i III Nacionalno istraživanje zdravlja i prehrane (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*; NHANES III) provedeno u SAD od 1988-1994. godine u kojem je 65% anti-HCV pozitivnih ispitanika bilo u dobi od 30-49 godina (111).

Neki su radovi analizirali različita rizična ponašanja vezana uz prijenos HCV infekcije. Yee i sur. su prisustvo rizičnih faktora dokazali u 95,3% seropozitivnih ispitanika; u 15,5% bio je prisutan jedan, u 27,7% dva te u 53,4% ispitanika više od dva rizična faktora. Iako je spolnu ekspoziciju navelo 37,2% ispitanika, spolno ponašanje kao jedini rizični faktor nije zabilježeno niti u jednog od njih (114). Suprotno tome, u 15% akutnih HCV infekcija u SAD (Program praćenja akutnog hepatitisa C) u periodu od 1992-1995. godine (115) te u 18% nakon 1995. godine

(NHANES, 1999-2002. godine) spolna izloženost bila je jedini rizični faktor za prijenos hepatitisa C (33). Podaci s Odjela za virusne hepatitise CDC-a također su pokazali da je 2003. godine 13%, a 2006. godine 15-20% bolesnika s akutnom HCV infekcijom imalo anamnestički podatak o spolnoj izloženosti bez prisustva drugih rizičnih faktora. U posljednjem je istraživanju, dvije trećine bolesnika imalo HCV pozitivnog partnera, a jedna trećina više od dva spolna partnera u posljednjih šest mjeseci prije početka bolesti (116).

U našem je istraživanju 71,5% ispitanika imalo jednu vrstu rizičnog spolnog ponašanja; 25,2% je imalo dvije; 3,2% je imalo tri te 0,1% ispitanika četiri vrste rizičnog spolnog ponašanja. Iako je opažen porast seroprevalencije s porastom broja rizičnih ponašanja [3,9% u ispitanika s jednom; 5,3% u ispitanika s dvije te 15,5% u ispitanika s tri vrste rizika, razlika nije dosegla statističku značajnost ($p=0,079$)]. Međutim, kada su analizirane pojedine rizične skupine, u skupini PSU i korisnika PSU te u skupini ispitanika sa SPB dokazan je značajan porast HCV seropozitiviteta ovisno o broju rizičnih spolnih ponašanja ($p=0,026$ odnosno $0,025$). U odnosu na ostale rizične skupine (PROM i MSM), u ove je dvije skupine veći broj ispitanika imao je dvije ili više vrsta rizičnih ponašanja.

Neka su istraživanja opisala viši rizik prijenosa HCV infekcije u ispitanika koji često mijenjaju spolne partnere. U Istraživanju seroprevalencije hepatitisa C provedenom u Austriji testirane su osobe s velikim brojem spolnih partnera i učestalim genitalnim infekcijama te PSU. HCV seroprevalencija u čitavoj skupini iznosila je 4,6%, a u skupini PROM ispitanika 5,5% (117). Prema podacima CDC-a, u SAD-u, u razdoblju od 2000-2006. godine, drugu rizičnu skupinu po učestalosti HCV infekcije (nakon i.v. korisnika droga) sačinjavale su osobe koje

često mijenjaju spolne partnere u kojih je prevalencija HCV infekcije iznosila čak 23-36% (28).

U našem je istraživanju, HCV seroprevalencija u skupini PROM ispitanika iznosila 6,3% (95% CI=3,9-8,8) što je bilo statistički značajno više nego u kontrolnoj skupini (OR=13,49; 95% CI=1,81-100,4). Promiskuitet, kao samostalan rizični raktor, dovodi do veće vjerojatnosti da se naiđe na zaraženog partnera pa time povećava i mogućnost infekcije (32).

Talijanski su autori analizirali povezanost broja spolnih partnera s prijenosom hepatitisa C i dokazali dva puta viši rizik prijenosa HCV u osoba s dva spolna partnera te 2,8 puta viši rizik prijenosa u osoba s tri spolna partnera u odnosu na osobe sa samo jednim spolnim partnerom (118). Korelaciju seroprevalencije HCV infekcije s brojem partnera dokazali su i španjolski autori. U njihovom je istraživanju dokazana tri puta viša prevalencija HCV u osoba s dva ili tri spolna partnera te čak 14 puta viša prevalencija u osoba s četiri i više spolnih partnera (119). U studiji CDC-a provedenoj 2006. godine testirana su 5282 studenta sa sveučilišta u Teksasu, od kojih je većina navela visoko rizično spolno ponašanje (MSM, spolni odnos s HCV-pozitivnim partnerom, prisustvo SPB te često mijenjanje spolnih partnera - 44,2% ispitanika imalo je 2-9 spolnih partnera, 15% 10-24, 3,5% 25-49 te 1,2% ispitanika više od 50 spolnih partnera). Iako je ukupna seroprevalencija HCV infekcije bila niska (0,9%), značajno viši seropozitivitet dokazan je u skupini MSM, ispitanika sa SPB te ispitanika s više od 50 partnera (120).

U našem istraživanju nismo dokazali statistički značajnu razliku HCV seroprevalencije s obzirom na broj spolnih partnera ($p=0,328$) što se razlikuje od

navedenih istraživanja. Slično našim rezultatima, niti istraživanja provedena u skupini PSU u Indiji i Španjolskoj nisu dokazala povezanost HCV seroprevalencije s brojem spolnih partnera (57, 121). Nadalje, u našem se istraživanju HCV seroprevalencija nije značajno razlikovala s obzirom na seksualnu opredijeljenost ispitanika ($p=0,355$), što je pokazalo i istraživanje u Kaliforniji (122) iako je u nekim radovima opisana viša seroprevalencija u homoseksualnih te biseksualnih osoba u odnosu na heteroseksualne osobe (123).

Neki su radovi pokazali povezanost prodavanja i kupovanja seksualnih usluga s prevalencijom hepatitisa C. Lissen i sur. su analizirali HCV seroprevalenciju u PSU i njihovih korisnika te usporedili sa seroprevalencijom u dobrovoljnih davatelja krvi. HCV seropozitivitet iznosio je 6,4% u PSU odnosno 6,8% u korisnika PSU što je bilo značajno više nego u dobrovoljnih davatelja krvi (1,2%; $p<0,001$) (121).

Slične su rezultate pokazali Sanchez-Quijano i sur. u Španjolskoj (124); Mesquita i sur. u Brazilu (125) te Pando i sur. u Argentini (126). U istraživanju u Španjolskoj, seroprevalencija HCV infekcije bila je značajno viša u skupini u PSU (8,97%) i korisnika PSU (16,36%) u odnosu na dobrovoljne davatelje krvi (0,48%). U Brazilu je HCV seropozitivno bilo 10,9% PSU i korisnika PSU, a u Argentini 4,5% PSU te 0,74% dobrovoljnih davatelja krvi. Studija provedena u Urugvaju testirala je 200 muških PSU. HCV seropozitivitet iznosio je 6,5% i korelirao je s dobi ispitanika (55).

Nasuprot tome, u istraživanju provedenom u Demokratskoj Republici Kongo (46) nije nađena razlika seroprevalencije HCV u skupini PSU u odnosu na trudnice. Iako je HCV seropozitivitet u PSU bio viši (6,6%) u odnosu na trudnice

(4,3%), razlika nije dosegla statističku značajnost ($p=0,05$). U skupini PSU, seroprevalencija HCV infekcije rasla je s dobi ispitanica: u dobi od 14-20 godina seropozitivno je bilo 2,8%, a u dobi iznad 40 godina 21,3% PSU ($p<0,001$). Stručna sprema te bračni status ispitanica nisu bili povezani s prevalencijom anti-HCV protutijela ($p=0,3$).

Populacija PSU je bila najteže dostupna populacija u ovom istraživanju te većinu uzorka čine korisnici PSU. To može biti uzrokovano visokom stigmatizacijom ili strahom od državnih institucija (102). Seroprevalencija HCV infekcije u ovoj rizičnoj skupini iznosila je 4,0% (95% CI=1,7-6,4) što je bilo statistički značajno više u odnosu na kontrolnu skupinu (OR=8,39; 95% CI (OR)=1,07-65,5). Analizom demografskih karakteristika, u skupini PSU i korisnika PSU dokazana je statistički značajna razlika HCV seroprevalencije s obzirom na dob ispitanika ($p=0,047$), ali HCV seropozitivitet nije korelirao s dobi. Najviše seropozitivnih ispitanika bilo je u dobi od 20-29 godina (8,9%). Kao i u istraživanju u Kongu, nije dokazana značajna razlika seroprevalencije s obzirom na stručnu spremu ($p=0,355$) i bračni status ($p=0,235$) ispitanika.

Rezultati seroprevalencije HCV infekcije u MSM još se više razlikuju. U retrospektivnoj dvadesetogodišnjoj kohortnoj studiji provedenoj u Amsterdamu od 1984. do 2003. godine analizirano je 1836 HIV-pozitivnih i negativnih MSM. Većina ispitanika bila je visokorizičnog spolnog ponašanja: 69% je imalo više od 20 spolnih partnera u posljednjih pet godina, 17% je imalo anamnestički podatak o preboljelom sifilisu, a 28% je bilo anti-HIV pozitivno. Ukupni HCV seropozitivitet bio je nizak (1,3%), no dokazana je značajno viša seroprevalencija u HIV-pozitivnih MSM (54%) u odnosu na HIV-negativne MSM (27%, $p=0,005$). Broj

spolnih partnera te preboljeli sifilis u anamnezi nisu bili povezani s HCV seropozitivitetom (127).

U studiji provedenoj u Klinikama za SPB i HIV-savjetovalištima u SAD (San Diego, New York i Seattle), seroprevalencija HCV infekcije iznosila je 1,5% u MSM te 3,6% u heteroseksualnih muškaraca (niti jedan ispitanik u obje skupine nije bio i.v. korisnik droga) (128). U AIDS kohortnoj studiji testirano je 1058 MSM od kojih je HCV seropozitivno bilo njih 2,9%. Rizični faktori statistički značajno ($p < 0,05$) povezani s HCV seropozitivitetom bili su preboljeli sifilis u anamnezi te gonoreja rektuma (129). U prospektivnoj Omega kohortnoj studiji provedenoj u Montrealu testirano je 1085 MSM. Ukupni je HCV seropozitivitet iznosio 2,9% i bio značajno povezan samo s i.v. korištenjem droga (32,9%). Nakon isključenja i.v. korisnika droga, seroprevalencija je iznosila samo 0,3% što je niže od seroprevalencije hepatitisa C u općoj populaciji u Kanadi (0,8%) (60).

U drugim sličnim istraživanjima provedenim u MSM, seroprevalencija HCV infekcije iznosila je 1,4% u Danskoj (130), 2,2% u Engleskoj (131), 4,6% u SAD (132) te 6,9% u Italiji (133). U posljednja je dva istraživanja, HCV seropozitivitet bio u korelaciji s brojem seksualnih partnera u posljednjoj godini dana ili tijekom života.

Slično većini istraživanja u MSM koja su isključila i.v. korisnike droga (69, 128, 130, 131), naši su rezultati pokazali najnižu HCV seroprevalenciju u skupini MSM (2,9%; 95% CI=0,6-5,2). Za razliku od ostalih rizičnih skupina, u skupini MSM nije dokazana statistički značajna razlika HCV seropozitiviteta u odnosu na kontrolnu skupinu (OR=6,00; 95% CI=0,72-50,2).

No istraživanje provedeno 2006. godine u Bostonu pokazalo je značajno višu prevalenciju HCV infekcije u MSM. U skupini od 218 MSM, njih 11,5% je bilo anti-HCV pozitivno. Seroprevalencija hepatitisa C bila je značajno viša u HIV-pozitivnih MSM (134). U studiji provedenoj u Indiji 2003. godine HCV prevalencija bila je tri puta viša u MSM nego u heteroseksualnih osoba. Isto tako, ispitanici s preboljelim genitalnim herpesom su bili trostruko češće HCV seropozitivni u odnosu na anti-HSV-2 negativne ispitanike, dok prisustvo drugih SPB (sifilis, gonoreja, *C. trachomatis*) nije bilo povezano s HCV seropozitivitetom (57).

U našoj skupini MSM ispitanika, statistički značajno viša seroprevalencija HCV infekcije dokazana je samo u ispitanika s preboljelom gonorejom (33,3% u pozitivnih te 2,0% u negativnih ispitanika; $p < 0,001$). Broj spolnih partnera ($p = 0,432$), broj rizičnih ponašanja ($p = 0,943$) te HIV-status ($p = 0,835$) nisu bili povezani s HCV seropozitivitetom.

Prethodno preboljele SPB (ulcerozne i neulcerozne) povećavaju rizik stjecanja HCV infekcije. Istraživanje provedeno u bolesnika na Klinici za SPB u Kaliforniji (San Diego) pokazalo je dvostruko višu HCV seroprevalenciju (3,4%) nego u općoj populaciji (1,8%) (111). Slična istraživanja provedena u američkim gradovima pokazala su seroprevalenciju od 7,7% u Bostonu (135), 9,7% u San Franciscu (136) te 12% u Baltimoru (137).

Slične je rezultate pokazalo i naše istraživanje. U našoj je skupini ispitanika sa SPB zabilježena najviša seroprevalencija HCV infekcije (8,9%). SPB, posebno ulcerozne oštećuju epitelnu barijeru kože i sluznice što omogućuje lakši ulaz HCV. U skupini HIV-pozitivnih MSM u Londonu, čak 92% HCV seropozitivnih ispitanika imalo je anamnestički podatak o preboljeloj SPB (138).

Od SPB, korelacija s HCV seropozitivitetom najčešće je opisana kod hepatitisa B, sifilisa, gonoreje te genitalne HSV infekcije. Alter i sur. (110) su dokazali značajno višu seroprevalenciju HCV infekcije u HBV-pozitivnih (10,2%) u odnosu na HBV-negativne ispitanike (1,6%). Nizozemski su autori također dokazali povezanost HCV infekcije i SPB. Sifilis i genitalni herpes dokazani su u 65% anti-HCV pozitivnih ispitanika u njihovoj studiji (127).

Istraživanja provedena u skupini PSU u Španjolskoj (139) i Kongu (46) pokazala su značajno višu prevalenciju anti-HCV u seropozitivnih osoba na sifilis u odnosu na seronegativne osobe. Povezanost HCV seropozitiviteta i SPB pokazalo je i istraživanje u skupini MSM u Londonu. Opažen je porast incidencije hepatitisa C od 2 oboljela MSM u 2003. godini do 13 oboljelih u 2006. godini. Prisustvo SPB, posebno infekcije *C. trachomatis* i gonoreje bilo je značajno povezano sa seroprevalencijom hepatitisa C (138). Neki su autori dokazali višu učestalost HCV infekcije osoba s preboljelim genitalnim herpesom (57).

U naših su ispitanika samo hepatitis B ($p=0,002$) i gonoreja ($p=0,011$) bili statistički značajno povezani s HCV seropozitivitetom. Međutim, u pojedinim rizičnim skupinama, statistički značajna povezanost HCV seroprevalencije i HBV infekcije dokazana je samo u skupini PROM ispitanika ($p=0,005$). Iako je HCV seropozitivitet bio viši u ispitanika s preboljelim gonorejom u svim ispitivanim skupinama, statistički značajna razlika dokazana je samo u skupini PROM ispitanika ($p=0,001$) te MSM ($p<0,001$). U skupini PSU i korisnika PSU dokazana je značajno viša HCV seroprevalencija u ispitanika s preboljelim genitalnom HSV infekcijom (33,3% u HSV-2 pozitivnih te 3,7% u HSV-2 negativnih ispitanika;

p=0,010). Preboljeli sifilis, infekcija *C. trachomatis* te HPV nisu bili povezani s HCV seropozitivitetom niti u jednoj rizičnoj skupini.

Neki su radovi pokazali razliku u seroprevalenciji HCV infekcije u HIV-pozitivnih u odnosu na HIV-negativne osobe. Istraživanje provedeno u Italiji (140) te dva istraživanja provedena u SAD (San Francisco, Boston) pokazala su višu prevalenciju HCV u HIV-pozitivnih heteroseksualnih osoba (53, 133). Nasuprot tome, u studiji provedenoj u Brazilu nije nađena razlika u prevalenciji HCV u HIV-pozitivnih i HIV-negativnih osoba (141). Studija provedena u Španjolskoj pokazala je dvostruko višu prevalenciju anti-HCV u heteroseksualnih partnera osoba s HCV/HIV koinfekcijom (9,2%) u odnosu na heteroseksualne partnere HCV-pozitivnih/HIV-negativnih osoba (4,1%) (122). Laurent i sur. (Kongo) nisu dokazali značajnu razliku u prevalenciji anti-HCV u HIV pozitivnih (7,4%) i HIV negativnih PSU (6,1%) (46), dok su Craib i sur. su dokazali višu učestalost anti-HCV u HIV-pozitivnih MSM (8,8%) u odnosu na HIV-negativne MSM (2,6%) (142).

U posljednjih je nekoliko godina objavljeno više radova o prijenosu HCV u skupini HIV-pozitivnih MSM. U istraživanju u Brightonu u razdoblju od 2000-2006. godine, akutna HCV infekcija dokazana je u 34 od 7223 MSM uz porast stope serokonverzije za 59% godišnje. Slični su rezultati u MSM ispitanika objavljeni 2005. godine u Parizu (143), Rotterdamu (144) i Bernu (145) te 2007. godine u Londonu (138). Početkom 2006. godine, Annie Luetkemeyer i sur. sa Sveučilišta u San Franciscu opisali su 9 slučajeva akutnog hepatitisa C u HIV-pozitivnih muškaraca. Šest od njih je kao jedini rizični faktor navelo seksualne odnose s muškarcima, a troje prisutnu SPB (146). U Australiji je 2007. godine opisana epidemija akutnog hepatitisa C u homoseksualnih i biseksualnih osoba (147).

Smatra se da HIV infekcija povećava rizik prijenosa HCV infekcije zbog više razine viremije HCV u HIV-pozitivnih osoba (138, 148).

U našoj smo skupini ispitanika dokazali nisku seroprevalenciju HIV-infekcije (0,73%). Ovisno o HIV-statusu, nije dokazana značajna razlika seroprevalencije hepatitisa C u HIV-pozitivnih i HIV-negativnih ispitanika ($p=0,752$).

HCV-RNA dokazali smo u 73,1% anti-HCV pozitivnih ispitanika, što se podudara s većinom drugih radova (110, 149-151) iako je u nekim istraživanjima prevalencija HCV-RNA bila znatno niža nego u našem istraživanju (152,153). Zanimljiv je podatak da smo HCV-RNA dokazali i u 3 (2,1%) anti-HCV negativna ispitanika (novozaražene osobe u periodu "imunološkog prozora"). U naših su ispitanika najčešće je bili zastupljeni genotipovi 1 (55,5%) i genotip 3 (38,9%) dok je genotip 4 dokazan u samo jednog bolesnika (5,6%). Najčešće dokazani podtipovi bili su 1a u 38,9% i 3a u 38,9% ispitanika. Ovisno o rizičnim skupinama, u skupini PROM ispitanika dokazana su sva tri genotipa, u skupini MSM genotipovi 3 i 4, a u PSU i korisnika PSU te ispitanika sa SPB genotipovi 1 i 3. U istraživanju provedenom u skupini HIV-pozitivnih MSM u Francuskoj također su dokazani genotipovi 1, 3 i 4, ali drugačijom zastupljenošću. Najzastupljeniji je bio genotip 4 (52%), genotip 3 (24%) te genotip 1 (22%) (143). U amsterdamskoj kohortnoj studiji (127), HIV-pozitivni MSM koji nikada nisu i.v. koristili droge, bili su inficirani uglavnom genotipovima 1 (56%) i 4 (36%). U Velikoj Britaniji je čak 84% MSM bilo inficirano genotipom 1 (139). U istraživanju provedenom u osoba koje često mijenjaju spolne partnere provedenim u Libiji također su dokazani genotipovi 1, 3 i 4 (154), a u Brazilu podtip 1a (155). O prevalenciji genotipova HCV u PSU nema publiciranih podataka.

Uloga prevencije HCV infekcije kao spolno prenosive bolesti također je predmet rasprave (97, 102, 110). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je rizično spolno ponašanje povezano s rizikom prijenosa HCV infekcije te je u skupinama visoko rizičnog spolnog ponašanja neophodno je koristiti zaštitu zbog prevencije SPB, uključujući i hepatitis C.

6. ZAKLJUČCI

1. Dokazana je statistički značajna razlika seroprevalencije anti-HCV u ispitanika rizičnog spolnog ponašanja (4,6%) u odnosu na kontrolnu skupinu [trudnice-0,5%, OR=9,66; 95% CI (OR)=1,32-70,7] te je odbačena nul hipoteza (rizično spolno ponašanje nije povezano s rizikom prijenosa HCV infekcije).
2. Ovisno o rizičnim skupinama, dokazana je statistički značajna razlika seroprevalencije anti-HCV u odnosu na kontrolnu skupinu u skupini PROM ispitanika [6,3%, OR=13,49; 95% CI (OR)=1,81-100,4], PSU i korisnika PSU [4,0%, OR=13,49; 95% CI (OR)=1,81-100,4] te ispitanika sa SPB [8,5%, OR=18,59; 95% CI (OR)=2,4-141,1], dok se nije značajno razlikovala u skupini MSM [2,9%; OR=6,0; 95% CI (OR)=0,72-50,2].
3. S obzirom na spol, nije dokazana značajna razlika seroprevalencije anti-HCV u muškaraca (4,9%) i žena (2,9%); $p=0,355$.
4. S obzirom na dob, nije dokazana značajna razlika seroprevalencije anti-HCV između dobnih skupina ispitanika ($p=0,230$). Najviši seropozitivitet dokazan je u dobnim skupinama od 20-29 (5,8%) te 30-39 godina (5,7%).
5. Ovisno o demografskim karakteristikama, nije dokazana značajna razlika seroprevalencije anti-HCV s obzirom na stručnu spremu ($p=0,978$) i bračni status ispitanika ($p=0,681$).
6. Ovisno o rizičnim faktorima, nije dokazana značajna razlika HCV seroprevalencije s obzirom na seksualnu opredijeljenost ($p=0,355$), broj spolnih partnera ($p=0,318$) te broj rizičnih ponašanja ($p=0,079$). Od preboljelih SPB, dokazana je statistički značajno viša HCV seroprevalencija u ispitanika s HBV infekcijom ($p=0,002$) i gonorejom ($p=0,011$).

7. Ovisno o HIV-statusu, nije dokazana značajna razlika HCV seroprevalencije u HIV-pozitivnih i HIV-negativnih ispitanika ($p=0,752$).
8. HCV-RNA dokazana dokazana je u 73,1% anti-HCV pozitivnih ispitanika te 2,1% anti-HCV negativnih ispitanika (novozaraženi ispitanici u periodu "imunološkog prozora").
8. Najviše ispitanika bilo je zaraženo genotipom 1 (55,6%), zatim genotipom 3 (38,9%) te genotipom 4 (5,6%). Najčešće zastupljeni podtipovi bili su 1a u 38,9% te 3a u 38,9% ispitanika.
9. Ovisno o rizičnim skupinama, u skupini PROM ispitanika dokazana su sva tri genotipa (genotip 1-25,0%; 1a-25,0%; 3a-37,5% te genotip 4-12,5%), u MSM genotipovi 3a (66,7%) i 4 (33,3%), u skupini PSU i korisnika PSU genotipovi 1a (75,0%) i 3a (25,0%), a u ispitanika sa SPB genotipovi 1a (42,9%), 1b (14,2%) i 3a (42,9%).

7. SAŽETAK

Analizirana je seroprevalencija, genotipovi i rizični faktori za HCV infekciju u populacijama rizičnog spolnog ponašanja: osoba koje često mijenjaju spolne partnere (PROM), muškaraca koji imaju seksualne odnose s muškarcima (MSM), prodavatelja/ica seksualnih usluga i njihovih korisnika (PSU) te osoba koje u anamnezi imaju spolno prenosive bolesti (SPB). Kontrolnu su skupinu sačinjavale trudnice. U istraživanje je bio uključen 821 ispitanik: od toga 716 (87,2%) muškaraca i 105 (12,8%) žena prosječne životne dobi od $35,8 \pm 11,5$ godina. Medijan dobi iznosio je 32 godine (raspon 18-77 godina). Skupini s jednom vrstom rizičnog spolnog ponašanja pripadalo je 71,5% ispitanika, dok je 25,2% imalo dvije vrste, 3,2% tri vrste te 0,1% ispitanika četiri vrste rizičnog spolnog ponašanja. Medijan broja spolnih partnera u posljednjih 12 mjeseci iznosio je 2 (raspon 0-100). SPB u anamnezi imalo je 25,3% ispitanika slijedećom učestalošću: HBV 12,8%, gonoreju 4,6%, *C. trachomatis* 2,7%, HPV 2,7%, genitalni/analni herpes 1,3% te sifilis 1%. Ukupna seroprevalencija HCV infekcije u ispitanika rizičnog spolnog ponašanja iznosila je 4,6% (95% CI=3,2-6,1%): 6,3% (95% CI=3,9-8,8%) u skupini PROM ispitanika; 2,9% (95% CI=0,6-5,2%) u skupini MSM; 4,0% (95% CI=1,7-6,4%) u skupini PSU i korisnika PSU; 8,5% (95% CI=4,7-12,4%) u skupini ispitanika sa SPB te 0,5% (95% CI=0,0-1,5%) u kontrolnoj skupini. Dokazana je statistički značajna razlika HCV seroprevalencije u ispitanika rizičnog spolnog ponašanja u odnosu na kontrolnu skupinu u svim ispitivanim skupinama [PROM: OR=13,49, 95% CI (OR)=1,81-100,4; PSU: OR=8,39, 95% CI (OR)=1,07-65,5; SPB: OR=18,59, 95% CI (OR)=2,4-141,1] osim MSM [OR=6,00, 95% CI (OR)=0,72-50,2]. S obzirom na spol, seropozitivno je bilo 4,9% (95% CI=0,0-6,0)

muškaraca te 2,9% (95% CI=3,3-6,0) žena ($p=0,350$). HCV seroprevalencija nije se značajno razlikovala između dobrih skupina ispitanika ($p=0,230$). Najviše seropozitivnih ispitanika bilo je u dobi od 20-29 godina (5,8%; 95% CI=3,2-8,4%) te 30-39 godina (5,7%; 95% CI=2,8-8,6%). Bračni/intimni status ($p=0,681$) te stručna sprema ($p=0,978$) ispitanika nisu bili povezani s HCV seropozitivitetom. Od preboljelih SPB, značajno viša HCV seroprevalencija dokazana je u ispitanika s preboljelom HBV infekcijom ($p=0,002$) te gonorejom ($p=0,01$). HCV-RNA dokazana je u 73,1% seropozitivnih te 2,1% seronegativnih ispitanika (novozaraženi ispitanici u periodu "imunološkog prozora"). Najviše ispitanika bilo je inficirano genotipom 1 (55,6%), genotipom 3 38,9% te genotipom 4 5,6% ispitanika. Najčešći dokazani podtipovi bili su 1a (38,9%) te 3a (38,9%). Ovisno o rizičnim skupinama, u skupini PROM ispitanika dokazana su sva tri genotipa (podtipovi 1a i 3a), u MSM genotipovi 3a i 4, u skupini PSU i korisnika PSU genotipovi 1a i 3a te u ispitanika sa SPB genotipovi 1 (podtipovi 1a i 1b) i 3a.

8. SUMMARY

We analyzed the seroprevalence, genotypes and risk factors for HCV infection in groups with high-risk sexual behavior: persons with multiple sexual partners, men who have sex with men (MSM), commercial sex workers and their clients (CSW) and persons with sexually transmitted diseases (STDs). Control group consisted of pregnant females. A total of 821 patients were enrolled in the study: 716 (87.2%) males and 105 (12.8%) females. The mean age was 35.8 ± 11.5 years. Median age was 32 years (range 18-77 years). Seventy-one point five percent of participants reported one risk sexual behavior, 25.2% reported two, 3.2% reported three and 0.1% of participants reported four risk sexual behaviors. Median number of sexual partner in the preceding year was 2 (range 0-100). A prior history of STDs had 25.3% participants. Hepatitis B virus (HBV) infection was the most frequently reported (12.8%) followed by gonorrhea (4.6%), *C. trachomatis* (2.7%) and HPV infection (2.7%), genital/anal herpes (1.6%) and syphilis (1.0%). The overall HCV seroprevalence was 4.6%: 6.3% in persons with multiple sexual partners, 2.9% in MSM, 4.0% in CSW and their clients and 8.5% in persons with STDs compared to 0.5% in control group. HCV seroprevalence was significantly higher than in controls in all risk groups except MSM [persons with multiple sexual partners: OR=13.49; 95% CI (OR)=1.81-100.4; CSW and their clients: OR=8.39; 95% CI (OR)=1.07-65.5; persons with STDs: OR=18.59; 95% CI (OR)=2.4-141.1; MSM OR=6.00; 95% CI (OR)=0.72-50.2]. The difference of HCV seroprevalence between age groups was not statistically significant ($p=0.230$). The highest seroprevalence was reported in the 20-29 age group (5.8%) and in the 30-39 age group (5.7%). Neither marital status ($p=0.681$) nor level of education ($p=0.978$)

were associated with HCV seropositivity. The prior HBV infection ($p=0.002$) and gonorrhea ($p=0.011$) were the only risk factors significantly associated with anti-HCV prevalence. No other factors reflecting risk sexual behavior such as sexual orientation ($p=0.355$), the number of sexual partners ($p=0.318$) and the number of risk factors ($p=0.079$) were associated with HCV seroprevalence. HCV-RNA was detected in 73.1% seropositive participants. Three of the seronegative cases (2.1%) were also found to be HCV-RNA positive (“window period”). The majority of participants were infected with genotype 1 (55.6%), 38.9% with genotype 3 and 5.6% with genotype 4. The most prevalent subtypes were 1a (38.9%) and 3a (38.9%). According to the risk groups, in persons with multiple sexual partners all three genotypes (subtypes 1a and 3a) were detected. MSM were infected with genotypes 3a and 4, CSW and their clients with genotypes 1a and 3a and persons with STDs were infected with genotypes 1 (subtypes 1a and 1b) and 3a.

9. LITERATURA

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-62.
2. Nelson KE, Williams CM.: Viral hepatitis. In: Nelson KE, Williams CM (eds). *Infectious disease epidemiology: theory and practice*. 2nd ed. Jones and Bartellet Publishers, Sudbury, Massachusetts, 2006, pp 895-961.
3. Fabiani FL. Recent advances in hepatitis C virus research and understanding the biology of the virus. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2404-5.
4. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Viral hepatitis. In: Cook GC, Zumla A (eds). *Manson's tropical diseases*. 21th ed. WB Saunders, Edinburgh, 2003, pp 707-23.
5. Harrison TJ, Dushenko GM, Zuckerman AJ. Hepatitis viruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD (eds). *Principles and practices of clinical virology*. 5th ed. John Willey & Sons, West Sussex, 2004, pp 199-247.
6. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Elsevier: Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, pp 1950-76.
7. Lindenbach BD, Thiel HJ, Rice CM. Flaviviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007, pp 1101-52.
8. Dubuisson J. Hepatitis C virus proteins. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2406-15.
9. Drazan KE. Molecular biology of hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2000; 6:396-406.

10. Reynolds GM, Harris HJ, Jennings A, et al. Hepatitis C virus receptor expression in normal and diseased liver tissue. *Hepatology* 2008; 47:418-27.
11. Randall G, Panis M, Cooper J, et al. Cellular cofactors affecting hepatitis C virus infection and replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(31):12884-9.
12. Bartosch B, Cosset FL. Cell entry of hepatitis C virus. *Virology* 2006; 340:1-12.
13. Hamilton JP, Thuluvath PJ. Claudin-1 and its potential role in HCV entry: another piece of puzzle. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:3-4.
14. Bartosch B, Vitelli A, Granier C, et al. Cell entry of hepatitis C virus requires a set of co-receptors that include the CD81 tetraspanin and the SR-B1 scavenger receptor. *J Biol Chem* 2003; 278:41624-30.
15. Barth H, Schnober EK, Neumann-Haefelin C, et al. Scavenger receptor class B is required for hepatitis C virus uptake and cross-presentation by human dendritic cells. *J Virol* 2008; 23.
16. Hsu M, Zhang J, Flint M, et al. Hepatitis C virus glycoproteins mediate pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7271-6.
17. Germe R, Crance JM, Gavin D, et al. Cellular glycosaminoglycans and low density lipoprotein receptor are involved in hepatitis C virus adsorption. *J Med Virol* 2002; 68:206-15.
18. Flint M, Thomas J, Maidens C, et al. Functional analysis of cell surface-expressed hepatitis C virus E2 glycoprotein. *J Virol* 1999; 73:6782-90.
19. Rychlowska M, Bienkowska-Szewczyk K. Hepatitis C – new developments in the studies of the viral life cycle. *Acta Biochim Pol* 2007; 54:703-15.

20. Op de Beeck A, Cocquevel L, Dubuisson J. Biogenesis of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *J Gen Virol* 2001; 82:2589-95.
21. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 2000; 81:1631-48.
22. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42:962-73.
23. Timm J, Roggendorf. Sequence diversity of hepatitis C virus: Implications for immune control and therapy. *World J Gastroenterol* 2007; 13:4808-17.
24. Pavio N, Lai MC. The hepatitis C virus persistence: how to evade the immune system? *J Biosci* 2003; 28:287-304.
25. Shuhart MC, Gretch DR. Hepatitis C and G viruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of clinical microbiology*. 8th edition. ASM Press, Washington, 2003, pp 1480-94.
26. Roman F, Hawotte K, Struck D, et al. Hepatitis C virus genotypes distribution and transmission risk factors in Luxembourg from 1991 to 2006. *World J Gastroenterol* 2008; 14(8):1237-43.
27. Vince A, Iščić-Beš J, Židovec-Lepej S, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Croatia-a 10 year retrospective study of four geographic regions. *Coll Antropol* 2006; 30:139-43.
28. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR* 2006; 55:1-94.
29. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48(1):148-62.
30. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(9):558-67.

31. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355:887-91.
32. Alter MA. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2436-41.
33. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006; 144:705-14.
34. Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, et al. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol* 2000; 33:116-20.
35. Okayama A, Stuver SO, Tabor E, et al. Incident hepatitis C virus infection in a community-based population in Japan. *J Viral Hepat* 2002; 9:43-51.
36. Zhang M, Sun XD, Mark SD, et al. Hepatitis C virus infection, Linxian, China. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:17-21.
37. Mihaljević I, Feldbauer J, Đelajlija M, Grgičević D. Antibodies to hepatitis C virus in Croatian blood donors and polytransfused patients. *Vox Sang* 1992; 63:236-8.
38. Grgicevic D, Baliija M, Pirc-Tiljak D, et al. Decreasing risk of viral transfusion- transmitted diseases in Croatia. *Croat Med J* 2000; 41(2):191-6.
39. Trišler Z, Seme K, Poljak M, Čelan-Lucu B, Sakoman S. Prevalence of hepatitis C and G virus infections among intravenous drug users in Slovenia and Croatia. *Scand J Inf Dis* 1999; 31 (18):33-5.
40. Seme K, Poljak M, Begovac J, et al. Low prevalence of hepatitis C virus infection among human immunodeficiency virus type 1-infected individuals from Slovenia and Croatia. *Acta Virol* 2002; 46(2):91-4.

41. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006; 3:41-6.
42. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002, June 10-12. *Hepatology* 2002; 36: 3-20.
43. Lesnikar V. Epidemiologija HCV infekcije u Hrvatskoj. *Acta Med Croatica* 2005; 59(5):377-81.
44. Puro V, De Carli G, Scognamiglio P, Porcasi R, Ippolito G. Studio Italiano Rischio Occupazionale HIV. Risk of HIV and other blood-borne infections in the cardiac setting: patient-to provider and provider-to patient transmission. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946:291-309.
45. Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepatitis* 2002; 9(2):84-100.
46. Laurent C, Henzel D, Mulanga-Kabeya C, Maertens G, Laronze B, Delaporte E. Seroepidemiological survey of hepatitis C virus among commercial sex workers and pregnant women in Kinshasa, Democratic Republic Kongo. *Int J Epidemiol* 2001; 30(4): 872-7.
47. Pasquier C, Bujan L, Daudin M, et al. Intermittent detection of hepatitis C virus (HCV) in semen from men with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HCV. *J Med Virol* 2003; 69:344-9.
48. Manavi M, Baghestanian M, Watkins-Riedel T, et al. Detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in normal cervical smears of HCV-seropositive patients. *Clin Infect Dis* 2002; 35:966-73.
49. Gameiro R, Venneno T, Prieto E, et al. Vaginal shedding of hepatitis C virus. *Int J STD AIDS* 2001; 12:717-21.
50. Wejstal R. Sexual transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31(1):92-5.

51. Perrez CM, Suarez E, Torres EA. Epidemiology of hepatitis C infection and its public health implications in Puerto Rico. *P R Health Sci J* 2004; 23(2):11-28.
52. Vandelli C, Renzo F, Romano L, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(5): 855-9.
53. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5):99-105.
54. Tahan V, Karaca C, Yildirim B, et al. Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(4):821-4.
55. Russi JC, Serra M, Vinales J, et al. Sexual transmission of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus type 1 infections among male transvestite commercial sex workers in Montevideo, Uruguay. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68(6):716-20.
56. Hammer GP, Kellogg TA, McFarland WC, et al. Low incidence and prevalence of hepatitis C virus infection among sexually active non-intravenous drug-using adults, San Francisco, 1997-2000. *Sex Transm Dis* 2003; 30(12):919-24.
57. Marx MA, Murugavel KG, Tarwater PM, et al. Association of hepatitis C virus infection with sexual exposure in Southern India. *Clin Infect Dis* 2003; 37:514-20.
58. Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, Liu J, O'Malley PM, Alter MJ. Hepatitis C virus infection in a sexually active homosexual men. *J Infect* 29:263-9.
59. Jin F, Prestage GP, Kippax SC, Kaldor JM, Dore GJ, Grulich AE. Prevalence and risk factors of hepatitis C in HIV-negative homosexual men in Sydney, Australia. *Aust N Z J Public Health* 2005; 29(6):536-9.

60. Alary M, Joly JR, Vincelette J, Lavoie R, Turmel B, Remis RS. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C virus in a prospective cohort study of men who have sex with men. *Am J Public Health* 2005; 95(3): 502-5.
61. Bonacini M, Puoti M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Arch Intern Med* 2000; 160:3365-73.
62. Klenerman P, Kim A. HCV-HIV coinfection: Simple messages from a complex disease. *PLoS Medicine* 2007; 4:1608-14.
63. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C-virus infection. *Hepatology* 2002; 36:106-13.
64. Vince A. Hepatitis B i C: prirodni tijek bolesti. *Acta Med Croatica* 2005; 59:389-92.
65. Grahovac B. Uloga imunog odgovora u kroničnoj infekciji virusom hepatitisa C. U: Grahovac B, Vucelić B: Nova dostignuća u dijagnostici i terapiji virusnih hepatitisa. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2002, str. 55-9.
66. McHutchison JG. Understanding hepatitis C. *Am J Manag Care* 2004; 10:21-9.
67. Roggendorf M, Meisel H, Viazov S. Natural history of hepatitis C. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2000; 189-92.
68. Mallat A, Hezode C, Lotersztajn S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 48:657-665.
69. Vento S, Nobili V, Cainelli F. Clinical course of infection with hepatitis C. *BMJ* 2006; 332:374-5.

70. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006; 3: 47-52.
71. Goh, J, Coughlan B, Quinn J, O'Keane JC, Crowe J. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol* 1999; 11:833-8.
72. Castillo I, Pardo M, Bartolome J, et al. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. *J Infect Dis* 2004; 189:7-14.
73. Carreno V. Occult hepatitis C virus infection: a new form of hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6922-5.
74. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 16:65-73.
75. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2467-78.
76. Ascoli V, Lo Coco F, Artini M, Levrero M, Martelli M, Negro F. Extranodal lymphomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Clin Pathol* 1998; 109:508-10.
77. Andreone P, Zignego AL, Cursaro C, et al. Prevalence of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1998; 129:294-8.
78. Billerbeck E, Bottler T, Thimme R. Regulatory T cells in viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13:4858-64.
79. Caruntu FA, Benea L. Acute hepatitis C virus infection: diagnosis, pathogenesis, treatment. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 15:249-56.

80. Weber F. Interaction of hepatitis c virus with the type I interferon system. *World J Gastroenterol* 2007; 13(36):4818-23.
81. Semmo N, Klenerman P. CD4+ T cell responses in hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4831-8.
82. Neumann-Haefelin C, Spangenberg HC, Blum HE, Thimme R. Host and viral factors contributing to CD8+ T cell failure in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13:4839-47.
83. Cox AL, Mosbrugger T, Lauer GM, Pardoll D, Thomas DL, Ray SC. Comprehensive analyses of CD8+ T cell responses during longitudinal study of acute human hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42:104-12.
84. Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol* 2005; 6:353-60.
85. Mills KH. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? *Nat Rev Immunol* 2004; 4:841-55.
86. Suvas S, Rouse BT. Treg control of antimicrobial T cell responses. *Curr Opin Immunol* 2006; 18:344-8.
87. Billerbeck E, Bottler T, Thimme R. Regulatory T cells in viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13:4858-64.
88. Li S, Gowans EJ, Chougnet C, Plebanski M, Dittmer U. Natural regulatory T cells and persistent viral infection. *J Virol* 2008; 82:21-30.
89. Zeisel MB, Fafi-Kremer S, Fofana I, et al. Neutralizing antibodies in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13:4824-30.
90. Ferrari C, Urbani S, Penna A, et al. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31:31-8.
91. Mihaljević I. Serologic diagnosis of viral hepatitis A-E. *Biochemia Med* 2000; 10:161-73.

92. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* 2006; 3:35-40.
93. Carey W. Tests and screening strategies for the diagnosis of hepatitis C. *Clev Clin J Med* 2003; 70:7-13.
94. Burek V. Laboratorijska dijagnostika virusnih hepatitisa B i C. *Acta Med Croatica* 2005; 59(5):405-12.
95. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001; 8:87-95.
96. Scott DJ, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection. A systematic review. *JAMA* 2007; 297:724-32.
97. Vince A. Virusni hepatitis kao spolno prenosiva bolest. *Medicus* 2003; 12(2):231-6.
98. Grahovac B, Hadžisejdić I. Molekularna dijagnostika hepatitisa C. *Medicina* 2006; 42:132-7.
99. Klimashevskaya S, Obriadina A, Ulanova T, et al. Distinguishing acute from chronic and resolved hepatitis C virus (HCV) infections by measurement of anti-HCV immunoglobulin G avidity index. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3400-3.
100. Weigand K, Stremmel W, Encke J. Treatment of hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2007; 12:1897-905.
101. Vucelić B, Hrstić I, Begovac J, i sur. Virusni hepatitis: hrvatska konsenzus konferencija. *Acta Med Croatica* 2005; 59:359-75.
102. Margan-Gjenero I, Kolarić B (ur). Druga generacija praćenja HIV infekcije i AIDS-a u Republici Hrvatskoj 2003-2006. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2006, str. 6

103. Curtis JR, Holmes KK. Individual-level risk assessment for STD/HIV infections. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al. (eds). Sexually transmitted diseases. 3rd ed. Washington: McGraw-Hill, 1999, pp 669-82.
104. Gross JB. Hepatitis C: a sexually transmitted disease? *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3051-3.
105. Cainelli F, Vento S. Hepatitis C is not a sexually transmissible disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1840-1.
106. Mazoff CD. Re: Gross JB, editorial. Hepatitis C: a sexually transmitted disease? *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1256.
107. La Torre G, Miele L, Mannocci A, et al. Correlates of HCV seropositivity among familial contacts of HCV positive patients. *BMC Public Health* 2006; 6:237.
108. Kao JH, Hwang YT, Chen PJ, et al. Transmission of hepatitis C virus between spouses: the important role of exposure duration. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(10):2087-90.
109. Nafeh MA, Medhat A, Mehata M, et al. Hepatitis C in a community in upper Egypt: I cross-sectional survey. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63:236-41.
110. Tong MJ, Lai PPC, Hwang S, et al. Evaluation of sexual transmission in patients with chronic hepatitis C infection. *Clin Diagn Virol* 1995; 3:39-47.
111. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341:556-62.
112. Page-Shafer KA, Cahoon-Young B, Klausner JD, et al. Hepatitis C virus infection in young, low-income women: the role of sexually transmitted infection as a potential cofactor for HCV infection. *Am J Pub Health* 2002; 92:670-6.

113. Weisbord JS, Trepka MJ, Zhang G, Smith IP, Brewer T. Prevalence of and risk factors for hepatitis C virus infection among STD clinic clientele in Miami, Florida. *Sex Transm Inf* 2003; 79:1.
114. Yee LJ, Weiss HL, Langner RG, Herrera J, Kaslow RA, van Leeuwen DJ. Risk factors for acquisition of hepatitis C virus infection: a case series and potential implication for disease surveillance. *BMC Infectious Dis* 2001; 1:8-
115. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:593-8.
116. Willians IT, Nainan O, Aragon T, et al. Hepatitis C virus (HCV) infected sex partners as a source for infection among persons with acute hepatitis C. Book of abstracts. International Symposium on Viral Hepatitis & Liver Disease. Sydney, 2003, p. 57.
117. Stary A, Kopp W, Hofmann H, Heller-Vitouch C, Kunz C. Seroepidemiologic study of hepatitis C virus in sexually transmitted disease risk groups. *Sex Transm Dis* 1992; 19:252-8.
118. Melle A, Stroffolini T, Tosti ME, et al. Heterosexual transmission of hepatitis C in Italy. *J Med Virol* 1999; 57:111-13.
119. Saleras L, Bruguera M, Vidal J, et al. Importance of sexual transmission of hepatitis C virus in seropositive pregnant women: A case-control study. *J Med Virol* 1997; 52 (2): 164-7.
120. Hwang LY, Kramer JR, Troisi C, et al. CDC study on HCV risk transmission & tatoos/body piercing, snorting drugs. *Hepatology* 2006; 44:341-51.
121. Lissen E, Alter HJ, Abad MS, et al. Hepatitis C virus infection among sexually promiscuous groups and the heterosexual partners of hepatitis C virus infected index cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:827-31.
122. Gunn RA, Murray P, Ackers ML, Hardison WGM, Margolis HS. Screening for chronic hepatitis B and C virus infections in an urban sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 2001; 28:166-70.

123. Brandao ABM, Costa Fuchs S. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. *BMC Gastroenterology* 2002; 2:18.
124. Sanchez-Quijano A, Rey C, Aguado J, et al. Hepatitis C virus infection in sexually promiscuous groups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9(8):610-2.
125. Mesquita PE, Granato CFH, Castelo A. Risk factors associated with hepatitis C virus (HCV) infection among prostitutes and their clients in the city of Santos, Sao Paulo State, Brazil. *J Med Virol* 1997; 51:338-43.
126. Pando MA, Berini C, Bibini M, et al. Prevalence of HIV and other sexually transmitted infections among female commercial sex workers in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74:233-8.
127. Van de Laar TJW, van der Bij AK, Prins M, et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis* 2007; 196:230-8.
128. Buffington J, Murray PJ, Schlanger K, et al. Low prevalence of hepatitis C virus antibody in men who have sex with men who do not inject drugs. *Public Health Reports* 2007; 122:63-7.
129. Ndimbie OK, Kingsley LA, Nedjar S, Rinaldo CR. Hepatitis C virus in a male homosexual cohort: risk factor analysis. *Genitourin Med* 1996; 72:213-6.
130. Westh H, Worm AM, Jensen BL, et al. Hepatitis C virus antibodies in homosexual men and intravenous drug users in Denmark. *Infection* 1993; 21 (2):115-7.
131. Tedder RS, Gilson RJ, Briggs M, et al. Hepatitis C virus: evidence for sexual transmission. *BMJ* 1991; 302:1299-302.

132. Osmond DH, Charlebois E, Sheppard HW, et al. Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1993; 167:66-71.
133. Ricchi E, Borden M, Costigliola P, Miniero R, Sprovieri C, Chiodo F. Anti-hepatitis C virus antibodies amongst Italian homo-bisexual males. *Eur J Epidemiol* 1992; 8:804-7.
134. Cohen DE, Christopher JR, Golub SA, Mayer KH. Prevalence of hepatitis C virus infection among men who have sex with men at a Boston Community Health Center and its association with markers of high-risk behavior. *AIDS Patient Care and STDs*. 2006; 20(8):557-64.
135. Weinstock HS, Bolan G, Reingold AL, Polish LB. Hepatitis C virus infection among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases. *JAMA* 1993; 269(3):392-4.
136. Thomas DL, Cannon RO, Shapiro CN, Hook EW, Alter MJ, Quinn TC. Hepatitis C, hepatitis B, and human immunodeficiency virus infections among non-intravenous drug-using patients attending clinics for sexually transmitted diseases. *J Infect Dis* 1994; 169:990-5.
137. Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore-an analysis of 309 sex partnerships. *J Infect Dis* 1995; 171:768-75.
138. Danta M, Brown D, Bhagani S, et al. HIV and Acute HCV (HAAC) group. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 2007; 21(8): 983-91.
139. Gutierrez P, Orduna A, Bratos MA. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in positive FTA-ABS non drug abusing female prostitutes in Spain. *Sex Transm Dis* 1992; 19 (1):39-40.

140. Filippini, P, Coppola N, Scolastico C, et al. Does HIV infection favor the sexual transmission of hepatitis C? *Sex Transm Dis* 2001; 28 (12):725-9.
141. Daher MA, Romano IS, Camargo RA, Mukai MS, Carneiro RS, Soares CL. Evaluation of HBV and HCV seroprevalence in samples tested for HIV by the Brooklin Public Health Laboratory – STD/AIDS in the city of Sao Paulo. In: Book of Abstract. *Int Conf AIDS* 2002; 14.
142. Craib KJP, Sherlock CH, Hogg RS, O, Shaughnessy MV, Schechter I. for the Vancouver Lymphadenopathy-AIDS Study (VLAS). Evidence of sexual transmission of hepatitis C (HCV) in a cohort of homosexual men. 8th Annual Retrovirus Conference, Chicago, Feb 4-8 2001, abstr. 561.
143. Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, et al. Acute hepatitis C collaborating group. Acute hepatitis C virus infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Eurosurveill* 2005; 10(5):115-117.
144. Gotz HM, van Doornum G, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, de Zwart O. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men – results from contact tracing and public health implications. *AIDS* 2005; 19(9):969- 74.
145. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2005; 4:395-402.
146. Luetkemeyer A, Bradley HC, John S, et al. Clinical presentation and course of acute hepatitis infection in HIV-infected patients. *J AIDS* 2006; 41(1):31-6.
147. Matthews GV, Hellard M, Kaldor J, Lloyd A, Dore GJ. Further evidence of HCV sexual transmission among HIV-positive men who have sex with men: response to Danta et al. *AIDS* 2007; 21(15):2112-2113.

148. Margan-Gjenero I, Kolaric B. Epidemiology of HIV infection and AIDS in Croatia – An overview. *Coll Antropol* 2006; 30(2):11-16.
149. Nakashima K, Kashiwagi S, Hayashi J, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among female prostitutes and patients with sexually transmitted diseases in Fukuoka, Kyushu, Japan. *Am J Epid* 1992; 136(9):1132-7.
150. Thakral B, Marwaha N, Chawla YK, et al. Prevalence and significance of hepatitis C virus (HCV) seropositivity in blood donors. *Indian J Med Res* 2006; 124:431-8.
151. Neumeister AS, Plicher LE, Erickson JM, et al. Hepatitis-C prevalence in an urban native American clinic: a prospective screening study. *J Nat Med Assoc* 2007; 99:389-92.
152. Broumand B, Shamshirsaz AA, Kamgar M, et al. Prevalence of hepatitis C infection and its risk factors in hemodialysis patients in Tehran: Preliminary Report from “The effect of Dialysis Unit Isolation on the incidence of hepatitis C in dialysis patients” project. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2002; 13:467-72.
153. Gosavi MS, Shah SK, Shah SR, Pal RB, Saldanha JA, Banker DD. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in Mumbai. *Ind J Med Sci* 1997; 51:378-85.
154. Alashek WA, Altagdi M. Risk factors and genotypes of hepatitis C virus infection in Libyan patients. *Libyan J Med* 2008; AOP:080425
155. Vogler IH, Nishiya A, Morimoti HK, et al. Serological, epidemiological and molecular aspects of hepatitis C virus infection in a population from Londrina, PR Brazil, 2001-2002. *Rev Inst Med Trop S. Paolo* 2004; 46(6):303-308.

10. ŽIVOTOPIS

Datum i mjesto rođenja: 19. ožujak 1965. godine, Zagreb

Obrazovanje:

Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala 1988. godine. Završila poslijediplomski studij iz Onkologije i Medicinske mikrobiologije s parazitologijom. 1990. godine obranila magistarski rad pod naslovom: "Procjena djelotvornosti različitih protokola liječenja limfocitnih i limfoblastnih limfoma u djece". 2002. godine položila specijalistički ispit iz medicinske mikrobiologije s parazitologijom.

Zaposlenja i dužnosti:

Pripravnički staž obavila 1988/89. godine u KBC Zagreb. Tijekom 1990 godine radila u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u DZ Trešnjevka i DZ Centar. Od 1991-95. godine radila kao liječnik - znanstveni pripravnik Medicinskog fakulteta u Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KB "Sestre milosrdnice". Od 1996. godine zaposlena u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, Odjel za virologiju. Od 2004. godine voditelj Odsjeka za virološku serološku dijagnostiku, Nacionalnog centra za morbile/rubelu SZO te Laboratorija za dijagnostiku HIV-a u okviru Centra za dobrovoljno HIV savjetovanje i testiranje HZJZ.

Nastavna i stručna aktivnost:

Sudjelovala kao istraživač na projektima Ministarstva znanosti i tehnologije RH: "Uzročnici zoonoza i agensi u bioterorizmu" (voditelj: prof.dr.sc. Ira Gjenero-Margan), "Unaprijeđenje borbe protiv HIV/AIDS-a u Hrvatskoj" (voditelj: prof.dr.sc. Ira Gjenero-Margan) te "Infekcije koje se šire kapljičnim putem" (voditelj: prof.dr.sc. Gordana Mlinarić-Galinović). Od 2002. godine suradnik na Zdravstvenom veleučilištu za predmete Mikrobiologija i parazitologija (Studij sanitarstva) te Medicinska bakteriologija i virologija (Studij laboratorijske dijagnostike). 2006. godine izabrana u zvanje predavača. Nastavnik na poslijediplomskom doktorskom studiju Medicinskog fakulteta: "Respiratorne virusne infekcije" te stručnom poslijediplomskom studiju iz medicinske mikrobiologije s parazitologijom. Jedan od

voditelja poslijediplomskog tečaja Medicinskog fakulteta I kategorije: "Respiratorne infekcije: epidemiološka i klinička slika, dijagnostika, terapija i prevencija".

Članstva:

Hrvatski liječnički zbor, Hrvatska liječnička komora, Hrvatski liječnički sindikat, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju s parasitologijom, Hrvatsko mikrobiološko društvo

Popis znanstvenih i stručnih radova:

1. Vilibić T. Procjena djelotvornosti različitih protokola liječenja limfocitnih i limfoblastnih limfoma u djece. Magistarski rad, Zagreb, 1990.
2. Vilibić T., Konja J. Rezultati liječenja ne-Hodgkinova limfoma u djece protokolima YU-77, YU-84 i YU-87 . Liječn Vjesn 1992; 114:57-61.
3. Vizner B, Vilibić T., Brkić K, Vrkljan M, Smirčić L, Sekso M. Ginekomastija – klinički i terapijski aspekti. Acta Clin Croat 1994; 33:205-12.
4. Vrkljan M, Kusić Z, Vilibić T., Posavec Lj, Ratković D, Veir Z, Vizner B. Hormoni štitnjače kao inhibitori sekrecije prolaktina nakon stimulacije s TRH u hipertireozu. Acta Clin Croat 1994; 33:149-54.
5. Vrkljan M, Vilibić T., Posavec Lj, Kusić Z, Solter M, Alač M, Klancir S, Ratković I, Galešić K, Vizner B. Autoantitijela na hormone štitnjače u bolesnice s Hashimotovim tireoiditisom i kroničnom bubrežnom insuficijencijom. Acta Clin Croatica 1994; 33:191-8.
6. Vilibić Čavlek T., Mlinarić Galinović G, Turković B, Krizmanić I. Etiologija atipičnih pneumonija u 2002 godini: rezultati Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Acta Med Croatica 2004; 58(3):187-92.
7. Ljubin Sternak S, Kruzic V, Vilibić Čavlek T., Skerk V. Chlamydia trachomatis infection in Croatian symptomatic and asymptomatic men. J Men's Health & Gender 2006; 3(1):80-1.
8. Vilibić Čavlek T., Ljubin Sternak S, Žarković K, Marušić Della Marina B, Cvitanović Šojat Lj, Bašnec A, Kaić B, Turković B, Mlinarić-Galinović G. Subacute sclerosing panencephalitis: the continuing threat. Coll Antropol 2006; 30(4):959-63.

9. Ljubin Sternak S, Vilibić Čavlek T, Falsey AR, Walsh EE, Mlinarić Galinović G. Serosurvey of human metapneumovirus infection in Croatia. *Croat Med J* 2006; 47(6): 878-81.
10. Vilibić-Čavlek T, Sviben M, Mlinarić-Galinović G. Atipične pneumonije uzrokovane *C. burnetii* od 1998-2002. godine: rezultati Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. *Acta Medicorum* 2006; 32:10-7.
11. Vilibić Cavlek T, Ljubin Sternak S, Kaic B, Zarkovic K, Marusic Della Marina B, Cvitanovic Sojat Lj, Basnec A, Mlinaric Galinovic G. Subacute sclerosing panencephalitis in Croatia (1994-2004). *Acta Microbiol Hung* 2007; 54 (1):57-63.
12. Mlinaric-Galinovic G, Welliver R, Vilibić-Cavlek T, Ljubin-Sternak S, Drazenovic V, Galinovic I, Tomic V. The biennial cycle of respiratory syncytial virus outbreaks in Croatia. *Virology* 2008 28; 5:18.
13. Kaic B, Gjenero-Margan I, Aleraj B, Ljubin-Sternak S, Vilibić-Cavlek T, Kilvain S, Pavic I, Stojanovic D, Ilic A. Transmission of the L-Zagreb mumps vaccine virus, Croatia, 2005-2008. *Euro Surveill* 2008; 13(16).
14. Vilibić Čavlek T, Ljubin Sternak S, Mlinarić Galinović G. Value of IgG avidity in diagnosis of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborn infants. *Med Jad* 2008; 38 (1-2):23-8.
15. Mlinaric-Galinovic G, Vilibic-Cavlek T, Ljubin-Sternak S, Drazenovic V, Galinovic I, Tomic V, Welliver R. Eleven consecutive years of respiratory syncytial virus outbreaks in Croatia. *Ped International* 2009; 51(5), in press.

