

# Rijetki putevi prijenosa hepatitisa C

**Lejla ČALKIĆ<sup>1),3)</sup>, prim. doc. dr. sc.,  
dr. med., specijalist infektolog,  
subspecijalist gastroenterohepatolog  
Srboljub GOLUBOVIĆ<sup>2)</sup>, prof. dr. sc.,  
dr. med., specijalist infektolog,  
subspecijalist imunolog  
Lejla BAJRAMOVIĆ-OMERAGIĆ<sup>1)</sup>, dr.  
med., specijalist klinički imunolog  
Salih TANDIR<sup>3)</sup>, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist epidemiolog  
Eldira HADŽIĆ<sup>1),3)</sup>, prim. mr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog**

<sup>1)</sup>Kantonalna bolnica Zenica, Služba za  
zarazne bolesti

<sup>2)</sup>Sveučilište u Banja Luci, Medicinski  
fakultet, Banja Luka

<sup>3)</sup>Sveučilište u Zenici, Zdravstveni fakultet,  
Zenica

## Ključne riječi

*hepatitis C  
putevi prijenosa  
obitelj  
genotip*

## Key words

*hepatitis C  
transmission routes  
family  
genotype*

**Primljeno:** 2012–02–06

**Received:** 2012–02–06

**Prihvaćeno:** 2012–03–26

**Accepted:** 2012–03–26

Znanstveni rad

Prospektivno su u oboljelih od hepatitisa C (HC) s nepoznatim putevima prijenosa ( $n = 119$ ) i njihovih obiteljskih kontakata ( $n = 297$ ) istražene mogućnosti i načini obiteljske transmisije. Područje istraživanja je Zeničko-dobojski kanton, 2008. – 2009. godine. U 31,07 % (119/383;  $P < 0,05$ ) bolesnika putevi prijenosa bolesti ostali su nepoznati (NPP). U ovoj skupini je više žena (52,94 %; 63/119;  $P > 0,05$ ). Najznačajniji rizični faktori za nastanak bolesti ( $P < 0,00$ ) su: udruženost dva ili više faktora (OR 13,67; 95 % CI 6,10–30,64); postojanje osobe s HC u obitelji (OR 7,28 i 95 % CI 0,89–59,22); korištenje droge u ukućana (OR 5,88; 95 % CI 1,68–20,60); prisustvo kroničnog bolesnika u kući (OR 5,80; 95 % CI 2,74–12,77); zajedničko korištenje britvica (OR 4,45; 95 % CI 2,36–8,37); izloženost krvlju u obitelji (OR 3,57; 95 % CI 1,91–6,26). Zastupljenost HCV genotipova je značajna ( $P < 0,00$ ) za genotip 1a ( $\chi^2 = 12,33$ ) u skupini s nepoznatim i za genotip 1b ( $\chi^2 = 11,50$ ) u bolesnika s poznatim putevima prijenosa. Kumulativna incidencija novootkrivenih HC u obiteljskih kontakata je 1,35 % (4/297). Ukupna vjerojatnost izloženosti u novootkrivenih obiteljskih kontakata (OR 1,38; 95 % CI: 0,15–12,48) je veća nego u neizloženih osoba. Anti-HCV točka prevalencije u obiteljskih kontakata je 4,13 %, a u općoj populaciji 2,42 %. Rezultati sugeriraju da je bolesnik s HC u obitelji važan rizični faktor. U cilju prevencije bolesti postoji potreba za rutinskim serološkim testiranjem i kontinuiranim nadzorom svih obiteljskih kontakata.

## Rare routes of transmission of hepatitis C

Scientific paper

The possibility and route of intrafamilial transmission of hepatitis C (HC) has been prospectively explored among patients with hepatitis C with unknown route of transmission ( $n = 119$ ) and their family contacts ( $n = 297$ ). The geographical area of research was Zenica-Doboj Canton, during the period from 2008 to 2009. In 31,07 % (119/383;  $P < 0,05$ ) of patients the transmission of disease was unknown. In this group of patients women predominated (52,94 %; 63/119;  $P > 0,05$ ). The major risk factors for the occurrence of disease ( $P < 0,00$ ) were: a combination of two or more risk factors (OR 13,67; 95 % CI 6,10–30,64); a family member with HC (OR 7,28 and 95 % CI 0,89–59,22); members of the household who use drugs (OR 5,88; 95 % CI 1,68–20,60); the presence of a chronic illness in the household (OR 5,80; 95 % CI 2,74–12,77); sharing a razor (OR 4,45; 95 % CI 2,36–8,37); exposure to blood in the household (OR 3,57; 95 % CI 1,91–6,26). The frequency of HCV genotypes was significant ( $P < 0,00$ ) for 1a ( $\chi^2 = 12,33$ ) in the group with unknown routes, and for 1b ( $\chi^2 = 11,50$ ) in the group of patients with known routes of disease transmission. Cumulative incidence of newly discovered HC within examined familial contacts is 1,35 % (4/297). The total probability of the exposure in newly discovered familial contacts (OR 1,38; 95 % CI 0,15–12,48) is greater than in unexposed individuals. Anti-HCV point prevalence in examined familial contacts is 4,13 %, and among the general population 2,42 %. The results of this research suggest that the presence of a family member with HC is a significant risk factor. Therefore, for the purpose of disease prevention there is a need for a routine serological testing and continuous monitoring of all intrafamilial contacts of anti-HCV positive individuals.

## Uvod

Globalna prevalencija hepatitisa C (HC) je oko 3–5 %. Prevalencija u općoj populaciji raste s godinama života, od 0,1 % u mlađih od 15 godina do 8 % u osoba starijih od 55 godina [1, 2]. Prevalencija u općoj populaciji u Srbiji i Crnoj Gori je veća od 1 % [3], a u Hrvatskoj je oko 1–2 % [4]. Procjenjuje se da je u Bosni i Hercegovini (BiH) prevalencija oko 1,5 % [5].

Putevi prijenosa ujedno su i rizični faktori za nastanak hepatitisa C [6]. Delwaide, i sur. (2002) općenito dijele rizične faktore za nastanak HC na: "velike" (transfuzije, intravenozno korištenje droga) i "male" (seksualna, vertikalna, nozokomijalna i obiteljska transmisija) [7]. Rizični faktori su specifični za određenu državu ili regiju [8]. Danas se zna da mali broj inficiranih osoba ima jedan rizik za nastanak bolesti; obično su udružena dva do tri ili više faktora; oko 60 % oboljelih ima neki od rizičnih faktora, ali oko 20–40 % njih negira postojanje nekog od uobičajenih rizičnih faktora [9]. Zbog toga se zadnjih godina sve više spominje treći put prenošenja. On se označava kao: kućni ili obiteljski kontakti, nozokomijalni, druge ekspozicije, alternativni putevi širenja, inaparentni putevi i sl. Hepatitis nastali ovim putevima označavaju se kao nozokomijalni, sporadični ili stečeni u obitelji, a posljedica su dugotrajne hospitalizacije, obiteljske, seksualne ili vertikalne transmisije [2, 10]. Studije o koncentraciji virusa u krvi, nazalnim sekretima i slini inficirane osobe, kao i osjetljivosti virusa u vanjskoj sredini pokazale su mogućnost postojanja "cirkulirajućeg" virusa u okolini inficirane osobe [1]. U Srbiji oko 40 % inficiranih ima nepoznat način nastanka infekcije [11]. Istraživanje odraslih bolesnika na kroničnom programu hemodijalize i djece s hematološkim i onkološkim bolestima, te njihovih obiteljskih kontakata u Italiji, pokazalo je anti-HCV prevalenciju u obiteljskih kontakata 9,0 % i 4,3 % [12]. Zbog dugog perioda izloženosti u obitelji simptomi su često nespecifični, asimptomatski razvoj bolesti je čest, te bolesnici i njihove obitelji mogu dugo živjeti zajedno, nesvjesni prisutne infekcije [13]. Višestruke studije su pokazale veću prevalenciju u obitelji, nego u općoj populaciji [2]. Studije obiteljske transmisije u općoj populaciji u Italiji pokazale su da ona postoji, ali da seksualni kontakti ne igraju veliku ulogu u širenju virusa [14, 15, 16]. Ispitivanje u Pakistanu pokazalo je prevalenciju među supružnicima od 38 % [17]. Istraživanje u Indiji pokazalo je prevalenciju u obiteljima od 16 %, u odnosu prema davateljima krvi od 1,6 % [18]. Skupina autora iz Mađarske pokazala je klinički slučaj mogućeg prijenosa infekcije s majke na kćerku [13].

Prijenos direktnim ili indirektnim kontaktom u obitelji inficirane osobe je dakle moguć, ali se teško dokazuje. Moguća je preko zajedničke upotrebe četkice za zube ili britvice za brijanje, preko posjekotina ili kontaktom s menstrualnom krvlju [19]. Također, druge biološke tekućine osim krvi mogu biti odgovorne za širenje infekcije u

obitelji. Prospektivno epidemiološko ispitivanje alternativnih puteva širenja HC unutar obitelji u Italiji, PCR metodom dokazivanja HCV RNA u pljuvačci; u 44 % osoba s pozitivnom HCV RNA u krvi; potvrđuje ulogu drugih bioloških tekućina u širenju HC [20]. Prvi dokumentirani slučaj obiteljskog, neseksualnog širenja perkutanom putem pokazali su autori iz Italije. Oni sugeriraju da unutar obitelji seksualni put prijenosa treba biti razmatran samo nakon točnog izuzimanja drugih puteva prijenosa infekcije [21]. U endemičnim područjima rizik obiteljskog prijenosa infekcije je još veći [22]. U području Egipta provedeno je veliko ispitivanje na 3 994 bolesnika i 475 obiteljskih skupina, radi procjene rizičnih faktora i izloženosti za infekciju. Visoko značajna sličnost u prevalenciji je dobivena između otac – potomak i majka – potomak. Filogenetske analize su pokazale veću sklonost prema HC između članova obitelji, nego između onih koji nisu u srodstvu. Analiziranje veza između rođaka prvog koljena podržava ulogu mnoštva gena predisponiranih za infekciju. Nastanak HC u endemičnim zemljama, pored ostalog se objašnjava i jakom obiteljskom komponentom i genetskom predispozicijom za infekciju [23].

**Cilj istraživanja** je: ispitati manje poznate puteve prijenosa hepatitisa C, korištenjem obiteljskog modela, te distribuciju i vrste genotipova u osoba s poznatim i nepoznatim putevima prijenosa bolesti.

## Ispitanici i metode

Ovo je prospektivno istraživanje serološki potvrđenih bolesnika i njihovih obiteljskih kontakata u Zeničko-dobojskom kantonu (ZDK), koji obuhvaća 13 % površine i oko 10 % stanovnika BiH. Podaci o ukupnom broju bolesnika odnose se na period od 1997. do 2007. godine. Prospektivno istraživanje je rađeno od 01.01.2008. do 28.10.2009. godine.

Prva ciljna skupina (N 119) su oboljeli neutvrđenim načinom prijenosa (NNP) bolesti. Druga ciljna skupina su njihovi obiteljski kontakti (N 297). Osnovni kriteriji za uključivanje osoba prve skupine u ispitivanje bili su: ranije postavljena dijagnoza HC, prema CDC i BiH smjernicama [24, 25], oba spola i sve dobne skupine. Faktori za uključivanje ispitanika druge skupine bili su postojanje dva ili više inficiranih osoba u jednoj obitelji. Isključujući faktori za istraživanje druge ciljne skupine bili su: obitelji u kojima su postojale osobe koje boluju od ranije dijagnosticiranih autoimunih, reumatoloških, hematoloških, nefroloških i malignih oboljenja, alkoholičari, intravenozni korisnici droga i osobe koje primaju glukokortikoidnu terapiju. Ispitanici kontrolne skupine (N 102) bili su dobrovoljni davatelji krvi, njihovi bračni partneri ili obiteljski kontakti, oba spola, u kojih su anamnestičkim i serološkim testovima isključeni hepatitis B i C i druge bolesti jetre. Svim ispitanicima na početku istraživanja objašnjena je namjera

u cilju dobivanja informiranog pristanka za sudjelovanje u istraživanju, a istraživači su potpisali izjave o povjerljivosti podataka. Etički komitet Kantonalne bolnice (KB) Zenica je odobrio ovo istraživanje.

Kao metode epidemiološkog istraživanja korišteni su: presječno i istraživanje parova. Za prikupljanje podataka i definiranje ispitivane populacije korišteni su: godišnji izvještaji o kretanju zaraznih bolesti u BiH i ZDK, podaci o oboljelim iz povijesti bolesti Službe za zarazne bolesti KB Zenica i epidemiološka anketa. Za mjerenje pojavnosti korišteni su: apsolutni i relativni brojevi, odnos, proporcija i stopa prevalencije, a vjerojatnost izloženosti (*odds ratio*, OR) uz 95 % interval pouzdanosti (*confidence interval*, CI) za određivanje rizičnih faktora. Deskriptivnom analizom prikupljenih epidemioloških podataka dobiven je broj osoba s poznatim i broj osoba s nepoznatim putevima prijenosa infekcije (NPP). Prilikom istraživanja bolesnika s NPP i njihovih obiteljskih kontakata (izloženi) određivala se: vjerojatnost izloženosti uz 95 % CI, stopa incidencije i kumulativna incidencija (KI). Obiteljskim kontaktima, osim anketiranja uzeti su uzorci krvi za serološko testiranje na početku i na kraju perioda praćenja. Svim novootkrivenim anti-HCV pozitivnim obiteljskim kontaktima uzeta je krv za: molekularnu dijagnostiku (HCV RNA kvalitativno, kvantitativno i genotip virusa). Distribucija genotipova virusa praćena je u bolesnika s poznatim i u bolesnika s NPP, kao i ukupna zastupljenost genotipova. Serološka, molekularna dijagnostika i određivanje genotipova rađeni su standardnim laboratorijskim procedurama, prema CDC protokolu [26]. Serološka dijagnostika (anti-HCV) rađena je u Službi za zarazne bolesti KB Zenica, ELISA metodom treće generacije (Abbott, Chicago, Illinois, USA). Molekularna dijagnostika rađena je u Univerzitetском kliničkom centru Tuzla. Detekcija aktivne virusne replikacije u serumu (HCV RNA kvalitativno) i genotipizacija virusa rađeni su metodom lančane reakcije polimeraze (PCR – Polymerase Chain Reaction).

U statističkoj obradi podataka korištene su standardne metode deskriptivne statistike (apsolutni brojevi i proporcije, mjere centralne tendence/srednja vrijednost, korelacija mjernih veličina). Statističke značajnosti razlika numeričkih obilježja testirane su T-testom, dok je za atributivna obilježja korišten  $\chi^2$  test. Izabrani nivoi značajnosti su: statistički značajno ( $P < 0,05$ ) i nema statističke značajnosti ( $P > 0,05$ ). Obrada podataka obavljena je u softverskom programskom paketu SPSS za Windows, verzija 10.0. Za grafičko prikazivanje rezultata korišten je Microsoft Exel.

## Rezultati

Od 1997. do 2007. god. u ZDK je s hepatitisom C prijavljeno 527, a u BiH 2 207 bolesnika. Prosječna godišnja periodična prevalencija u ZDK bila je 11,98; u BiH 5,02 na 100 000 stanovnika. U Službi za zarazne bolesti KB Zenica u ispitivanom periodu serološki je testirano ELISA testom 15 804 osoba iz opće populacije. Pozitivnih i prijavljenih bolesnika s HC bilo je 383 (2,42 %) [27].

Demografski podaci u 383 bolesnika s HC koji su liječeni u KB Zenica, a zatim ispitivani prospektivno prikazani su u tablici 1. ( $\chi^2 = 14,76$ ; za  $df = 4$   $P < 0,05$ ).

Rezultati ispitivanja rizičnih faktora u oboljelih od hepatitisa C prikazani su u tablici 2.

Na osnovu zadanih rizičnih faktora za nastanak infekcije određeni su najvjerojatniji putevi prijenosa hepatitisa C u 383 ispitivana bolesnika (slika 1).

U skupini s nepoznatim putevima prijenosa hepatitisa C (NPP) ukupno je 119 osoba (31,07 %;  $P < 0,05$ ). Osnovni demografski podaci ovih bolesnika prikazani su u tablici 3. ( $P > 0,05$ )

Testiranje rizičnih faktora u oboljelih s NPP u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u tablici 4.

**Tablica 1.** Osnovni demografski podaci u 383 bolesnika s hepatitisom C u KB Zenica

**Table 1.** Basic demographic data in 383 patients with hepatitis C in KB Zenica

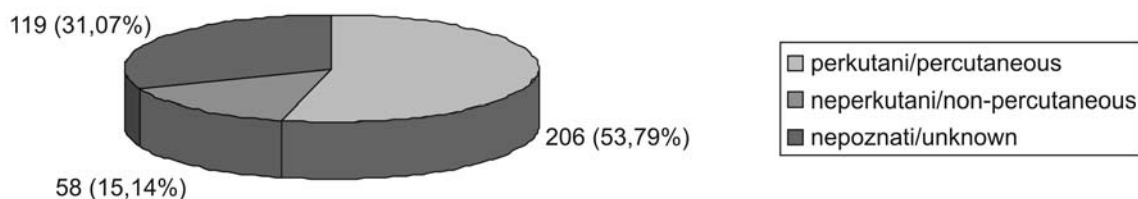
dob (god)/ age (years)	spol/gender N (%)		ukupno/total N (%)	prosjeak godina/ average years
	muški/male	ženski/female		
< 30	62 (24,70)	19 (14,40)	81 (21,14)	21,5
31–40	65 (25,90)	23 (17,42)	88 (22,98)	35
41–50	47 (18,73)	31 (23,48)	78 (20,37)	43
51–60	29 (11,55)	29 (21,97)	58 (15,14)	54
> 60	48 (19,12)	30 (22,73)	78 (20,37)	62
<b>ukupno/total N (%)</b>	251 (65,54)	132 (34,46)	383 (100)	
<b>prosjeak godina/ average years</b>	37,5	41,5	39,5	39,5

**Tablica 2.** Glavni rizični faktori za nastanak hepatitisa C (N 383)**Table 2.** The main risk factors for acquiring hepatitis C (N 383)

izloženost rizičnim faktorima/ exposure to risk factors	ukupno bolesnika/ total patients N (%)	spol/gender N (%)		$\chi^2$ test	Sign.
		muški/male	ženski/female		
spol/gender	383 (100,00)	251 (65,54)	132 (34,46)	36,97	< 0,000
dob/age < 30	81 (21,14)	62 (24,70)	19 (14,40)	5,51	< 0,017
dob/age 31–40	88 (22,98)	65 (73,86)	23 (26,14)	3,50	< 0,067
dob/age 51–60	58 (15,14)	29 (11,55)	29 (21,97)	7,21	< 0,008
operativni zahvati/surgical procedures	93 (24,28)	66 (70,97)	27 (29,03)	1,60	< 0,210
ratne povrede i med. intervencije/ war injuries and med. interventions	84 (21,93)	75 (89,29)	9 (10,71)	26,87	< 0,000
hemodijaliza/hemodialysis	80 (20,89)	47 (58,75)	33 (41,25)	2,06	< 0,175
primanje transfuzija i derivata krvi/ blood transfusions	78 (20,36)	45 (57,69)	33 (42,31)	2,66	< 0,098
upotreba droga/IV drug use	66 (17,23)	56 (84,85)	10 (15,15)	13,16	< 0,000
stomatološke intervencije/dental interventions	66 (17,23)	32 (48,49)	34 (51,51)	10,26	< 0,000
promiskuitet/promiscuity	31 (8,09)	25 (80,65)	6 (19,35)	3,40	< 0,065
seks sa HCV pozitivnim osobama/ sex with HCV positive persons	27 (7,05)	21 (77,78)	6 (22,22)	1,92	< 0,178
spolno prenosive infekcije/STDs	22 (5,74)	17 (72,27)	5 (22,73)	2,06	< 0,172
koinfekcija s HBV/HBV coinfection	14 (3,65)	10 (71,43)	4 (28,57)	0,22	< 0,580
darivanje krvi/blood donation	13 (3,39)	9 (69,23)	4 (30,77)	0,08	< 0,960
akupunktura, tetovaža, piercing/ acupuncture, tattoos, piercings	12 (3,13)	9 (75,00)	3 (25,00)	0,49	< 0,480
HCV u obitelji/HCV in family	12 (3,13)	7 (58,33)	5 (41,64)	0,28	< 0,610
profesionalna izloženost/ occupational exposure	4 (1,04)	1 (25,00)	3 (75,00)		
<b>dva ili više rizičnih faktora/ two or more risk factors</b>	115 (30,02)	88 (76,52)	27 (23,48)	8,78	< 0,000
<b>niti jedan od rizičnih faktora/ none of the risk factors</b>	119 (31,07)	56 (47,06)	63 (52,94)	26,09	< 0,000

**Tablica 3.** Demografski podaci u oboljelih od hepatitisa C s nepoznatim putevima prijenosa (N 119)**Table 3.** Demographic data in patients with hepatitis C with unknown transmission (N 119)

dob (god)/ age (years)	spol/gender N (%)		ukupno/total N (%)	prosjeak godina/ average years
	muški/male	ženski/female		
< 30	13 (23,22)	9 (14,29)	22 (18,49)	24,5
31–40	11 (19,64)	13 (20,63)	24 (20,17)	34
41–50	18 (32,14)	17 (26,98)	35 (29,41)	47
51–60	10 (17,86)	15 (23,81)	25 (21,01)	58
> 60	4 (7,14)	9 (14,29)	13 (10,92)	64
<b>ukupno/total N (%)</b>	56 (47,06)	63 (52,94)	119 (100)	
<b>prosjeak godina/ average years</b>	40	44	42	42



Slika 1. Načini prijenosa hepatitisa C (N 383)

Figure 1. Modes of HCV transmission (N 383)

Tablica 4. Rizični faktori u oboljelih s nepoznatim putevima prijenosa (N 119) i kontrolnoj skupini (N 102)

Table 4. Risk factors in patients with unknown transmission routes (N 119) and control group (N 102)

izloženost rizičnim faktorima/ exposure to risk factors	oboljeli/patients (N 119)	kontrola/control (N 102)	OR	95 % CI	$\chi^2$ test	Sign.
	N (%)	N (%)				
rođenje u bolnici/birth in hospital	89 (74,79)	83 (81,37)	0,68	0,36–1,30	1,38	< 0,250
cijepljenje/vaccination	82 (68,90)	79 (77,45)	0,64	0,35–1,18	2,03	< 0,175
slučajna izloženost krvlju u obitelji/ accidental exposure to blood in the family	58 (48,74)	22 (21,57)	3,57	1,91–6,26	17,56	< 0,000
zajedničko korištenje britvica/ sharing of razors	56 (47,06)	17 (16,67)	4,45	2,36–8,37	22,93	< 0,000
porod, abortus/birth, abortion	52 (82,54)	35 (81,40)	1,48	0,86–2,57	2,75	< 0,100
kronični bolesnik u kući/ chronic patient at home	46 (38,65)	10 (9,80)	5,80	2,74–12,27	24,17	< 0,000
obrezivanje/circumcision	45 (80,36)	50 (87,72)	0,06	0,37–1,08	2,81	< 0,095
izbjeglištvo, česta putovanja/exile, travel	31 (26,05)	38 (37,25)	0,59	0,33–1,05	3,21	< 0,075
alkoholizam/alcoholism	22 (18,49)	4 (3,92)	5,56	1,85–16,72	11,23	< 0,000
korištenje droge u ukućana/ drug use in the household	18 (15,13)	3 (2,94)	5,88	1,68–20,60	9,48	< 0,000
korištenje tuđe četkice za zube/ sharing toothbrush	8 (6,72)	3 (2,94)	2,38	0,61–9,21	1,66	< 0,215
hepatitis C u obitelji/hepatitis C in the family	8 (6,72)	1 (0,98)	7,28	0,89–59,22	9,25	< 0,000
<b>dva ili više rizičnih faktora two or more risk factors</b>	64 (53,78)	8 (7,84)	13,67	6,10–30,64	52,77	< 0,000

Legenda: OR – vjerojatnost izloženosti; 95 % CI – interval pouzdanosti; Sign. – statistička značajnost

Legend: OR – probability of exposure; 95 % CI – confidence interval; Sign. – statistical significance

Tablica 5. Ispitivanje HCV genotipova u bolesnika s poznatim (N 78) i nepoznatim (N 60) putevima prijenosa

Table 5. Testing of HCV genotypes in patients with known (N 78) and unknown (N 60) transmission

vrsta HCV genotipa/ HCV genotype	zastupljenost genotipova/prevalence of genotypes N (%)			$\chi^2$	Sign.
	poznat put prijenosa/ known route of transmission	nepoznat put prijenosa/ unknown route of transmission	ukupno/ total		
1a	10 (12,82)	23 (38,33)	33 (23,91)	12,13	< 0,000
1b	50 (64,10)	21 (35,00)	71 (51,45)	11,50	< 0,000
3	18 (23,08)	16 (26,67)	34 (24,64)	0,235	< 0,135
<b>ukupno/total N (%)</b>	78 (100,00)	60 (100,00)	138 (100,00)		> 0,05

**Tablica 6.** Ispitivanje izloženih obiteljskih kontakata (N 297) i neizloženih osoba (N 102)**Table 6.** Testing of exposed family contacts (N 297) and non exposed persons (N 102)

ispitanici/ examinees	incidentni slučajevi/ incidental cases (N)	osoba/god person/year	stopa incidencije/ incidence rate na/per 1 000	KI (%)	OR	95 % CI
seksualni partneri/ sexual partners	2	89	22,72	2,25	2,32	0,26–21,02
djeca/children	1	178	5,63	0,56	0,57	0,06–5,17
roditelji/parents	1	30	33,89	3,33	3,48	0,86–70,33
<b>ukupno izloženi/ total exposed (N)</b>	4	297	13,56	1,35	1,38	0,15–12,48
<b>ukupno neizloženi/ not exposed (N)</b>	1	102	9,85	0,98		

Legenda: KI – kumulativna incidencija; OR – vjerojatnost izloženosti; 95 % CI – interval pouzdanosti

Legend: KI – cumulative incidence; OR – probability of exposure; 95 % CI – confidence interval

**Tablica 7.** Učestalost hepatitisa C u obiteljima i vrste obiteljskih veza**Table 7.** The frequency of hepatitis C in families and types of family relationships

obiteljska veza/ family relationship	novootkriveni HC/ newly discovered HC N (%)	HC od ranije/ previous HC N (%)	ukupno/ total N (%)	točka prevalencija/ point of prevalence (%)
seksualni partneri/ sexual partners	2 (2,25)	6 (2,02)	8 (2,69)	2,07
djeca/children	1 (0,56)	2 (0,67)	3 (1,01)	0,78
roditelji/parents	1 (3,33)	2 (0,67)	3 (1,01)	0,78
brat/sestra brother/sister	0 (0,00)	1 (0,34)	1 (0,34)	0,26
rodak/cousin	0 (0,00)	1 (0,34)	1 (0,34)	0,26
<b>ukupno/total N (%)</b>	4 (1,35)	12 (3,13)	16 (5,38)	4,13

Zastupljenost genotipova u odnosu na puteve prijenosa hepatitisa C prikazani su u tablici 5.

U ispitivanom periodu ukupno je anketirano i serološki testirano (anti-HCV) 297 obiteljskih kontakata od 83 HCV inficirane osobe (*index cases*), bez poznatih perkutanih rizičnih faktora i bez anamneze o bolesti jetre. Obiteljske veze bile su: 89 suprug/a ili seksualni partneri, 178 djece i 30 roditelja. Kontrolnu skupinu činili su dobrovoljni davatelji krvi i njihovi obiteljski kontakti (N 102). Incidentni slučajevi, kumulativna incidencija, stopa incidencije i vjerojatnost izloženosti uz 95 % interval pouzdanosti u HCV izloženih i neizloženih osoba prikazani su u tablici 6.

U tablici 7. prikazana je ukupna učestalost i vrste obiteljskih veza u oboljelih, na kraju istraživanja.

## Rasprava

Procjenjuje se da je u BiH oko 40 000 oboljelih od HC [5], međutim, broj prijavljenih je nerealno malen. Jedan od razloga malog broja prijavljenih mogao bi biti neade-

kvatan sistem dijagnosticiranja i nedostupnost serološkog testiranja, pogotovo u manjim centrima. Isto tako upitno je prijavljivanje svih zaraznih bolesti, pa i HC. Povećan je broj prijavljenih osoba u ZDK, što čini oko jednu četvrtinu (23,88 %;  $P < 0,05$ ) od broja prijavljenih u BiH. Koji su stvarni razlozi za ovo, teško je reći bez istraživanja prevalencija ili rizičnih faktora za nastanak bolesti u svim područjima. Jedan od mogućih razloga većeg broja prijavljenih u ZDK može biti i bolji sistem dijagnosticiranja i veća svijest liječnika za prijavljivanje bolesti. S druge strane i broj testiranih osoba je u cijeloj BiH još uvijek nedovoljan. Anti-HCV pozitivne osobe se još uvijek otkrivaju slučajno. Serološko testiranje davatelja krvi na hepatitis C u ZDK počelo je krajem 1995. godine, a bolesnika krajem 1996. godine. Period prvih prijavljivanja i nadzora bolesti odgovara i poslijeratnom periodu, a više autora pretpostavlja da je rat na ovim prostorima mogao utjecati na pojavnost i učestalost bolesti [25, 28]. S obzirom na to da se za vrijeme rata u BiH krv dobrovoljnih davatelja krvi nije testirala na HC, a upitna je bila i kvaliteta drugih medicinskih intervencija, pogotovo na terenu, može se očeki-

vati da će se i u sljedećih desetak godina otkriti značajan broj osoba s HC, a koje su sada bez tegoba [27, 28]. Slična predviđanja postoje i u Hrvatskoj [29]. Testiranje na krvlju prenosive zarazne bolesti je jednostavan, preporučljiv i pouzdan način za dobivanje kompletne slike o stanju zdravlja pojedinca i cijele populacije u nekoj sredini. Takvu akciju pod nazivom "Hepatitis C – otkrij, spriječi, izliječi" proveo je Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba u toku 2006. godine. Prema dobivenim podacima 78 % najbližih obiteljskih kontakata nikad nije testirano, niti su ikada dobili upute kako smanjiti rizik od inficiranja [30].

Od HC u ZDK češće su oboljevali muškarci (65,54 %; 251/383;  $P < 0,05$ ), u dobi do 30, a žene u dobi 51–60 godina ( $P < 0,05$ ). Odnos između muškaraca i žena bio je 1,90 : 1,00. Prosječna starost svih ispitanika bila je 39,5 (16–67) godina. Prosječna dob u muškaraca je 37,5, a u žena 41,5 godina. Više je razloga za ovo: više je ratnih povreda u muškaraca, muškarci su češće intravenozni ovisnici o drogama, seksualni put širenja je češći, muškarci se dodatno cijepe u vojsci i više je rizičnih faktora udruženo u muškaraca, kao alkoholizam, pušenje, promiskuitet itd. Isto tako, lakše dolazi do prijenosa virusa sa muškarca na ženu, nego obrnuto, ali s obzirom da žena češće boluje asimptomatski, obično je ona izvor infekcije za okolinu. Također, poznato je da estrogeni štite od ateroskleroze i trombogeneze, što djelomično objašnjava i lakši tok bolesti u žena [31]. Ratna događanja u kojima su više učestvovali i ranjavani muškarci mlađe i srednje životne dobi, dodatno su u BiH pomakla granicu obolijevanja. Rezultati istraživanja su u skladu s istraživanjima stranih autora, koji pokazuju da je ovo bolest muškaraca, mlađe i srednje životne dobi, s tendencijom pomicanja prema starijim dobnim grupama [32, 33]. U istom periodu (1996. – 2006.) u Osječko-baranjskoj županiji Republike Hrvatske prijavljeno je 158 bolesnika s HC [34]. U Primorsko-goranskoj županiji je prevalencija 3,67 % [34], što je više od prosječne u Hrvatskoj (oko 1 %). Od 1999. do 2003. godine u Splitsko-dalmatinskoj i Istarskoj županiji, koje čine 15 % stanovništva Republike Hrvatske, prijavljeno je 415 osoba ili 46,78 % od svih prijavljenih u Hrvatskoj. Zašto je učestalost HC najveća baš u priobalnom području Hrvatske? Da li u primorskom dijelu Hrvatske zaista postoji samo veća izloženost rizičnim faktorima za nastanak bolesti ili možda postoji neka genetska predispozicija za HC? U obje županije većinu oboljelih (72,6 %) čine muškarci. Prosječna životna dob u inficiranih muškaraca je 31,2, a u žena 36,2 godine. Najviše oboljelih u oba spola je u dobnoj skupini od 20 do 29 godina [35].

Na osnovu anamneze i epidemioloških podataka teško je utvrditi mjesto, način, a pogotovo vrijeme zaražavanja bolesnika. Razlozi za to su višestruki. U ovom istraživanju najznačajniji rizični faktori za nastanak HC su muški spol, dob do 30 godina u muškaraca i 51–60 godina u žena ( $P < 0,05$ ). Od ostalih faktora najznačajniji ( $P < 0,05$ ) za stje-

canje infekcije bili su: udruženost dva ili više faktora (30,02 %), ratne povrede i medicinske intervencije (21,93 %); zatim intravenozno korištenje droga (17,23 %) i stomatološke intervencije (17,23 %). Vodeći rizični faktori u muškaraca su ratne povrede i medicinske intervencije (89,29 %;  $P < 0,05$ ), a zatim intravenozna ili intranazalna upotreba droga (84,85 %;  $P < 0,05$ ). Vodeći rizični faktor za nastanak HC u žena su stomatološke intervencije (51,51 %;  $P < 0,05$ ). Sve ovo pokazuje da se prijenos najvjerojatnije mogao dešavati provođenjem medicinskih intervencija od prije petnaestak i više godina, vjerojatno u predratnom i ratnom periodu i prije uvođenja rutinskog testiranja dobrovoljnih davatelja krvi na anti-HCV. U prilog ovome idu i spol i dob najviše inficiranih osoba, kao i statistički značajni rizični faktori za nastanak HC u ovih ispitanika. Oko jedna trećina (30,02 %;  $P < 0,05$ ) ispitanika imala je udruženost dva ili više rizičnih faktora za nastanak bolesti. Rezultati sličnog ispitivanja u 320 oboljelih u Turskoj pokazali su: jedan rizični faktor imalo je 22,8 %, dva rizika 38,2 %, tri rizika 24,5 %, četiri rizika 12,2 % oboljelih, a bez ijednog rizika bilo je 1,6 % inficiranih [9].

Unatoč mnogobrojnim naporima vezanim za razjašnjavanje puteva prijenosa virusa, prema pojedinim podacima u literaturi, razmjer infekcija s NPP još uvijek iznosi i do 45 % [36, 37]. U istraživanju u Srbiji [38] nepoznat je način prijenosa u 38,2 % bolesnika, a u Iranu u 11,2 % oboljelih [39]. U ispitivanoj skupini bolesnika s NPP žena je malo više (52,94 %; 63/119; ( $P > 0,05$ )). Ovi podaci, ako se usporede sa spolnom distribucijom ukupnog broja bolesnika, su i statistički i klinički značajni. Više je razloga povećanog broja žena u grupi bolesnika s NPP. Za razliku od muškaraca, žene su manje izložene uobičajenim rizičnim faktorima za nastanak HC, ali unutar obitelji žene su tim istim rizičnim faktorima izložene indirektno. Žene češće boluju asimptomatski, pa se i bolest manifestira i dijagnostičira u kasnijoj životnoj dobi, što znači da su dugotrajni rezervoari infekcije u obitelji.

U grupi ispitanika s NPP najučestaliji potencijalni rizični faktori za nastanak infekcije bili su: udruženost dva ili više faktora, postojanje osobe s HC u obitelji, korištenje droge u ukućana, postojanje kroničnog bolesnika u kući, konzumiranje alkohola, zajedničko korištenje britvica i ekspozicije krvlju u obitelji. Više od polovine (53,78 %;  $P < 0,05$ ) tih osoba imalo je udruženost dva ili više ovih rizičnih faktora. Svi ovi faktori pojedinačno, a pogotovo udruženi, uz dugotrajnu i stalnu obiteljsku izloženost, uz nizak socio-higijenski status, mogu znatno povećati rizik za nastanak infekcije u ukućana. Vjerojatnost za obolijevanje od HC u osoba koje su izložene djelovanju dva ili više ovih potencijalnih rizičnih faktora je čak 13,67 puta veća nego u neizloženih osoba. Ovo pokazuje da je postojanje osobe s HC u obitelji veliki i važan rizični faktor, koji se ne smije zaboraviti prilikom procjene načina prijenosa. S obzirom da je u grupi bolesnika s NPP više žena, ovo dodatno potvrđuje da je žena važan rizični faktor za

obiteljsku transmisiju. Iz svega ovoga jasno je da su rizični faktori za nastanak HC jako važni i da oni najčešće određuju način širenja virusa. Međutim, upitno je da li su oni i presudni za način prijenosa, obolijevanje i visinu prevalencije [7]. Većina istraživača zaključuje da najveći rizik za nastanak infekcije imaju seksualni kontakti supružnika s bivšim ili sadašnjim korisnicima droga, a zatim dužina ekspozicije i ranija izloženost općim faktorima [15, 16]. Uz sve ranije pobrojane rizične faktore u obitelji, treba dodati i kontakte s pljuvačkom ili slinom, putem poljupca ili dodira, što je u BiH nemoguće dokazati, a u svijetu se već radi PCR tehnikom [20]. HCV RNA je također, dokazana i u kožnim lezijama oboljelih s krioglobulinemijom ili vaskulitisom, a može se dokazati i u suzama i u urinu. Prijenos preko ovih tekućina pokazao se rijetkim, ali ne i nemogućim, pogotovo u bliskim kontaktima [40].

Među 297 obiteljskih kontakata u toku istraživanja otkrivena su četiri nova HC (1,35 %; 4/297). Anti-HCV stopa incidencije na 1 000 osoba godišnje bila je u roditelja 33,89; u seksualnih partnera 22,72; u djece 5,63; a u ukupnom broju izloženih kontakata je 13,56. Dakle, očekujemo 13,56 oboljelih od HC ukoliko pratimo 1 000 izloženih obiteljskih kontakata tokom godine dana ili 13,56 oboljelih ukoliko pratimo 100 osoba tokom 10 godina. Mada je broj novootkrivenih HC unutar obitelji relativno mali, kao i period ispitivanja, dokazivanje istog genotipa je dobar epidemiološki parametar i govori u prilog obiteljskog prijenosa virusa. Ukupna vjerojatnost izloženosti u novootkrivenih obiteljskih kontakata (OR 1,38; 95 % CI: 0,15–12,48) je veća nego u neizloženih osoba. Više je studija o obiteljskoj transmisiji HC, ali ni jedna u BiH, s različitim rezultatima u različitim dijelovima svijeta. Istraživanje u Italiji pokazalo je prevalenciju od oko 8,9 % [15]. U sličnom istraživanju u Pakistanu prevalencija u obiteljskih kontakata je 20,5 % [41]. Egipatska djeca čiji su roditelji inficirani imaju visok rizik za nastanak HC. Od 612 djece u jednom ispitivanju u Egiptu, njih 87 (14 %) je imalo pozitivan anti-HCV, a njihove majke pozitivan HCV RNA. U drugom istraživanju sa 401 djetetom, njih 28 (7 %) je bilo anti-HCV pozitivno, kao i njihove anti-HCV pozitivne majke. U trećem istraživanju sa 3 086 djece, njih 79 (2,6 %) su bili anti-HCV pozitivni, a njihove majke anti-HCV negativne [42]. Rezultati drugih studija potvrđuju mogućnost prijenosa u obitelji, međutim ta incidencija je jako promjenljiva i teško se dokumentira.

Dajući im njihov značaj, jasno je da intrafamilijarna, seksualna ili vertikalna transmisija, ipak, ne mogu objasniti visok broj slučajeva s nepoznatim načinom prijenosa. Vjerojatne medicinske ili neke ritualne procedure, uz povećanu mogućnost incidenata i trajnu izloženost u obitelji mogu objasniti nepoznate načine prijenosa [2]. Francuski autori sugeriraju da visoku prevalenciju u visoko endemičnim, ruralnim područjima Egipta prati i vi-

soka prevalencija u obiteljskih kontakata (12,3 %), koja raste s godinama života, te da je specifični model intrafamilijarne transmisije virusa zasnovan na genetskoj predispoziciji za infekciju [23]. Očito je da postoje još mnoge nepoznanice glede prijenosa u obitelji, ali i u dijagnostici, tj. u dokazivanju te transmisije. Ovo pokazuje nužnost veće upotrebe PCR dijagnostike u ovakvim istraživanjima. Dakle, jasno je da se izloženost u obitelji, može smatrati rizičnim faktorom za nastanak HC. Zbog svega ovoga, a u cilju prevencije bolesti postoji potreba za rutinskim serološkim testiranjem i kontinuiranim nadzorom svih članova obitelji anti-HCV pozitivnih osoba [43].

Ispitivanje zastupljenosti genotipova u odnosu na poznate i NPP pokazalo je statistički značajne razlike ( $P < 0,05$ ), koje su neočekivane. Ovo je posljedica statistički značajnih razlika kod genotipa 1a, koji je zastupljeniji u oboljelih s NPP; kao i statistički značajnih razlika kod genotipa 1b, koji je zastupljeniji u bolesnika s poznatim putevima prijenosa. Migracije i putovanja utječu na učestalost i distribuciju pojedinih genotipova u regijama svijeta i zato je poznavanje zastupljenosti genotipova važno i za epidemiološka istraživanja [44, 45, 46]. Istraživanje je pokazalo da osobe bez perkutanih osobnih rizičnih faktora koje dugo žive sa bivšim ili sadašnjim korisnicima droga imaju visok rizik za nastanak bolesti (OR 5,88; 95 % CI: 1,68–20,60;  $P < 0,000$ ). Genotipizacija virusa u HCV pozitivnih osoba koje su dokazane u istraživanju obiteljskih kontakata, pokazala je u 87,50 % (14/16) slučajeva postojanje istog genotipa kao u indeks slučajevima. Ovo je još jedan dokaz moguće intrafamilijarne transmisije i rijetkih puteva prijenosa.

Razvoj molekularno-genetskih metoda u BiH trebao bi omogućiti mjerenje genetskih osobitosti čovjeka, a dijagnostičkih metoda određivanje izloženosti biološkim uzročnicima bolesti i sposobnosti njihovog imunološkog odgovora. Ovo će biti dobra osnova za ispitivanja genetskih razlika između inficiranih i izloženih osoba, a krajnji rezultat bi trebala biti bolja kontrola HC. Francuski Nacionalni program za kontrolu HC implementiran je 1999. godine. Ovaj program pokazuje važnost udruživanja epidemioloških i kliničkih parametara, za kontrolu infekcije [47]. Američki Nacionalni program za kontrolu HC koji se implementira od 2007. do 2040. godine daje prednost provođenju antivirusne terapije i postizanje stabilnog virusološkog odgovora u što većeg broja oboljelih, u cilju prevencije prijenosa HC, odnosno strategiju "terapija kao prevencija" [48].

## Zaključak

Postojanje osobe s HC u obitelji je važan rizični faktor, koji se ne smije zaboraviti prilikom procjene načina prijenosa infekcije. Zbog svega ovoga, a u cilju prevencije



bolesti postoji potreba za rutinskim serološkim testiranjem i kontinuiranim nadzorom svih članova obitelji anti-HCV pozitivnih osoba.

## Literatura

- [1] Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 17(13): 2436–41.
- [2] Diago M. Hepatitis C transmission. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2007; 6(99): 309–14.
- [3] Delić D, Nešić Z, Prostran M, i sur. Odnos između aktivnosti serumskih transaminaza, nivoa viremije i genotipa kod kroničnog hepatitisa C. *Jugoslav Med Biochem* 2005; 24(4): 247–52.
- [4] Puntarić D, Grgić M. Sažetak novijih spoznaja o epidemiologiji virusnih hepatitisa. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2008; 15(4).
- [5] WHO. Hepatitis C fact Sheet 2008.
- [6] Mijailović Ž, Čanović P, Gajović O, i sur. Faktori rizika za nastanak hepatitisa C virusne infekcije, 2003; *LVI(11–12)*: 511–5.
- [7] Delwaide J, Bourgeois N, Colle I, Robaey G. Risk factors for hepatitis C: past, present and future. *Acta Gastroenterology Belg* 2002; 65(2): 87–9.
- [8] Hajiani E, Masjedizadeh R, Hashemi J, Azmi M, Rajabi T. Hepatitis C virus transmission and its risk factors within families of patients infected with hepatitis C virus in southern Iran: Khuzestan. *World J Gastroenterol* 2006; 12(43): 7025–8.
- [9] Karaca C, Cakaloglu Y, Demir K. Risk Factors for the Transmission of Hepatitis C virus Infection in the Turkish Population. *Digestive Diseases and Sciences* 2006; 51(2): 365–9.
- [10] Isada CM, Kasten BL, Goldman MP, et al. *Infectious Diseases Handbook, 4th Edition*, Ohio: American pharmaceutical association 2001; 184–7.
- [11] Švirtlih N, Krstić M, Boričić I, i sur. *Dijagnoza i terapija hronične hepatitisa C virusne (HCV) infekcije – konsenzus*, Beograd, 2003.
- [12] Chanpong GF, Laras K, Sulaiman HA, et al. Hepatitis C among child transfusion and adult renal dialysis patients in Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66(3): 317–20.
- [13] Netyo A, Lengyel G, Feher J. Intrafamiliar hepatitis C virus infection. *Orv Hetil* 2008; 16, 149(11): 517–20.
- [14] Del Corno G, Civardi E. Intrafamilial transmission of hepatitis B and C viruses in an Italian local health district. *Ann Ig* 2006; 18(4): 287–95.
- [15] La Torre G, Miele L, Mannocci A, et al. Correlates of HCV seropositivity among familial contacts of HCV positive patients. *BMC Public Health* 2006; 25(6): 237.
- [16] Minola E, Baldo V, Baldovin T, Trivello R, Floreani A. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus infection. *Eur J Epidemiol* 2006; 21(4): 293–7.
- [17] Qureshi H, Arif A, Ahmed W, Alam SE. HCV exposure in spouses of the index cases. *J Pak Med Assoc* 2007; 57(4): 175–7.
- [18] Sood A, Midha V, Sood N, Awasthi G. Prevalence of anti-HCV antibodies among family contacts of hepatitis C virus – infected patients. *Indian J Gastroenterol* 2002; 21(5): 185–7.
- [19] Akhtar S, Moatter T, Azam SI, et al. Prevalence and risk factors for intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Karachi, Pakistan. *J Viral Hepat* 2002; 9(4): 309–14.
- [20] Mastromatteo AM, Rapaccini GL, Pompili M, et al. Hepatitis C virus infection: other biological fluids than blood may be responsible for intrafamilial spread. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(37): 193–6.
- [21] Orlando R, Lirussi F. Hepatitis C virus infection: sexual or non-sexual transmission between spouses? A case report and review of the literature. *Infection* 2007; 35(6): 465–8.
- [22] Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J Viral Hepat* 2000; 7(2): 93–103.
- [23] Plancoulaine S, Mohamed MK, Arafa N, et al. Dissection of familial correlations in Hepatitis C Virus (HCV) seroprevalence suggests evidence for intrafamilial viral transmission and genetic predisposition to infection. *Gut* 2008; 14.
- [24] CDC. Guidelines for the Prevention and Treatment of Viral Hepatitis 2005; 20–33.
- [25] Gribajčević M, Bratović I, Lačević N. *Hepatitis C: dijagnostički i terapijski vodič*. Sarajevo 2003.
- [26] CDC. Guidelines for Laboratory Testing and Result Reporting of Antibody to Hepatitis C Virus. *MMWR* 2003; 52(RR03): 1–16.
- [27] Čalkić L. *Alternativni putevi prenosa hepatitisa C*. Banja Luka, Bosna i Hercegovina: Univerzitet u Banja Luci, 2011. 148 str. Disertacija.
- [28] Čalkić L, Čimić J, Hadžić E, Hasanica S. Hepatitis C u Zeničko-dobojskom kantonu u razdoblju od 1999. do 2003. II infektološki dani s međunarodnim sudjelovanjem "Jetra u infektivnim bolestima, epidemiologija, prevencija, dijagnostika i terapija" (knjiga sažetaka), Požega, R Hrvatska 2004; 18.
- [29] Vince A, Kurelac I. *Putovi prijenosa hepatitisa C virusa*. www.plivazdravlje.hr 2006.
- [30] Kosanović M, Knežević J. Epidemiološke karakteristike osoba testiranih na hepatitis C u okviru akcije "Hepatitis C – otkrij, spriječi, izliječi" u Zavodu za javno zdravstvo grada Zagreba. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2006; 8(2).
- [31] Seeff LB. Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36, S35–S46.
- [32] Goristas C. HCV infection in general population of a Greek island: prevalence and risk factors. *Hepatogastroenterology* 2004; 7(33): 782.
- [33] Rizvan P. Spolne i krvlju prenosive bolesti u Županiji Splitsko-dalmatinskoj u razdoblju od 1994. do 2004. godine. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2006; 6(2).
- [34] Milas J, Valek I, Vuković D, i sur. Hepatitis C na području Osječko-baranjske županije. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2008; 15(4).
- [35] Tićac B, Rukavina T. Serološka dijagnostika hepatitisa C virusne infekcije – stanje u Primorsko-goranskoj županiji. *Medicina* 2007; 43:123–131.
- [36] Mulić R, Vuković-Baras S. Putovi prenošenja hepatitisa C u nekim županijama Hrvatske – koliku ulogu ima seksualni put prenošenja? 10. Simpozij o spolno prenosivim bolestima i urogenitalnim infekcijama (usmeno predavanje), Opatija 2008.
- [37] Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, Cacoub P, Raguin G. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat* 2006; 13: 775–82.
- [38] Delić D, Nešić Z, Simonović J, i sur. Kronična hepatitis C virusna infekcija: da li postoji korelacija između genotipova HCV i nivoa viremije? *Med Pregl* 2006; LIX(5–6): 230–4.

- [39] Hajjani E, Hashemi J, Masjedizadeh R, et al. Seroepidemiology of hepatitis C and its risk factors in Khuzestan Province, South-West of Iran: A case-control study. *World J Gastroenterol* 2006; 14; 12(30): 4884–7.
- [40] Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C in Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Edition. Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 1950–81.
- [41] Akhtar S, Moatter T. Multilevel modelling of intra-household spread of hepatitis C virus infection, Karachi, Pakistan. *Am J Trop Hyg* 2007; 76(3): 446–9.
- [42] Mostafa KM, Laurence SM, Mohamed A, et al. Transmission of hepatitis C virus between parents and children. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75(1): 16–20.
- [43] Lakošeljac D, Rukavina T. Epidemiologija hepatitisa C virusne infekcije. *Medicina* 2007; 43: 112–117.
- [44] Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on. *J Gen Virol* 2004; 85: 3173–88.
- [45] Halton Ph. HCV genotypes: classification, genotyping, epidemiology and clinical relevance. *Clin Infect Dis* 2002; 26(2): 26–8.
- [46] Ramia S, Eid-Fares. Distribution of hepatitis C genotypes in the Middle East. *International Journal of Infectious Diseases* 2006; 10: 272–7.
- [47] Brouard C, Pioche C, Bronowicki JP, et al. Trends in epidemiological and clinical characteristics of HCV infected patients over six years: a French experience. *Hepatology* 2009; 50(1), S148.
- [48] Zhang H, Mehra M, Di Bello J. US hepatitis C burden assessment from a transmission model. *Journal of Hepatology* 2009; 1(50), S240.