

# Epidemiologija HIV-a u Hrvatskoj

---

**Krobot, Nina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:547689>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Nina Krobot**

# **Epidemiologija HIV-a u Hrvatskoj**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Nina Krobot**

# **Epidemiologija HIV-a u Hrvatskoj**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u „Školi narodnog zdravlja Andrija Štampar“ pod vodstvom doc.dr.sc. Ivane Božičević, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

## POPIS KRATICA

HIV- virus humane imunodeficijencije

AIDS- sindrom stečene imunodeficijencije

RNK- ribonukleinska kiselina

DNK- deoksiribonukleinska kiselina

HSV- Herpes simplex virus

VZV- Varicella zoster virus

CDC - Centar za kontrolu bolesti

CIN- carcinoma in situ

CMV- Citomegalovirus

ELISA- enzyme-linked immunosorbent assay

KKS- kompletna krvna slika

SE- sedimentacija

GUK- glukoza u krvi

UIBC- nezasićeni kapacitet vezanja željeza

TIBC- ukupni kapacitet vezanja željeza

PCR- lančana reakcija polimeraze

MAK- *Mycobacterium avium* kompleks

PCP- *Pneumocytis carinii* pneumonija

PML- progresivna multifokalna leukoencefalopatija

HAART- vrlo aktivna antiretrovirusna terapija

NRTI- nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

NNRTI- nenkuleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

PI- inhibitori proteaze

EACS- European AIDS Clinical Society

EU/EEA- Europska Unija/Europski gospodarski prostor

HZZO- Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

HZJZ- Hrvatski zavod za javno zdravstvo

ECDC- Europski centar za kontrolu bolesti

MSM- muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima

HAV- hepatitis A

HBV- hepatitis B

HCV- hepatitis C

PrEP- preekspozicijska profilaksa

CST- Centri za savjetovanje i testiranje na HIV u Republici Hrvatskoj

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD .....	1
3.1. POVIJEST .....	1
3.2. UZROČNIK .....	1
3.3. IMUNOPATOGENEZA INFEKCIJE .....	2
3.4. NAČIN PRIJENOSA .....	3
3.5. KLINIČKA SLIKA .....	4
3.6. DIJAGNOZA .....	7
3.7. PRAĆENJE BOLESNIKA .....	9
3.8. OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE .....	10
3.9. LIJEČENJE .....	14
3.9.1. NUSPOJAVE HAART-a .....	16
4. EPIDEMIOLOGIJA HIV/AIDS-a .....	17
4.1. RASPROSTRANJENOST HIV/AIDS-a U SVIJETU .....	17
4.2. HIV/AIDS-a U HRVATSKOJ .....	18
4.2.1. OBOLJELI OD HIV-a .....	19
4.2.2. OBOLJELI OD AIDS-a .....	20
4.2.3. UMRLI OD AIDS-a .....	21
4.2.4. DOBNO-SPOLNA RASPODJELA .....	22
4.2.5. PROSTORNA DISTRIBUCIJA .....	23
4.2.6. DISTRIBUCIJA PO PUTU PRIJENOSA .....	23
4.3. INDIKATORSKE BOLESTI AIDS-a- središnja Europa .....	26
5. IZVJEŠTAJ LABORATORIJA O TESTIRANJIMA NA HIV .....	27
6. BIHEVIORALNA ISTRAŽIVANJA RIZIČNIH PONAŠANJA ZA HIV U HRVATSKOJ .....	28
6.1. MUŠKARCI KOJI IMAJU SPOLNE ODNOSI S MUŠKARCIMA .....	28
6.2. ŽENE KOJE PRODAJU SEKSUALNE USLUGE .....	29
6.3. RADNICI MIGRANTI .....	30
7. MJERE PREVENCIJE ZARAZE HIV-om .....	31
7.1. MJERE SUZBIJANJA I SPRJEČAVANJA HIV/AIDS-a U HRVATSKOJ .....	32
7.2. CENTRI ZA SAVJETOVANJE I TESTIRANJE NA HIV U REPUBLICI HRVATSKOJ .....	33
8. ZAHVALE .....	35
9. LITERATURA .....	36
10. ŽIVOTOPIS .....	38

# 1.SAŽETAK

## Epidemiologija HIV-a u Hrvatskoj

Nina Krobot

Virus humane imunodeficijencije (HIV) uzročnik je kronične progresivne bolesti koja u zaraženih osoba klinički varira od asimptomatske bolesti prepoznatljive prema laboratorijskim nalazima (HIV-bolest) do stanja potpunog uništenja imunskog sustava, što rezultira pojavom sindroma stečene imunodeficijencije. Tri su glavna puta kojima se prenosi infekcija HIV-om: spolni put, prijenos krvlju i prijenos sa zaražene majke na dijete tokom trudnoće, poroda ili dojenja. Kako se infekcija manifestira širokim spektrom kliničkih sindroma, ona često duže vrijeme ostaje neprepoznata. Dijagnoza bolesti postavlja se najprije imunoenzimskim ELISA testom nakon čega slijedi potvrđivanje dijagnoze Western blot testom. Početno liječenje HIV-infekcije provodi se primjenom kombinacije dvaju analoga nukleozida/nukleotida s jednim lijekom iz navedenih skupina: nenukleozidnim analogom, inhibitorom integraze ili inhibitorom proteaze potpomognutim niskim dozama ritonavira. Bolest uzrokovana HIV/AIDS-om spada u bolesti pandemijskih razmjera. U svijetu se najviše oboljelih nalazi na području subsaharske Afrike (24.7 milijuna ljudi). U Hrvatskoj je u cjelokupnom razdoblju praćenja (1985.-2014.g) od HIV bolesti oboljelo 1208 ljudi, od čega se njih 441 nalazi u stadiju AIDS-a. Umrlo je 212 ljudi zaraženih HIV-om, od čega je njih 180 imalo AIDS. Prosječan broj novootkrivenih slučajeva HIV-a godišnje u Hrvatskoj je u zadnjih pet godina oko 80 (raspon od 70 do 92). U ukupnom broju svih slučajeva zaraze HIV-om, 1042 zaraženih (86%) su muškog spola, a 166 zaraženih (14%) su žene. Najveći broj novo dijagnosticiranih zaraza HIV/AIDS-om (53%) otkriva se kada oni imaju između 25 i 39 godina. Najučestaliji način prijenosa u Hrvatskoj je putem homoseksualnih odnosa u 59,1 %, slijedi heteroseksualni put u 29,2 %, zatim intravensko uzimanje droga u 5,9 % te transfuzija zaražene krvi u 1,4 % slučajeva. Vertikalni put prijenosa registriran je u 1,2%, a nepoznat put prijenosa u 3,3% slučajeva. Mjere prevencije nužne su kako bi se smanjio rizik od širenja bolesti u budućnosti i održala sadašnja niska razina novooboljelih od HIV-a.

Ključne riječi: HIV, epidemiologija, Hrvatska



## 2. SUMMARY

### Epidemiology of HIV in Croatia

Nina Krobot

Human immunodeficiency virus (HIV) is the cause of a chronic progressive disease which, among the patients, clinically varies from an asymptomatic disease recognizable by laboratory test results (HIV-infection) to a state of completely destroyed immune system called acquired immune deficiency syndrome (AIDS). There are three common ways of transmission of HIV infection: sexual transmission, blood transmission and transfer from infected mother to child during the pregnancy, delivery or breast-feeding. As the infection is manifested with a wide range of clinical syndromes, it is usually undetected for a long time. The diagnosis of the infection is made by immunoenzyme ELISA test and then confirmed by Western blot test. HIV-infection can be treated by the combination of 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors with one of the following drugs: non nucleoside reverse transcriptase inhibitor, integrase inhibitor or protease inhibitor combined with low-dose ritonavir. HIV/AIDS disease has a pandemic proportions. The largest number of infected people lives in the Sub-Saharan Africa (24.7 million). The overall period of monitoring in Croatia (1985-2014) shows that there have been 1208 people infected with HIV and 441 of them have had AIDS. 212 HIV infected people died and 180 of them were at the stage of AIDS. The average number of new cases of HIV in Croatia in the last 5 years has been around 80 people per year (range from 70 to 92). The total number of cases of infection shows that there have been 1042 infected men (86%), and 166 infected women (14%). The most of the new cases of HIV/AIDS infection (53%) have been diagnosed when patients were 25 to 39 years old. The most common way of HIV transmission in Croatia is through homosexual intercourse (59,1%), followed by heterosexual intercourse (29,2%), by intravenous drug use (5,9%) and by transfusion of the infected blood (1,4%). Vertical transmission of HIV has been registered in 1.2%, and unknown path of transmission in 3.3% of cases. The prevention of HIV infection is necessary to reduce the risk of spreading of the disease in the future and to maintain the low level of the new HIV cases.

Key words: HIV, epidemiology, Croatia

### **3. UVOD**

Virus humane imunodeficijencije (HIV od engl. human immunodeficiency virus) uzročnik je kronične progresivne bolesti koja u zaraženih osoba klinički varira od asimptomatske bolesti prepoznatljive prema laboratorijskim nalazima (HIV-bolest) do stanja potpunog uništenja imunosnog sustava, što rezultira pojavom sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS od engl. acquired immunodeficiency syndrome). Uz velike individualne varijacije, u prosjeku je potrebno oko 10 godina od trenutka izloženosti virusu do razvoja određenih oportunističkih infekcija čiji nastup označava početak uznapredovale ili završne faze HIV-bolesti, tzv. AIDS-a.

#### **3.1. POVIJEST**

1981. godine primijećeno je da se dvije rijetke bolesti (*Pneumocystis jirovecii* pneumonija i Kaposijev sarkom) pojavljuju nešto češće među mladim homoseksualnim muškarcima u SAD-u (1). 1982. godine otkriveno je da se u podlozi tih bolesti nalazi izrazita imunosupresija organizma te da bolest postoji i u hemofiličara i heteroseksualnih korisnika droga. 1984. godine otkriven je ljudski virus imunodeficijencije kao pokretač tih bolesti. U početku je nazivan LAV ili HTLV-III, a od 1986. godine nosi ime „virus humane imunodeficijencije (HIV)“. Prvi je otkriven tip virusa HIV-1, a dvije godine kasnije otkriven je i HIV-2 tip. 1985. godine razvijeni su prvi testovi za dijagnostička testiranja na HIV, a 1987. godine lansiran je i prvi od lijekova za HIV antiretrovirusnu terapiju (Zidovudine).

#### **3.2. UZROČNIK**

U svijetu su do sad identificirana dva tipa HIV-a, HIV-1 koji je dominantan i uzročnik je pandemije te HIV-2 koji je većinom ograničen na područje zapadne i centralne Afrike i nema virulentni potencijal HIV-a tipa 1 (1).

HIV-1 je jednolančani RNK retrovirus iz potporodice lentivirusa. Sastoji se od nukleoproteinske jezgre okružene dvostrukom lipidnom ovojnicom koja sadržava površinske i transmembranske proteine. Sadrži enzim reverznu transkriptazu, koji mu je važan za umnožavanje, to jest za stvaranje dvolančanih DNK kopija virusne RNK.

### 3.3. IMUNOPATOGENEZA INFEKCIJE

Do infekcije dolazi kada površinski, a poslije i transmembranski proteini virusa dolaze u doticaj s receptorima CD4 i kemokinskim koreceptorima aktivnih stanica, poglavito CD4+ T limfocita, a moguće i monocita/makrofaga (1). Dolazi do stapanja virusne ovojnice s ovojnicom stanice te se virusni nukleoproteinski kompleks oslobađa u citoplazmu stanice gdje se reverznom transkripcijom sintetizira virusna DNK. Ona odlazi u staničnu jezgru gdje se integrira u kromosomsku staničnu DNK te procesom transkripcije stvara novu virusnu RNK koja u citoplazmi u blizini stanične stijenke zajedno s novostvorenim virusnim proteinima tvori novi virus. On pupanjem preuzima lipidnu ovojnicu stanice domaćina te time završava nastanak nove zrele zarazne virusne čestice. Umnožavanje je intenzivno i pogodovano aktivacijom CD4+ T limfocita radi čega imunski sustav ne stigne stvoriti HIV-specifičan imunski odgovor prije nego nastane primarna viremija te se virus diseminira po tijelu. Primarna viremija najčešće se javlja u razdoblju od 3 do 6 tjedana od kontakta s virusom i u većine oboljelih očituje se simptomima akutne infekcije HIV-om. Nakon primarne viremije dolazi do stvaranja snažnog humoralnog i staničnog imunskog odgovora koji dovodi do potiskivanja viremije, ali ne uspijeva eliminirati virus pa nastaje kronična infekcija s različitim stupnjem stalnog aktivnog umnožavanja. Glavno mjesto umnožavanja su limfni čvorovi odakle virus dopire u krv. Otprilike 12 mjeseci nakon primarne viremije nastupa faza kliničke latencije u kojoj se količina virusa u plazmi ustali na određenoj razini, iako i dalje postoji ogroman dnevni obrtaj proizvodnje i eliminacije virusa. U osoba kod kojih se viremija ustali na nižoj razini prisutna je sporija progresija bolesti i tijek je prognostički povoljniji. Tijekom faze kliničke latencije također dolazi i do postupnog smanjenja broja CD4+ T limfocita. Prva protutijela na HIV nastaju najčešće 2 do 8 tjedana nakon primarne infekcije. Najprije se pojavljuju protutijela na proizvode gena nukleoproteinske jezgre, a zatim i na proizvode površinskih i transmembranskih gena. Iako značenje novostvorenih specifičnih protutijela u obrani protiv HIV-a još nije jasno, otkrivanje njihove prisutnosti temelj je serološkog testiranja u svrhu postavljanja dijagnoze HIV-bolesti. S daljnjim napredovanjem bolesti, u neliječenih se osoba nakon desetak godina broj CD4+ limfocita T smanjuje ispod 200/μl krvi, pada i broj i naivnih i memorijskih CD8+ limfocita T, a istovremeno se povećava viremija u plazmi. To dovodi do povećanog rizika od nastanka brojnih oportunističkih bolesti, od koji naposljetku zaražena osoba umire.

### 3.4. NAČIN PRIJENOSA

Tri su glavna puta kojima se može prenijeti infekcija HIV-om: spolni put, prijenos krvlju i prijenos sa zaražene majke na dijete tokom trudnoće, poroda i dojenja (2). Virus se u krvi, spermi, vaginalnom i cervikalnom sekretu zaražene osobe nalazi u količini koja je dovoljna za zaražavanje druge osobe. Prisutnost virusa dokazana je i u mokraći, cerebrospinalnom likvoru, slini i suzama zaraženih, no u njima su koncentracije virusa premale za prijenos te do sad nije zabilježen nijedan slučaj prenesen na taj način.

Najučestaliji način prijenosa je spolni kontakt sa zaraženom osobom (1). U svijetu je najčešći način spolnog prijenosa putem heteroseksualnog odnosa u manje razvijenim zemljama, dok je u razvijenim zemljama češći prijenos putem homoseksualnog spolnog odnosa. Do prijenosa dolazi izravnim kontaktom sluznice rodnice, penisa, rektuma ili sluznice usne šupljine sa sekretima zaražene osobe, a transmisija je olakšana uz prisustvo popratne spolne bolesti ili kod odnosa tijekom menstruacije. Procijenjeni rizik od zaražavanja najveći je kod receptivnog analnog odnosa bez zaštite i iznosi 0,8%, a slijedi ga vaginalni spolni odnos bez upotrebe prezervativa s 0,1-0,3%. Najmanji rizik od zaraze nosi receptivni oralni odnos s ejakulacijom i on iznosi 0,04%.

Drugi najučestaliji način prijenosa HIV-a jest onaj putem krvi i krvnih derivata. Ovaj je put prijenosa raširen među korisnicima droga koji dijele igle, šprice i pribor za uštrcavanje. Pod rizikom su i osobe koje su primile transfuziju krvi i krvnih derivata, iako je zbog uvođenja rutinskih testiranja davatelja krvi i plazme taj broj u stalnom opadanju, naročito u razvijenim zemljama. Prijenos krvlju moguć je i kod zdravstvenih radnika koji su imali ubodni incident s iglom prethodno upotrijebljenom kod zaraženih bolesnika.

Treći način zaražavanja je prijenos infekcije sa zaražene majke na dijete tijekom trudnoće, porođaja i dojenja. Rizik od prijenosa iznosi između 13 i 40%, a smatra se da se dijete ipak najčešće zarazi intrapartalno.

### 3.5. KLINIČKA SLIKA

HIV je uzročnik kronične i progresivne bolesti koja se manifestira širokim spektrom kliničkih sindroma (1). Tijek bolesti okvirno se može podijeliti u nekoliko osnovnih faza na temelju kliničkih manifestacija, no one su u svakog pojedinca veoma varijabilne te nije moguće odrediti oštre granice kao kriterij prelaska iz jedne faze u drugu.

Klinička podjela HIV-bolesti definira 3 glavne faze bolesti:

1. akutna infekcija HIV-om
2. asimptomatska infekcija HIV-om
3. simptomatska infekcija HIV-om

Akutna infekcija HIV-om (akutni retrovirusni sindrom) je prva faza bolesti i najčešće se javlja 3 do 6 tjedana nakon zaraze virusom. Klinički se očituje kao blaga virusna infekcija te iz tog razloga često ostaje neprepoznata. Od simptoma nalazimo povišenu tjelesnu temperaturu, malaksalost, glavobolju, bol u mišićima i zglobovima, mučninu, gubitak apetita, faringitis, a često i simetričnu limfadenopatiju. Laboratorijski nalazi najčešće pokazuju lekopeniju, limfopeniju i trombocitopeniju te upućuju na akutnu virusnu bolest. Trajanje prve faze je od jednog do tri tjedna, ovisno o izraženosti simptoma te se u toj fazi rijetko pristupa dijagnostici na HIV.

Slijedi razdoblje asimptomatske infekcije HIV-om koja čini drugu fazu u progresiji bolesti. Ona u prosjeku traje deset do jedanaest godina i u tom periodu zaražena osoba većinom nema nikakvih subjektivnih smetnji niti objektivnih znakova karakterističnih za HIV-bolest. U nekih oboljelih može biti prisutna perzistentna generalizirana limfadenopatija praćena blažim glavoboljama. U laboratorijskim nalazima blaže su izraženi hematološki poremećaji poput anemije, neutropenije i trombocitopenije, a od ostalih nalaza mogu biti povišene transaminaze i serumski gama-globulini. Tokom ove faze postupno se smanjuje broj CD4+ limfocita T te on iznosi između 500 i 750/ $\mu$ l. Dio oboljelih (10-20%) ubraja se u skupinu tzv. brzih progresora te je u njih potrebno manje od 5 godina da se razvije simptomatska faza bolesti, dok se 5-15% oboljelih ubraja u skupinu sporih progresora kod kojih nema simptoma ni nakon 15 godina od zaraze.

Treća faza je simptomatska infekcija HIV-om, a ona se može podijeliti u tri manje skupine. To su rana simptomatska, srednja (uznapredovala) simptomatska i kasna simptomatska faza. Rana simptomatska faza uključuje pojavu općih simptoma poput glavobolje, malaksalosti,

temperature, gubitka teka, a oni se mogu javiti pojedinačno ili u kombinacijama. Prisutna je generalizirana limfadenopatija, a javljaju se i mukokutane manifestacije npr. infekcija *Herpes simplex* virusom (*HSV*) te *Varicella zoster* virusom (*VZV*). Učestali su sinusitisi, bronhitis, bakterijske pneumonije i tuberkuloza. U krvnoj slici nalazi se anemija, leukopenija i trombocitopenija. Rana simptomatska faza u prosjeku traje 5 godina, a broj CD4+ limfocita T snizuje se na vrijednosti između 100 i 500/ $\mu$ l. Srednja simptomatska faza pokazuje uznapredovale znakove bolesti. Opći simptomi su perzistentni ili progresivni, javljaju se oportunističke infekcije, primjerice pneumonija uzrokovana *P.jirovecii*, kandidozni ezofagitis i gastritis, kriptosporidioza, encefalitis uzrokovan *T.gondii*, kriptokokni meningitis. Moguće je i nastanak tumora npr. invazivnog karcinoma cerviksa, karcinoma rektuma, solitarnog limfoma izvan središnjeg živčanog sustava i Kaposijevog sarkoma. Broj CD4+ limfocita T u ovoj fazi kreće se između 50 i 200/ $\mu$ l te nakon otprilike 3 godine pacijent ulazi u završnu tzv. kasnu simptomatsku fazu. Za nju su karakteristični citomegalovirusni retinitis, primarni limfom mozga, infekcije atipičnim mikobakterijama, invazivna aspergiloza te agresivni oblik Kaposijeva sarkoma. Broj CD4+ limfocita T vrlo je nizak, uglavnom manji od 50/ $\mu$ l. Kasna simptomatska faza završava smrću unutar dvije godine.

Prema klasifikaciji Centra za kontrolu bolesti (CDC) iz Atlante, oboljeli se svrstavaju i u kliničke skupine (A1-C3) na temelju broja CD4+ limfocita T (1, 2, 3) i kliničkih kategorija bolesti (A, B, C), (3).

Definirane su tri razine CD4+ limfocita T:

1. iznad 500/ $\mu$ l
2. 200-499/ $\mu$ l
3. manje od 200/ $\mu$ l

Također definirane su i tri kliničke kategorije: A, B i C.

Klinička kategorija A uključuje osobe koje imaju utvrđenu infekciju HIV-om, a klinički spadaju u jednu ili više navedenih skupina:

1. asimptomatska infekcija HIV-om
2. perzistentna generalizirana limfadenopatija
3. akutna (primarna) infekcija HIV-om

Da bi se oboljelog svrstalo u kategoriju A, važno je i isključiti stanja koja spadaju u kategorije B i C.

U kliničku kategoriju B ubrajaju se zaraženi koji imaju neke od navedenih simptomatskih stanja, a koja nisu uključena u kategoriju C:

1. angiomatosis bacillaris
2. candidiasis oropharyngealis
3. candidiasis vulvovaginalis (trajna, česta, ne reagira na terapiju)
4. cervikalna displazija (srednja do teška) ili CIN (carcinoma *in situ*)
5. opći simptomi ( temperatura  $>38,5^{\circ}$  C ili proljev koji traje duže od 1 mjesec)
6. oralna vlasasta leukoplakija
7. herpes zoster (  $>2$  epizode ili  $>1$  dermatoma)
8. idiopatska trombocitopenička purpura
9. listeriosis
10. upalna zdjelična bolest (posebice komplicirana tuboovarijalnim apscesom)
11. periferna neuropatija

Oboljeli koji se klasificira u kategoriju B ne može se reklasificirati u bolju kategoriju (A) čak niti kada dođe do poboljšanja, odnosno ako prijeđe u asimptomatski stadij. Moguća je jedino daljnja reklasifikacija u kliničku kategoriju C ukoliko je došlo do progresije bolesti.

Klinička kategorija C obuhvaća indikatorske bolesti AIDS-a:

1. Candidiasis- bronha, traheje ili pluća
2. Candidiasis- jednjaka
3. Invazivni karcinom cerviksa
4. Coccidiomycosis- diseminirana ili ekstrapulmonalna
5. Cryptococcosis- ekstrapulmonalna
6. Cryptosporidiosis- kronična crijevna u trajanju dužem od mjesec dana
7. CMV-bolest (osim jetre, slezene, limfnih čvorova)
8. CMV-retinitis (uz nastanak sljepoće)
9. HIV-encefalopatija
10. *Herpes simplex*- kronični ulkusi  $> 1$  mjesec ili bronhitis, pneumonitis, ezofagitis
11. Histoplasmosis- diseminirana ili ekstrapulmonalna
12. Isosporiasis- kronična crijevna u trajanju dužem od mjesec dana
13. Kaposijev sarkom
14. Burkittov limfom
15. Imunoblastični limfom

16. Primarni limfom središnjeg živčanog sustava
17. *Mycobacterium avium* kompleks ili *M.kansasii*- diseminirana ili ekstrapulmonalna
18. *Mycobacterium tuberculosis*- pulmonalna i ekstrapulmonalna
19. *Mycobacterium* drugi rodovi- diseminirana ili ekstrapulmonalna
20. *Pneumocystis jirovecii* penumonija
21. Pneumonija- recidivna
22. Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
23. *Salmonella septicaemia*- recidivna
24. *Toxoplasmosis cerebri*
25. Sindrom propadanja (wasting) uzrokovan HIV-om

Kombinacijom podataka o broju limfocita T i svrstavanju u kliničke kategorije, oboljele se raspodjeljuje u skupine od A1 do C3. Prema američkim kriterijima (po definiciji CDC-a), AIDS se definira kao stanja u kategorijama A3, B3, C1, C2 i C3, dok se po europskim kriterijima definira samo u skupinama C1, C2 i C3 (1).

### **3.6. DIJAGNOZA**

Razlozi testiranja na HIV mogu se podijeliti u 4 skupine: dijagnostičko testiranje, dobrovoljno testiranje, testiranje dobrovoljnih davatelja krvi i testiranje u svrhu epidemioloških istraživanja seroprevalencije HIV-a (2). Dijagnostičko testiranje uobičajeno se radi kod osoba koje imaju neke od simptoma HIV-infekcije te tijekom liječenja i praćenja oboljelih, dok se dobrovoljno testiranje vrši u pojedinaca koji su svjesni svog rizičnog ponašanja te se žele testirati u svrhu primarne prevencije, iako nemaju prisutne simptome. Davatelji krvi testiraju se u transfuzijskim jedinicama, a trajno se isključuju kao mogući davatelji ukoliko se potvrdi da su zaraženi HIV-om ili da je njihova krv uzrokovala posttransfuzijski AIDS. Testiranje u svrhu epidemioloških istraživanja služi za određivanje prevalencije zaraženih te time i za planiranje i organizaciju zdravstvene zaštite i preventivnih mjera.

Dijagnostičko testiranje infekcije na HIV radi se upotrebom seroloških testova koji dokazuju prisutnost protutijela na HIV (2). Protutijela se pojavljuju u razdoblju od 4 do 12 tjedana od izloženosti virusu. Razdoblje između izloženosti virusu, a prije nastanka protutijela, naziva se



„period prozora“ te je u tom dijelu potreban poseban oprez u dijagnostici kako se ne bi pogrešno ustanovilo odsustvo infekcije. Cijeli dijagnostički postupak se sastoji od prvog testiranja te potvrdnog testiranja.

Prvi korak u dokazivanju infekcije obično je imunoenzimski ELISA test. On se temelji na dokazu vezivanja protutijela iz krvi potencijalno oboljelog na antigen HIV-a vezan na mikrotitar pločicu. Postoji nekoliko generacija ELISA testova od kojih najvišu osjetljivost i specifičnost imaju oni treće i četvrte generacije. Testovi četvrte generacije u mogućnosti su istodobno dokazati prisutnost i HIV antigena – proteina p24 i protutijela na HIV. U slučaju negativnog rezultata ELISA testa, smatra se da osoba nije zaražena HIV-om ukoliko je od moguće izloženosti virusu prošlo više od 3 mjeseca. Ako je prošlo manje od 3 mjeseca ELISA test se ponavlja po isteku tog vremena. U slučaju pozitivnog nalaza, ponovno se radi ELISA test, ali od drugog proizvođača. Kod dvostruko pozitivnog ELISA testa, potencijalno oboljelog se upućuje na potvrdni test metodom imunoelektroforeze, odnosno na Western blot test. Western blot se temelji na dokazivanju imunološkog odgovora na specifične genske proizvode strukturnih virusnih gena. Nalaz se može interpretirati kao pozitivan, negativan ili neodređen. Negativan rezultat Western blota isključuje zarazu HIV-om te se smatra da su ELISA testovi bili lažno pozitivni. Pozitivan rezultat je konačan dokaz da je osoba zaražena HIV-om. Neodređen rezultat zahtijeva daljnje testove koji uključuju direktno dokazivanje samog virusa, odnosno njegovog p24 antigena ili nukleinske kiseline.

Testiranje treba ponuditi pripadnicima rizičnih skupina, a to su osobe koje su imale nezaštićene, rizične spolne odnose s nepoznatim osobama, s više partnera ili s jednim partnerom koji bi mogao potencijalno biti zaražen HIV-om te korisnici droga koji su si ubrizgavali drogu dijeleći pribor. Savjet o eventualnom testiranju potrebno je uputiti i osobama čija klinička stanja upućuju na moguću HIV-infekciju, primjerice hepatitis B i C, spolno prenosive bolesti, recidivirajuća kandidoza usne šupljine, tuberkuloza, učestala kandidoza rodnice, ponavljajući herpes zoster, invazivni karcinom cerviksa.

### 3.7. PRAĆENJE BOLESNIKA

Kod svakog pacijenta s novootkrivenom HIV-infekcijom potrebno je najprije napraviti bazičnu (prvu) evaluaciju, a zatim ga nastaviti redovito pratiti u svrhu usporenja progresije bolesti, prevencije razvoja komplikacija i njihova ranog prepoznavanja i liječenja (1). Bazična evaluacija uključuje uzimanje cjelovite anamneze i fizikalnog statusa što obuhvaća i određivanje mentalnog statusa, pregled psihijatra i stomatologa, u žena ginekološki pregled i PAPA-test te evaluaciju infektivnih komplikacija. U sklopu prve evaluacije učine se i bazični laboratorijski testovi: KKS s diferencijalnom slikom, trombociti, bazični biokemijski testovi (SE, GUK, kreatinin, elektroliti, hepatogram, Fe, UIBC, TIBC, preoteinogram, imunoglobulini), urin biokemijski i bakteriološki. Potrebno je učiniti i serologiju na sifilis i hepatitis B i C radi veće učestalosti tih bolesti u HIV pozitivnih te serologiju na toksoplazmozu kako bi se utvrdio rizik od nastanka toksoplazmoze središnjeg živčanog sustava. Također se radi rendgenska slika pluća i PPD za procjenu rizika za tuberkulozu. Određuje se količina CD4+ T limfocita i omjer CD4/CD8 limfocita te količina virusne RNK u plazmi (HIV RNK). Novootkrivenim bolesnicima se kao profilatička mjera zaštite zdravlja preporuča cijepljenje protiv pneumokoka i gripe, a poželjno i protiv *H.influenzae* i hepatitisa B.

Daljnje praćenje pacijenta temelji se na ponavljanim određivanjima broja CD4+limfocita T i HIV RNK kopija u plazmi. Učestalost ponovnog određivanja razine CD4+ limfocita T ovisi o inicijalno određenoj razini istih. Ukoliko je ona bila iznad 500/ $\mu$ L, ponovno određivanje radi se svakih 6 mjeseci. Kod razine od 200-500/ $\mu$ L ponavljanje se vrši svakih 3-6 mjeseci, a kod razine ispod 200/ $\mu$ L svakih 1-3 mjeseca. Uzimajući u obzir apsolutni broj CD4+ T limfocita, moguće je predvidjeti pojavu specifičnih komplikacija HIV-infekcije pa se tako pri smanjenju broja limfocita ispod 200/ $\mu$ L započinje s profilaksom *Pneumocystis jirovecii* pneumonije kotrimoksazolom, pri smanjenju ispod 100/ $\mu$ L s profilaksom toksoplazmoze također kotrimoksazolom, a kod razine CD4+ limfocita T ispod 50/ $\mu$ L profilaktički se daje rifabutin u svrhu prevencije *M.avium* kompleks-infekcije. Određivanjem HIV RNK kopija u plazmi može se pretkazati progresija bolesti i pratiti napredak liječenja. Najčešće se određuju pomoću PCR metode s granicom detektibilnosti od 20-50 kopija/ml. Kod novooboljelih, količina HIV RNK određuje se dva puta u razmaku od 14 dana, a kod rutinskog praćenja bolesnika određuje se svaka 3 do 4 mjeseca u klinički stabilnoj fazi. U slučaju uspješno provedenog liječenja, razina HIV RNK u plazmi postaje nedetektibilno niska.

### 3.8. OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE

Pojam oportunističkih infekcija označava bolesti uzrokovane bakterijama, virusima, gljivama i parazitima koji u zdravih, imunokompetentnih osoba uobičajeno ne izazivaju bolest, a kod imunokompromitiranih, kao što su HIV-pozitivne osobe, izazivaju teška oboljenja lokalnog ili sistemskog karaktera (1). Povećan rizik za njihovu pojavu postoji u zaraženih osoba koje imaju razinu CD4+ limfocita T manju od 500/ $\mu$ L, a uobičajeno se javljaju kada je ta razina niža od 200/ $\mu$ L.

Najčešće oportunističke infekcije kod oboljelih od HIV-a su:

- bakterijske pneumonije  
Najčešći uzročnici bakterijskih pneumonija su *S.pneumoniae*, *H.influenzae* i *S.aureus*. Često se javljaju u uznapredovaloj fazi HIV-bolesti. Početak simptoma je nagao, javljaju se povišena temperatura, kašalj i dispneja, a rentgenski su na plućima vidljivi lobarni ili segmentalni infiltrati.
- kandidoza  
Infekcija *Candidom* spada u najčešće gljivične infekcije HIV-pozitivnih osoba. U žena se najprije javljaju kronične vaginalne kandidoze koje su rezistentne na lokalno liječenje. U ranoj simptomatskoj fazi bolesti, javlja se oralna kandidoza koja se manifestira bjelkastim pseudomembranama unutar usne šupljine koje se lagano mogu skinuti. Kandidoza se može proširiti na jednjak te se tada očituje otežanim i bolnim gutanjem. U kasnoj fazi HIV-bolesti pojavljuje se i kandidoza traheje, bronha ili pluća.
- kriptokokoza  
Uzročnik kriptokokoze jest gljiva *Cryptococcus neoformans*. Ulazno mjesto infekcije su pluća te može uzrokovati pneumoniju i češće, meningitis. Glavni simptomi kriptokoknog meningitisa su povišena temperatura i glavobolja, a mogu se javiti i mučnina, povraćanje, poremećaji svijesti, meningitički sindrom. Od plućnih simptoma javljaju se kašalj, otežano disanje i katkad hemoptiza.

- kriptosporidioza

Uzročnik kriptosporidioze je parazit *Cryptosporidium parvum* koji oštećuje resice tankog crijeva infestirajući njihove eneterocite. Prenosi se izravnim ili neizravnim kontaktom te onečišćenom vodom. Glavni simptom bolesti je dugotrajan i obilan, vodenasti proljev praćen malapsorpcijom i gubitkom na tjelesnoj težini. Ako su zahvaćeni i žučni vodovi, u bolesnika se javlja bol u trbuhu, mučnina i povraćanje, povišenje alkalne fosfataze u serumu, dilatacija žučnih vodova i zadebljanje stijenke žučnog mjehura.

- *Citomegalovirus* (CMV) infekcija

Infekcije povezane s CMV-om obično se javljaju u kasnom stadiju HIV-bolesti kada je razina CD4+ limfocita T u krvi niža od 50/μl. Virus je latentan veći dio života, a u imunokompromitiranih se reaktivira u obliku citomegalovirusnog retinitisa, ezofagitisa, encefalitisa, kolitisa ili pneumonitisa. CMV-retinitis najčešći je uzrok gubitka vida u osoba oboljelih od HIV-a. Simptomi variraju od djelomičnih ispada vidnog polja pa do potpune sljepoće. CMV-ezofagitis daje simptome boli iza prsne kosti i otežanog gutanja, a CMV-kolitis simptome proljeva, jakih bolova u trbuhu i anoreksije. Liječi se ganciklovirom.

- *Herpes simplex virus* (HSV) infekcija

U imunokompromitiranih dolazi do reaktivacije latentnog HSV-a u obliku recidivirajućih orolabijalnih, genitalnih i perianalnih lezija. Nastaju vezikule koje brzo pucaju i tvore ulkuse. Od ostalih manifestacija još se javljaju i ezofagitis, herpetična paronihija, obostrani nekrotizirajući retinitis. Liječi se aciklovirom.

- *Varicella-zoster virus* (VZV) infekcija

Primarna infekcija VZV-om očituje se kao vodene kozice, dok se reaktivacija u kasnijoj dobi očituje kao herpes zoster. Kod HIV bolesnika on se javlja u ranoj simptomatskoj fazi, češći je u mlađih i recidivira. Na području jednog ili više dermatoma javlja se duboka paleća bol i svrbež nakon čega izbijaju vezikule ispunjene bistrom tekućinom i lokalizirane jednostrano. U uznapredovaloj fazi bolesti, kožni herpes zoster obično je generaliziran. Liječenje se započinje aciklovirom ili famciklovirom.

- Kaposijev sarkom

Kaposijev sarkom je multicentrična neoplazma podrijetlom iz prekursora kapilarnih endotelnih stanica ili fibroznog tkiva. Uzročnik je humani herpesvirus 8 koji se prenosi spolnim putem. Rizične skupine za nastanak ovog tumora su homoseksualci i imunokompromitirane osobe. Klinički se u početku očituje ružičastim ili eritematoznim papulama s blijedim haloom koje unutar tjedan dana prelaze u ljubičasto-smeđe papule, plakove ili noduse. S područja kože trupa, vrata, lica i gornjih ekstremiteta, tumor se širi i na druga područja kože te na sluznice usne šupljine i unutrašnjih organa. Često su zahvaćeni cervikalni i ingvinalni limfni čvorovi. U 50% bolesnika zahvaćena je sluznica probavnog sustava, najčešće duodenuma, a u 17%-50% javlja se i plućni oblik Kaposijeva sarkoma koji je prognostički loš pretkazatelj i brzo dovodi do smrtnog ishoda (1). Biopsija i patohistološki nalaz glavni su dijagnostički postupci, a liječenje se, osim uz HAART terapiju, vrši i lokalnim postupcima (zračenje, krioterapija, citostatici), sistemskom imunoterapijom interferonom, sistemskom kemoterapijom ili retinoidima.

- *Mycobacterium avium* kompleks (MAK) infekcija

Javlja se kada je razina CD4+ limfocita T u krvi manja od 100/μl. Infekcija je najčešće diseminirana te popraćena kontinuiranom mikobakterijemijom, stoga se mikobakterije mogu izolirati iz krvi i raznih organa. Klinička slika karakterizirana je dnevnim napadajima vrućice, praćene zimicom, tresavicom, profuznim znojenjem i inapetencijom, između kojih se pacijent dobro osjeća. Mogući su i simptomi od strane gastrointestinalnog sustava, primjerice proljev, mučnina, povraćanje, grčevita bol u abdomenu. Dijagnoza se postavlja izolacijom uzročnika iz krvi.

- *Pneumocystis jirovecii* pneumonija (PCP)

Gljiva *Pneumocystis jirovecii* najčešći je uzročnik oportunističke infekcije pluća. Javlja se u bolesnika koji imaju manje od 200 CD4+ limfocita T u μl krvi. Bolest je postupnog i kroničnog tijeka te napreduje od simptoma vrućice, neproduktivnog kašlja, boli u prsištu i otežanog udisanja do pojave tahipneje, tahikardije i cijanoze unutar nekoliko tjedana ili mjeseci. Postoje i diseminirani ekstrapulmonalni oblici bolesti. Uzročnik se dokazuje u sputumu ili bronhoalveolarnom lavatu. Lijek izbora je trimetoprim i sulfometoksazol. Incidencija ove infekcije značajno je smanjena primjenom kemoprofilakse u indiciranim slučajevima.

- tuberkuloza

Tuberkuloza je česta oportunistička infekcija u osoba zaraženih HIV-om. Uzročnik je *Mycobacterium tuberculosis* i prenosi se respiratornim putem. Često se javlja u ranoj fazi HIV-bolesti te se uz tipičan plućni oblik manifestira i ekstrapulmonalnim infekcijama. Najčešće manifestacije ekstrapulmonalne tuberkuloze su limfadenitis i bakterijemija. Dijagnoza se temelji na rendgenskoj snimci pluća, dokazivanju uzročnika u sputumu i po potrebi bronhoskopiji. Liječnje je kompleksno radi međudjelovanja tuberkulostatika i antiretrovirusne terapije.

- toksoplazmoza

*Toxoplasma gondii* je intracelularni parazit koji u oboljelih od HIV-a najčešće uzrokuje toksoplazmozu središnjeg živčanog sustava. Infekcija nastaje u uznapređenoj fazi HIV-bolesti kada je broj CD4+ limfocita T u zaraženog ispod 100/μl. Klinička slika razvija se postupno, a ovisi o lokaciji žarišta infekcije u mozgu. Najčešći simptom su psihičke promjene, nakon kojih slijedi hemipareza ili drugi žarišni neurološki ispadi, glavobolje, konvulzije, a moguće i poremećaji svijesti. U dijagnostici su najvažniji kompjuterizirana tomografija mozga i magnetska rezonanca. Konačnu dijagnozu daje biopsija mozga. Lijek izbora je kombinacija pirimetamina i sulfadiazina.

- infekcija JC-virusom

Virus iz porodice *Papovaviridae*, rod *Polyomavirus* uzročnik je progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML). Ona se javlja u kasnom stadiju HIV-bolesti (CD4+ limfociti T > 50/μl krvi) reaktivacijom virusa iz njegova latentnog stanja u limfatičkim tkivima. Virus prelazi krvno-moždanu barijeru te postupno izaziva neurološke simptome poput ataksije, pareze ekstremiteta, ispada vidnog polja, psihičkih poremećaja. Dijagnoza se postavlja tipičnim nalazom magnetske rezonance, a konačna potvrda bolesti biopsijom mozga ili PCR dokazom JC-virusa u likvoru. Prosjek preživljavanja je 6 mjeseci, iako su utvrđeni i slučajevi spontane remisije PML (1).

### 3.9. LIJEČENJE

Temelj napredovanja HIV- bolesti je stalno umnožavanje virusa u organizmu. Cilj liječenja je maksimalno suzbiti umnožavanje virusa te time usporiti progresiju bolesti i spriječiti pojavu oportunističkih infekcija. Terapija izbora je tzv. HAART terapija (od engl. highly active antiretroviral treatment). Ona se sastoji od određene kombinacije antiretrovirusnih lijekova čija je uloga kontrolirati broj kopija virusa u organizmu. Osnovne skupine antiretrovirusnih lijekova su: nukleozidni analozi, nukleotidni analog, nenukleozidni analozi koji inhibiraju reverznu transkriptazu, inhibitori virusne proteaze, inhibitori ulaska virusa u stanicu (inhibitor fuzije i inhibitor kemokinskog koreceptora CCR5) i inhibitori integraze (1).

#### 1. Nukleozidni analozi (NRTI)

Obuhvaćaju skupinu lijekova čije je temeljno djelovanje inhibicija reverzne transkriptaze virusa. Ulaskom u organizam nukleozidni analog natječe se s prirodnim nukleozidom pri inkorporaciji u HIV DNK. Vezivanjem nukleozidnog analoga onemogućena je daljnja elongacija DNK te se prekida transkripcija. To pridonosi smanjenju količine virusnih kopija u organizmu, povećanju broja CD4+ limfocita T u krvi te duljem preživljenju zaražene osobe. Moguća je pojava rezistencije. Glavna nuspojava nukleozidnih analoga jest pojava laktične acidoze sa steatozom jetre, a od ostalih nuspojava javljaju se i periferna polineuropatija, pankreatitis i miopatija. Predstavnici ove skupine su: zidovudin, didanozin, zalcitabin, stavudin, lamivudin, emtricitabin i abakavir.

#### 2. Nukleotidni analog

Princip djelovanja također je inhibicija reverzne transkriptaze virusa. Predstavnik skupine je tenofovir.

#### 3. Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)

Lijekovi ove skupine ireverzibilno inhibiraju reverznu transkriptazu vežući se na njeno aktivno mjesto. Pridonose smanjenju količine virusa u krvi i povećanju broja CD4+ limfocita T. Učinkovitiji su u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima jer kod monoterapije dolazi do brzog razvoja rezistencije. Moguće nuspojave su osip i neurološki simptomi. Glavni predstavnici skupine su: nevirapin, delavirdin i efavirenz.

#### 4. Inhibitori virusne proteaze (PI)

Inhibitori virusne proteaze vežu se na aktivno mjesto virusne proteaze te sprječavaju njenu funkciju cijepanja virusnih poliproteina u funkcionalne proteine i enzime. Često se propisuju u kombinaciji s nukleozidnim analogima radi izbjegavanja razvoja rezistencije. Glavna nuspojava ove skupine lijekova je povišenje aminotransferaza u serumu, a mogu se javiti i nefrolitijaza, proljev, perioralne parestezije, mučnina, povraćanje. Lijekovi ove skupine su: sakvinavir, indinavir, ritonavir, nefilnavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, darunavir.

#### 5. Inhibitori ulaska virusa u stanicu

U ovu se skupinu lijekova prema načinu djelovanja ubrajaju inhibitor fuzije i inhibitor kemokinskog koreceptora CCR5. Inhibitor fuzije (enfurvitid) onemogućava ulazak virusa u stanicu vežući se na njegove transmembranske proteine. Koristi se kada nema drugih terapijskih mogućnosti. Predstavnik inhibitora kemokinskog koreceptora CCR5 je maravirok i on sprječava ulazak virusa u stanicu vežući se na CCR5 koreceptor.

#### 6. Inhibitori integraze

Koriste se u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, najčešće s nukleozidnim analogima. Predstavnici skupine su raltegravir i dolutegravir.

Prema smjernicama EACS za antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika iz 2014. godine, dvije su glavne indikacije za započinjanje liječenja HAART-om (4). Prva indikacija je pojava simptomatske HIV-infekcije bez obzira na broj CD4+ limfocita T u  $\mu$ l krvi, a druga indikacija je svaka HIV-infekcija s manje od 350 CD4+ limfocita T u  $\mu$ l krvi. Načelno se preporuča i antiretrovirusno liječenje ako je broj CD4+ limfocita T iznad 350 u  $\mu$ l krvi.

Prema navedenim smjernicama, preporuka za početno liječenje HIV-infekcije je primjena kombinacije dvaju analoga nukleozida/nukleotida s jednim lijekom iz navedene tri skupine: nenukleozidnim analogom, inhibitorom integraze ili inhibitorom proteaze potpomognutim niskim dozama ritonavira u svrhu pojačavanja njegova farmakokinetičkog djelovanja. Prvi izbor, prema preporukama, može biti kombinacija dolutegravira s abakavirom i lamivudinom ili dolutegravira s tenofovirom i emtricitabinom. Umjesto dolutegravira, u kombinaciji s tenofovirom i emtricitabinom može se dati i raltegravir. Uz tenofovir i emtricitabin mogu se umjesto inhibitora integraze (dolutegravira i raltegravira) dati i inhibitori proteaze, primjerice darunavir i atazanavir, ali oni obavezno moraju biti potpomognuti niskim dozama ritonavira.



### 3.9.1. NUSPOJAVE HAART-a

Jedna od najznačajnijih nuspojava antiretrovirusne terapije je pojava sindroma lipodistrofije (1). Sindrom uključuje razvoj lipoatrofije, što označava gubitak potkožnog masnog tkiva na području obraza, ruku i nogu, te razvoj lipohipertrofije odnosno nakupljanja masnog tkiva na području trbuha, vrata i dojki. Dijagnoza se postavlja upotrebom ultrazvuka, kompjuterizirane tomografije i denzitometrije te je važno rano prepoznavanje u svrhu pravovremene promjene terapije. Moguća nuspojava je i pojava metaboličkih poremećaja, primjerice hiperglikemije, obično nakon 2 mjeseca liječenja inhibitorima proteaza. Često se javlja i hiperlipidemija koja uključuje povišenje triglicerida i kolesterola, a predstavlja značajan rizik za razvoj koronarne bolesti, moždanog udara, pankreatitisa, kolelitijaze i steatoze jetre. Opisane su i avaskularne nekroze kostiju, naročito glave femura, te toksični hepatitis. U prva tri mjeseca liječenja pojavljuje se i tzv. imunorekonstruktivni sindrom koji nastaje zbog brzog oporavka patogen-specifičnog imunološkog odgovora na oportunističku infekciju, uzrokujući pogoršanje infekcije tijekom liječenja ili novom prezentacijom subkliničke infekcije.

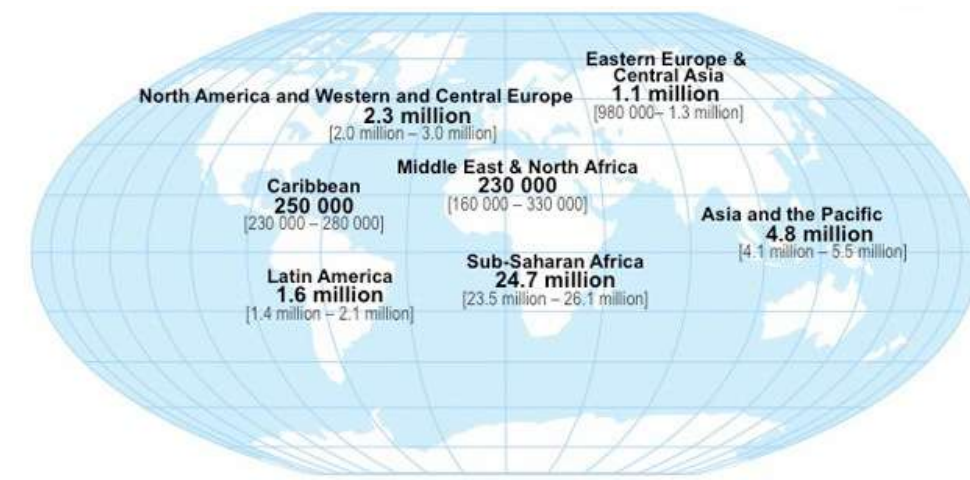
Procjena uspješnosti liječenja temelji se na mjerenju količine virusnih kopija u krvi. Liječenje se smatra uspješnim ukoliko je postignuta razina manja od 50 kopija HIV RNK u mL plazme. U slučaju neuspjeha početnog liječenja treba obratiti pažnju na suradljivost bolesnika, rezistenciju virusa na odabranu terapiju i na farmakokinetiku lijekova.

## 4. EPIDEMIOLOGIJA HIV/AIDS-a

Bolest uzrokovana infekcijom HIV-om rasprostranjena je po čitavom svijetu tj. spada u bolesti pandemijskih razmjera (5).

### 4.1. RASPROSTRANJENOST HIV/AIDS-a U SVIJETU

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije za 2013. godinu, u svijetu ima oko 35 milijuna ljudi zaraženih HIV-om, od čega odrasle osobe čine 31.8 milijun (5). Od toga, novooboljelih osoba bilo je 2.1 milijun. Od AIDS-a je u 2013. umrlo oko 1.5 milijuna ljudi. Najviše oboljelih osoba živi na području subsaharske Afrike (24.7 milijuna ljudi), zatim Azije i Pacifika (4.8 milijuna ljudi), a slijedi ih područje zapadne i središnje Europe zajedno sa Sjevernom Amerikom (2.3 milijuna ljudi), (Slika 1). Najveći broj novooboljelih također se nalazi na području subsaharske Afrike (1.5 milijuna) i čini gotovo 68% svih novooboljelih u svijetu. Slijedi Azija s Pacifikom ( 350 000 novooboljelih) te istočna Europa sa središnjom Azijom (110 000 novooboljelih).



Slika 1. Rasprostranjenost oboljelih od HIV/AIDS-a u svijetu (izvor: UNAIDS)

Prema definiciji UNAIDS/WHO postoje tri razine epidemije HIV-om:

1. niska- ispod 1% oboljelih u općoj populaciji te ispod 5% oboljelih u rizičnim skupinama
2. koncentrirana- ispod 1% oboljelih u općoj populaciji te iznad 5% oboljelih u rizičnim skupinama
3. generalizirana- iznad 1% oboljelih u općoj populaciji (6).

## **4.2. HIV/AIDS-a U HRVATSKOJ**

Hrvatska se prema podjeli WHO-a ubraja u zemlje središnje Europe te prema UNAIDS/WHO kriterijima spada u zemlje s niskom razinom epidemije HIV-om (6).

Prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, u Hrvatskoj postoji obveza prijavljivanja oboljenja i smrti od HIV/AIDS-a u okviru nacionalnog nadzora nad zaraznim bolestima (7). Prijavljuje se svaka osoba kod koje je dijagnosticirana zaraza HIV-om, zatim svaka osoba oboljela od AIDS-a te ukupan broj umrlih od AIDS-a. Praćenje HIV/AIDS-a u Hrvatskoj od 1985. godine provodi Služba za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ). Podaci se skupljaju temeljem individualnih prijava, a vode se u Registru oboljelih od HIV/AIDS-a.

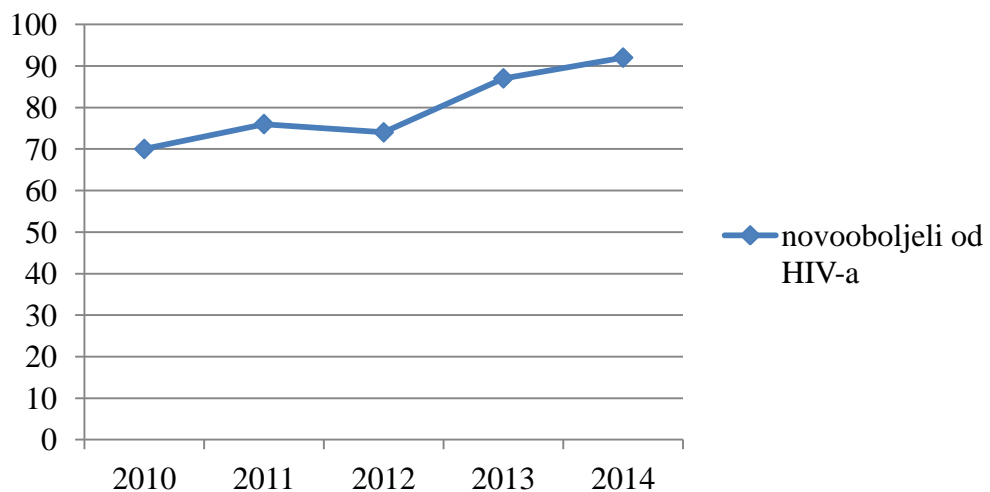
Prvi HIV-pozitivni bolesnici u Hrvatskoj zabilježeni su 1985. godine.

Prema najnovijim podacima Registra za HIV/AIDS u Hrvatskoj, prikupljenima od 1985. do kraja 2014. godine, u Hrvatskoj je zabilježeno ukupno 1208 osoba zaraženih HIV-om (7). Unutar tog broja, 441 osoba (37%) je oboljela od AIDS-a. U cjelokupnom razdoblju praćenja obolijevanja od infekcije HIV-om u Hrvatskoj, umrlo je ukupno 212 ljudi zaraženih HIV-om, od čega je njih 180 (85%) imalo AIDS.

#### 4.2.1. OBOLJELI OD HIV-a

U 2014. godini zaprimljena je prijava za 92 osobe kojima je novo dijagnosticirana zaraza HIV/AIDS-om (7). Od tih 92 ljudi, njih 22 se već nalazilo u uznapredovalom stadiju bolesti tj. stadiju AIDS-a. Tokom 2014. umrle su 4 osobe oboljele od AIDS-a.

Usporedbom podataka prikupljenih u zadnjih 5 godina, odnosno u razdoblju od početka 2010. do kraja 2014. godine, zamjećuje se lagani porast u broju novootkrivenih HIV/AIDS infekcija (8). Tako je 2010. godine prijavljeno ukupno 70 novo dijagnosticiranih slučajeva, 2011. godine 76, 2012. godine 71, 2013. godine 87, a 2014. godine 92 slučaja (Slika 2).



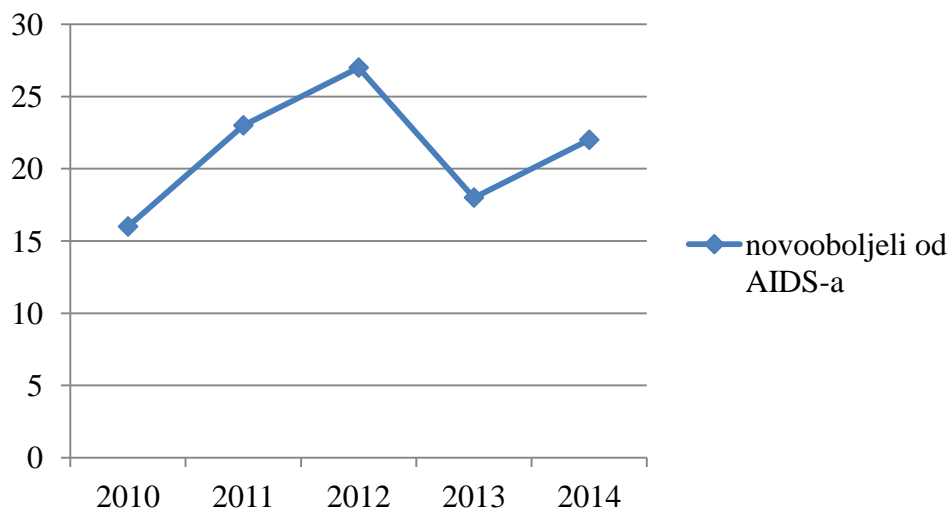
Slika 2. Novooboljeli od HIV-a u Hrvatskoj od 2010.-2014.godine

Blagi porast novo registriranih oboljelih od HIV-a u Hrvatskoj može se, osim stvarnim porastom, protumačiti i osnivanjem „Centara za dobrovoljno savjetovanje i testiranje na HIV“ u osam gradova diljem zemlje u kojima je omogućeno besplatno i anonimno testiranje i savjetovanje svima koji su iskusili neko od rizičnih ponašanja. Također, zajedničkim djelovanjem liječnika, medija i raznih udruga povećana je svijest među populacijom o važnosti ranog dijagnosticiranja potencijalne zaraze HIV-om. Prosječan broj novootkrivenih slučajeva HIV-a godišnje u Hrvatskoj je u zadnjih pet godina oko 80 (raspon od 70 do 92), (8). Stopa incidencije tako iznosi 1,9 na 100 000 stanovnika godišnje (raspon od 1,6/100 000 do 2,1/100 000).

U usporedbi s općom stopom incidencije u zemljama članicama Europske Unije i Europskog gospodarskog prostora (EU/EEA), koja iznosi 5,7 novootkrivenih na 100 000 stanovnika godišnje, Hrvatska se ubraja u zemlje s niskom učestalošću HIV infekcije (9).

#### 4.2.2. OBOLJELI OD AIDS-a

U ukupnom broju ljudi u Hrvatskoj kojima je dijagnosticiran HIV do kraja 2014. godine (1208 ljudi), kod 441 osobe ustanovljen je stadij AIDS-a (7). Uzevši u obzir prikaz kretanja podataka za razdoblje od 2010. do 2014. godine, vidljivo je da se broj novootkrivenih slučajeva AIDS-a do 2012. godine blago povećavao što je izazvalo pozornost kao mogući početak nepovoljnog uzlaznog trenda, no 2013. i 2014. godine poprima lagano silazni pravac, odnosno dolazi do stagnacije koja odgovara dotadašnjem prosjeku godišnjih prijava (10). 2010. godine prijavljeno je ukupno 16 ljudi s novootkrivenim AIDS-om, a 2011. godine broj se povećao na 23 ljudi čime je prekoračen najveći do tada registriran broj novooboljelih - 19 ljudi (8). 2012. godine zabilježeno je 27 novih slučajeva, no negativan uzlazni trend se unatoč pretpostavkama nije nastavio te je 2013. godine zabilježeno 18, a 2014. 22 novootkrivena slučaja (Slika 3).

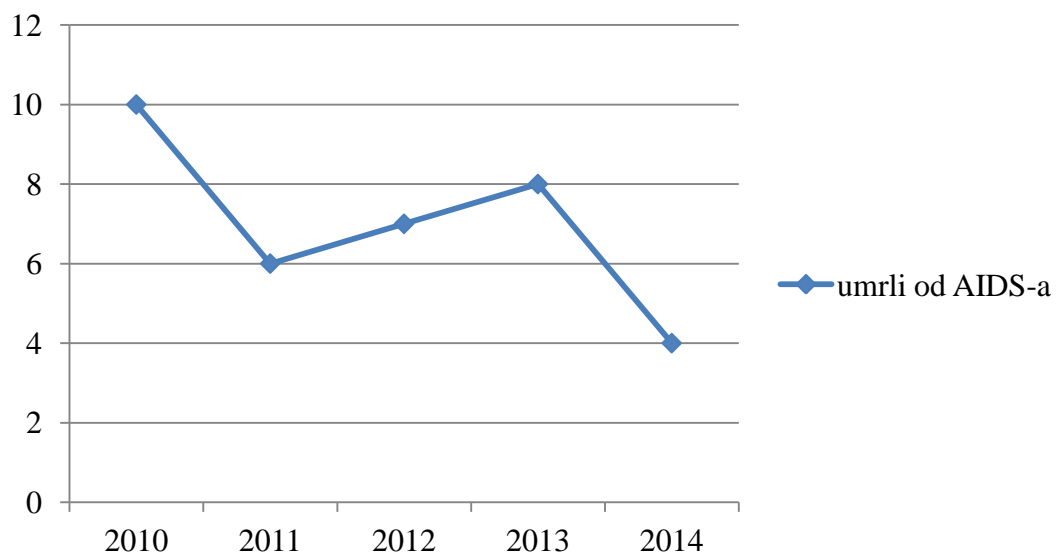


Slika 3. Novooboljeli od AIDS-a u Hrvatskoj od 2010.-2014.godine

Pobol od AIDS-a u konačnici pokazuje povoljan trend s razmjerno niskom i uglavnom ujednačenom učestalošću prijava s tendencijom blagog pada. Pretpostavka je da se do takvih povoljnih rezultata došlo većom dostupnošću antiretrovirusne terapije (dobiju ju svi koji imaju indikaciju te je besplatna tj. na teret HZZO-a) i djelovanju mjera prevencije. Prosječan broj prijava slučajeva AIDS-a u Hrvatskoj za zadnjih 10 godina (2005.-2014.g.) jest 21 prijava godišnje (u rasponu od 11 do 27) te prema tome stopa incidencije iznosi 0.5 na 100 000 stanovnika u jednoj godini (8). Za usporedbu, u zemljama EU/EEA ta je stopa u 2013. godini iznosila u prosjeku 0.9 na 100 000 stanovnika (9).

### 4.2.3. UMRLI OD AIDS-a

Važan epidemiološki pokazatelj, uz godišnju incidenciju oboljelih od HIV-a i AIDS-a, je i broj umrlih od AIDS-a. U pregledu zadnjih pet godina uočljivo je da je broj umrlih relativno malen te da stagnira (Slika 4). 2010. godine prijavljeno je 10 umrlih od AIDS-a, 2011. godine 6, 2012. godine 7, 2013. godine 8, a 2014. 4 umrle osobe (7).

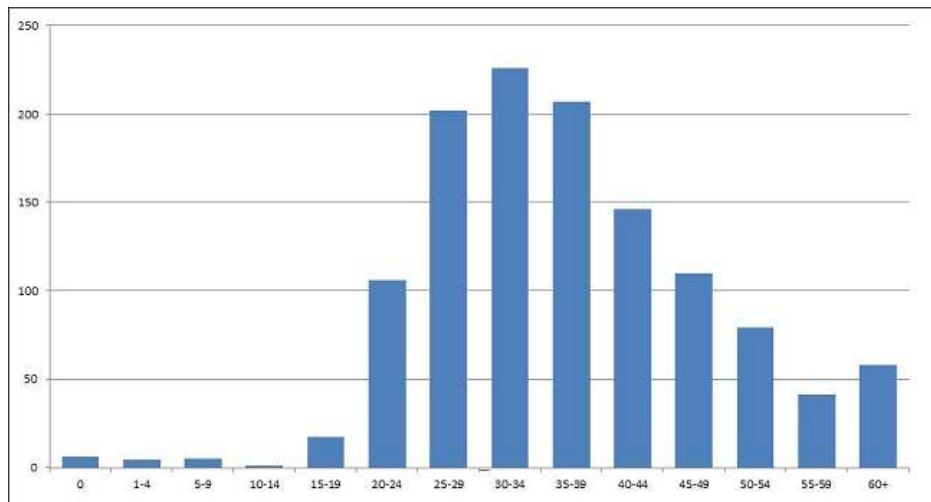


Slika 4. Prikaz kretanja broja umrlih od AIDS-a u Hrvatskoj od 2010.-2014.godine

Smanjenje broja umrlih pripisuje se sve ranijem otkrivanju zaraze HIV-om te samim time i ranijem početku liječenja čime se produžuje preživljavanje te se pacijenti duže zadržavaju u skrbi. Rani početak terapije ujedno poboljšava i kvalitetu života oboljelih te smanjuje mogućnost prijenosa zaraze.

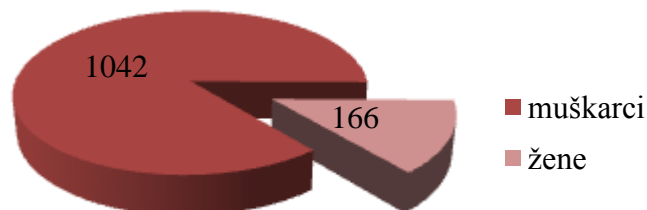
#### 4.2.4. DOBNO-SPOLNA RASPODJELA

Dobna raspodjela pokazuje da se od ukupnog broja oboljelih najveći broj novo dijagnosticiranih zaraza HIV/AIDS-om (53%) otkriva kada oni imaju između 25 i 39 godina (Slika 5), (8). U zemljama EU/EEA prosječna dob u kojoj se postavlja većina dijagnoza (33%) u 2013. godini bila je između 30 i 39 godina (9).



Slika 5. Dobna raspodjela oboljelih od HIV-a u Hrvatskoj prilikom postavljanja dijagnoze 1985.-2014. (izvor: HZJZ, 2014.)

Spolna raspodjela među oboljelima od HIV/AIDS-a pokazuje da od samog početka praćenja (1985. godine) češće obolijevaju muškarci (8). U ukupnom broju svih slučajeva zaraze HIV-om, 1042 zaraženih (86%) su muškog spola, a 166 zaraženih (14%) su žene (Slika 6). U usporedbi sa zemljama Europske Unije gdje taj omjer u prosjeku iznosi 72% zaraženih muškaraca i 28% zaraženih žena, Hrvatska se u 2013. godini nalazi na drugom mjestu zemalja s najvišim omjerom oboljelih muškaraca naspram žena (9).



Slika 6. Spolna raspodjela oboljelih od HIV/AIDS-a u Hrvatskoj 1985.-2014.

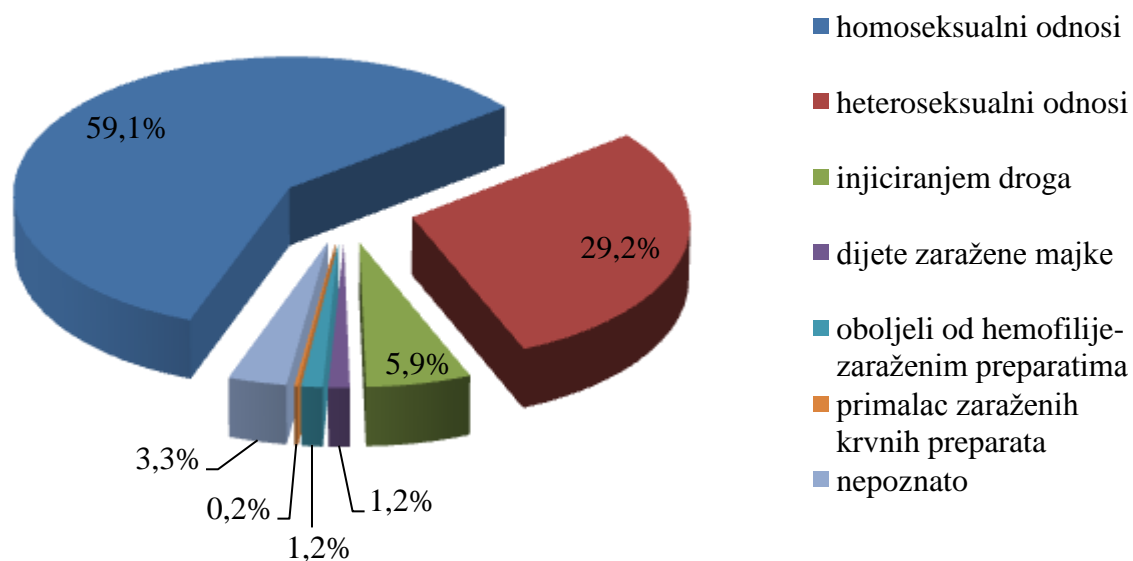
#### **4.2.5. PROSTORNA DISTRIBUCIJA**

U Hrvatskoj je HIV registriran u svim županijama (2). Najviše slučajeva zabilježeno je u gradu Zagrebu te u Primorsko-goranskoj županiji, nakon čega slijede priobalne županije, što se povezuje s većim brojem ljudi na tom području koji se bave pomorstvom. Najmanji broj zaraženih registriran je u županijama središnje Hrvatske, na krajnjem istoku te u Ličko-senjskoj županiji. Značajne epidemiološke razlike među županijama javljaju se i prema putu prijenosa. U gradu Zagrebu prevladava muški homoseksualni put prijenosa, dok je u priobalnim županijama dominantan heteroseksualni prijenos i to poglavito među pomorcima i njihovim trajnim partnericama u Hrvatskoj.

#### **4.2.6. DISTRIBUCIJA PO PUTU PRIJENOSA**

U cjelokupnom praćenju načina prijenosa zaraze HIV-om/ AIDS-om u Hrvatskoj (1985.-2014. godine) zabilježene su sve vrste puteva prijenosa (7). Prema podacima Registra za HIV/AIDS, od ukupnog broja oboljelih, njih 88,3 % zarazilo se putem nezaštićenog spolnog odnosa. Unutar tog broja prevladava homoseksualni put prijenosa s 59,1 %, dok se heteroseksualnim putem zarazilo 29,2 %. Među slučajevima koji su se zarazili heteroseksualnim spolnim odnosom, gotovo dvije trećine (67,4%) čine osobe visoko rizičnog spolnog ponašanja koje uključuje učestalo mijenjanje spolnih partnera, kupovanje ili prodavanje seksualnih usluga te nezaštićene spolne odnose u zemljama s visokom učestalošću HIV-a. Približno jedna trećina (32,6 %) osoba koje su se zarazile heteroseksualnim putem imaju stalnog partnera koji je HIV pozitivan. Sljedeći najučestaliji način prijenosa jest putem intravenskog uzimanja droga i čini udio od 5,9 %. Primanjem zaraženih krvnih preparata infekciju je dobilo 0,2 % slučajeva, odnosno ukupno 2 osobe u 29 godina praćenja. 1,2% slučajeva zaraze čine oboljeli od hemofilije koji su se također zarazili putem zaraženih krvnih preparata. Vertikalni put prijenosa tj. sa zaražene majke na dijete u ukupnom broju registriranih slučajeva zaraze čini 1,2%, odnosno 14 djece HIV-pozitivnih majki. U 3,3% slučajeva nije bilo moguće saznati put prijenosa (Slika 7).





Slika 7. Raspodjela oboljelih od HIV/AIDS-a u Hrvatskoj prema vjerojatnom putu prijenosa 1985.-2014. (N=1208)

Podaci za 2014. godinu pokazuju da od ukupno 92 novo prijavljena slučaja infekcije HIV/AIDS-om, u njih 80 vjerojatni način zaraze bio je homoseksualni spolni odnos, što čini udio od 87% (7). U 11 slučajeva put prijenosa bio je heteroseksualni spolni odnos, s ukupnim udjelom od 12%. 1 slučaj zaraze (1%) činio je vertikalni način prijenosa sa zaražene majke na dijete. Nisu zabilježeni slučajevi prijenosa injektiranjem droga te transfuzijom krvi.

Usporedbom podataka o načinu prijenosa HIV-a u zadnjih 5 godina (2010.-2014. godine) u Hrvatskoj, uočljivo je da se povećava broj slučajeva koji su se zarazili putem homoseksualnih odnosa (7). Tim načinom 2010. godine zarazilo se 57 oboljelih od ukupno 70 prijavljenih slučajeva, 2011. godine taj je broj iznosio 48 slučajeva od ukupnih 76, 2012. godine njih 62 od 71, 2013. godine 78 od 87, a 2014. godine 80 od 92.

Broj zaraženih putem heteroseksualnih odnosa pokazuje tendenciju stagnacije te se unatrag 5 godina nije značajnije mijenjao. 2010. godine na taj je način infekciju dobilo 9 osoba, 2011. godine 23, 2012. godine 7, 2013. godine 9, a 2014. godine njih 11.

Način prijenosa dijeljenjem pribora za intravensko korištenje droge također pokazuje povoljno stacionarno stanje uz tendenciju blagog pada. 2010. i 2011. godine na taj se način zarazilo 3 ljudi, 2012. godine 1 osoba, a 2013. i 2014. godine nije zabilježen niti jedan slučaj.

U razdoblju od 2010.-2014. godine zabilježena su sveukupno 2 slučaja prijenosa s majke na dijete, jedan u 2011. i drugi u 2014. godini te se takva niska učestalost povezuje s malim brojem HIV-pozitivnih žena, ali i s mogućnošću primjene preventivne terapije kod HIV-pozitivnih trudnica i novorođenčadi.

U zadnjih 5 godina nije bilo slučajeva prijenosa transfuzijom zaražene krvi, a nepoznat način prijenosa zabilježen je u 3 slučaja, po jedan 2010., 2011. i 2012.godine (Tablica 1), (7,10).

Tablica 1. Broj oboljelih od HIV/AIDS-a u Hrvatskoj prema putu prijenosa od 2010.-2014. godine

	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.
Homoseksualni odnosi	57	48	62	78	80
Heteroseksualni odnosi	9	23	7	9	11
Injiciranjem droga	3	3	1	0	0
Dijete zaražene majke	0	1	0	0	1
Transfuzija zaražene krvi	0	0	0	0	0
Nepoznato	1	1	1	0	0
Ukupno	70	76	71	87	92

U usporedbi sa zemljama EU/EEA, uočljivo je da je i tamo dominantan način prijenosa onaj putem homoseksualnog odnosa (9). U 2013. godini 42% novootkrivenih HIV infekcija prenijelo se homoseksualnim spolnim kontaktom, a Hrvatska se našla na drugom mjestu zemalja (iza Mađarske) u kojima se više od polovica novo otkrivenih infekcija prenijela na taj način. Heteroseksualni kontakt je drugi najčešći prijavljeni put prijenosa u 2013. godini u EU/EEA s 32% u ukupnom udjelu, s najvišim stopama u Luksemburgu i Švedskoj. 5% slučajeva čine intravenski korisnici droga, najviše u Litvi i Grčkoj gdje čine preko četvrtinu novih slučajeva infekcije HIV-om. Prijenos s majke na dijete sudjeluje s 0,7%, dok je putem transfuzije krvi zaraženo ukupno 47 slučajeva. U 20% slučajeva način prijenosa je nepoznat, najčešće na Islandu i u Poljskoj.

### 4.3. INDIKATORSKE BOLESTI AIDS-a- središnja Europa

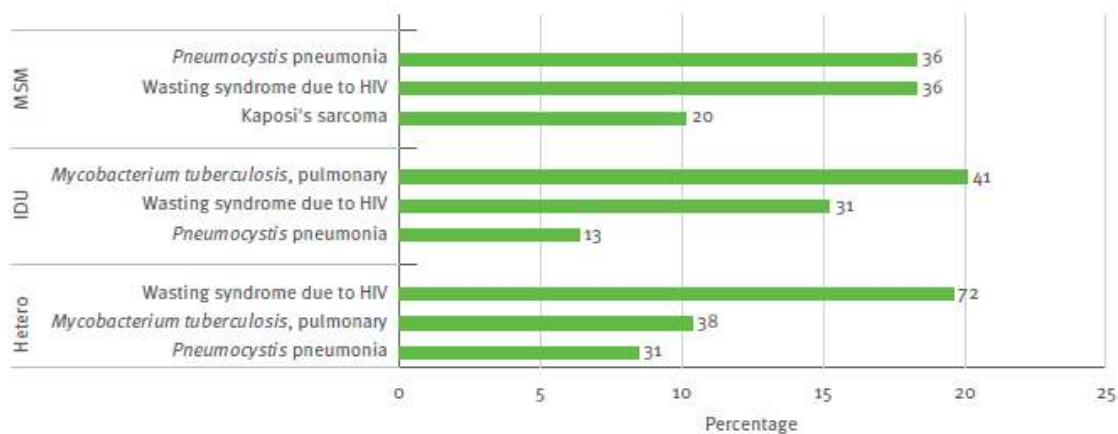
Prema izvješću Europskog centra za kontrolu zaraznih bolesti (ECDC) iz 2013. godine, prikazana je distribucija triju najčešćih AIDS indikatorskih bolesti za zemlje središnje Europe, u koje se ubraja i Hrvatska, podijeljeno prema načinu prijenosa (9).

U skupini MSM-a (muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima) najčešće indikatorske bolesti AIDS-a bile su podjednako *Pneumocystis* pneumonija i sindrom propadanja uzrokovan AIDS-om (wasting syndrome). Na trećem mjestu našao se Kaposijev sarkom.

U skupini korisnika intravenskih droga najčešća indikatorska bolest bila je plućna tuberkuloza uzrokovana *Mycobacterium tuberculosis*, dok se na drugom mjestu našao sindrom propadanja uzrokovan AIDS-om. U ovoj se skupini *Pneumocystis* pneumonija našla na trećem mjestu.

Kod slučajeva koji su se zarazili heteroseksualnim spolnim odnosima najčešća indikatorska bolest AIDS-a bila je sindrom propadanja uzrokovan AIDS-om, zatim plućna tuberkuloza uzrokovana *Mycobacterium tuberculosis* i na trećem mjestu *Pneumocystis* pneumonija (Slika 8).

Figure U: Distribution of the three most common AIDS-indicative diseases per transmission mode, Centre, 2013



MSM: Men having sex with men; IDU: Injecting drug use; Hetero: heterosexual transmission

Slika 8. Raspodjela triju najčešćih indikatorskih bolesti AIDS-a prema putu prijenosa u središnjoj Europi 2013.godine (preuzeto iz: ECDC HIV/AIDS u Europi 2013.)

## **5. IZVJEŠTAJ LABORATORIJA O TESTIRANJIMA NA HIV**

Redovito praćenje proširenosti infekcije HIV-om se, osim putem podataka iz Registra za HIV/AIDS, vrši i godišnjim prikupljanjem podataka iz laboratorija u Hrvatskoj (11). U praćenju sudjeluje 27 laboratorija, uključujući i Hrvatski Crveni križ koji obavlja testiranja brzim testovima. Prijavljuje se broj obavljenih testiranja na HIV protutijela te rezultat testiranja. Prikupljeni podaci su zbirni i anonimni, no ne isključuju eventualna višestruka testiranja iste osobe, a uključuju i pacijente otprije poznate kao HIV- pozitivne.

U 2013. godini u laboratorijima je testirano 214 740 osoba, odnosno uzoraka krvi. Rezultati su pokazali da je njih 178 bilo HIV-pozitivno (0,08%). U ukupnom broju uzoraka, testirano je 239 intravenskih korisnika opojnih sredstava te među njima nije registriran niti jedan HIV pozitivan nalaz. Za usporedbu, 2012. godine u laboratorijima u Hrvatskoj provedeno je 222 275 testiranja na HIV, od čega je bilo 163 HIV pozitivnih nalaza (0,07%). Testirano je i ukupno 326 intravenskih korisnika droga i također nije bilo HIV-pozitivnih nalaza. Navedeni podaci pokazuju da je u Hrvatskoj prisutna niska opća proširenost HIV-infekcije među stanovništvom.

Testiranja na HIV vrše se i u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu među dobrovoljnim darivateljima krvi. 2013. godine u ukupnom broju prikupljenih i testiranih donacija krvi u Hrvatskoj ( 183 072) registrirane su 3 HIV pozitivne doze što čini 0,002%. Za usporedbu, 2012. godine je od 182 298 doniranih uzoraka krvi registrirano 6 HIV pozitivnih doza.

## **6. BIHEVIORALNA ISTRAŽIVANJA RIZIČNIH PONAŠANJA ZA HIV U HRVATSKOJ**

U Hrvatskoj se kao nadopuna praćenju infekcije HIV/AIDS-om provode bihevioralna istraživanja rizičnih ponašanja za HIV u populacijama s povećanim rizikom za HIV infekciju (12). Prema principima druge generacije praćenja epidemije HIV-a, takva se istraživanja trebaju provoditi svake dvije do tri godine kako bi omogućila procjenu trenda kretanja indikatora rizičnih ponašanja, stavova i razina informiranosti o HIV/AIDS-u te evaluaciju implementiranih preventivnih intervencija. Rizične skupine koje se prate su muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima, osobe koje pružaju spolne usluge, intravenski ovisnici o drogama, radnici migranti te adolescenti sa spolno prenosivim bolestima.

### **6.1. MUŠKARCI KOJI IMAJU SPOLNE ODNOSI S MUŠKARCIMA**

Muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM) u Hrvatskoj spadaju u skupinu najvećeg rizika za zarazu HIV-om. 2006. godine provedeno je istraživanje o seksualnim navikama među MSM populacijom u Zagrebu putem upitnika, pri čemu je određivana i prevalencija spolno prenosivih bolesti iz uzoraka krvi, urina i rektalnog obriska svih sudionika (13,14). 81% sudionika prijavilo je upotrebu kondoma pri zadnjem analnom spolnom odnosu s povremenim partnerima, a 56% sudionika tvrdi da je rabilo kondom pri svakom analnom odnosu s povremenim partnerima u zadnjih 12 mjeseci (13). Kod sudionika koji su svoju izloženost riziku od HIV-a procijenili visokom, utvrđena je manja upotreba kondoma pri zadnjem analnom odnosu s povremenim partnerima. Zabilježena je i povezanost između većeg broja seksualnih partnera s manjom upotrebom kondoma pri analnom odnosu s povremenim partnerima. Od uzetih bioloških uzoraka, krv je testirana na HIV, sifilis, *Herpes simplex* virus tip 2 (HSV-2), hepatitis A (HAV), hepatitis B (HBV) i hepatitis C (HCV), (14). Uzorak urina i rektalni obrisk testirani su na *Chlamydia trachomatis* i *Neisseriu gonorrhoeae*. Infekcija HIV-om dijagnosticirana je u 4.5% slučajeva. Protutijela na HSV-2 zabilježena su u 9.4%, protutijela na HAV u 14.2%, a protutijela na HCV u 3% sudionika. 80% sudionika bilo je negativno na HBs antigen te nisu imali protutijela na HBs niti HBc antigen, što ih čini rizičnom skupinom za dobivanje HBV infekcije. Seroprevalencija sifilisa bila je 10.6%. U uzorcima urina i rektalnog obriska, prevalencija klamidije bila je 9%, a gonoreje 13.2%. Zaključno, prevalencija infekcije HIV-om među MSM populacijom u Zagrebu (4.5%)

približila se granici od 5% oboljelih unutar rizičnih skupina koja bi značila prelazak epidemije HIV-a u Hrvatskoj iz niske u koncentriranu epidemiju.

2010.-2011. godine ponovljeno je istraživanje među MSM populacijom u Zagrebu pri čemu je korišten isti bihevioralni upitnik te su opet prikupljeni uzorci krvi, urina, rektalni obrisak, a po novom i orofaringealni bris (15). Rezultati bihevioralnog upitnika su pokazali da je 82.2% sudionika koristilo kondom pri zadnjem analnom spolnom odnosu s povremenim partnerom, a 38.2% njih je koristilo kondom pri svakom analnom odnošaju s povremenim partnerima u zadnjih 12 mjeseci. Rezultati dobiveni iz bioloških uzoraka pokazali su da je prevalencija HIV-a bila 2.8%, što je niže nego prevalencija zabilježena u istraživanju iz 2006. godine (4.5%). Seroprevalencija HSV-2 bila je 5.9%, a sifilisa 7.6%. Iz uzorka urina i rektalnog obriska, prevalencija klamidije bila je 7.2%, a gonoreje 2.7%. Prevalencija svih spolnih bolesti i HCV bila je niža nego 2006. godine. Također, porastao je broj sudionika koji su već ranije testirani na HIV s 49.6% u 2006. godini na 68.3% u 2011. godini. Unatoč ovim spoznajama, važno je i dalje provoditi preventivne programe među MSM populacijom te povećati dostupnost testiranja na HIV i druge spolno prenosive bolesti.

## **6.2. ŽENE KOJE PRODAJU SEKSUALNE USLUGE**

Među ženskim osobama koje prodaju seksualne usluge u Hrvatskoj su provedena istraživanja 2007.-2008. te 2014. godine u Zagrebu i Splitu (16,17). Korišteni su kratki upitnici sa standardiziranim bihevioralnim indikatorima i znanjem o HIV-u. U prvom istraživanju (2007.-2008.) utvrđeno je da su ženske osobe koje prodaju seksualne usluge u Splitu mlađe, manje obrazovane, većinom nezaposlene i većinom bez stalnih partnera, u odnosu na one u Zagrebu (16). Također, u Splitu je više njih koristilo droge intravenski, ali su imale manji broj klijenata nego žene u Zagrebu. Testiranje na HIV bilo je češće u Splitu. Istraživanje u Zagrebu pokazalo je da su viša naobrazba, samostalno procijenjen visoki rizik od zaraze HIV-om te već obavljeno testiranje na HIV povezani s redovitom uporabom kondoma s klijentima u zadnjih mjesec dana. Znanje sudionica ovog istraživanja o HIV-u pokazalo se nedostatnim, te je samo 37% žena u Zagrebu, a 43% u Splitu točno odgovorilo na sva pitanja o načinima prijenosa i efikasnoj zaštiti od infekcije HIV-om. U drugom istraživanju 2014. godine željelo se utvrditi da li se promijenio rizik izloženosti HIV infekciji u žena koje prodaju seksualne usluge u Hrvatskoj (17). Statistički značajna razlika u odnosu na prvo istraživanje nađena je jedino u Zagrebu gdje je zabilježeno još slabije poznavanje osnovnih informacija o prijenosu

HIV-a, odnosno samo 14% ispitanica je točno odgovorilo na sva pitanja. U Zagrebu je prijavljen i manji broj nasilja klijenata nad ženama koje prodaju seksualne usluge ( 2008. godine nasilje je iskusilo 53% žena, a 2014. godine njih 35,5%). Zaključno, izloženost HIV-u žena koje prodaju seksualne usluge u Hrvatskoj u razdoblju praćenja 2007.-2014. godine nije se značajnije promijenila, no rezultati pokazuju da bi se trebali uložiti veći naponi u promociju besplatnog i anonimnog testiranja na HIV.

### **6.3. RADNICI MIGRANTI**

Bihevioralna istraživanja među hrvatskim radnicima migrantima provedena su 2004. i 2006. godine (18). Cilj tih istraživanja bio je utvrditi jesu li se znanje o HIV-u, stav o upotrebi kondoma i prakticiranje rizičnih ponašanja kod radnika migranata promijenili kroz dvije godine. Rezultati istraživanja pokazali su da se znanje radnika o HIV-u povećalo- 2004. godine samo je njih 18,8% točno odgovorilo na sva pitanja u upitniku o HIV-u, dok je 2006. godine taj broj narastao na 24,7%. Također je zabilježena veća upotreba kondoma pri zadnjem spolnom odnosu s povremenim partnerom i pri posljednjem analnom odnosu. Unatoč tome, povećao se broj radnika koji imaju neodobravajući stav o upotrebi kondoma u odnosu na 2004. godinu. U cjelini, utvrđeno je da je u dvije godine došlo do blagog smanjenja rizika zaraze HIV-om među radnicima migrantima u Hrvatskoj.

## 7. MJERE PREVENCIJE ZARAZE HIV-om

Mjere sprječavanja širenja zaraze HIV-om proizlaze ponajprije iz samih putova zaraze (spolni put, put krvi i s majke na dijete) stoga su važne ciljane intervencije u skupinama povećanog rizika (2). Kako je spolni put najčešći način prijenosa, učinkovita mjera prevencije je izbjegavanje rizičnog spolnog ponašanja, odnosno izbjegavanje spolnog odnosa sa zaraženim osobama ili upotreba prezervativa. Bitna je i edukacija djece i mladeži u okviru obrazovnog sustava o izbjegavanju rizičnih obrazaca ponašanja. Među korisnicima droga ponajprije je važno omogućiti što lakšu dostupnost liječenja od ovisnosti. Kao metode smanjenja štete, postoje i programi razmjena upotrijebljenih šprica i igala, zatim slobodna prodaja igala i štrcaljki, a poželjna bi bila i edukacija ovisnika o dezinfekciji pribora za ubrizgavanje droge. Prevencija prijenosa HIV-a putem krvi i krvnih derivata provodi se pažljivim odabirom davatelja krvi te njihovim testiranjem na virus. Prijenos s majke na dijete prevenira se liječenjem majke antiretrovirusnom terapijom i sprječavanjem dojenja zaraženim majkama. Prevencija zaraze zdravstvenog osoblja temelji se na redovitom pranju ruku, upotrebi rukavica, zaštitnih maski i pregača po potrebi te pažljivom rukovanju iglama. Kao mjera prevencije, u novije se vrijeme spominje i preekspozicijska profilaksa (PrEP). Ona se temelji na uzimanju određenih lijekova, koji se i inače koriste u liječenju HIV-a, kod osoba koje su HIV negativne no spadaju u skupine povećanog rizika za dobivanje HIV-infekcije. Preekspozicijska profilaksa preporuča se osobama koje imaju redovite spolne odnose s HIV pozitivnim partnerom, osobama sklonim čestom mijenjanju partnera i prakticiranju nezaštićenog spolnog odnosa, muškarcima koji imaju spolne odnose s muškarcima te osobama koje su u proteklih 6 mjeseci intravenski ubrizgavali drogu ili dijelili pribor s drugima. Prije propisivanja PrEP važno je napraviti test na HIV. PrEP se ne daje već oboljelima od HIV-a, ljudima s bubrežnim bolestima i hepatitisom B te trudnicama. Lijek koji se koristi kao PrEP je kombinacija tenofovira i emtricitabina. Najnovije istraživanje na francuskim homoseksualcima pokazalo je da redovito korištenje preekspozicijske profilakse smanjuje rizik od zaraze HIV-om za 86%, (19).

Mjera prevencije širenja infekcije HIV-om svakako je i rano otkrivanje bolesti, čemu pridonosi rad centara za besplatno i anonimno testiranje na HIV. Za kontrolu razmjera epidemije vrlo je važno i liječenje zaraženih kojima je uz primjerenu skrb i lijekove bitna i psihosocijalna potpora.



## **7.1. MJERE SUZBIJANJA I SPRJEČAVANJA HIV/AIDS-a U HRVATSKOJ**

Nadzor nad epidemijom HIV/AIDS-a u Hrvatskoj se sustavno provodi od 1986. kada je ustanovljen *Program suzbijanja i sprječavanja AIDS-a u RH* koji je 2003. temeljem UN-ove *Deklaracije o obvezama prema HIV/AIDS-u* zamijenjen *Nacionalnim programom prevencije HIV/AIDS-a* (20). Najnoviji *Hrvatski nacionalni program prevencije HIV/AIDS-a 2011.-2015.*, osim pretežno medicinskih mjera uključuje i mjere društvene zajednice s ciljem međudjelovanja i suradnje svih segmenata društva u suzbijanju i sprečavanju HIV/AIDS-a. Temeljno načelo programa je smanjiti rizik od širenja bolesti u budućnosti i održati nisku razinu novooboljelih od HIV-a na sadašnjoj razini.

Određena su četiri specifična cilja samog programa:

1. Jačanje nacionalnih snaga za praćenje kretanja infekcije, analize epidemiološke situacije i praćenja rizičnog ponašanja, razvoj i primjena učinkovitih programa prevencije HIV-a, kao i provođenje i evaluacija tih programa
2. Povećanje broja dobrovoljnih savjetovanja i testiranja kako bi se omogućilo pravodobno savjetovanje i spriječilo napredovanje bolesti
3. Pružanje optimalne skrbi osobama koje žive s HIV-om, razvoj preventivne djelatnosti za osobe koje žive s HIV-om te borba protiv stigmatiziranja i diskriminacije
4. Primjena standardnih mjera zaštite u cilju minimaliziranja rizika prenošenja HIV-a i drugih uzročnika koji se prenose krvlju

## 7.2. CENTRI ZA SAVJETOVANJE I TESTIRANJE NA HIV U REPUBLICI HRVATSKOJ (CST)

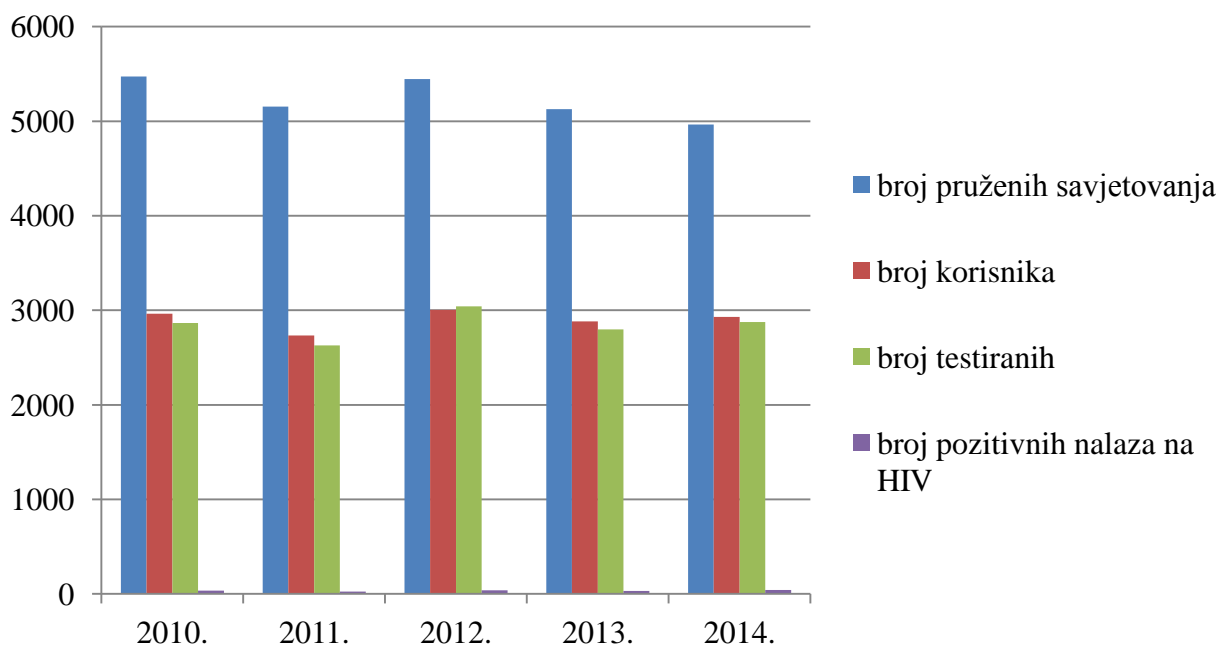
Od 2003. do 2006.godine u Hrvatskoj se započelo s osnivanjem Centara za dobrovoljno savjetovanje i testiranje na HIV (tzv. HIV savjetovališta) u zavodima za javno zdravstvo, Klinici za infektivne bolesti "Dr.F.Mihaljević" te u zatvorskoj bolnici (2). Osnovano je ukupno deset centara u osam gradova u Hrvatskoj (Zagreb, Rijeka, Pula, Split, Zadar, Osijek, Slavonski Brod, Dubrovnik). Savjetovališta su namijenjena svim osobama koje trebaju informacije ili savjet vezan uz HIV. Osim individualnog informiranja i savjetovanja, korisnici savjetovališta imaju mogućnost i besplatnog testiranja na HIV infekciju i hepatitis B i C te im se nudi pomoć pri upućivanju na liječenje ili druge oblike skrbi. Cilj rada savjetovališta je primarna prevencija HIV-bolesti i spolno prenosivih bolesti u smislu povećanja informiranosti i znanja javnosti, a naročito rizičnih skupina. Također se provodi i sekundarna prevencija HIV-a i spolno prenosivih bolesti, njihovim ranim otkrivanjem i ranim liječenjem, te sprječavanjem daljnjeg širenja. Cilj savjetovališta je i doprinijeti unapređenju zaštite spolnog i reproduktivnog zdravlja te promicanje zdravih stilova života. Savjetovališta rade na principu dobrovoljnosti, anonimnosti i povjerljivosti.

Od osnutka prvih savjetovališta 2003. godine pa do kraja 2014. godine u Centrima za dobrovoljno savjetovanje i testiranje na HIV pruženo je ukupno 48 074 individualnih savjetovanja za 26 598 korisnika, od čega se njih 25 996 testiralo na HIV (11). U ukupno 225 slučajeva je otkrivena HIV-infekcija, što čini 1% testiranih. Svi su oni upućeni u Kliniku za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu te im je pružena daljnja medicinska skrb.

Tokom 2014. godine u savjetovalištimu je pruženo 4 966 individualnih savjetovanja za 2 929 korisnika, od čega se njih 2 876 testiralo na HIV. Utvrđen je 41 pozitivan nalaz (Tablica 2).

*Tablica 2.* Broj pruženih savjetovanja, broj korisnika, broj testiranih i broj pozitivnih nalaza na HIV u HIV savjetovalištimu u Hrvatskoj u razdoblju od 2010.-2014.godine

	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.
broj pruženih savjetovanja	5472	5155	5446	5128	4966
broj korisnika	2963	2735	3006	2883	2929
broj testiranih	2866	2630	3043	2799	2876
broj pozitivnih nalaza na HIV	35	25	37	33	41



Slika 9. Kretanje broja pruženih savjetovanja, broja korisnika, broja testiranih i broja pozitivnih nalaza na HIV u HIV savjetovalištima u Hrvatskoj od 2010.-2014.godine

Pregledom podataka o radu CST-a prikupljenima od 2010. do 2014. godine vidljivo je da je broj pruženih savjetovanja, kao i korisnika uglavnom stalan i da se nije značajnije mijenjao (11). Podaci pokazuju i da se gotovo 95% korisnika savjetovališta naposljetku odlučuje na testiranje na HIV. Ukupan broj novootkrivenih HIV pozitivnih nalaza nalazi se na stabilnoj niskoj razini (Slika 9).

U Hrvatskoj je još uvijek prisutna stigmatizacija i diskriminacija oboljelih te se uslijed toga potencijalno zaraženi teže odlučuju na testiranje ili, čak i po cijenu vlastitog zdravlja, skrivaju svoju bolest. Od iznimnog je značaja upoznati javnost s važnošću prevladavanja predrasuda i neznanja o osobama koje žive s HIV-om, pri čemu posebnu odgovornost imaju radnici u zdravstvenim, odgojno-obrazovnim te ustanovama socijalne skrbi.

## **8. ZAHVALE**

Najljepše zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Ivani Božičević, dr.med., na vodstvu, pomoći i strpljenju prilikom izrade ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se i Tatjani Nemeth Blažić, dr.med., s Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo na susretljivosti i ustupljenim materijalima.

Mojoj dragoj obitelji i prijateljima zahvaljujem se na podršci i vjeri u moj uspjeh.

## 9. LITERATURA

1. Begovac J. (2006), Infekcija virusom humane imunodeficijencije, Begovac J., Božinović D., Lisić M., Baršić B., Schöenwald S., Infektologija, Zagreb, Profil
2. Nemeth Blažić T., Kosanović M.L. (2009), Priručnik za HIV savjetovanje i testiranje, Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo
3. <http://aidsetc.org/guide/hiv-classification-cdc-and-who-staging-systems>, pristupljeno: 10.12.2014.
4. EACS (European AIDS Clinical Society) smjernice, verzija 7.1., studeni 2014.
5. <http://www.who.int/hiv/data/en/>, pristupljeno:10.12.2014.
6. <http://www.who.int/hiv/topics/surveillance/2ndgen/en/>, pristupljeno: 10.12.2014.
7. Registar za HIV/AIDS, Hrvatski zavod za javno zdravstvo
8. <http://www.hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-pracenje-zaraznih-bolesti/odsjek-za-hiv-aids-i-druge-spolno-i-krvlju-prenosne-infekcije/>, pristupljeno: 1.5.2015.
9. ECDC HIV/AIDS u Europi 2013., međunarodni izvještaj-  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1217](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1217), pristupljeno: 14.12.2014.
10. Nemeth Blažić T., Pavlič J. ( 2013), Epidemiologija HIV/AIDS-a u Hrvatskoj i rad centara za besplatno i anonimno savjetovanje i testiranje na HIV, Infektološki glasnik 33:1, 27-33
11. <http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Dobrovoljno-HIV-savjetovanje-i-testiranje-Izvjestaj-web-20143.pdf>, pristupljeno: 15.5.2015.
12. Musić S.M., Pejnović I.F., Muslić L.J., *et al.* (2013), Istraživanja u svrhu provođenja preventivnih programa, *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*;36:175-178
13. Štulhofer A., Baćak V., Božičević I., Begovac J. (2008), HIV-related sexual risk taking among HIV-negative men who have sex with men in Zagreb, Croatia. *AIDS behav*;12:505-512
14. Božičević I., Rode O.D., Lepej S.Ž., *et al.* (2009), Prevalence of sexually transmitted infections among men who have sex with men in Zagreb, Croatia. *AIDS behav*;13:303-309
15. Božičević I., Lepej S.Ž., Rode O.D., *et al.* (2012), Prevalence of HIV and sexually transmitted infections and patterns of recent HIV testing among men who have sex with men in Zagreb, Croatia. *Sex transm infect*;88:539-544

16. Štulhofer A., Baćak V., Drglin T., *et al.* (2009), Female sex work and HIV risks in Croatia. *AIDS care*;21:1439-1446
17. Štulhofer A., Landripet I., Božić J., Božičević I. (2015), HIV risks and HIV prevention among female sex workers in two largest urban settings in Croatia, 2008-2014. *AIDS Care*;27:767-771
18. Štulhofer A., (2008), HIV related risks among Croatian migrant workers 2004-2006. *AIDS Care*;20:361-369
19. Molina J.M. (2015), On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial, CROI, Seattle
20. [http://www.zdravlje.hr/content/download/7980/60832/version/1/file/Hrvatski\\_nacionalni\\_program\\_za\\_preveniraju\\_HIV\\_AIDS\\_2011\\_2015.pdf](http://www.zdravlje.hr/content/download/7980/60832/version/1/file/Hrvatski_nacionalni_program_za_preveniraju_HIV_AIDS_2011_2015.pdf), pristupljeno: 14.12.2014.

## 10. ŽIVOTOPIS

Zovem se Nina Krobot i studentica sam 6. godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Rođena sam 4.11.1990. godine u Varaždinu. U razdoblju od 1997. do 2005. godine pohađala sam VI. osnovnu školu Varaždin, nakon čega sam upisala I. gimnaziju Varaždin, opći smjer, te ju završila 2009. godine s odličnim uspjehom. Od akademske godine 2009./2010. studentica sam Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno talijanskim, španjolskim i njemačkim jezikom. Od 2014. godine članica sam CroMSIC-a (Croatian Medical Students' International Committee). 2014. godine prisustvovala sam „Simpoziju u povodu dana AIDS-a“ na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Završila sam „Tečaj kirurškog šivanja“ u organizaciji CroMSIC-a 2014. godine. Također, bila sam polaznica 10. StEPP dvodnevne edukacije iz prve pomoći reanimacije i osnovnog zbrinjavanja ozlijeđene osobe u Zagrebu 2014. godine. Sudjelovala sam i na „Medfakultetskom srećanju“ u Ljubljani 2014. u zajedničkoj organizaciji hrvatske i slovenske Katedre za obiteljsku medicinu.