

# Učestalost kasnog otkrivanja zaraze virusom humane imunodeficijencije u Hrvatskoj

---

Šišić, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:388777>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-21**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Šišić**

**Učestalost kasnog otkrivanja zaraze virusom  
humane imunodeficijencije u Hrvatskoj**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

„ Ovaj diplomski izrađen je u Kliničkoj bolnici za infektivne bolesti „ Dr. Fran Mihaljević“ pod vodstvom prof.dr.sc. Josipa Begovca i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.“

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	1
SUMMARY.....	2
UVOD.....	3
METODE.....	5
ISPITANICI.....	5
DEFINICIJE I VARIJABLE STUDIJE.....	6
STATISTIČKA ANALIZA.....	7
REZULTATI.....	8
RASPRAVA.....	16
ZAKLJUČAK.....	19
LITERATURA.....	20
ZAHVALE.....	26
ŽIVOTOPIS.....	28

**SAŽETAK**  
UČESTALOST KASNOG OTKRIVANJA ZARAZE VIRUSOM HUMANE  
IMUNODEFICIJENCIJE u HRVATSKOJ

JELENA ŠIŠIĆ

Analizirani su trendovi stopa (na 100 000 stanovnika) osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije(HIV) koji su se uključili skrb kasno ( $<350/ \text{mm}^3$  CD4 stanica ili klinički AIDS) ili jako kasno ( $<200/ \text{mm}^3$  CD4 stanica ili Klinički AIDS) u skrb u Hrvatskoj tijekom razdoblja od 2007. do 2018. Također su analizirani čimbenici povezani s kasnim uključivanjem u skrb.

Od 1054 bolesnika koji su se u ovom razdoblju uključili u skrb za HIV, 983 bolesnika prethodno nije bilo u skrbi u nekoj drugoj instituciji. U ovom razdoblju zabilježen je porast ukupnog broja osoba koje su prezentirale skrbi za HIV u KIB „ dr. Fran Mihaljević“.

Konačan udio osoba koje su se kasno uključile u skrb bio je 55,6%, te se jako kasno prezentiralo 36,6% osoba. Zabilježen je porast trenda kasne prezentacije skrbi i jako kasne prezentacije skrbi.

Čimbenici povezani s kasnim uključivanjem u skrb u Hrvatskoj uključivali su prebivalište izvan Zagreba, heteroseksualni način prijenosa i stariju životnu dob.

## **SUMMARY**

### **THE PREVALENCE OF LATE DIAGNOSIS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION IN CROATIA**

**JELENA ŠIŠIĆ**

Trends of rate (per 100 000 population) of late (< 350 CD4 cell count/mm<sup>3</sup> or clinical AIDS,) and very late presenters (< 200 CD4 cell count/mm<sup>3</sup> or clinical AIDS) to care during the period from 2007. to 2018. were examined and analysed, as well as factors related to late presentation to care.

From total od 1054 persons entering the HIV care, 983 persons have not been in care elsewhere before entering care at UHID. In time period from 2007. to 2018., there was a significant increase in the number of persons entering HIV care for the first time.

The overall proportion of late presenters was 55.6% and of very late presenters 36,6%. There was an increasing trend in late and very late presentation to care during time period.

Following factors were associated with late presentation to care: not living in Zagreb, heterosexual mode of transmission and older age.

## UVOD

Prošlo je više od 30 godina od kada su dijagnosticirani prvi slučajevi infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) u Hrvatskoj. Hrvatska je zemlja središnje Europe s niskom razinom HIV epidemije. Od 1985, kada je potvrđen prvi serološki HIV-pozitivan bolesnik, do prosinca 2018., zabilježeno je 1640 osoba kojima je dijagnosticiran HIV/ AIDS . Od tog broja 532 pacijenata je razvilo klinički AIDS, dok je 275 osoba zaraženih HIV-om preminulo. Ukupno je 213 osoba umrlo od stanja povezanih s AIDS-om(1). Vodeći način transmisije je seks između muškaraca.

Svi HIV/AIDS dijagnosticirani pacijenti se liječe u Klinici za Infektivne bolesti (KIB) „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

Nedavni pokazatelji indiciraju da je prisutan stalan porast broja novozaraženih. Upravo najveći porast novih infekcija u Europi je u regiji centralne Europe; stopa novih slučajeva infekcije je porasla za 115% između 2005. i 2014. (2). U Hrvatskoj, između 2007. i 2018., stopa novodijagnosticiranih HIV-om polako je porasla od 1,1/100 000 stanovništva do 2,5/ 100 000 stanovništva (2,3). Stopa je bila najveća 2015. (2,8/ 100000), 2016. je bila 2,6/ 100000, te 2017. je iznosila 2,5/ 100 000. (3).

Rutinsko praćenje broja CD4 stanica protočnom citometrijom i utvrđivanje viremije moguće je od siječnja 1998. Također, vrlo djelotvorno antiretrovirusno liječenje (engl. highly active antiretovirat treatment, HAART) dostupno je u Hrvatskoj na račun zdravstvenog osiguranja od travnja 1998.(4).

Kasna prezentacija (KP) zaraženih HIV-om zdravstvenoj skrbi predstavlja u Europi i dalje važan javnozdravstveni problem (5). Definiran je konsenzusom 2011. i odnosi se na osobe koje su pristupile skrbi s brojem CD4+ T stanica < 350 /mm<sup>3</sup> ili sa AIDS definirajućim stanjima neovisno o broju CD4 stanica (6). Jako kasna prezentacija (JKP) skrbi ( uznapredovala bolest HIV-a) podrazumijeva osobe sa brojem CD4 T < 200 stanica/ mm<sup>3</sup> ili koje su se prezentirale AIDS definirajućim stanjima, neovisno o broju CD4 stanica (6). Kasna prezentacija skrbi predstavlja jedan od najbitnijih indikatora u procjeni uspješnosti programa prevencije i kampanja koje promoviraju testiranje (7-9). Osobe zaražene HIV-om koje su kasno pristupile skrbi povezane su s lošijim ishodom liječenja u usporedbi s osobama koje su ranije pristupile skrbi (10-12). Također, kasno uključivanje u zdravstvenu skrb je povezano

s većim rizikom od polifarmacije, neadherencije farmakoterapije i suboptimalne virološke i imunološke učinkovitosti antiretrovirusne terapije (ART) (5,10-13). Prethodno navedeno u konačnici je povezano s povećanjem troškova zdravstvenog sustava (5,14), te također, nesvjesnost o HIV statusu predstavlja rizik za daljnju transmisiju HIV-a.

Uspješna ART na razini populacije ovisi o promptnom uključivanju u zdravstvenu skrb. Trenutno, međunarodna društva i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuju brz početak primjene ART-a ( unutar 7 dana) nakon dijagnoze HIV-a (15,16). Jedan od preduvjeta brze primjene ART je brzo uključivanje u skrb. Ranije uključivanje u skrb i ART nakon HIV-dijagnoze je također veoma bitno za savjetovanje o rizičnom ponašanju(17) i omogućuje postizanje nedetektibilnosti virusnog titra učinkovitije nego konvencionalni pristup (18).

Cilj ovog rada je opisati glavne karakteristike pacijenata prilikom uključivanja u skrb, odrediti trend u razmjeru pacijenata koji se u skrb uključuju kasno ili jako kasno i analizirati faktore koji se povezuju s kasnim uključivanjem u skrb u periodu od 2007.- 2018 godine.



## **METODE**

### *Ispitanici*

U ovo istraživanje uključene su sve osobe zaražene HIV-om uključene u skrb u Kliničkoj bolnici za infektivne bolesti „ Dr. Fran Mihaljević“ ( ili su ju nastavile ukoliko su već započele s liječenjem izvan Hrvatske) u periodu od siječnja 2007. do prosinca 2018.(n=1054). Isključene su HIV zaražene osobe koje su bile u posjetu Hrvatskoj i koje su pregledavane jednokratno u ambulanti za HIV. Međutim, u opisnu analizu studije uključeni su strani državljani koji su bili hospitalizirani u KIB. Opisna analiza pacijenata s kasnom prezentacijom skrbi je ograničena na stanovnike Hrvatske koji prethodno nisu bili uključeni u skrb u nekoj drugoj instituciji (n= 983). Trend uključivanja stanovnika Hrvatske u skrb po prvi puta u razdoblju od 2007. do 2018. procijenjen je pomoću populacijskih podataka iz Eurostat baze podataka (dostupna na: <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database>).

Demografski, klinički i laboratorijski podaci svih pacijenata izdvojeni su iz elektronske baze podataka KIB nastale 1997. koja je ažurirana svaki dan, te je redovito provjeravana točnost podataka. Svi pacijenti su potpisali informirani pristanak, te su to učinili i roditelji za pacijente mlađe od 18 godina. Podaci o pacijentima su kodirani za vođenje i analizu, te se imena pacijenata nisu pojavljivala ni na jednoj elektroničkoj datoteci kao ni na drugim materijalima korištenima u studiji.

### *Definicije i varijable studije*

Uključivanje u skrb u drugoj instituciji prije uključivanja u skrb u KIB je definiran kao boravak u okruženju zdravstvene skrbi gdje je postojala mogućnost propisivanja ART. Korištena je definicija kasnog uključivanja u zdravstvenu skrb kao što je prethodno definirano (6). Demografske varijable za analizu su bili spol, dob, prebivalište u Gradu Zagrebu i Zagrebačkoj županiji ( područje od 3 606 km<sup>2</sup> koje okružuje Zagreb i naseljeno je sa 317 642 stanovnika) kao zamjenska mjera za udaljenost do KIB.

Način transmisije je klasificiran kao : muškarci koji imaju seksualne odnose s osobama istog spola (engl. Men who have sex with men, MSM), heteroseksualne osobe, osobe koje drogu unose intravenskim putem ( engl. people who inject drugs, PWID), perinatalni (s majke na dijete) i nepoznati. Za one pacijente kod kojih postojala mogućnost više načina transmisije, odabran je onaj za koji je najveća vjerojatnost da je rezultirao infekcijom. Za procjenu stupnja imunosupresije na početku uključivanja u skrb pregledan je broj CD4+ T limfocita i prisutnost kliničkog AIDS-a prema CDC klasifikaciji iz 1993. (19). Da se osoba prezentirala s kliničkom slikom AIDS-a se smatra ukoliko su AIDS definirajuća stanja prethodila prvom pozitivnom HIV-testu ili ako se klinički AIDS razvio unutar 3 mjeseca poslije HIV dijagnoze. Također je opisana povezanost sa dostupnosti skrbi za HIV među osobama koji su se uključile u skrb po prvi puta (n= 983) oduzimajući datum uključivanja u skrb za HIV od datuma HIV dijagnoze. Trend u povezanosti sa skrbi je promatran po broju osoba koje su se uključile u skrb unutar 3 ili 1 mjeseca ili unutar 2 tjedna od dijagnoze HIV-a.

## *Statistička analiza*

Opisali smo populaciju uključenu u studiju s učestalošću i postocima za kategoričke varijable, te po središnjoj vrijednosti i prvom (Q1) i trećem (Q3) kvartilu za kontinuirane varijable. Analizirana je stopa osoba koje su pristupile skrbi, postotak osoba koje su se prezentirale kasno, jako kasno ili sa slikom kliničkog AIDS-a., i postotak osoba uspješno uključenih u skrb pomoću JoinPoint regresijskog programa (verzija 4.7.0.0) koji je razvio Nacionalni Institut za rak(20). JoinPoint regresijski program oblikuje stope i proporcije tijekom određenog vremena i identificira moguće trenutke u kojima se određeni trend mijenjao i procjenjuje regresijsku funkciju tih vremenskih razdoblja. Trend je također prezentiran i procijenjen grafički.

Logaritamska promjena je korištena za zavisnu (ishodnu) varijablu da bi mogli opisati promjenu stopa i postotaka pomoću godišnje postotne promjene (eng. Annual percent change, APC). Standardna greška zavisne varijable za stope je namještena na „Poisson variance“, te za postotke je korištena opcija heterostatske pogreške. APC pretpostavlja da se stope ili postotne promjene javljaju kao konstanta tijekom određenog vremenskog perioda. Grube stope su uspoređivanje sa standardnim izračunima.

Analiza faktora povezanih s kasnom prezentacijom skrbi uključivala je osobe koje prethodno nisu bile uključene u skrb u nekoj drugoj instituciji i kod kojih je način transmisije HIV-a bio spolni odnos (MSM ili heteroseksualni) (n= 942). Zbog manjeg broja osoba, u analizu nisu uključene one koje su zaražene HIV-om intravenskim unosom droga (n=12), perinatalno (n=4) ili kod kojih je prijavljen nepoznat način transmisije (n= 25).

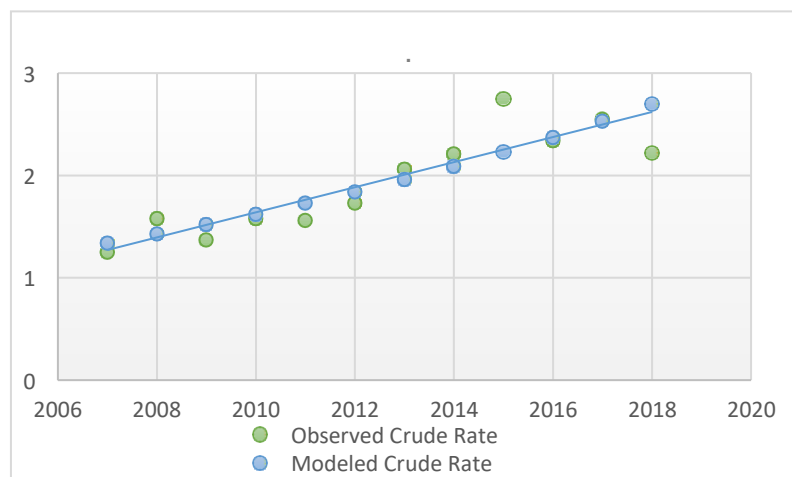
Proveli smo bivarijatnu i multivarijatnu logističku regresijsku analizu posebno za sve osobe (n= 940) i posebno za muškarce (n=885 ). Varijable u multi varijantnom logističkom modelu uključivale su spol, dob, dob u kojoj je postavljena dijagnoza HIV-a, način transmisije (MSM ili heteroseksualni) i prebivalište.

## REZULTATI

U razdoblju od siječnja 2007. do prosinca 2018., 1054 osoba zaraženih HIV-om je pristupilo skrbi u KIB. Ukupno 983 pacijenata je pristupilo skrbi za HIV po prvi puta, dok je 71 pacijent prethodno liječen u : Njemačkoj 13 (18,31%), Španjolskoj 9 (12,68%), Italiji 5(7,04%), SAD-u i Švicarskoj po 4 (11,26%), te u ostalim zemljama 36 pacijenata (50,71%). Glavne karakteristike 1054 pacijenata koji su se uključili u skrb u KIB u periodu od 2007.- 2018. prikazani su u tablici 1.

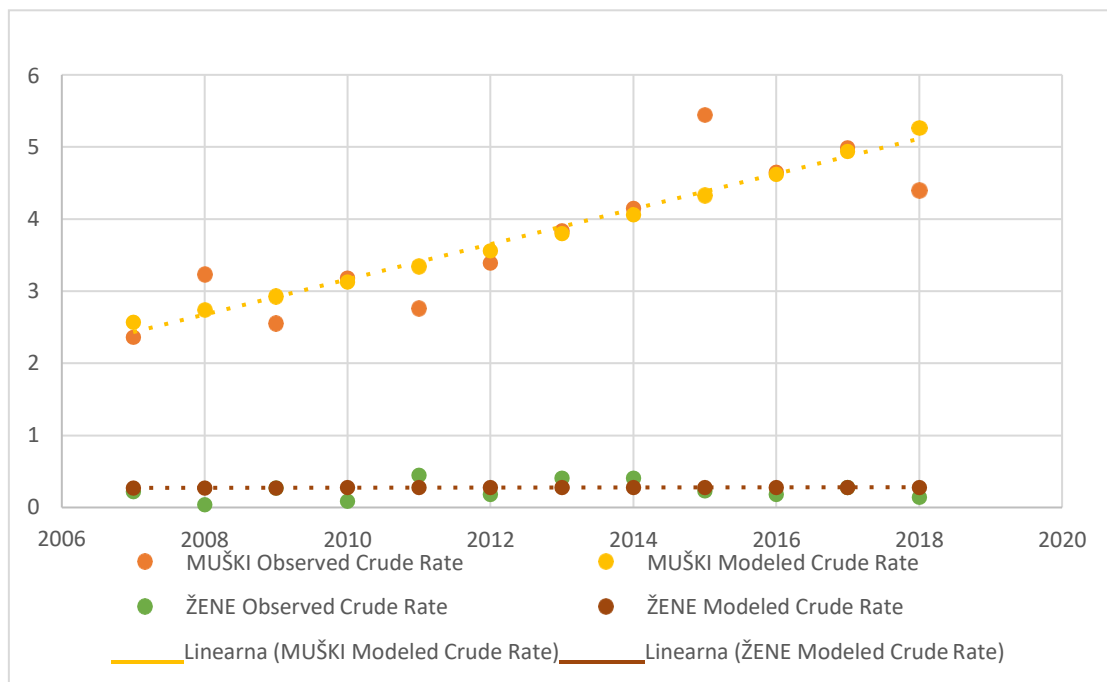
Broj HIV-pozitivnih osoba koji su ušli u skrb po prvi puta po kalendarskoj godini više se nego udvostručio od 2007.(n= 54) do 2015.(n=116), međutim od tada se primijećuje je pad do 2018. (n=91) (tablica 1). Od 983 pacijenata koji su se uključili u skrb po prvi puta, 977 (99,1%) su bili odrasli (stariji od 18 godina), većina (37,7%) je spadala u dobnu skupinu od 30-39 godina, te se u 93,5% slučajeva se radilo o muškarcima. Ukupan udio osoba koje su živjele u Zagrebu i okolici bio je 42,6% (419 od 983 ). Vodeći način prijenosa bio seks između muškaraca (82,4% ), te u više od 85% slučajeva, kod osoba koje su po prvi puta pristupile skrbi 2010, 2012, 2014, 2015, 2016, 2017 i 2018, oblik prijenosa bio je upravo taj. Medijan broja CD4+ stanica prilikom uključivanja u skrb bio je najniži 2011. ( $208/ \text{mm}^3$ ) i, od tada je primijećen porast, te je dosegao brojku od  $355/ \text{mm}^3$  2015. Pad je zabilježen u razdoblju od 2016. ( $318/ \text{mm}^3$ ) do 2018. ( $312/ \text{mm}^3$ ), dok je 2017. brojka bila najniža ( $264/ \text{mm}^3$ ) (tablica 1).

Zabilježen je značajan porast osoba koje su se uključile u skrb za HIV po prvi puta, 2007. gruba stopa iznosila je 1,25 na 100 000 , dok je 2016. iznosila 2,22 na 100 000 ( APC=6,67%, 95% CI, 4,1 do 9,1,  $P<0,001$ )(slika 1.).



Slika 1. Broj osoba uključenih u skrb na 100 000 stanovnika. Prikazana je stopa za pojedine godine i linearni trend za razdoblje 2007. do 2018.

Trend se u muškaraca povećavao s vremenom ( 2,36 na 100 000 u 2007. i 4,40 na 100 000 u 2018., APV=6,8%, 95% CI, 4,0 do 9,6, P<0,001)(slika 2.), dok kod žena porast nije zabilježen ( APC=0,33%, 95% CI, -10 do 11,8, P=0,9) (slika 2.)

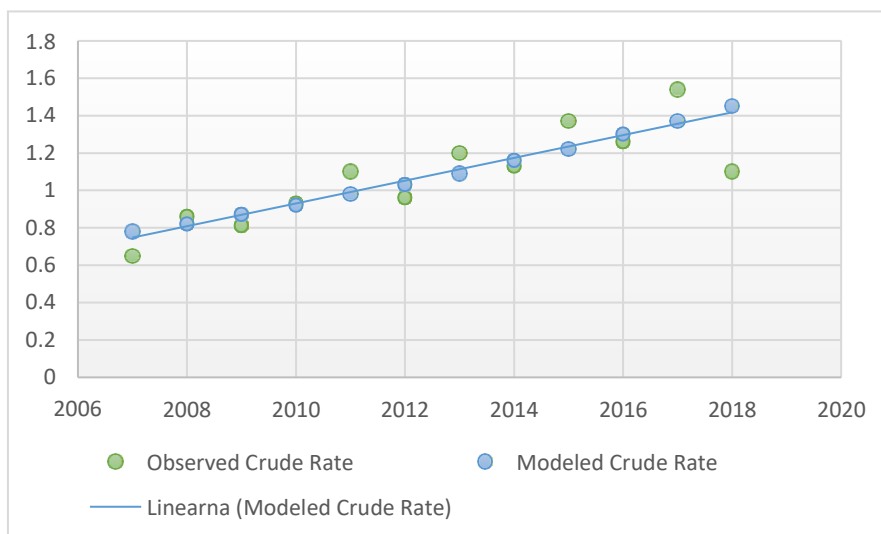


Slika 2. Broj žena i muškaraca uključenih u skrb na 100 000 stanovnika. Prikazana je stopa za pojedine godine i linearni trend za razdoblje 2007. do 2018.

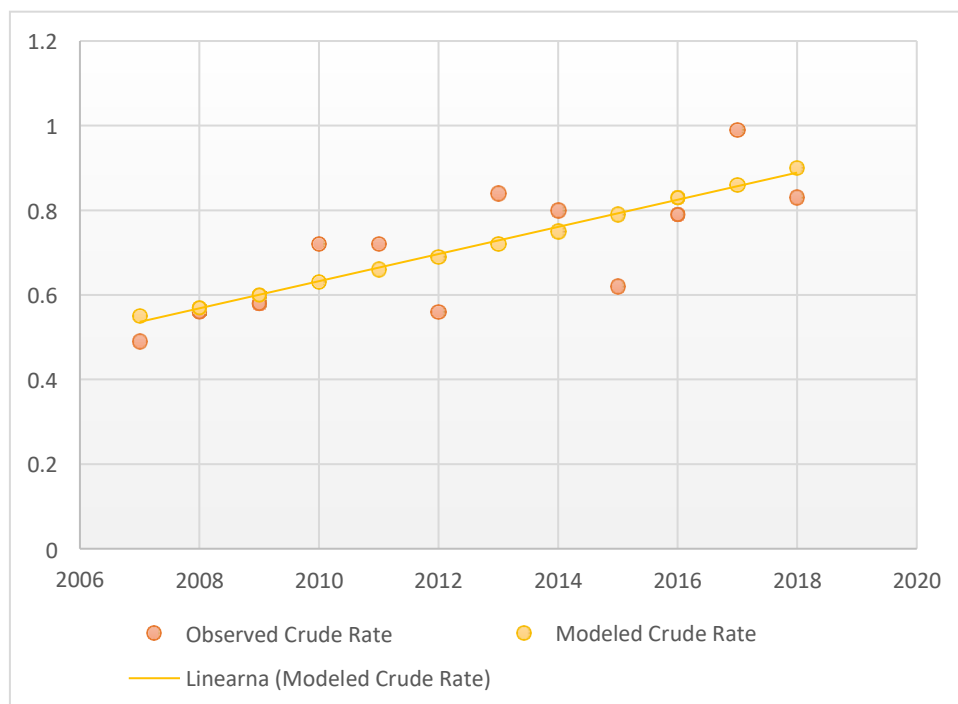
Više od 90% osoba je povezano sa skrbi unutar 3 mjeseca od dijagnoze , dok je 2017. i 2018. više od 90% osoba uključeno u skrb unutar jednog mjeseca.

Konačan udio osoba koje su se kasno prezentirale skrbi bio je 55,6%, a jako kasno uključivanje nalazimo u 36,6% osoba. Udio osoba koje su se skrbi prezentirale kasno i jako kasno najveći je bio 2011. (70%, 46,3%) i 2017. (60,4% , 38,7%), dok je 2015. bio najmanji (50%,22,4%)(tablica 1.).

Zabilježen je porast trenda kasne prezentacije skrbi (APC=5,8%, 95% CI, 3,2 do 8,5,  $p<0,001$ ) i jako kasne prezentacije skrbi (APC=4,6%, 95% CI, 1,9 do 7,5,  $p<0,001$ ) (slika 3, 4.).



Slika 3. Broj kasno uključenih u skrb na 100 000 stanovnika. Prikazana je stopa za pojedine godine i linearni trend za razdoblje 2007. do 2018.



Slika 4. Broj jako kasno uključenih u skrb na 100 000 stanovnika. Prikazana je stopa za pojedine godine i linearni trend za razdoblje 2007. do 2018.

Tablica 1. Glavne demografske i kliničke karakteristike bolesnika koji su pristupili skrbi za HIV u Hrvatskoj u razdoblju od 2007.- 2018.

Year	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Pacijenti koji su ušli u skrb <sup>a</sup> , n	58	69	64	71	77	79	92	99	122	106	112	104	1054
Prva prezentacija skrbi za HIV <sup>b</sup> , n (%)	54 (93.1)	68 (98.6)	59 (92.2)	68 (95.6)	67 (87.0)	74 (93.7)	88 (95.7)	94 (94.9)	116 (95.1)	98 (92.5)	106	91	983 (93.9)
Spol, n (%)												97	
Muški	52 (89.7)	68 (98.6)	57 (89.1)	69 (97.2)	67 (87.0)	75 (94.9)	80 (87.0)	90 (90.9)	116 (95.1)	101 (95.3)	107 (94.7)	97(93.3)	979(92.9)
Ženski	6 (10.3)	1 (1.4)	7 (10.9)	2 (2.8)	10 (13.0)	4 (5.1)	12 (13.0)	9 (9.1)	6 (4.9)	5 (4.7)	5(5.5)	7 (6,7)	75(7.1)
<b>Dob, n (%)</b>													
<18 godina	1 (1.7)	/	/	/	1 (1.3)	/	1 (1.1)	3 (3.0)	/	/	1 (0.9)	/	7 (0.7)
18-29 godina	17 (29.3)	22 (31.9)	10 (15.6)	26 (36.6)	21 (27.3)	20 (25.3)	24 (26.1)	24 (24.2)	34 (27.9)	30 (28.3)	31 (27,4)	26 (25.0)	286(27.1)
30-39 godina	19 (32.8)	26 (37.7)	31 (48.4)	20 (28.2)	29 (37.7)	31 (39.2)	40 (43.5)	39 (39.4)	47 (38.5)	41 (38.7)	40 (35.4)	36 (34.6)	398(37.8)
40-49 godina	14 (24.1)	13 (18.8)	13 (20.3)	17 (23.9)	15 (19.5)	23 (29.1)	19 (20.7)	19 (19.2)	26 (21.3)	21 (19.8)	31 (27.4)	19 (18.3)	230(21.8)
≥50 godina	7 (12.1)	8 (11.6)	10 (15.6)	8 (11.3)	11 (14.3)	5 (6.3)	8 (8.7)	14 (14.1)	15 (12.3)	14 (13.2)	10 (8.8)	23 (22.1)	133(12.6)
Dob <sup>d</sup> , median (Q1-Q3) dobi	34.8 (29.2-43.6)	31.3 (28.4-41.5)	37.0 (31.5-43.1)	35.1 (28.2-43.2)	34.3 (29.0-43.7)	34.7 (29.6-43.2)	35.6 (29.6-40.5)	37.2 (29.9-44.5)	36.0 (29.0-42.5)	35.5 (28.7-44.1)	36.1 (28.5-42.9)	38.0 (29.7-49.2)	35.6(29.1-43.3)
<b>HIV transmisija, n (%)</b>													
MSM	34 (58.6)	50 (72.5)	47 (73.4)	61 (85.9)	48 (62.3)	66 (83.5)	72 (78.3)	85 (85.9)	103 (84.4)	92 (86.8)	101(89.4)	87 (83.7)	846(80.3)
Heteroseksualni	14 (24.1)	14 (20.3)	12 (18.8)	8 (11.3)	18 (23.4)	9 (11.4)	16 (17.4)	12 (12.1)	14 (11.5)	13 (12.3)	9(8.0)	12 (11.5)	151(14.3)
PWID	3 (5.2)	1 (1.4)	/	2 (2.8)	5 (6.5)	4 (5.1)	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.6)	/	/	/	19(1.8)
S majke na dijete	1 (1.7)	/	/	/	1 (1.3)	/	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (0.8)	1 (0.9)	1(0,9)	/	7 (0.7)
Nepoznato	6 (10.3)	4 (5.8)	5 (7.8)	/	5 (6.5)	/	2 (2.2)	/	2 (1.6)	/	2 (1.8)	5 (4.8)	31 (2.9)
<b>Prebivalište u Zagrebu, n (%)</b>													

Yes	21 (36.2)	25 (36.2)	26 (40.6)	18 (25.4)	30 (39.0)	36 (45.6)	39 (42.4)	36 (36.4)	57 (46.7)	52 (49.1)	59 (52.2)	47 (45.2)	441(41 .8)
No	37 (63.8)	44 (63.8)	38 (59.4)	53 (74.6)	47 (61.0)	43 (54.4)	53 (57.6)	63 (63.6)	65 (53.3)	54 (50.9)	54 (47.8)	57 (54.8)	613(58 .2)
Media n broja CD4 stanica (Q1- Q3) <sup>c</sup> po mm <sup>3</sup>	311 (139.0 - 526.0)	327.5(54 .5-512.0)	270(6 8.0- 412.0)	260.5 (52.0- 455.0)	208.0 (45.0- 418.0)	311.0 (117.0 - 441.0)	281.5 (87.0- 485.5)	335.0 (95.0- 579.0)	355.0 (227.0 - 569.0)	318.0 (143.0 - 482.0)	254,5( 92,5- 406.0)	312 (70,0- 493,0)	305 (94- 482)
Klinič ki AIDS <sup>c, n</sup> (%)	10 (18.5)	14 (20.6)	13 (22.0)	19 (27.9)	19 (28.4)	15 (20.3)	18 (20.5)	21 (22.3)	18 (15.5)	15 (15.3)	15 (14.3)	23 (25.3)	199(20 .4)
Kana prezen tacija <sup>c,</sup> <sup>d, n</sup> (%)	28 (51.9)	37 (54.4)	35 (59.3)	40 (58.8)	47 (70.1)	41 (55.4)	51 (58.0)	48 (51.1)	58 (50.0)	53 (54.1)	64(61. 0)	45 (49.5)	545(55 .8)
Jako kasna prezen tacija skrbi <sup>c,</sup> <sup>e, n</sup> (%)	21 (38.9)	24 (35.3)	25 (42.4)	31 (45.6)	31 (46.3)	24 (32.4)	36 (40.9)	34 (36.2)	26 (22.4)	34 (34.7)	41 (39.0)	34 (37.4)	359(36 .7)

<sup>a</sup> Viđeni barem jednom u centru za skrb za HIV u Kliničkoj bolnici za infektivne bolesti " Dr. Fran Milhaljević"; uključuje osobe koje su već bile uključene u skrb izvan Hrvatske te se potom preselile u Hrvatsku kao i one koje su se prezentirale po prvi puta skrbi za HIV

<sup>b</sup> Hrvatski državljani koji su se po prvi puta prezentirali skrbi za HIV u Kliničkoj bolnici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihajević"

<sup>c</sup> Od Hrvatskih državljana (>18) koji su se po prvi puta prezentirali skrbi za HIV

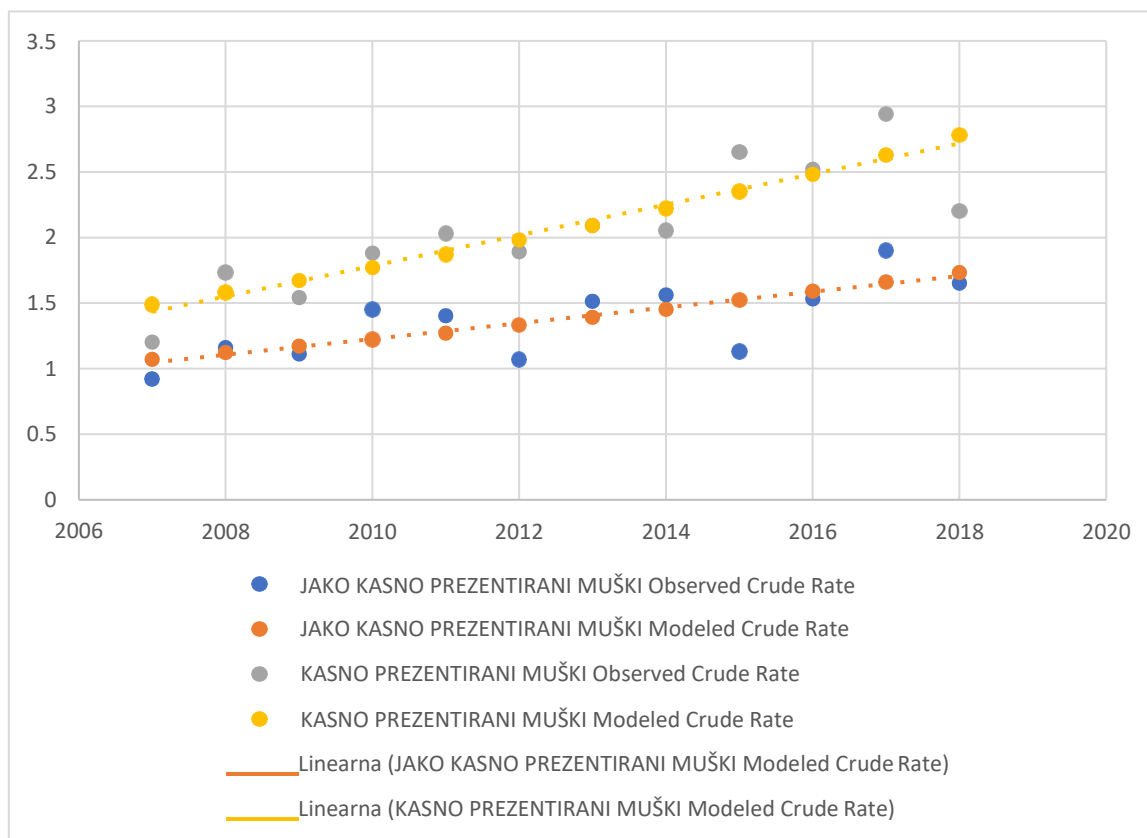
<sup>d</sup> Manje od 350 CD4 stanica po mm<sup>3</sup> ili klinički AIDS

<sup>e</sup> Manje od 200 CD4 stanica po mm<sup>3</sup> ili klinički AIDS

Karakteristike bez eksponenta se odnose na pacijente koji su se uključili u skrb; MSM, muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima; PWID, people who inject drugs, osobe koje ubrizgavaju droge

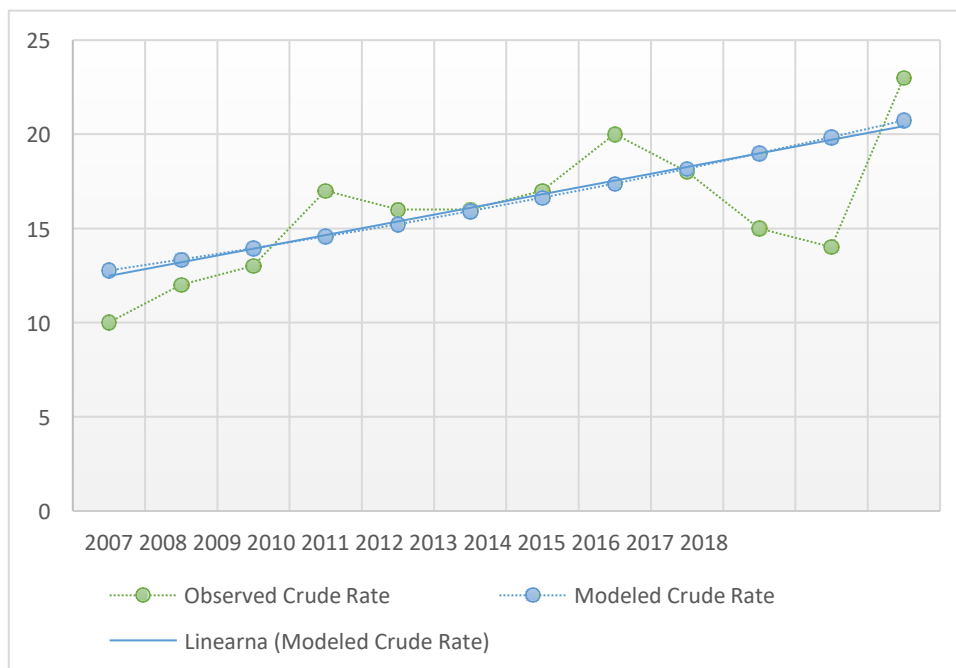


Značajan rast trenda primijećen je u muškoj populaciji kasno prezentiranih (APC=5,84%, 95% CI, 3,4 do 8,4,  $p<0,001$ ) te jako kasno prezentiranih skrbi (APC=4,5, 95%CI, 1,7 do 7,7,  $p<0,001$ ) (slika 5.).



Slika 5. Broj kasno i jako kasno ukljućenih muškaraca u skrb na 100 000 stanovnika. Prikazana je stopa za pojedine godine i linearni trend za razdoblje 2007. do 2018.

Udio osoba koje su se prezentirale kliničkim AIDS-om je bio najveći 2011. (28,4%), od tada je zabilježen je pad sve do 2017. (14,2%), dok je 2018. udio osoba koje su se prezentirale kliničkim AIDS-om iznosio 25,3%. Trend uključivanja u skrb s kliničkim AIDS-om se povećavao od 2007. do 2013. (APC=10.11%, 95% CI, 2,4 do 18,8,  $p<0,001$ ), dok je u razdoblju od 2013. do 2016. zabilježen pad trenda (APC= -7,22%, 95% CI, -35,1 do 32,6,  $p=0,6$ ). u razdoblju od 2016. do 2018. zamijećen je ponovan rast trenda u prezentaciji skrbi s kliničkim AIDS-om (APC= 19,95%, 95% CI, -17,4 do 74,2,  $P=0,2$ ) (slika 6.).



Slika 6. Broj osoba uključenih u skrb sa slikom kliničkog AIDS-a na 100 000 stanovnika. Prikazana je stopa za pojedine godine i linearni trend za razdoblje 2007. do 2018.

Od 983 osobe koje su pristupile skrbi za HIV po prvi puta i zarazile se seksualnim putem, 64 (6,5%) su bile žene, 810 (82,4%) su bili MSM, u Zagrebu i okolici je živjelo 419 (42%), 200 (20,3%) ih se prezentiralo s kliničkim AIDS-om. Medijan za dob u vrijeme pristupanja skrbi je bio 35, 6 ( Q1- Q3, 29,1- 43,3) godina. Kasno i jako kasno se prezentiralo 547 (55,6%) i 360 (36,6%) osoba.

U multivariantnoj analizi, sljedeći čimbenici su povezani s kasnom prezentacijom skrbi (n= 940); **prebivalište izvan Zagreba** (OR=1.56 (95% CI, 1.19-2.07), **heteroseksualni način prijenosa** (OR=1.68 (95% CI,1.07-2.66) i **starija životna dob** (OR=1.90 (95% CI, 1.63-2.21) na svakih 10 godina(tablica 2.).

Tablica. 2. Čimbenici povezani s kasnom prezentacijom skrbi 940 bolesnika<sup>a</sup> koji su se po prvi puta uključili u skrb u Kliničku bolnicu za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”, Zagreb, 2007.-2018.

Variabla	No.	Bivariantna analiza		Multivariantna analiza <sup>b</sup>	
		OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
<b>Spol</b>					
Muški	885	ref.	0.026	----	
Ženski	55	1.969(1.09-3.58)		----	
<b>Prebivalište u Zagrebu</b>					
Da	406	ref.	< 0.001	ref.	0.0016
Ne	534	1.72(1.33-2.24)		1.56(1.19-2.07)	
<b>Transmisija</b>					
MSM	808	ref.	0.0001	ref.	0.0136
Heteroseksualni	132	2.19 (1.46-3.27)		1.68 (1.07-2.66)	
<b>Dob (na 10 godina)</b>	940	1.93 (1.67-2.24)	< 0.001	1.90 (1.63-2.21)	< 0.001

<sup>a</sup>Uključeni su spadali u skupinu zaraženu HIV-om heteoseksualnim i MSM putem

<sup>b</sup>Analiza je također prilagođena kalendarkoj godini (nesignifikantno), spol nije uključen u model zbog mogućnosti multikolinearnosti u riziku od transmisije (kod svih žena je postojao rizik od heteroseksualnog prijenosa)

MSM (engl. men who have sex with men), muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima

Tablica. 3. Čimbenici povezani s kasnom prezentacijom skrbi<sup>a</sup> 877 muškaraca koji su uključeni u skrb u Kliničku bolnicu za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”, Zagreb, 2007.-2018.

Variabla	No.	Bivariantna analiza		Multivariantna analiza <sup>b</sup>	
		OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
<b>Prebivalište u Zagrebu</b>					
Da	389	ref.	0.0002	ref.	0.002
Ne	488	1.66(1.27-2.18)		1.57 (1.18-2.08)	
<b>Transmisija</b>					
MSM	801	ref.	0.0022	ref.	0.135
Heteroseksualni	76	2.41 (1.39-4.18)		1.54 (0.88-2.70)	
<b>Dob (na 10 godina)</b>	877	1.94(1.67-2.26)	< 0.001	1.91 (1.64-2.24)	< 0.001

<sup>a</sup>Uključeni su spadali u skupinu zaraženu HIV-om heteoseksualnim i MSM putem

<sup>b</sup>Analiza je također prilagođena kalendarkoj godini (nesignifikantno)

MSM (engl. men who have sex with men), muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima

## RASPRAVA

Ustanovljen je rastući broj novodijagnosticiranih bolesnika po kalendarskoj godini u Hrvatskoj, od čega se broj više nego udvostručio od 2007.- 2015. Većina HIV-pozitivnih pacijenata su bili MSM, dok je prijenos kod osoba koje intravenski koriste drogu ili s majke na dijete bio veoma rijedak. Čimbenici povezani s kasnom prezentacijom u Hrvatskoj uključivali su prebivalište izvan glavnog grada Zagreba, osobe heteroseksualne orijentacije i stariju životnu dob.

Europske analize kasne prezentacije u skrb od podataka dobivenih prema istraživanju COHERE(engl. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study ) prezentirale su podatke o 30 545 osoba koje su ušle u skrb u periodu od 2010 do 2013.,od čega je 50% novodijagnosticiranih HIV zaraženih osoba kasno ušlo u skrb, s tim da je središnja Europa imala najveći udio (49,8%), praćeno sjevernom Europom( 48,8%), južnom (45,8%) i istočnom (38,3%) Europskom regijom (5). Druge nacionalne studije iz Europe prijavile su slične rezultate. Najrecentnije brojke vezane uz kasnu prezentaciju skrbi za Švicarsku došle su od 1366 osoba uključenih u Švicarsku HIV COHORT studiju između 2009 i 2012, gdje su kasno uključeni u skrb obuhvaćali 49, 8% osoba (21). U nacionalnoj Nizozemskoj kohortnoj studiji(ATHENA), u kojoj kasno otkrivanje zaraze HIV-om bilo pregledavano u 20 965 HIV zaraženih pacijenata od 1996 do 2014, 53% prezentiralo se kasno i 35% s uznapredovanom HIV bolesti (22). Brannstorm i suradnici prijavili su kasnu prezentaciju u 58% od 575 novodijagnosticiranih HIV pacijenata koji su pristupili skrbi u Švedskoj u periodu od listopada 2009 do siječnja 2012 (23). U njemačkoj 49, 5% novodijagnosticiranih pacijenata se kasno uključuje u skrb (24) (25), dok u Italiji i Švicarskoj postoci kasno prezentiranih su 54% i 49,8% (13,26). U istraživanju provedenom u Poljskoj u razdoblju od 2000.-2015, koje je obuhvaćalo 3972 novodijagnosticiranih HIV pacijenata, većina se prezentirala skrbi kasno (57.6%), dok se 35,6% prezentiralo s uznapredovalom bolešću HIV-a (27).

Slično, u SAD-u i Kanadi oko 50% HIV pozitivnih osoba se prezentira kasno (28). Izvješća iz zemalja u razvoju pokazuju jako veliki udio kasno prezentiranih. U Nigeriji je prijavljeno 85% osoba koje su se u kasno prezentirale u razdoblju od 2005. do

2017. (29), te prema istraživanju Therapeutics Research, Education, and AIDS Training in Asia (TREAT Asia) HIV promatračkoj bazi podataka (TAHOD) postotak kasno prezentiranih u Aziji je bio oko 72% u periodu od 2003. do 2012.(30).

HIV-epidemija u Hrvatskoj započela je prvom HIV zaraženom osobom koja je dijagnosticirana 1985, i povećala se od 2002. (1,2). Nažalost, naš nacionalni trend prati trend ostatka Europe, iako je epidemija u Europi pala zadnjih nekoliko godina, najviše na račun trendova koji su zabilježeni u zemljama Zapadne Europe(3,31).

U Hrvatskoj više od 90% novodijagnosticiranih pacijenata su muškarci i naša zemlja ima najveći udio transmisije HIV-a s muškaraca na muškarce Europi(3,4).

U Hrvatskoj se kasno prezentiralo oko 56% pacijenata, što je nešto iznad prosjeka ostatka Europe. COHERE studija, koja je uključila novodijagnosticirane HIV pozitivne pacijente iz Europe od 2000 do 2011, pokazala je da se 53,8% pacijenata u Europi kasno prezentiralo, dok se 33,2% se prezentiralo jako kasno (32). Nastavak studije iz 2010. do 2013. pokazao je blagi pad tog broja- 47,9% su bili kasno prezentirani(5).

S ovom analizom smo potvrđena je prethodna analiza koja je obuhvaćala pacijente koji su ušli u skrb od 1985. do 2006. kojom je također zaključeno da u Hrvatskoj rizični faktori za kasno uključivanje u skrb uključuju stariju životnu dob, heteroseksualni način transmisije i prebivalište izvan Zagreba (3,4). Ovi rezultati su u korelaciji s rezultatima iz Njemačke s iznimkom migranata koji su pod rizikom kasnog uključivanja u skrb(24)(25). U Švicarskoj i Italiji najčešći čimbenici rizika povezani s kasnom prezentacijom skrbi su starija životna dob, heteroseksualni oblik prijenosa i neeuropsko državljanstvo (13,26)(16,33). U Italiji intravenski unos droge također predstavlja rizični faktor (13,16). I mnoge druge studije pokazale su također da su faktori povezani s kasnom prezentacijom skrbi uključivali stariju životnu dob (20-25,28,34-39,41), ne-MSM HIV-u izloženu grupu (10,24,34-36,40) i imigrante (21-25,29,30,36,38,42).

Slično rezultatima iz Hrvatske, studije autora iz Francuske, Njemačke i Južne Afrike pokazale su da život u predgrađima i ruralnim područjima ili izvan velikih gradova (i.e. udaljenost od dostupne skrbi za HIV) povezan s kasnom prezentacijom skrbi(24,26,32,43-45). Međutim, kako objasniti da je prebivalište izvan Zagreba jedan od rizika za kasno uključivanje u skrb? U Hrvatskoj testiranje za HIV se odvija u bolnicama i zdravstvenom okruženju, dobrovoljnim centrima za savjetovanje i

ambulantama, ali je anonimno testiranje moguće samo u velikim gradovima. Isto tako u Zagrebu djeluju dva centra za testiranje u zajednici (HUHIV i ISKORAK). Većina novodijagnosticiranih slučajeva je dijagnosticirana u Kliničkoj bolnici za infektivne bolesti „ Dr. Fran Mihaljević“, što je povezano s više faktora. Prvo, KIB je najveća ustanova za infektivne bolesti u Hrvatskoj, stoga većina pacijenata s vrućicom nepoznatog uzroka, neobjašnjivom limfadenopatijom i sindromom mononukleoze biva upućeno tamo. Drugo, kako se svi HIV pozitivni pacijenti liječe u KIB, vjerojatnije je da će liječnici prepoznati akutnu i kroničnu HIV infekciju. Treće, anonimno testiranje u KIB se može obaviti svakim radnim danom popodne što, gledajući Zagreb, je jedan od najjednostavnijih načina za testiranje. Također, Zagreb je najveći grad u Hrvatskoj te je lakše ostati anonimniji u usporedbi s manjim gradovima, gdje su pojedinci osim pod rizikom za stjecanje HIV-a, također pod većim rizikom od stigmatizacije ukoliko se odluče na testiranje u lokalnom okruženju.

U konačnici možemo reći, da populacija za koju se smatralo da je pod manjim rizikom za zarazu HIV-om, su upravo oni kod kojih se infekcija kasno otkriva, što u konačnici povećava njihov morbiditet i mortalitet (5,6), troškove liječenja (14,17,46) i rizik od daljnjeg širenja virusa(35,47).

## **ZAKLJUČAK**

S obzirom da najveći udio HIV novodijagnosticiranih osoba koje se uključuju u skrb obuhvaća MSM, potrebno je uložiti veće napore u obuzdavanje HIV-a među tom populacijom. Liječnici u Hrvatskoj trebali bi uzimati u obzir zarazu HIV-om kao dijagnozu, te pomišljati češće na HIV-infekciju i indicirati testiranje za HIV i u starijih osoba. Osim stalne edukacija zdravstvenih djelatnika, potrebno je uložiti dodatne napore u organizaciji i omogućavanju dostupnosti testiranja, pogotovu osobama koje žive izvan Zagreba. Također je potrebno provoditi akcije smanjivanja stigmatizacije HIV-infekcije jer ona može odvrćati ljude od testiranja na HIV.

## LITERATURA

- 1 Služba za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Epidemiologija HIV infekcije i AIDS-a u Hrvatskoj u 2018.godini. Pristupljeno: svibanj 2019., dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemiologija-aids-a-i-infekcije-hiv-om-u-hrvatskoj-u-2018-godini/>
- 2 Gokengin D, Oprea C, Uysal S, Begovac J. The growing HIV epidemic in Central Europe: a neglected issue? J Virus Erad. 2016;2:156-61.
- 3 European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
- 4 Begovac J, Gedike K, Lukas D, Lepej SZ. Late presentation to care for HIV infection in Croatia and the effect of interventions during the Croatian Global Fund Project. AIDS Behav. 2008;12:S48-53.
- 5 Late presenters working group in CiE, Mocroft A, Lundgren J, Antinori A, Monforte A, Brannstrom J, et al. Late presentation for HIV care across Europe: update from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study, 2010 to 2013. Euro Surveill. 2015;20:
- 6 Antinori A, Coenen T, Costagiola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. HIV Med. 2011;12:61-4.
- 7 R. P. Walensky, K. A. Freedberg, M. C. Weinstein, and A. D. Paltiel, "Cost-effectiveness of HIV testing and treatment in the United States," Clinical Infectious Diseases, vol. 45, no. 4, pp. S248–S254, 2007
- 8 47 S.D. Pinkerton, D.R. Holtgrave, and C.L. Galletly, "Infections prevented by increasing HIV serostatus awareness in the United States, 2001 to 2004," Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, vol. 47, no. 3, pp. 354–357, 2008



- 9 48 L. E. Sullivan and D. A. Fiellin, "The case for routine HIV screening and impact of managed care," *The American Journal of Managed Care*, vol. 16, no. 13, pp. S345–351, 2010.
- 10 Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, Murphy G, Lampe FC, Phillips AN, et al. Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18:2145-51.
- 11 4 Sabin CA, Smith CJ, Youle M, Lampe FC, Bell DR, Puradiredja D, et al. Deaths in the era of HAART: contribution of late presentation, treatment exposure, resistance and abnormal laboratory markers. *AIDS*. 2006;20:67-71.
- 12 Committee UKCHCS, Sabin CA, Schwenk A, Johnson MA, Gazzard B, Fisher M, et al. Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. *AIDS*. 2010;24:723-7.
- 13 Raffetti E, Postorino MC, Castelli F, Casari S, Castelnuovo F, Maggiolo F, et al. The risk of late or advanced presentation of HIV infected patients is still high, associated factors evolve but impact on overall mortality is vanishing over calendar years: results from the Italian MASTER Cohort. *BMC Public Health*. 2016;16:878.
- 14 Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/microL) with HIV infection. *HIV Med*. 2004;5:93-8.
- 15 WHO. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 16 Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018;320:379-96.
- 17 Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, Emmanuel P, Anderson JR, Stone VE, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:651-81.

- 18 Colasanti J, Sumitani J, Mehta CC, Zhang Y, Nguyen ML, Del Rio C, et al. Implementation of a Rapid Entry Program Decreases Time to Viral Suppression Among Vulnerable Persons Living With HIV in the Southern United States. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5:ofy104.
- 19 From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA.* 1993;269:729-30.
- 20 Joinpoint Regression Program, Version 4.7.0.0 - February 2019; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
- 21 Hachfeld A, Ledergerber B, Darling K, Weber R, Calmy A, Battegay M, et al. Reasons for late presentation to HIV care in Switzerland. *J Int AIDS Soc.* 2015;18:20317.
- 22 Op de Coul EL, van Sighem A, Brinkman K, van Benthem BH, van der Ende ME, Geerlings S, et al. Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996-2014: results from a national observational cohort. *BMJ Open.* 2016;6:e009688.
- 23 Brannstrom J, Svedhem Johansson V, Marrone G, Wendahl S, Yilmaz A, Blaxhult A, et al. Deficiencies in the health care system contribute to a high rate of late HIV diagnosis in Sweden. *HIV Med.* 2016;17:425-35.
- 24 Zoufaly A, an der Heiden M, Marcus U, Hoffmann C, Stellbrink H, VossL, et al. Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany. *HIV Med.* 2012;13:172-81.
- 25 Croxford S, Yin Z, Burns F, Copas A, Town K, Desai S, et al. Linkage to HIV care following diagnosis in the WHO European Region: A systematic review and meta-analysis, 2006-2017. *PLoS One.* 2018;13:e0192403.
- 26 Darling KE, HachfeldA, Cavassini M, Kirk O, Furrer H,Wandeler G. Late presentation to HIV care despite good access to health services: current epidemiological trends and how to do better. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14348.
- 27 E Siwak ,1 A Horban, M Witak-Jezdra, I Cielniak, E Firlazg-Burkacka, M Leszczyszyn-Pynka et al. " Long-term trends in HIV care entry: over 15

years of clinical experience from Poland, [HIV Med.](#) 2019 Jun 28. doi: 10.1111/hiv.12762.

- 28 Althoff KN, Gange SJ, Klein MB, Brooks JT, Hogg RS, Bosch RJ, et al. Late presentation for human immunodeficiency virus care in the United States and Canada. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1512-20.
- 29 Agaba PA, Meloni ST, Sule HM, Agbaji OO, Ekeh PN, Job GC, et al. Patients who present late to HIV care and associated risk factors in Nigeria. *HIV Med.* 2014;15:396-405.
- 30 Jeong SJ, Italiano C, Chaiwarith R, Ng OT, Vanar S, Jiamsakul A, et al. Late Presentation into Care of HIV Disease and Its Associated Factors in Asia: Results of TAHOD. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016;32:255-61.
- 31 Bozicevic I, Handanagic S, Lepej SZ, Begovac J. The emerging and re-emerging human immunodeficiency virus epidemics in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:917-29.
- 32 Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte A, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med.* 2013;10:e1001510.
- 33 Croxford S, Burns F, Copas A, Pharris A, Rinder Stengaard A, Delpech V, et al. Factors associated with delayed linkage to care following HIV diagnosis in the WHO European Region. *HIV Med.* 2018;19 Suppl 1:40-6.
- 34 Girardi E, Aloisi MS, Arici C, Pezzotti P, Serraino D, Balzano R, et al. Delayed presentation and late testing for HIV: demographic and behavioral risk factors in a multicenter study in Italy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36:951-9.
- 35 Camoni L, Raimondo M, Regine V, Salfa MC, Suligo B, regional representatives of the HIVSS. Late presenters among persons with a new HIV diagnosis in Italy, 2010-2011. *BMC Public Health.* 2013;13:281.
- 36 Vives N, Carnicer-Pont D, Garcia de Olalla P, Camps N, Esteve A, Casabona J, et al. Factors associated with late presentation of HIV infection in Catalonia, Spain. *Int J STD AIDS.* 2012;23:475-80.

- 37 Helleberg M, Engsig FN, Kronborg G, Laursen AL, Pedersen G, Larsen O, et al. Late presenters, repeated testing, and missed opportunities in a Danish nationwide HIV cohort. *Scand J Infect Dis.* 2012;44:282-8.
- 38 Ndiaye B, Salleron J, Vincent A, Bataille P, Bonnevie F, Choisy P, et al. Factors associated with presentation to care with advanced HIV disease in Brussels and Northern France: 1997-2007. *BMC Infect Dis.* 2011;11:11.
- 39 Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, Noguer I, Guerra L, Parras F. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. *AIDS.* 2002;16:1945-51.
- 40 de Olalla PG, Manzardo C, Sambeat MA, Ocana I, Knobel H, Humet V, et al. Epidemiological characteristics and predictors of late presentation of HIV infection in Barcelona (Spain) during the period 2001-2009. *AIDS Res Ther.* 2011;8:22.
- 41 European Centre for Disease Prevention and Control. Meeting Report: Optimising Analysis of the HIV Continuum of Care in Europe. Stockholm, ECDC, 2015.
- 42 Couturier E, Schwoebel V, Michon C, Hubert JB, Delmas MC, Morlat P, et al. Determinants of delayed diagnosis of HIV infection in France, 1993-1995. *AIDS.* 1998;12:795-800
- 43 Bruneau L, Billaud E, Raffi F, Hanf M. Factors associated with the level of CD4 cell counts at HIV diagnosis in a French cohort: a quantile regression approach. *Int J STD AIDS.* 2017;28:397-403.
- 44 Marcus U, Gassowski M, Kruspe M, Drewes J. Recency and frequency of HIV testing among men who have sex with men in Germany and socio-demographic factors associated with testing behaviour. *BMC Public Health.* 2015;15:727.
- 45 Drain PK, Losina E, Parker G, Giddy J, Ross D, Katz JN, et al. Risk factors for late-stage HIV disease presentation at initial HIV diagnosis in Durban, South Africa. *PLoS One.* 2013;8:e55305.
- 46 Fleishman JA, Yehia BR, Moore RD, Gebo KA, Network HIVR. The economic burden of late entry into medical care for patients with HIV infection. *Med Care.* 2010;48:1071-9.

- 47 Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS*. 2006;20:1447-50.

## ZAHVALE

Veoma je neobična spoznaja da se studiranje privelo kraju. Bio je tu veliki broj sati provedenih za knjigom, na nastavi, nešto manje sati spavanja, puno propuštenih druženja, te uz brojne trenutke smijeha, stvorilo se i maleno jezero suza. Uz fakultet sam osim gradiva naučila dosta o životu, sebi samoj i ljudima općenito ( i to ne samo anatometriju, fiziologiju i patologiju).

Ponekad mi se činilo da kraj nikada ne će doći, međutim uz podršku brojnih ljudi kojima sam bila okružena sve ove godine, kraj se nazire, te kako pišem posljednje retke ovog diplomskog rada, upravo bih nekima od tih ljudi htjela i zahvaliti.

Veliku zahvalu bih uputila profesoru Josipu Begovcu koji se kao profesor tokom nastave infektologije, pa tako i sada kao mentor ovog diplomskog rada, s puno razumijevanja, strpljivosti i veoma metodološki odnosio prema studentima, usmjeravao pisanje ovog rada, te uvijek, bez trunke patroniziranja, objasnio sve što mi nije bilo jasno, spremno prosljedio materijale, te me svojim pristupom dodatno motivirao. Zahvaljujem također profesoru Svenu Seiwertu, profesoru na katedri za patologiju i prodekanu za nastavu, koji je svojim, prije svega, ljudskim pristupom uvijek našao rješenja za situacije koje su se možda, na prvu, činile nerješivima.

Također profesoricu Klasične križaničeve gimnazije Galjini Venturin koja je kroz srednju školu vjerovala u mene, te čije su riječi i postupci ostale samnom kao velika motivacija sve godine studiranja.

Zahvaljujem i svojoj brojnoj obitelji koja je uvijek bila uz mene, veselila se samnom prolazima i bila podrška kada ispiti možda i nisu prošli zadovoljavajuće- roditeljima- mami Anđi koja me oduvijek usmjeravala prema obrazovanju, vjerovala da mogu više nego sam ponekad pokazivala i poticala u svim mojim interesima, ocu Jerku koji je svojom racionalnošću pružao sigurnost, budio me, vozio na ispite i kupovao sretno 2B olovke , sestrama Klari i Sofiji koje su u čudu promatrale moja ludila od učenja i rapanje u 5.ujutro, uvijek me znale nasmijati i svojim znanjem doprinijele uređivanju ovog rada, bratu Ivanu na buđenjima i motivacijskim porukama na zidu,

Monči na svim razgovorima i motivaciji u teškim razdobljima, Mariu koji se uvijek vjerovao u mene i trudio se biti glas razuma, Didi koji je bio najsretniji kad sam upisala fakultet, bakama i svima koji su molili za moje ispite.

Također, ljudima koje mogu zvati prijateljima i njihovim obiteljima koje su me prihvatile poput svog člana-Ani-Mariji, Ani, Vedranu, Moniki, Heleni, Matiji, Dori, Dajani i Hrvoju - koji su prihvaćali sva moja stanja, održali me psihički zdravom, razumjeli

neodgovorene poruke, karantene, vrhunski slavili samnom prolaze, veselili se njima čak i više od mene, motivirali me, vodili na more, razvijali se i odrasli samnom, te zapravo svo ovo vrijeme bili uz mene.

Te na kraju, zahvale Kino klubu Zagreb koji mi je pružio uvid u novi svijet i na najbolji mogući način obilježio kraj studiranja.

## **ŽIVOTOPIS**

Jelena Šišić rođena je u 19. 12. 1989. U Zagrebu, gdje je 2004. godine završila Osnovnu školu Augusta Cesarca. Nakon osnovnoškolskog obrazovanja upisuje Klasičnu gimnaziju u Zagrebu koju završava 2008., te. 2009. upisuje Medicinski fakultet u Zagrebu koji završava 2019. godine.