

EPIDEMIOLOGIJA HEPATITIS C VIRUSNE INFEKCIJE

EPIDEMIOLOGY OF HEPATITIS C VIRAL INFECTION

Danijela Lakošeljac¹, Tomislav Rukavina^{1,2}

SAŽETAK

Virusni hepatitis C zarazna je bolest uzrokovana hepatotropnim hepatitis C virusom (HCV) iz porodice *Flaviviridae*. Otkriće virusa razjasnilo je etiologiju najvećega dijela poslijetransfuzijskih non-A, non-B hepatitisa dotad nepoznata uzroka, te je ustanovljeno da se virus najčešće prenosi krvlju i krvnim pripravcima parenteralno. Koliko je poznato, inficirane su osobe jedini "rezervoar" virusa i izvor su infekcije za druge ljude. HCV infekcija jedan je od najtežih javnozdravstvenih problema današnjice. Procjenjuje se da je više od 170 milijuna ljudi u svijetu zaraženo tim virusom, većina njih kronično. Kronična infekcija u velikoga broja oboljelih dovodi do razvoja ozbiljnih komplikacija, uključujući zatajenje jetrene funkcije, razvoj ciroze jetre, te hepatocelularnoga karcinoma (HCC). Prevalencija HCV infekcije, od otkrića virusa kao uzročnoga agensa bolesti do danas, bitno je promijenjena zahvaljujući ponajprije rutinskome testiranju krvi dobrovoljnih davatelja na infekciju hepatitis C virusom. Općeprihvaćeno je da je danas najvažniji rizični čimbenik koji pridonosi širenju infekcije hepatitis C virusom, unutarvensko uzimanje droga.

Ključne riječi: hepatitis C virus, epidemiologija, incidencija, prevalencija, prijenos, transfuzija, unutarvensko uzimanje droga

ABSTRACT

Viral hepatitis C is infectious disease caused by hepatotropic hepatitis C virus (HCV) belonging to family *Flaviviridae*. The discovery of the virus has clarify the ethiology of the major part of post-transfusion non-A non-B hepatitis of unknown origin. It was determined that the virus was mainly transmitted by blood and its products by parenteral route of transmission. HCV-infected people are the only known reservoir of the virus and the source of infection for others. HCV infection is one of the most important public health problems today. It was estimated that more than 170 million individuals are infected with HCV worldwide, most of them chronically. Chronic infection in significant proportion leads to the development of serious complications that include liver function failure, the cirrhosis development and hepatocellular carcinoma (HCC). The prevalence of HCV infection has significantly changed since the dicoverly of virus as ethiological agent of the disease primarily owing to routine testing of blood from volunteer donors on the presence of HCV infection. Today is generally accepted that the most important risk factor that contributes to the spread of HCV infection is illegal use of intravenous drugs.

Key words: hepatitis C virus, epidemiology, incidence, prevalence, transmission, transfusions, intravenous drug use

¹Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije, Rijeka

²Zavod za mikrobiologiju i parazitologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Primljeno: 15. srpnja 2007.

Prihvaćeno: 1. kolovoza 2007.

Adresa za dopisivanje: prof. dr. sc. Tomislav Rukavina, Mikrobiološki odjel, Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije, Krešimirova 52a, 51000 Rijeka, tel.: 051 358 769; faks : 051 213 948, e-mail: tomir@medri.hr

UVOD

Hepatitis C virus jest maleni jednolančani RNA virus iz porodice *Flaviviridae*. Otkriće virusa potkraj 80-ih godina 20. stoljeća, razjasnilo je etiologiju velikoga broja poslijetransfuzijskih hepatitisa dotad nepoznata uzroka. Virus je rasprostranjen u cijelomu svijetu, i prema određenim procjenama njime je zaraženo više od 170 milijuna ljudi¹.

Smatra se da se svake godine hepatitis C virusom zarazi tri do četiri milijuna ljudi.² Akutna virusna infekcija najčešće je asimptomatska, stoga klinički prolazi neopaženo. Bitan je problem činjenica da se u približno 80% inficiranih razvija kronični oblik bolesti. Kronično inficirane osobe "rezervoar" su virusa i izvor su infekcije za druge ljude.

PUTOVI PRIJENOSA INFEKCIJE

Najvažniji poznati putovi prijenosa infekcije jesu izravna perkutana izloženost inficiranoj krvi u većem opsegu tijekom transfuzije, ili transplantacije organa inficiranih davatelja, odnosno opetovana izloženost inficiranoj krvi u manjem opsegu tijekom unutarvenskoga uzimanja droga³. Mogućnost prijenosa HCV-a bitno je manja u pojedinačnim slučajevima perkutane izloženosti tijekom nehotičnih uboda^{3,4}, u slučaju izloženosti sluznice zaraženoj krvi, odnosno serumu tijekom porođaja inficirane majke, ili tijekom spolnoga odnosa s inficiranim partnerom^{3,5,6}. Dobro je dokumentiran i prijenos HCV-a preko višestrukoga korištenja igala, šprica, infuzijskih vrećica, te drugoga pribora za unutarvensku primjenu lijekova^{7,8}, što je potvrđeno i pokusima kojima je dokazana očuvana infektivnost HCV-a nakon izlaganja virusa uvjetima okruženja⁹. Slični rezultati očuvane infektivnosti u uvjetima okruženja, opisani su i za hepatitis B virus (HBV)¹⁰, međutim rizik prijenosa HBV-a tim putem zamjetno je veći, vjerojatno zbog bioloških različitosti tih virusa, uključujući dulje preživljavanje HBV-a u okruženju¹⁰, te njegovim višim koncentracijama u krvi inficiranih osoba¹¹.

Unatoč mnogobrojnim naporima vezanim uz razjašnjavanje putova prijenosa virusa, prema pojedinim podacima u literaturi, razmjer infekcija nerazjašnjenim prijenosom još uvijek iznosi i do 45%¹².

ČIMBENICI RIZIKA ZA NASTANAK HCV INFEKCIJE

Do uvođenja obveznoga testiranja krvi dobrovoljnih davatelja, najčešći uzrok poslijetransfuzijskih hepatitisa u cijelomu svijetu bio je HCV. Osobito su riziku bile izložene osobe koje su primale velike količine krvi, poput kardiokirurških bolesnika, ili oboljelih od talasemije. Uz primanje cjelovite krvi, HCV se može prenijeti i krvnim pripravcima, stoga je u bolesnika s prirođenim i stečenim poremećajima koagulacije u kojih se primjenjuje nadomjesna terapija krvnim pripravcima (čimbenik VII i čimbenik IX), česta komplikacija bila upravo poslijetransfuzijski hepatitis C.

Uvođenjem obveznoga testiranja krvi na HCV, umnogome je smanjeno širenje infekcije tim putem, tako da je danas u razvijenim zemljama prijenos HCV-a transfuzijom ili krvnim pripravcima vrlo rijedak¹³. U razdoblju od godine 1985. do 1990., broj slučajeva poslijetransfuzijskoga non-A, non-B hepatitisa u SAD-u, smanjen je za više od 50%. Do tog je smanjenja došlo i prije uvođenja obveznoga testiranja krvi na HCV, zbog isključivanja dobrovoljnih davatelja s HIV-om, te davatelja s takozvanim surogat markerima (ALT i anti-HBc protutijelima). Razlog je tomu bila činjenica da su tim postupkom iz skupine dobrovoljnih davatelja izdvojeni pripadnici rizičnih skupina. Do godine 1990. rizik za razvoj poslijetransfuzijskoga hepatitisa C kretao se između 1,5% i 0,02%. Od godine 1990. kada je u SAD-u uvedeno obvezno testiranje krvi na HCV, poglavito nakon uvođenja suvremenih i sve osjetljivijih postupaka testiranja, rizik za infekciju toliko je smanjen da ga je teško brojčano izraziti¹⁴. Unatoč bitnu smanjenju rizika u razvijenim zemljama, primanje krvi i krvnih pripravaka još je uvijek velik rizični čimbenik za prijenos HCV-a, s obzirom na činjenicu da mnoge zemlje u razvoju još uvijek nisu uvele obvezno testiranje krvi dobrovoljnih davatelja.

Među rizične čimbenike za razvoj HCV-a svakako valja uvrstiti transplantaciju organa, ali i izloženost različitim invazivnim dijagnostičkim i terapijskim postupcima. Svaka hospitalizacija, čak i bez primjene transfuzije, rizik je za nastanak HCV infekcije^{13,15}. Osobito su rizični pojedini odjeli, među kojima prednjače odjeli za hemodijalizu. Na hemodijalizi postotak anti-HCV pozitivnih bolesnika kreće se u rasponu od 3,4% u Nizozemskoj¹⁶, do čak 80% u Egiptu¹⁷, uz međuovisnost između anti-HCV pozitiviteta i vremena provedenoga na hemodijalizi. Jednako tako, u odjele povišena rizika mogu se uvrstiti i pedijatrijski hematološko-onkološki odjeli. Prema jednoj poljskoj studiji, prevalencija HCV infekcije među djecom koja se liječe na takvom odjelu, iznosila je čak 42,2%¹⁸. Kao dodatni čimbenik rizika za prijenos HCV-a, opisan je i kontaminirani stomatološki pribor nakon obrade HCV-RNA pozitivnih osoba¹⁹.

U zemljama u razvoju, još je uvijek često prenošenje HCV infekcije višestrukim korištenjem injekcijskoga pribora. Procjenjuje se da se u svijetu tijekom godine dana približno dva milijuna ljudi zarazi HCV-om preko kontaminiranoga injekcijskoga pribora²⁰. U Egiptu, zemlji s najvišom seroprevalencijom HCV infekcije u svijetu od čak 22%, prijenos HCV infekcije povezuje se s višestrukim korištenjem

staklenih šprica tijekom nacionalne kampanje vezane uz borbu protiv shistosomijaze, koja se provodila od godine 1960. do 1987²¹.

U razvijenim zemljama, danas je najvažniji rizični čimbenik za nastanak HCV infekcije unutarvensko uzimanje droga. Među unutarvenskim korisnicima droga, izrazito je visok razmjernost infekcije virusom hepatitisa C. Prema pojedinim istraživanjima, prevalencija anti-HCV protutijela u toj rizičnoj skupini doseže vrijednosti i više od 90%^{22,23}.

Uz navedeno, među rizične čimbenike za prijenos HCV-a možemo uvrstiti i profesionalnu izloženost, poglavito zdravstvenih djelatnika, te perinatalnu i seksualnu izloženost virusu.

Nehotični ubod iglom zagađenom krvlju anti-HCV pozitivne osobe, prema određenim procjenama nosi rizik od 1,8% za nastanak HCV infekcije, a nehotični ubod iglom zagađenom krvlju osobe koja ima pozitivni nalaz RNA-HCV u krvi, povezan je s rizikom od približno 10%¹⁵. Pritom valja naglasiti da su svi zdravstveni djelatnici koji u svojem radu dolaze u dodir s krvlju bolesnika, skupina povećana rizika za stjecanje HCV infekcije, a medicinske sestre izložene su donekle većem riziku^{24,25}. Prema podacima u literaturi, prevalencija anti-HCV protutijela među zdravstvenim djelatnicima u Europi, kreće se između 1% i 4%²⁴. Opisan je i prijenos HCV infekcije prskanjem zaražene krvi po konjunktivnoj sluznici²⁶. Također, zaraza se može prenijeti i perkutanom izloženosti tijekom tetoviranja, akupunkture, bušenja uški ili body piercinga²⁷.

HCV infekcija može se prenijeti s inficirane majke na čedo, kako tijekom trudnoće tako i tijekom porođaja, te nakon porođaja. Procjenjuje se da se rizik za nastanak HCV infekcije u djece zaraženih majki kreće između 2,7% i 8,4%, s povećanim rizikom u djece onih majki koje su istodobno zaražene i virusom HIV-a²⁸⁻³¹.

Među rizične čimbenike za prijenos HCV infekcije ubraja se i spolni odnos s HCV-om zaraženim partnerom, te odnosi s većim brojem spolnih partnera³². U usporedbi s drugim spolno prenosivim virusima, mogućnost prijenosa HCV-a spolnim odnosom mnogo je manja. Ipak, valja istaknuti da je prevalencija HCV infekcije viša u osoba rizičnoga spolnoga ponašanja u usporedbi s općom prevalencijom u populaciji³³.

Među čimbenike rizika za prijenos HCV infekcije, može se ubrojiti i život s anti-HCV pozitivnim ukućanima. Rezultati istraživanja provedenoga u Egiptu, pokazali su da je statistički zamjet-

no viša incidencija HCV infekcije u osoba koje žive s anti-HCV pozitivnim ukućanima, u usporedbi s incidencijom u osoba koje nemaju anti-HCV pozitivne ukućane. Prema tom istraživanju, najveća incidencija zabilježena je u skupini djece mlađe od 10 godina, kojima je jedan od roditelja anti-HCV pozitivan³⁴.

POPORATNI ČIMBENICI KOJI UBRZAVAJU RAZVOJ POSLJEDICA HCV INFEKCIJE

Kao što je već navedeno, kronična HCV infekcija u velikoga broja oboljelih dovodi do razvoja kronične bolesti jetre, do ciroze jetre, te do HCC-a. U literaturi opisan je niz drugih čimbenika koji združeni s HCV infekcijom češće i brže dovode do razvoja spomenutih posljedica, poput muškoga spola, starije životne dobi, pretilosti, ali i popratne infekcije HIV i HBV virusima, te pojačana pijenja alkohola³⁵⁻³⁸. Poznavanje i praćenje tih čimbenika ima veliku važnost, s obzirom na mogućnost da se djelujući kroz preventivne javnozdravstvene programe, bitno utječe na buduću učestalost razvoja komplikacija HCV infekcije.

ZEMLJOPISNA RASPROSTRANJENOST

Hepatitis C veliki je javnozdravstveni problem svugdje u svijetu. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije iz godine 1999., HCV-om je zaraženo približno 3% svjetskoga stanovništva.³⁹ Rezultati istraživanja objavljenoga godine 2004., pokazuju globalnu prevalenciju od približno 2,2%¹. Većina podataka o prevalenciji dobivena je istraživanjima koja su provedena serološkim testiranjima uzoraka krvi dobrovoljnih davatelja u kojih je dokazivano prisustvo anti-HCV protutijela. S obzirom na činjenicu da su davatelji krvi strogo odabirana skupina, vrlo je vjerojatno da je stvarna prevalencija HCV infekcije viša⁴⁰.

Prevalencija hepatitisa C različita je u različitim dijelovima svijeta. Prema podacima u literaturi, područja s najnižom prevalencijom jesu Ujedinjeno Kraljevstvo i skandinavske zemlje (0,01% – 0,1%) a zemlja s najvišom prevalencijom u svijetu jest Egipat (više od 20%)⁴¹. Prema rezultatima istraživanja provedenih u Republici Hrvatskoj, prevalencija HCV infekcije kreće se između 0,035 i 1,6%^{42,43}. Važno je naglasiti da u prevalenciji HCV infekcije, uza zemljopisne razlike među pojedinim zemljama, postoje i dobno specifične razlike. Primjerice, Sjedinjene Američke Države, Italija i Španjolska pripadaju skupini zemalja s podjednakom prevalencijom HCV infekcije (1% – 1,9%). Dok je u Sjedinjenim Ame-

ričkim Državama najviša prevalencija zabilježena u dobnih skupina između 30 i 49 godina (dvije trećine svih HCV infekcija)^{40,44}, u Italiji i u Španjolskoj najveći dio zaraženoga pučanstva obuhvaćen je dobnim skupinama starijim od 50 godina⁴⁵⁻⁴⁷. Međutim, i unutar pojedinih zemalja postoje regionalne razlike u prevalenciji HCV infekcije. Istraživanja provedena u Italiji, Japanu i u Kini, pokazala su da unutar tih zemalja postoje hiperendemska područja u kojima je prevalencija HCV infekcije u starijih dobnih skupina čak i do dvadeset puta viša od prevalencije u općoj populaciji, te do dva puta viša od prevalencije u jednakoj dobnj skupini u ostalomu dijelu države⁴⁸⁻⁵¹.

Unutar HCV-a razlikujemo 6 genotipova s većim brojem podtipova. Među različitim virusima postoje razlike, kako u težini kliničke slike i komplikacija koje izazivaju tako i u odgovoru na primjenjivanu antivirusnu terapiju. Stoga je i razumljiva važnost praćenja zastupljenosti pojedinih genotipova HCV-a unutar određene populacije. Prevalencija pojedinih genotipova različita je u različitim dijelovima svijeta. Prema podacima u literaturi, u Sjedinjenim Američkim Državama najzastupljeniji su genotipovi 1a i 1b⁴⁰. Genotip 1b prevladava u Japanu⁵²⁻⁵⁴, ali i u Južnoj Americi (Čile)⁵⁵ i u istočnoj Europi (Estonija)⁵⁶, a genotipovi 2 i 3 prevladavaju u Kini⁵⁷. Dok je genotip 3 najzastupljeniji na Indijskome poluotoku, genotip 4 najčešći je u Africi i na Srednjem istoku⁵⁸⁻⁶². Genotip 5 raširen je u južnoj Africi, a genotip 6 uvelike je zastupljen u jugoistočnoj Aziji^{63,64}. Prema rezultatima nedavno objavljenih istraživanja provedenih u Republici Hrvatskoj, najzastupljeniji su genotipovi 1 (58,8%) i 3 (35,6%), a najučestaliji je podtip 1b (37,4%)⁶⁵.

PREVENCIJA I SUZBIJANJE INFEKCIJE

S obzirom na visoku heterogenost virusa, zasad još uvijek nema djelotvornoga cjepiva, niti mogućnosti zaštite nakon izloženosti infekciji. Osnove preventivnih aktivnosti i nadalje trebaju biti trajno i pouzdano testiranje darovane krvi i krvnih pripravaka, te tkiva i organa davatelja. U zdravstvenim ustanovama nužno je trajno provoditi nadzor nad sterilizacijom, te smanjiti mogućnost prijenosa inficirane krvi medicinskim zahvatima i priborom, kako na bolesnike tako i na medicinsko osoblje. Kada god je to moguće, potrebno je koristiti pribor za jednostruku uporabu.

Zbog visokoga stupnja prevalencije među unutarvenskim korisnicima droga, posebno su važne i

preventivne mjere usmjerene na sprečavanje i suzbijanje bolesti ovisnosti.

Bolesnike s dokazanim hepatitisom C nužno je liječiti, ali i upoznati ih sa svim aspektima njihove bolesti. Time bi se moglo utjecati na smanjenje rizika za prijenos infekcije na osobe u njihovu okruženju, ali i na tijek same bolesti, te razvoj mogućih komplikacija kronične HCV infekcije.

LITERATURA

1. The Global Burden Of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004;44:20-9.
2. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
3. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S93-8.
4. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. *Am J Infect Control* 1995;23:273-7.
5. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36:S106-13.
6. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S99-105.
7. Williams IT, Perz JF, Bell BP. Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. *Clin Infect Dis* 2004;38:1592-8.
8. Hagan H, Thiede H, Weiss NS, Hopkins SG, Duchin JS, Alexander ER. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *Am J Public Health* 2001;91:42-6.
9. Kamili S, Krawczynski K, McCaustland KA, Li X, Alter MJ. The infectivity of hepatitis C virus after drying and storing at room temperature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:519-24.
10. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981;1:550-1.
11. Gilbert N, Corden S, Ijaz S, Grant PR, Tedder RS, Boxall EH. Comparison of commercial assays for the quantification of HBV DNA load in health care workers: calibration differences. *J Virol Methods* 2002;100:37-47.
12. 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.
13. Ebeling F. Epidemiology of the Hepatitis C Virus. *Vox Sang* 1998;74(Suppl 2):143-6.
14. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA* 2003;289:959-62.

15. Chiaramonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U, i sur. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case-control study in Italy. *J Hepatol* 1996;24:129-34.
16. Schneeberger PM, Keur I, van Loon AM, i sur. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands: a nationwide prospective study. *J Infect Dis* 2000;182:1291-9.
17. Hassan AA, Khalil R. Hepatitis C in dialysis patients in Egypt: relationship to dialysis duration, blood transfusion and liver disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2000;11:72-5.
18. Styczynski J, Koltan S, Wysocki M, Graczykowski R, Narolska E, Balcar-Boron A. Risk of HCV infections among children with cancer and health-care workers in children's hospitals. *Infection* 1999;27:36-8.
19. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, i sur. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. *Hepatology* 1997;26:1006-11.
20. Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS* 2004;15:7-16.
21. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, i sur. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000;355:887-91.
22. Diaz T, Des Jarlais DC, Vlahov D, i sur. Factors associated with prevalent hepatitis C: differences among young adult injection drug users in lower and upper Manhattan, New York City. *Am J Public Health* 2001;91:23-30.
23. Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, Cohn S, Taylor E, Garfein R, Nelson KE. Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:212-20.
24. Struve J, Aronsson B, Frenning B, Forsgren M, Weiland O. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus infection among health care workers in Stockholm. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:360-2.
25. Goetz AM, Ndimbie OK, Wagener MM, Muder RR. Prevalence of hepatitis C infection in health care workers affiliated with a liver transplant center. *Transplantation* 1995;59:990-4.
26. Sartori M, La Terra G, Aglietta M, Manzin A, Navino C, Verzetti G. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scand J Infect Dis* 1993;25:270-1.
27. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-67.
28. Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM, Gotta C, Bentivoglio G, Ragni N. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990 – 2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:229-34.
29. Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldi F, Ciana G, Fertz C, Alberico S, Campello C. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J Med Virol* 2002;67:137-42.
30. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, i sur. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *J Infect Dis* 1998;177:1480-8.
31. Yeung LTF, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001;34:223-9.
32. Alter MJ, Coleman PJ, Alexander WJ, i sur. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *JAMA* 1989;262:1201-5.
33. Inciardi JA, Surratt HL, Kurtz SP. HIV, HBV, and HCV infections among drug-involved, inner-city, street sex workers in Miami, Florida. *AIDS Behav* 2006;10:139-47.
34. Mohamed MK, Abdel-Hamid M, Mikhail NN, i sur. Intrafamilial transmission of hepatitis C in Egypt. *Hepatology* 2005;42:683-7.
35. Graham CS, Baden LR, Yu E, i sur. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-9.
36. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-54.
37. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
38. Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S220-5.
39. WHO. Hepatitis C – global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:425-7.
40. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, i sur. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-62.
41. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:2436-41.
42. Grgičević D, Balija M, Pirc-Tiljak D, Mihaljević I, Gjenero-Margan I, Zupančić-Salek S, Maček P. Decreasing risk of viral transfusion-transmitted diseases in Croatia. *Croat Med J* 2000;41:191-6.
43. Palmović D. Hepatitis C virusna (HCV) infekcija. U: Palmović D. Virusni hepatitis. Zagreb:Školska knjiga 1995:51-78.
44. 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.
45. Dominguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol* 2001;65:688-93.

46. Campello C, Poli A, Dal Molin G, Besozzi-Valentini F. Seroprevalence, viremia and genotype distribution of hepatitis C virus: a community-based population study in northern Italy. *Infection* 2002;30:7-12.
47. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, i sur. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol* 2005;75: 522-7.
48. Zhang M, Sun XD, Mark SD, i sur. Hepatitis C virus infection, Linxian, China. *Emerg Infect Dis* 2005;11:17-21.
49. Di Stefano R, Stroffolini T, Ferraro D, i sur. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol* 2002;67:339-44.
50. Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, i sur. 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.
51. Okayama A, Stuver SO, Tabor E, Tachibana N, Kohara M, Mueller NE, Tsubouchi H. Incident hepatitis C virus infection in a community-based population in Japan. *J Viral Hepat* 2002;9:43-51.
52. Yamada G, Tanaka E, Miura T, i sur. Epidemiology of genotypes of hepatitis C virus in Japanese patients with type C chronic liver disease; a multi-institution analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10: 538-45.
53. Okamoto H, Kobata S, Tokita H, i sur. A second-generation method of genotyping hepatitis C virus by the polymerase chain reaction with sense and antisense primers deduced from the core gene. *J Virol Methods* 1996;57:31-45.
54. Ohno O, Mizokami M, Wu RR, i sur. New hepatitis C virus genotyping system that allows for identification of HCV genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5a, and 6a. *J Clin Microbiol* 1997;35:201-7.
55. Munoz G, Velasco M, Thiers V, i sur. Prevalence and genotypes of hepatitis C virus in blood donors and in patients with chronic liver disease and hepatocarcinoma in a Chilean population. *Rev Med Chil* 1998;126:1035-42.
56. Zusinaite E, Metskula K, Salupere R. Autoantibodies and hepatitis C virus genotypes in chronic hepatitis C patients in Estonia. *World J Gastroenterol* 2005;11:488-91.
57. Wang Y, Tao QM, Zhao HY, i sur. Hepatitis C virus RNA and antibodies among blood donors in Beijing. *J Hepatol* 1994;21:634-40.
58. Das BR, Kundu B, Khandapkar R, Sahni S. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in India. *Indian J Pathol Microbiol* 2002;45:323-38.
59. Shah HA, Jafri W, Malik I, Prescott L, Simmonds P. Hepatitis C virus genotypes and chronic liver disease in Pakistan. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:758-61.
60. Valliammai T, Thyagarajan SP, Zuckerman AJ, Harrison TJ. Diversity of genotypes of hepatitis C virus in southern India. *J General Virol* 1995;76:711-6.
61. Osoba AO. Hepatitis C virus genotypes in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2002;23:7-12.
62. Bdour S. Hepatitis C virus infection in Jordanian haemodialysis units, serological diagnosis and genotyping. *J Med Microbiol* 2002;51:700-4.
63. Smuts HE, Kannemeyer J. Genotyping of hepatitis C virus infection in South Africa. *J Clin Microbiol* 1995;33:1679-81.
64. Huy TT, Abe K. Molecular epidemiology of hepatitis B and C virus infections in Asia. *Pediatr International* 2004;46:223-30.
65. Vince A, Iščić-Beš J, Židovec Lepej S, Baća-Vrakela I, Bradarić N, Kurelac I, Vince DB. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Croatia – a 10 year retrospective study of four geographic regions. *Coll Antropol* 2006;30(Suppl 2):139-43.