



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Немања Боровчанин

СОЦИОДЕМОГРАФСКИ ПРОФИЛ ЗАВИСНИКА ОД ОПИЈАТА
КОЈИ СУ У ПОВЕЋАНОМ РИЗИКУ ОД ИНФЕКЦИЈЕ НВУ, НСВ, НИВ,
TREPONEMA PALLIDUM, CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS,
PNEUMOCYSTIS CARINI И WNV

Докторска дисертација

Ментор: проф. др Елизабета Ристановић

Крагујевац, 2018. година

<i>I. Аутор</i>	
Име и презиме:	Немања Боровчанин
Датум и место рођења:	01. 12. 1974. године, Пожаревац
Садашње запослење:	Институт за трансфузиологију и хемобиологију Војномедицинска академија, Београд
<i>II. Докторска дисертација</i>	
Наслов:	Социодемографски профил зависника од опијата који су у повећаном ризику од инфекције HBV, HCV, HIV, Treponema Pallidum, Cryptococcus Neoformans, Pneumocystis Carini и WNV
Број страница:	
Број слика:	
Број библиографских података:	
Установа и место где је рад израђен:	Клинички центар Крагујевац, Крагујевац и Војномедицинска академија, Београд
Научна област (УДК):	Медицинске науке
Ментор:	проф. др Елизабета Ристановић
<i>III. Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме:	07. 03. 2018. године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:	
Комисија за оцену подобности теме и кандидата:	проф. др Бела Балинт проф. др Предраг Чановић проф. др Мирјана Јовановић
Комисија за оцену докторске дисертације:	
Комисија за одбрану докторске дисертације:	
Датум одбране дисертације:	

САДРЖАЈ

1.	САЖЕТАК.....	6
2.	УВОД.....	10
2.1	Дијагностички критеријуми зависности од опијата.....	12
2.2	Врсте и путеви уношења психоактивних супстанци	17
2.3	Личност зависника од опијата и ризична понашања	20
2.4	Третман зависности од опијата и програми смањења штете	26
2.5	Крвно-преносиве болести и зависност од опијата	29
2.6	Вирус хепатитиса тип Б и зависност од опијата.....	30
2.7	Вирус хепатитиса тип Ц и зависност од опијата	32
2.8	Вирус хумане имунодефицијенције и зависност од опијата	34
2.9	Тгеронема pallidum и зависност од опијата	36
2.10	Опортунистичке инфекције и зависност од опијата	37
2.11	Савремени начини тестирања крвно-преносивих патогена	41
3.	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ.....	50
3.1	Главни циљ.....	50
3.2	Радне хипотезе	51
4.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	52
4.1	Врста студије.....	52
4.2	Популација која се истражује.....	52
4.3	Узорковање	54

4.4	Варијабле које се мере у студији.....	56
4.5	Снага студије и величина узорка	57
4.6	Статистичка обрада података	57
5.	РЕЗУЛТАТИ.....	58
5.1	Социодемографске карактеристике зависника од опијата	58
5.2	Обољевање од крвно-преносивих болести зависника од опијата.....	63
5.3	Поређење резултата тестирања зависника на патогене крвно-преносивих болести...	66
6.	ДИСКУСИЈА	70
6.1	Профил зависника од опијата који је у ризику да оболи од крвно-преносиве болести 70	
6.2	Специфичности инфективности HBV/HCV код зависника од опијата	72
6.3	Специфичности HIV инфекције код зависника од опијата	74
6.4	Специфичности инфекције сифилисом код зависника од опијата	75
6.5	Специфичности WNV, <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Pneumocistis carini</i> инфекције код зависника од опијата.....	75
6.6	Формулисање алгоритма тестирања на крвно-преносиве болести код зависника од опијата	76
6.7	Важност ране детекције крвно-преносивих болести у специфичној популацији зависника од опијата.....	79
7.	ЗАКЉУЧЦИ.....	81
8.	ЛИТЕРАТУРА	82
9.	ПРИЛОЗИ.....	97
9.1	Прилог 1 Помпиду упитник.....	97

9.2	Прилог 2 Извештај етичког одбора.....	102
9.3	Прилог 3 The use of complementary serological and molecular testing for blood-borne pathogens and evaluation of socio-demographic characteristics of intravenous drug users on substitution therapy from Shumadia District of Serbia.....	103
	БИОГРАФИЈА	123
	БИБЛИОГРАФИЈА	124

1. САЖЕТАК

Увод. Зависници од опијата представљају високоризичну групу због међусобних инфекција крвно-преносивим болестима, вертикалне трансмисије патогена, као и због могућности да буду потенцијални донори крви (нарочито као плаћени даваоци).

Циљ. Циљ нашег истраживања био је одређивање социо-демографског профила 99 зависника од опијата Шумадијског округа лечених у Клиничком центру Крагујевац супституционом терапијом метадоном и бупренорфином, као и одређивање преваленце инфекција крвно-преносивим патогенима: вирусом хепатитиса типа Б, вирусом хепатитиса типа Ц и вирусом стечене имунодефицијенције (HBV, HCV и HIV), *Treponema pallidum*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carini* и вирусом Западног Нила (West Nile Virus – WNV).

Методе: Испитаници су одговарали на питања из Помпиду упитника и подаци из овог упитника су коришћени за анализу основних социо-демографских карактеристика. Сви узорци су прво тестирани ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) и CIA (Chemiluminescent Immuno-Assay) методом, а затим и са PCR (Polymerase Chain Reaction).

Резултати: Највећи број испитаника је био мушког пола (81,8 %), старости 32 (19 – 57) године, 99 % је живело у граду, незапослених је било 58,6 %, са завршеном средњом школом 67,7 %, а корисника неадекватне примене игала 34,3 %. Нетестираних на HBV је 39,4 %, на HCV 36,4 %, HIV 28,3 %, а само њих 4 (4 %) је примило вакцину против HBV. Што се тиче анализа на присуство HBV инфекције, ELISA/CIA и PCR негативних је било 66, HBV ELISA/CIA и PCR позитивних је било 19, HBV ELISA/CIA-негативних / PCR-позитивних 12 и HBV ELISA/CIA-позитивних / PCR-негативних 2 испитаника. Тестирање на HCV инфекцију је показало следеће:

ELISA/CIA и PCR негативних испитаника је било 15, HCV ELISA/CIA и PCR позитивних је било 58, HCV ELISA/CIA-негативних / PCR-позитивних 11, а HCV ELISA/CIA-позитивних / PCR-негативних 15. Сви испитаници су били негативни на HIV (ELISA/CIA и PCR тестирање), као и на патогене опортунистичких инфекција (Cryptococcus neoformans; Pneumocystis carini; PCR тестирање) и на присуство WNV (PCR тестирање). Један испитаник је био позитиван на сифилис (ELISA тестирање).

Закључак: Наши резултати су показали да је позитивност на присуство патогена крвно-преносивих болести HBV и HCV висока у испитиваној групи зависника од опијата и износи 33,4 % и 84,8 %. Препорука би била да они буду периодично тестирани на присуство HBV, HCV и HIV, комплементарним ELISA/CIA и PCR тестовима, обзиром на извештан степен дискрепанце у добијеним резултатима серолошког и молекулског тестирања.

Кључне речи: зависници од опијата, крвно-преносиви патогени, HBV, HCV, HIV

ABSTRACT

Background/Aim. Intravenous drug users (IDUs) are still a high risk-group for cross-reacting blood-borne infections, for vertical pathogen transmission, as well as for potentially blood/plasma donation (particularly as "payed" donors). The aim of our study was to establish the profile of opiate addict and prevalence of blood-borne pathogens – Hepatitis B virus (HBV), Hepatitis C virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) among 99 patients on substitution therapy with methadone and buprenorphine from Shumadia District.

Methods. The Treatment Demand Indicator (TDI) of Pompidou-questionnaire was used to assess the history of drug abuse and risk behavior. All blood samples were tested for HBV surface antigen (HBsAg), anti-HCV antibody (anti-HCV) and HIV antigen/antibody (HIV-Ag/Ab) by Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) or Chemiluminescent Immuno-Assay (CIA). Investigations were also performed for HBV, HCV and HIV by molecular testing – Polymerase Chain Reaction (PCR) method.

Results. The majority of patients were male (81.8 %), median age 32 (19 – 57) years, lived in a city (99 %), unemployed (58.6 %), with finished secondary school (67.7 %), unsafe injecting practices (34.3 %) and never previously tested for HBV (39.4 %), HCV (36.4 %) nor HIV (28.3 %); only four percentage of them previously got HBV-vaccine. Complementary testings resulted with the following results: HBV ELISA/CIA and PCR negativity for 66 patients and positive results (by ELISA/CIA and PCR) for 19 patients. However, a difference was observed in ELISA/CIA-negative / PCR-positive result for 12 and ELISA/CIA-positive / PCR-negative for two patients, respectively. Further, negative results for HCV (ELISA/CIA and PCR testing) were found in 15 IDUs and positive results (using both methods) were found in 58 patients. Different results for ELISA/CIA-negative / PCR-positive results were found in 11 IDUs and ELISA/CIA-positive / PCR-negative results were

found in 15 patients. All investigated IDUs were negative for HIV (ELISA/CIA and PCR testing) and for pathogens of opportunistic infection (Cryptococcus neoformans; Pneumocystis carini; PCR testing), as well as for West Nile Virus (PCR testing). Just one IDU was positive for syphilis (ELISA and confirmatory testing).

Conclusion. This study undoubtedly confirmed the effectiveness and improved safety of originally designed complementary (ELISA/CIA and PCR) pathogen monitoring system. Our study demonstrated that the positivity for HBV and HCV is still very high (33.4 % and 84.8 %, respectively) in IDUs. Thus, we suggest that drug users have to be periodically screened using a complementary serological/molecular testing, also concerning differences/discrepancies in results obtained using these methods.

Key words: intravenous drug users, blood-borne pathogens, HBV, HCV, HIV

2. УВОД

Особа која користи психоактивну супстанцу занемарује остале животне активности, развија психичку и/или физичку зависност и оштећује здравље на психичком, соматском и социјалном нивоу (1). Зависност од опијата је друштвени проблем, односно може се разматрати као социјална патологија, а такође и медицински, односно психијатријски проблем, посебно када се узму у обзир подаци о распрострањености, узроцима и последицама ове зависности и њеном доприносу сиромаштву, криминалу, распаду породица и издацима владе на локалном и националном нивоу (2). Медицини и психијатрији припада онај део зависности који има карактеристике болести, због телесних и психичких оштећења, која су последица хроничне интоксикације. Зависност или жудња за дрогама потискује и мења осећања, морал, одговорност, вредносне системе и подстиче она понашања која готово искључиво служе задовољењу жудње за психоактивном супстанцом.

Савремени протоколи лечења болести зависности садрже интегративни приступ, односно лечење и коморбидитетних соматских стања, посебно зависника који инјектирају психоактивне супстанце (3). Зависници од опијата су претежно млади људи, инциденција у популацији од 15. до 64. године старости износи 0,4 %, а у европским земљама тај однос је чак 6 до 9 зависника на 1 000 становника. Међу зависницима је и велики број особа заражених вирусом хепатитиса тип Б (Hepatitis B Virus – HBV), вирусом хепатитиса тип Ц (Hepatitis C Virus – HCV) и вирусом хумане имунодефицијенције (Human Immunodeficiency Virus – HIV) (2, 4). Зависници од опијата су стигматизовани, не само због свог понашања и психосоцијалних специфичности, већ и због значајно већег броја крвно и/или сексуално-преносивих

инфекција, због могућег небезбедног коришћења игала и ризичног сексуалног понашања (5).

Програми фармаколошке супституције метадоном и бупренорфином су програми „избегавања веће штете“ и корисни су у превенцији крвно-преносивих болести (6). Третман опијатске зависности у Србији се спроводи у четири регионална центра, под супервизијом Министарства здравља републике Србије, укључујући више од 4 000 пацијената на супституционој терапији (7). Међутим, неопходна је и рана детекција и лечење придружених соматских болести, о чијој учесталости нема систематски доступних података у нашој земљи, а који су доступни у региону (8).

За популацију зависника од опијата у нашој земљи не постоје комплетни и адекватно систематизовани подаци о присуству патогена узрочника крвно-преносивих болести, као и оних који изазивају тзв. опортунистичке инфекције код особа са смањеним имунским одговором. Последишно, без сазнања о профили зависника који су у повећаном ризику да оболе од крвно-преносивих болести, није могуће ни формулисати адекватне протоколе детекције и раног третмана ових болести у датој популацији.

2.1 Дијагностички критеријуми зависности од опијата

Дијагноза зависности се може поставити према Међународној статистичкој класификацији болести и сродних здравствених проблема, 10. ревизија (МКБ-10) ако су три или више од наведних критеријума били удружено присутни неко време током претходне године:

1. јака жеља или осећање принуде да се узме супстанца;
2. отежено контролисање конзумирања супстанце у односу на почетак, трајање или степен конзумирања супстанце;
3. физиолошко стање апстиненције које се појављује приликом смањења или прекида конзумирања супстанце и које по својим карактеристикама одговара апстиненцијалном синдрому за ту супстанцу, а чији се симптоми губе или смањују приликом конзумирања исте;
4. присуство толеранције, односно пораст дозе психоактивне супстанце (ПАС) који је неопходан да би се постигли ранији жељени ефекти изазвани нижом дозом исте супстанце;
5. прогресивно занемаривање других задовољстава и интересовања због употребе ПАС и трошење све више времена на набавку, или конзумирање, или опоравак од дејства супстанце;
6. наставак узимања супстанце упркос сазнању о њеном штетном утицају на здравље.

Поремећаји због употребе супстанци (алкохол, канабис, синтетички канабиноиди, опиоиди, седативи, хипнотици или анксиолитици, кокаин, амфетамини, метамфетамини или меткатионин, кафеин, халуциногени, никотин, инхаланти, MDMA, РСР или вишеструка употреба) или зависничко (адиктивно) понашање ће у новој

Међународној статистичкој класификацији болести и сродних здравствених проблема, 11. ревизија (МКБ-11) бити сврстани у групу Ментални, поремећаји понашања и развојни поремећаји (9).

Идентификација ПАС која је употребљавана обавља се на основу аутоанамнестичких података, анализе урина, крви или на основу других доказа (присуство узорак дроге у власништву пацијента, клинички знаци и симптоми или извештаји од трећих лица). Кад год је то могуће дијагноза поремећаја треба да буде класификована према најважнијој или јединој супстанци (F10 – алкохол, F11 – опијати, F12 – канабиноиди, F13 – седативи или хипнотици, F14 – кокаин, F15 – кофеин и други стимуланси, F16 – халуциногени, F17 – дуван, F18 – испарљиви растварачи, F19 – више психоактивних супстанци), изузев у случајевима када је употреба дрога хаотична и неправилна или у којима су доприноси различитих дрога нераздвојиви (F19).

Четврта и пета цифра шифре означавају клиничко стање:

1. F1x.0 – акутна интоксикација;
2. F1x.1 – штетна употреба;
3. F1x.2 – синдром зависности;
4. F1x.3 – апстиненцијални синдром;
5. F1x.4 – апстиненцијални синдром са делиријумом;
6. F1x.5 – психотични поремећај;
7. F1x.6 – синдром амнезије;
8. F1x.7 – резидуални психотични поремећај и психотични поремећај са касним почетком;
9. F1x.8 – други ментални поремећаји и поремећаји понашања;
10. F1x.9 – неспецификован ментални поремећај и поремећај понашања.

Критеријуми за зависност од ПАС према Дијагностичком и статистичком приручнику америчког психијатријског удружења, 4. ревизија (Diagnostical and Statistical Manual, IV revision – DSM-IV) (10) су:

1. жудња за узимањем дроге, компулсивна потреба за узимањем дроге;
2. тешкоће у контроли употребе и поред свесности о штетним последицама (није у стању да прореди, одложи или одустане од узимања);
3. пораст толеранције (после извесног времена злоупотребе одређене дозе ПАС потреба да се повећа доза како би се доживео претходни ефекат супстанце), са успостављањем апстиненције толеранција опада и то сразмерно са дужином апстиненције;
4. приоритетна усмереност ка дроги (зависна особа има једину преокупацију у току дана и то је да набави и узме дрогу);
5. запостављање других активности и обавеза (социјалних, породичних и професионалних);
6. апстиненцијални синдром (скуп психичких и физичких симптома који се јављају након нагле обуставе или знатног смањења количине супстанце која се узима).

Поремећаји употребе супстанци у 5. ревизији (DSM-5) комбинују категорије злоупотребе и зависности од дрога из DSM-IV у један поремећај (видети у Табели број 1), који може бити различит, од благог до тешког. Свака специфична супстанца, осим кофеина, разматрана је у контексту посебног поремећаја (поремећај употребе алкохола, поремећај употребе стимуланаса, итд.), али су сви дијагностиковани истим критеријумима за претерану употребу и злоупотребу.

У овим поремећајима се не комбинују само критеријуми, већ разматра и њихова јачина. Док је за дијагнозу злоупотребе супстанце претходно био потребан само један симптом, благ поремећај супстанце, DSM-5 захтева два до три симптома из листе од 11. Жудња за супстанцом је додата на листу, док су проблеми са законом елиминисани због културолошких аспеката који онемогућавају да критеријуми имају интернационалну примену. У DSM-IV је разлика између употребе и зависности заснована на концепту злоупотребе као блага или рана фаза, а зависност као много озбиљнија манифестација.

Већина људи изједначава потребу за дрогом, која може бити само очекиван одговор организма на употребу супстанце, са синдромом зависности. Ревизија концепта поремећаја употребе супстанци, као јединствене дијагнозе, више одговара симптомима које пацијенти осећају.

Табела број 1.

DSM-IV и DSM-5 критеријуми за поремећај употребе супстанци

	DSM-IV злоупотреба ^a		DSM-IV зависност ^b		DSM-5 поремећај употребе супстанци ^b	
штетна употреба	X	} ≥ 1 критеријум	-	} ≥ 3 критеријума	X	} ≥ 2 критеријума
социјални/ међуљудски проблеми повезани са употребом	X		-		X	
занемаривање главних улога због употребе	X		-		X	
законски проблеми	X		-		-	
апстиненција ^г	-		X		X	
Толеранција	-		X		X	
коришћење великих количина/ дуготрајно	-		X		X	
понављани покушаји прекидања/ контрола употребе	-		X		X	
много времена за коришћење супстанце	-		X		X	
физички/ психолошки проблеми повезани са употребом	-		X		X	
активности занемарене због употребе	-		X		X	
Жудња	-		-		X	

^a Један или више критеријума злоупотребе у периоду од 12 месеци и без дијагнозе зависности, применљиво на све супстанце осим никотина, за који критеријуми злоупотребе у DSM-IV нису дати.

^b Три или више критеријума зависности у периоду од 12 месеци.

^b Два или више критеријума поремећаја употребе супстанци у периоду од 12 месеци.

^г Апстиненција није укључена за канабис, инхаланте и халуциогене поремећаје у DSM-IV.

Апстинеција од канабиса укључена у DSM-5.

2.2 Врсте и путеви уношења психоактивних супстанци

Психоактивна супстанца је она супстанца која при уношењу у организам мења стање свести, опажања, расположења, условљава когнитивне промене и доводи до измена у понашању особе која је корисник такве супстанце (11). Према основним карактеристикама деловања у почетној фази направљена је подела на:

1. супстанце са седативним и у фармаколошком смислу депресивним дејством (барбитурати, опијати, етил алкохол, бензодиазепини);
2. супстанце са стимулативним деловањем (амфетамин, кокаин, фенциклидин);
3. психотомиметике (халуциногени, канабиноиди).

Начин на који се психоактивне супстанце уносе и проносе кроз тело и крвоток, како би стигле до мозга, различит је и утиче на брзину, интензитет и дужину њиховог деловања (12). Дроге се могу удисати или пушити, са тада најбржим транспортом дроге у мозак. Пушењем се најчешће уносе канабиноиди (марихуана, хашиш), код нас нешто ређе хероин, кокаин и амфетамин. Некада је тако уношен и опијум. Удисањем се уносе лепкови и испарљиви растварачи, али и хероин. Овај пут уношења има телесне последице у смислу локалног надраживања и оштећења плућа и бронхија, са последичним сувим кашљем, хроничним бронхитисом, па и значајнијим оштећењима плућног ткива.

Дрога се може унети и ушмркавањем, апсорбовати у системски крвоток путем слузокожа носа, усне дупље и грла, које су добро снабдевене крвним судовима. Хероин, ређе амфетамин и кокаин, могу се у виду праха узимати ушмркавањем кроз нос, са релативно брзом апсорпцијом и дејством, али споријем него пушењем или интравенском употребом, уз специфича оштећења носне слузокоже и стварање апсцеса носне преграде и сталним инфекцијама носне слузокоже.

Дроге се могу уносити и интравенски, путем „игле“, као инјекциони раствор путем шприца и игле, убодом у вену. На овај начин се најчешће уноси хероин, а код нас ређе кокаин или амфетамини. Директним уношењем у системску циркулацију дрога кроз срце и плућа за неколико минута доспева у мозак, па су ефекти брзи и интензивни. Опасност се огледа у оствареним централним ефектима инјектиране супстанце (озбиљна оштећења мозга, деловање на виталне центре, могуће са смртним исходом), а уколико игла и шприц нису стерилни могуће су бактеријске или вирусне инфекције, а заједничко коришћење игле више особа повећава могућност инфекције (HBV, HCV и HIV).

Дроге се могу уносити и оралним путем, гутањем, када се супстанца апсорбује преко слузокоже желуца и црева, пре свега када је у питању алкохол, али и све врсте таблета, укључујући и амфетамин, екстази, диетиламид лизергичке киселине (Lysergic acid diethylamide – LSD), различите облике бензодиазепина... Могуће је и сублингвално или уношење путем ректалне или вагиналне слузокоже.

Према резултатима Националног истраживања о стиливима живота становништва Републике Србије 2014. године, коришћење психоактивних супстанци и игара на срећу, употреба илегалних дрога, бар једном у току живота, забележена је код 8,0 % од укупне популације, старости од 18. до 64. године (10,8 % мушкараца и 5,2 % жена), са већом заступљеношћу (12,8 %) код млађе одрасле популације од 18. до 34. године старости. Најчешће коришћена илегална дрога међу одраслом популацијом је канабис (марихуана и хашиш), чија је употреба, бар једном у току живота, забележена код 7,7% испитаника узраста од 18. до 64. године (10,4 % мушкараца и 4,9 % жена). Употреба других илегалних дрога је врло ретка, 1,6 % испитаника (2,5 % популације узраста од 18. до 34. године) користило је друге

илегалне дроге. Лекове из групе седатива и хипнотика у претходних годину дана користило је 22,4 % испитаника (13,9 % мушкараца и 30,9 % жена) (13).

Према истраживању спроведеном 2011. године међу ученицима старости 16 година (14), укупно 8,0 % ученика је барем једном у животу пробало неку од илегалних дрога, а 7,0 % је барем једном у животу пробало марихуану. У поређењу са истраживањем из 2008. године, није било значајних промена у учесталости употребе дрога. Резултати оба истраживања, показују већу учесталост употребе дрога међу младићима у поређењу са девојкама за све дроге, осим за седативе без препоруке лекара. Млади који користе илегалне дроге најчешће пробају више врста. Скоро половина ученика који су користили марихуану, користили су и неку другу легалну или илегалну супстанцу, најчешће седативе без препоруке лекара и алкохол. У поређењу са ученицима из више од 30 европских земаља које су учествовале у истраживању 2011. године, шеснаестогодишњаци су у мањем проценту користили марихуану и друге илегалне дроге, док су седативе без лекарског рецепта користили у већем проценту у односу на просечну вредност из свих земаља (14).

Национална канцеларија за HIV/AIDS при Институту за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут” је 2008. и 2011. године координисала истраживање везано за процену Интравенских Корисника Дроге (ИКД), применом методе множиоца, када се процена врши применом пропорције добијене на основу неког претходног истраживања. Према резултатима спроведене процене за 2009. годину било је 30 383 ИКД који су старости између 15 и 59 година, уз могући опсег од 12 682 до 48 083 ИКД. Процењени број корисника који дрогу инјектирају, на основу ових података, износи 0,7% становника старости између 15 и 59 година (14).

2.3 Личност зависника од опијата и ризична понашања

У сложеном одабиру адолесцената између различитих идентификација, вредносних одређења, социјалних улога и избора, чести су и разноврсни облици ризичних понашања: коришћење различитих психоактивних супстанци, промискуитетне сексуалне активности, туче, неопрезна возња колима и слично (15). Јеротић (16) указује да пробање неке ПАС није одлучујуће за дефинитивно усмерење у смеру зависности. Постоје извесне опште, али не и специфичне преморбидне карактеристике, које указују на могућу угроженост дрогама: делом у наследним особинама, у нездравој породичној атмосфери, која има деструктивно дејство на развој детета у раном детињству, али и у општим, нездравим и кризним односима у друштву. Мотиви који одлучују зашто млад човек у првом контакту са дрогом постаје и остаје за њу чврсто везан јесу постизање задовољства и жеље да се у групном контакту оствари индивидуални доживљај, да се ојачају стваралачке способности, савладају личне и интрапсихичке тешкоће. Уживаоци дрога су уверени да им она помаже да савладају осећања одвојености од другог човека, ублажавању осећања отуђености и ствара се илузија о фузији са другим човеком. Међу овим младим људима је доста оних примарно слабе воље, пасивних и абуличних, који немају адекватан начин да се одупру негативним утицајима и попуштају унутрашњим нарцистичким потребама и прибегавају коришћењу ПАС као најлакшем путу за бег из реалности. Испољавају садистичке или мазохистичке црте, агресивни су и нетолерантни, слабо или никако прилагодљиви. У контактима са особама супротног пола показују неспособност везивања за партнере, нестрпљиви су и несигурни, лако кидају везу на најмањи повод. Овакви млади људи су емоционално

незрели, непотпуне психосексуалне организације, угрожени су регресивним појавама као што су непотпуни, незадовољавајући или перверзни сексуални односи.

Јасно је да није могуће дефинисати одређени тип личности који значајно партиципира у настанку зависности и обликовати крајње редукционистички модел, већ пре разматрати индивидуалне психолошке структуре у одређеним околностима које су опредељујући фактор неког бихејвиоралног чина (17). Преморбидна структура може одговарати нарцистичком, антисоцијалном, граничном (емоционално нестабилном) или пасивно-зависном поремећају личности, где су нарцистичке црте и примарно хедонистичка оријентација често опредељујуће за формирање хероинског типа зависности, док су оралне црте, базична инфериорност и тежња ка симбиотичкој егзистенцији више карактеристика кокаинских зависника. У популацији зависника се срећу и особе са антисоцијалним поремећајем личности, слабошћу воље, немогућношћу толеранције фрустрације, које не прихватају друштвене норме и правила понашања.

Сама природа злоупотребе дрога, генерише понашање које је на својеврстан начин „супротстављено“ са одређеним правним нормама, како у области кривичног, тако и у области грађанског права. Посебан значај имају карактеристике структуре и динамике личности (18), али и различити социјални, нарочито породични фактори, што све, уз карактеристике ових менталних поремећаја, може бити узрок понашања са друштвено негативним последицама, како за појединца, његово ближе окружење, тако и за друштво у целини. Уколико се ради о извршиоцу кривичног дела који ретко или спорадично узима наркотику и да је дело извршио у стању неурачунљивости или битно смањене урачунљивости, право ће применити одредбе наведене у чл. 24. Кривичног законика Србије, одређене као скривљена неурачунљивост (скривљена битно смањена урачунљивост). Наиме, примениће се правни принцип *actiones liberae*

in causa, који кривицу делинквента сагледава не у време када је услед употребе наркотика наступила неурачунљивост (битно смањена урачунљивост), већ у време пре него што је почео да се доводи у наведено стање. Другим речима, сагледава се да није било патолошких елемента који су утицали на почетак примене наркотика (примена је резултат слободне воље и жеље да се оствари очекивано дејство дроге) и да је будући преступник могао да зна или је знао да применом наркотика може настати таква измена понашања која може имати и карактер кривичног дела. Самим тим, и поред постојања стања неурачунљивости постојаће кривица за извршено кривично дело, односно стање битно смањене урачунљивости неће бити основ за блаже кажњавање (19). Када се добију подаци да је преступник био под утицајем наркотика у време извршења дела, та околност се веома ретко проверава применом доста позуданих лабораторијских тестова, иако због кратког интервала то може лако доказати. Зависност од наркотика, као душевно обољење спада у биолошке основе умањења или искључења урачунљивости. Наравно, интензитет психичких измена зависиће од бројних фактора, а пре свега од наркотика који је довео до болести зависности, дужине трајања болести, начина узимања дроге, ранијих иксустава са доживљавањем апстиненцијалног синдрома. Према психичком стању у коме се зависник може наћи у време извршења кривичног дела углавном се срећу следеће ситуације: да је зависник био у фази акутне интоксикације у време извршења дела, да се налазио у стању постојања апстиненцијалног синдрома („кризе“), са испољеним феноменима физичке и/или психичке зависности, ситуација да се зависник налази у тзв. продуженом апстиненцијалном синдрому, тј. да је дело извршено у периоду када је зависник прекинуо узимање наркотика пре неколико недеља или месеци, али се благи феномени зависности и даље одржавају (20). Уколико је дело извршено када се зависник налазио у апстиненцијалном синдрому, посебно када је у питању „криза“

настала прекидом узимања тзв. “великих дрога” (хероин, кокаин, екстази и др.) због постојања изражених феномена и физичке и психичке зависности, моћ расуђивања, а посебно одлучивања могу бити веома значајно умањене, па чак и искључене. Наиме, жеља да се избегну веома мучна телесна и психичка доживљавања неузимањем наркотика, као и жудња (са снагом присиле за зависника) да се наркотик поново узме, воде у деликте најчешће имовинско-правног карактера, преваре, фалсификате, односно облике понашања који ће омогућити зависнику да обезбеди начин и средства да наркотик поново набави и узме. Значајно је нарушена способност управљања својим поступцима, јер жудња и непријатна доживљавања усмеравају понашање зависника у наведеним правцима и само је то у центру њихове свести (наћи начин да се дрога набави и поново узме). Самим тим, пошто је једна од психолошких компоненти урачунљивости тако умањена, правник ће наведени налаз вештака ценити као да постоји битно смањена урачунљивост или неурачунљивост *tempore delicti* (21).

Када је у питању зависност од наркотика у грађанско-правном смислу може се поставити више питања: оцена пословне способности зависника у поступку за лишење исте, оцена учињених правних послова, процена у поступцима за развод брака и поверу деце, као и процене у домену радно-правних односа. Особу која је зависник од дрога, за знацима физичке и психичке зависности треба потпуно или делимично лишити пословне способности, јер психичке измене до којих болест доводи их чини у време болести умањено способним или неспособним да се адекватно и самостално брину о себи, својим правима и интересима, а и својим поступцима могу нанети штету себи и блиском окружењу. То, наравно, не значи да се ради о трајном статусу тих особа, јер уколико је болест излечена, успостављена апстиненција у дужем периоду, и нема неких трајних психијатријских оштећења,

пословна способност се може делимично или потпуно вратити. Правне радње (отуђење дела имовине, имовинско-правни уговори и сл.) учињене у апстиненцијалном синдрому су код тежих облика ових стања учињене у циљу болесне потребе да се дође до начина да се наркотик поново набави и користи, те су у односу на те правне послове ове особе неспособне за расуђивање и одлучивање, што би у правном смислу водило поништају ових правних послова. У случају лакших облика овог синдрома, углавном код постојања само психичке зависности, процена пословне способности је индивидуална, а параметри процене биће личност и њене карактеристике, врста наркотика који се користи, дневна доза, начин узимања и др. Уколико зависност прате и психотични поремећаји тада ће, због поремећаја теста реалитета, способности расуђивања и одлучивања, у принципу, бити искључене или веома значајно смањене. Зависност од дрога, у принципу, чини те особе неподобним да им се повери дете, све док ово стање постоји и док се не утврди квалитетно и трајно излечење и рехабилитација и ресоцијализација. Ако је правац тока лечења и еволуције болести такав, када се добро стање успостави, могу се ове личности и одредити као оне којима се поверава дете, што ће зависити од саме конкретне ситуације и других, посебно социо-економских околности. У домену радно-правних односа (оцена преостале радне способности, откази услед повреде радне дисциплине или радне обавезе), постојање зависности од дрога, као болести, може умањивати радне способности или утицати на мишљење да зависник није био способан за расуђивање у односу на повреду радне обавезе или радне дисциплине. И овде је неопходна индивидуална процена, према степену изражености болести, оштећењу психичких процеса, а евентуалне психотичне компликације или органска оштећења мозга и измена психичких процеса услед тога повећавају могућност за

психијатријску процену да је изостала способност расуђивања и одлучивања у тим периодима (21).

2.4 Третман зависности од опијата и програми смањења штете

У третману зависности од опијата се примењује терапија антагонистима, терапија агонистима и агонистичко-антагонистичка терапија. Супституциона терапија је терапија агонистима. Супституционим лечењем се код зависника од опијата смањује излагање ризичном понашању и стабилизује функционисање у здравственом и друштвеном смислу, посебно код зависника којима је тешко да прекину са коришћењем опијата и одвикну се у потпуности, па се одлаже појава апстиненцијалне кризе. Замена нелегалне дроге легално прописаним леком доприноси унапређењу начина живота и смањењу криминалних дела. Морталитет је три пута нижи него међу зависницима који нису на третману, остварује се смањење ризичног понашања везаног за инјектирајуће узимање опијата и ризичног понашања везаног за трансмисивне болести. Зависници на терапији метадоном показују побољшање у физичком и менталном здрављу, могућностима за запошљавање због постојања довољно слободног времена које више не троше на набављање дроге, квалитету живота, социјалном функционисању, исходу трудноће, опстетричких и феталних компликација код гравидних жена које су опијатски зависници (2).

Још није до краја научно потврђено које је зависнике оправдано лечити метадоном, а које бупренорфином. Метадонска терапија и терапија бупренорфином су препоручене од Светске здравствене организације као основни модели лечења опијатских зависника, а за процену успешности неког програма метадон се узима као „златни стандард”. Супституциона терапија и посебно терапија одржавања метадоном у комбинацији са релевантним социјалним, здравственим и психолошким услугама има највеће шансе да буде најделотворнија од свих расположивих терапија за вишегодишње опијатске зависнике (2).

Метадон припада групи лекова који се употребљавају у болестима зависности. Користи се за лечење зависности од опијата (супресија наркотичког апстиненцијалног синдрома) (22). Метадон је пример опијатског агонисте, који је по свом хемијском саставу 6-диметиламино-4,4-дифенил-3-хептан. Активни састојак метадона је метадон-хидрохлорид, добро се ресорбује из гастроинтестиналног тракта, полуживот елиминације је 24 до 36 сати и главно место биотрансформације је јетра. Овакав фармаколошки профил дозвољава оралну примену, једнократно дозирање и стабилну концентрацију ПАС у плазми. Нежељени ефекти употребе метадона су у неуровегетативном и психолошком подручју: повећано знојење, констипација, поремећај сна, сексуалног нагона и концентрације, код приближно 20 % корисника метадона.

Други лек који се прописује у третману зависности од опијата је бупренорфин. Бупренорфин се користи као терапија замене код зависности од опиоида, у склопу медицинског, социјалног и психолошког третмана. По свом механизму деловања, он је парцијални агониста μ рецептора и антагониста κ рецептора, са слабијим еуфоричним и седативним ефектима од чистих опиоидних агониста, као што су хероин, морфин и метадон. Сублингвалне таблете садрже активну супстанцу бупренорфин хидрохлорид (23). Бупренорфин смањује потребу за хероином и спречава или ублажује кризу и жудњу. Он је липосолубилан, када се узима перорално метаболише се у танком цреву и јетри, споре је кинетичке дисоцијације у централном нервном систему. Бупренорфин може да се користи једнократно као лек у ургентним стањима акутног опијатског апстиненцијског синдрома и у стратегији превенције хероинског рецидива. Уобичајене нежељене реакције у вези са употребом бупренорфина су сличне другим опиоидима, ефекти на централном нервном систему се виде ређе него код морфина. После

интравенске ињекције згњечених таблета бупренорфина опсервиране су хепатичка некроза и хепатитис са жутицом.

На основу Стратегије за борбу против дрога у Републици Србији, у Србији су именована четири центра, у Београду, Новом Саду, Нишу и Крагујевцу, ради обављања послова здравствене заштите, примене, праћења и унапређења јединствене доктрине и методологије у превенцији, дијагностици и лечењу и рехабилитацији болести зависности (24). Једна од улога ових центара је да спроводи и контролише примену супституционе терапије на територији коју збрињавају.

Стручни тимови обавезују зависника да, у складу са терапијским уговором, спроводи препоручени терапијски поступак који укључује и мере превенције и раног откривања HIV инфекције, вирусом хепатитиса и др., што укључује саветовање и тестирање на наведене вирусе (по могућству у центрима за добровољно и поверљиво саветовање и тестирање на HIV и полно преносиве инфекције. Поред овога зависнику се препоручују и лабораторијске анализе: крвна слика, седиментација, ниво гликемије, уреа, хепатограм, налази на HIV и хепатитис (2).

2.5 Крвно-преносиве болести и зависност од опијата

Проблем крвно-преносивих болести потребно је разматрати у односу на заступљеност инфективног агенса у општој популацији и у ризичним субпопулацијама каква је ова зависника од опијата, као и од постојања или одсуства имунитета према тој инфекцији. Поред адекватног лечења, изналажење и спровођење мера за спречавање инфекције, рана детекција узрочника крвно-преносиве болести представља један од најзначајнијих задатака служби за лечење болести зависности (24). Заједничке карактеристике крвно-преносивих агенаса су: релативно дуго присуство у циркулацији (уз постојање стања хроничног клицоноштва или латентности инфекције), релативно дуг инкубациони период који претходи обољењима која изазивају и могућност узроковања асимптоматске инфекције (25).

Осим ИКД потенцијално високо ризичне и вулнерабилне популације су имигранти, затвореници, проститутке, особе хомосексуалне оријентације, HIV инфициране особе, корисници психоактивних супстанци који их не узимају интравенски (26). Познато је да употреба дрога повећава ризик од крвно-преносивих болести, нарочито оних које се преносе сексуалним путем. Чак до 60 % интравенских зависника пријављује да је боловало од сексуално преносивих болести (27), а висок проценат је забележен и код оних који дрогу уносе на други начин као што је то случај код крека и кокаина (28).

Корисници дрога су примарна група за превенцију крвно-преносивих болести, а због високо-ризичног сексуалног понашања, укључујући и сексуалне услуге за новац да би набавили дрогу. Такође, зависници од дроге могу имати сексуалне партнере који не користе дрогу и они су мост преко кога се преносе инфекције у популацију која не

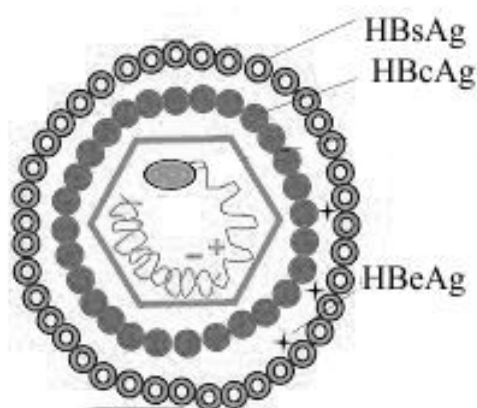
користи дрогу (29, 30). Нелечене сексуално преносиве болести могу изазвати неплодност, даљу прогресију болести и смрт (31, 32).

2.6 Вирус хепатитиса тип Б и зависност од опијата

HBV је описан 1963. године и то је прва идентификација неког од вируса хуманих хепатитиса (33). Он је називан “аустралијским антигеном“, јер се јављао код аустралијских Аборидина и болесника са леукемијом, а нађена је висока преваленца HBV и код мултитрансфундованих болесника. Припада фамилији *Hepadnaviridae*, а састоји се од дезоксирибонуклеинске киселине (DNK), око које је липидни омотач. За детекцију HBV су значајна његова три антигена односно коресподентна антитела; површински, језгра и омотача (Hepatitis B surface Antigen – HBsAg, Hepatitis B core Antigen – HBcAg, Hepatitis B envelope Antigen – HBeAg) (Фигура број 1). Серолошко детектовање вируса изазивача хепатитиса типа Б, односно његовог површинског антигена (HBsAg) откривено је 1969. године, а уведено у трансфузиолошку праксу 1971. године (34).

Фигура број 1

Грађа вируса хепатитиса типа Б



Инфекција HBV је веома честа, чак преко 300 милиона људи (око 5% светске популације) носи у себи овај вирус (35). Преваленца је од 8 – 15 % (далеки Исток, средњи Исток, Африка и делови Јужне Америке), до мање од 2 % (САД, Канада, северна Европа и делови Јужне Америке) (36). Годишње се пријави око 4 милиона случајева акутног хепатитиса типа Б. Милион људи умире годишње од последица хроничног HBV и његових компликација (цироза и хепатоцелуларни хепатитис) (37). Када је у питању преваленца HBV у Србији она се креће од 0,007 % по подацима Института за јавно здравље „Милан Јовановић – Батут“, за период од 2005. до 2012. године (38) до 0,2 %, за период од 2005. до 2013. године, када су у питању добровољни даваоци крви у Институту за трансфузиологију и хемобиологију Војномедицинске академије (39).

HBV се примарно преносио путем крви. Сексуални контакт и коришћење заједничких игала код интравенских наркомана је данас најважнији пут преноса инфекције, пошто је скрининг сваког даваоца крви на HBsAg данас обавезан у већини земаља. Перзистентна виремија која се јавља код хроничних клицоноша представља перманентну могућност за инфекцију других. Око 5 – 10 % акутних инфекција прелази у хронично клицоноштво (34).

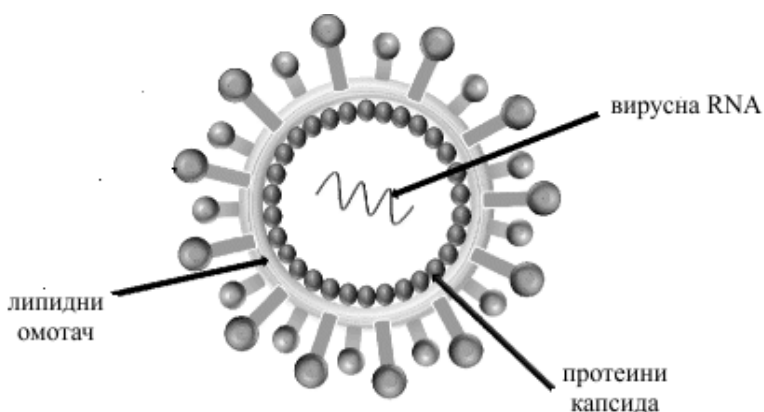
Широм планете постоје разлике у инциденци и преваленци HBV код интравенских зависника, што због различите прокужености овим вирусом, што због различитих метода тестирања зависника (40). Глобална преваленца HBV инфекције међу интравенским зависницима је 14,6 %, што износи 2,3 милиона зависника који су инфицирани поменути вирусом (41).

2.7 Вирус хепатитиса тип Ц и зависност од опијата

После открића хепатитис А вируса (Hepatitis A Virus – HAV) и HBV и тестова за њихово откривање, преостао је велики број болесника са клиничким хепатитисом који није био изазван њима, те се стога називао нон–А, нон–Б хепатитисом (non-A, non-B – NANB). Било је познато да је овај хепатитис здружен са интравенским зависницима, терапијом са дериватима пуловане плазме и са трансфузијама. После клонирања генома 1989. године, вирус NANB хепатитиса је назван вирус хепатитиса тип Ц (Hepatitis C Virus – HCV) (42). Специфичан тест за HCV није био доступан до 1990. године, када су уведени анти–HCV тестови прве генерације, који су садржали клонирани HCV антиген.

Фигура број 2

Грађа вируса хепатитиса типа Ц



Годишње се 2 милиона људи зарази овим вирусом. Преваленца варира од 2 % у Северној Америци, Европи и Аустралији, до 5% у Африци (43). Он је RNK (рибонуклеинска киселина) вирус са липидним омотачем (Фигура број 2) и припада фамилији *Flaviviridae*. HCV се преодоминантно преноси путем крви. Интравенски наркомани су под највећим ризиком. Пре увођења анти-HCV тестова и примаоци трансфузија су били под великим ризиком. Вирус се мање ефикасно преноси и сексуалним контактом, као и са мајке на дете (34).

HCV је генетски хетероген вирус и може се поделити на 6 главних генотипова. Анти-HCV антитела су присутна код око 70% болесника, у тренутку испољавања симптома, а код свих болесника 6 месеци после експозиције (44). Фулминантни хепатитис се ретко јавља код акутне HCV инфекције.

У Србији која географски припада Југоисточној Европи, ситуација је слична као и у другим земљама у региону – епидемиолошке карактеристике HCV нису поуздано испитане јер не постоји континуирано и детаљно праћење болести. Ипак, постоји неколико лимитираних студија везаних за социо-економску позадину ове болести у Србији. На основу ових студија преваленца HCV у Србији је већа од 1 % (процењена преваленца у општој популацији је 1,13%) (45), док је у Европи око 1,5 % (46).

Преваленца HCV код ИКД је од 60 % до 80 % што је у директној корелацији са временским периодом злоупотребе дроге. Код ове групе се HCV инфекција преноси 10 пута брже него HIV инфекција (47, 48) и у највећој мери одређује дисперзију HCV инфекције по Европи (49).

2.8 Вирус хумане имунодефицијенције и зависност од опијата

HIV је откривен средином осамдесетих година XX века, готово истовремено од стране две групе научника: Монтање и сарадници у Француској и Гало и сарадници у Сједињеним америчким државама. HIV се убраја у групу *Lentiviridae* (50) (Фигура број 3).

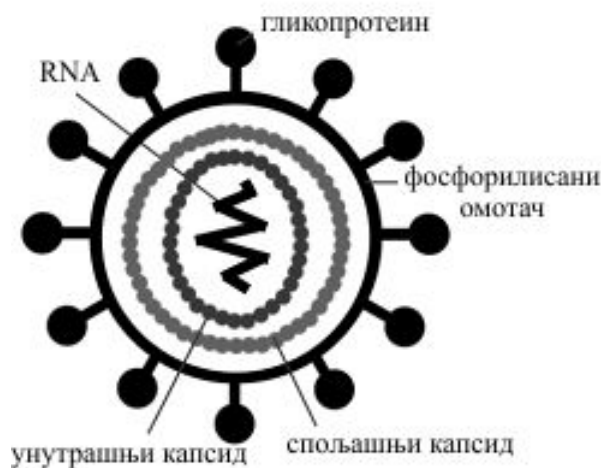
Инфицирани појединци развијају после 2–3 недеље од инфекције, синдром сличан грипу, са увећаним лимфним жлездама, затим стварају антитела на овај вирус и остају асимптоматски некада и годинама, чак и деценијама. Током овог асимптоматског периода вирус се активно умножава у лимфном ткиву и узрокује драматично смањење броја CD4⁺ лимфоцита, тако да инфициране особе постају неотпорне на опортунистичке инфекције. Када се оне појаве то је знак да се код болесника развија синдром стечене имунодефицијенције (Acquired Immune Deficiency Syndrome – AIDS). У развијеним земљама комбинованом антивирусном терапијом продужава се животни век ових болесника, док они који одбију такав третман умиру унутар годину дана, када наступи овај стадијум инфекције (50).

Постоје два типа вируса хумане имунодефицијенције: HIV–1 и HIV–2. HIV–1 садржи два подтипа: главни (main – M) и споредни (outlier – O). M подтип се испољава у 11 варијанти (од А до К). Варијанта Б је најчешћа у Европи и Америци. Подтип О је првобитно пронађен у Камеруну и предпоставља се да је око 1–2 % HIV позитивних западних Африканаца заражено овим вирусом (51–53).

HIV–2 је откривен 1985. године, у земљама западне Африке и његово присуство је неубичајено ван ове регије. Постоји значајан степен хомологије између ова два вируса, са сличном клиничком сликом, мада болест изазвана HIV–2 обично има блажи облик. У САД, само су 2 даваоца била позитивна на HIV–2, а чак 4 000 на HIV–1 од 50 милиона донација (54–56).

Фигура број 3

Грађа вируса хумане имунодефицијенције



HIV је изолован у крви, семеној течности, секрету материце, церебро–спиналној течности, сузама, пљувачки, урину и мајчином млеку. Трансфузијом је инфицирано око 4 % HIV позитивних у Уједињеном Краљевству и САД, а око 2–5 % у целом свету (57). Серопозитивне јединице инфицирају примаоце у 90 % случајева, а 10 % неинфицираних се објашњава екстремно ниском концентрацијом вируса у донираној крви, дуготрајним стајањем компоненте крви пре трансфузије и у ретким случајевима мутацијом гена за HIV рецептор ког примаоца. Такође су добро документоване и секундарне трансмисије вируса од прималаца ка сексуалним партнерима и фетусу и новорођенчеду (58, 59).

У Италији HIV преваленца је 14,4 % међу ИКД и 1,6 % међу осталим зависницима, у Литванији је тај број 9 %, док у Мађарској нико од интравенских зависника није HIV инфициран (4, 5), док је у Црној Гори HIV преваленца 1,1 % међу интравенским зависницима (8).

2.9 *Treponema pallidum* и зависност од опијата

Treponema pallidum је узročник сифилиса (луеса). Сифилис се обично преноси сексуалним контактом са оболелом особом. Такође се може пренети и конгенитално са мајке на дете. Трансмисија трансфузијом се дешава изузетно ретко, најчешће када се крв/продукти од крви не тестирају на сифилис у неразвијеним земљама, мада се тестирање такође не изводи у појединим високо развијеним земљама (скандинавске земље). Инкубациони период је око 3 недеље (9 до 90 дана).

Први случај трансфузијом пренетог сифилиса је запележен 1915. године, али је до 1941. године публиковано 138 случајева (60). Фактори ризика за пренос сифилиса су промискуитетно понашање, а нарочито мушки хомосексуални односи. У Уједињеном Краљевству годинама није пријављен ниједан случај сифилиса пренетог трансфузијом. У САД тврде да нису имали ниједан случај у последњих 30 година. У 1999. години је пријављено 11,76 милиона нових случајева обољевања од сифилиса у свету (61).

У 32 студије са 13 848 интравенска корисника дроге, углавном из Југоисточне Азије, са малим бројем из Латинске Америке, Источне Европе, Централне и Источне Азије, Северне Африке и Средњег Истока, али без испитаника из Субсахарске Африке утврђена је средња преваленца од 11,1 % за сифилис. Средња преваленца за мушки род

је била 4 %, а за жене 19,9 % (62). У Русији је преваленца сифилиса била 8 % у Москви, 20 % у Волгограду и 6 % у Барнаулу, међу ИКД (63).

2.10 Опортунистичке инфекције и зависност од опијата

Опортунистичке инфекције (*Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carini*, West Nile Virus – WNV) се јављају код особа које су имунокомпромитоване. То значи да су интравенски зависници који су HIV носиоци у повећаном ризику од обољевања од њих, а такође постоје и подаци који указују да коришћење одређених ПАС слаби способност имунског одговора на неки од горе наведених опортунистичких патогена (64).

Cryptococcus neoformans

Cryptococcus neoformans је опортунистичка патогена гљивица која изазива озбиљне инфекције, најчешће на централном нервном систему. *C. neoformans* се налази у окружењу и улази у организам удисањем. *C. neoformans* улази у организам сисара домаћина преко плућа, уз специфичне механизме преживљавања пулмоналног имунског одговора. Иако су плућа често место где се патоген први пут заустави, код неких особа овај пут се наставља до мозга. *C. neoformans* испољава разнолик сет заштитних својстава која су повезана са снажним неуротропизмом и способношћу за колонизацију мозга (65).

Инвазивне гљивичне инфекције узрокују у свету преко 1,5 милиона смрти годишње, а највећи број инфекција се развија код имунокомпромитованих болесника (66). У последњих неколико деценија, појављивање HIV инфекције је довело до пораста броја случајева криптококног менингоенцефалитиса. *C. neoformans* годишње изазива око 215 000 инфекција и доводи до 180 000 смртних случајева (67). *C. neoformans* је присутан у животној средини у многим регионима света што говори о скоро универзалној изложености људске популације овим гљивицама. Ипак код имунонекомпромитованих особа је симптоматска болест релативно ретка. Оштећење ћелијског имунског одговора, нарочито оног посредованог CD4+ лимфоцитима, најчешћи је фактор ризика за развој инвазивне криптококусне болести. Додатни предиспонирајући фактори су имуносупресија код болесника којима су трансплантирани чврсти органи или матичне ћелије хематопоезе, терапија кортикостероидима, инхибиторима фактора некрозе тумора, различити малигнитети, саркоидоза, хронична болест јетре и бубрежна инсуфицијенција (68–70). Криптококоза је често болест везана за AIDS и водећи узрок смртности код одраслих са HIV– ом у Субсахарској Африци (67). Упркос употреби антиретровирусне терапије, која је драстично смањила број активних HIV болесника у развијеном свету, *C. neoformans* остаје главни проблем у неразвијеним земљама. Мада се број случајева криптококусне болести удружене са AIDS уопштено смањује, инциденција болести расте код болесника са трансплантираним солидним органима и код других болесника (71–73).

Интересантан податак је да се криптококоза чешће јавља код мушкараца у односу на жене (2-3:1), што је запажено пре појаве HIV (74), а код HIV инфицираних тај број је и већи (4:1).

Pneumocystis carini

Pneumocystis carini је необична гљивица која користи предности ослабљеног имунског система и изазива пнеумонију код болесника са AIDS. Сматра се да је *Pneumocystis* одговорна за смрт око 200 000 болесника са AIDS, годишње, а такође годишње изазива и више од 50 000 смрти код болесника без AIDS (75–78).

Захваљујући широко коришћеној профилакси и високо ефикасној антиретровирусној терапији инциденција и морталитет од *Pneumocystis carini* код болесника са HIV је у константном паду у Европи и САД (79, 80). Тренутно је смртност код болесника са HIV који леже у болници од 7% до 11% (81). Са друге стране повећана је инциденција код пацијената који немају HIV, а имунокомпромитовани су (82), а њихова смртност варира од 48% до 67% (81).

West Nile Virus – WNV

WNV је вирус из фамилије *Flaviviridae*, који преносе комарци, а инфицира птице и изузетно ретко друге животиње као што су коњи и у ограниченом броју случајева и људи (83, 84). WNV се такође може пренети путем трансфузије тромбоцита, еритроцита и замрзнуте свеже плазме, као и преко трансплантираног срца, јетре, плућа и бубрега.

Откривен је 1937. године у Уганди, а ендемичан је у Африци, средњем Истоку и Европи (пријављени су случајеви у Румунији, Русији, Израелу и Француској). Није разматран као претња за трансфузију крви, све док није детектован 1999. године у САД, где се раширио у року од три године од иницијалног жаришта у Њујорку до Мајамија (85).

Инфекција овим вирусом је у 80% случајева асимптоматска, са у 20 % случајева јављају се фебрилне епизоде (грозница) и неуролошки симптоми (менингоенцефалитис). Ови симптоми су се јавили код 4 примаоца органа од инфицираног даваоца, а болест се смртно завршила код једног.

2.11 Савремени начини тестирања крвно-преносивих патогена

Маркери инфекције су детектабилни знаци инфекције који се појављају у крви за време или после инфекције. Могу бити присутни и сами, мада знатно чешће је присуство специфичних антитела против инфективног агенса на који се врши тестирање.

У пракси тестирање оставља велики број нерешених проблема везаних како за избор адекватног прелиминарног теста тако и за интерпретацију добијених резултата. Степен поузданости и коректна интерпретација резултата теста отворају проблеме који се у пракси најчешће манифестују у виду лажно реактивних или лажно негативних резултата теста. На бази резултата прелиминарног и потврдног теста све тестиране особе се сврставају у следеће 4 групе:

- стварно позитивне;
- лажно позитивне;
- лажно негативне;
- стварно негативне.

На основу међусобног односа ових група дефинишу се осетљивост и специфичност, два основна параметра који карактеришу поузданост дијагностичког теста. Осетљивост прелиминарног теста дефинисана је фреквенцом позитивних ензимоимунских (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay – ELISA) резултата добијених тестирањем популације стварно позитивних индивидуа. Специфичност је својство теста да неинфициране особе значи као негативне. Вредности осетљивости и специфичности декларисане од стране произвођача тестова крећу се од 98,3 % до 100 % и од 99,2 % до 100 %. Мада ове вредности на први поглед изгледају веома импресивно у пракси је ситуација сасвим другачија (86).

Оне зависе у значајној мери од учесталости инфективног агенса у популацији која се тестира. То значи да позитивна предиктивна вредности теста расте при тестирању високо ризичних популација, односно смањује се број лажно реактивних резултата. У случају тестирања нискоризичних популација негативна предиктивна вредност теста се смањује, односно расте број лажно реактивних резултата.

У прелиминарном тестирању ниско ризичне групе добровољних давалаца крви осетљивост теста је знатно важнија од специфичности пошто смањује могућност да јединица крви лажно нереактивних особа буде употребљена. Без обзира на ово потребно је водити рачуна и о специфичности да би се смањио број лажно реактивних резултата, не само из економских разлога како би се смањило непотребно коришћење скувих потврних тестова, већ првенствено због тога да би се избегло излагање тестираних непотребном стресу (86).

За рутински скрининг давалаца крви се користе ELISA или тестови хемилуминисценције (Chemiluminescence Assays – CIA) за детекцију узročника, односно кореспондентних антитела на HBV, HCV, HIV и *Treponema pallidum* (39) (Табела број 2).

Табела број 2

Редослед увођења ензимоимунских тестова у трансфузиологији

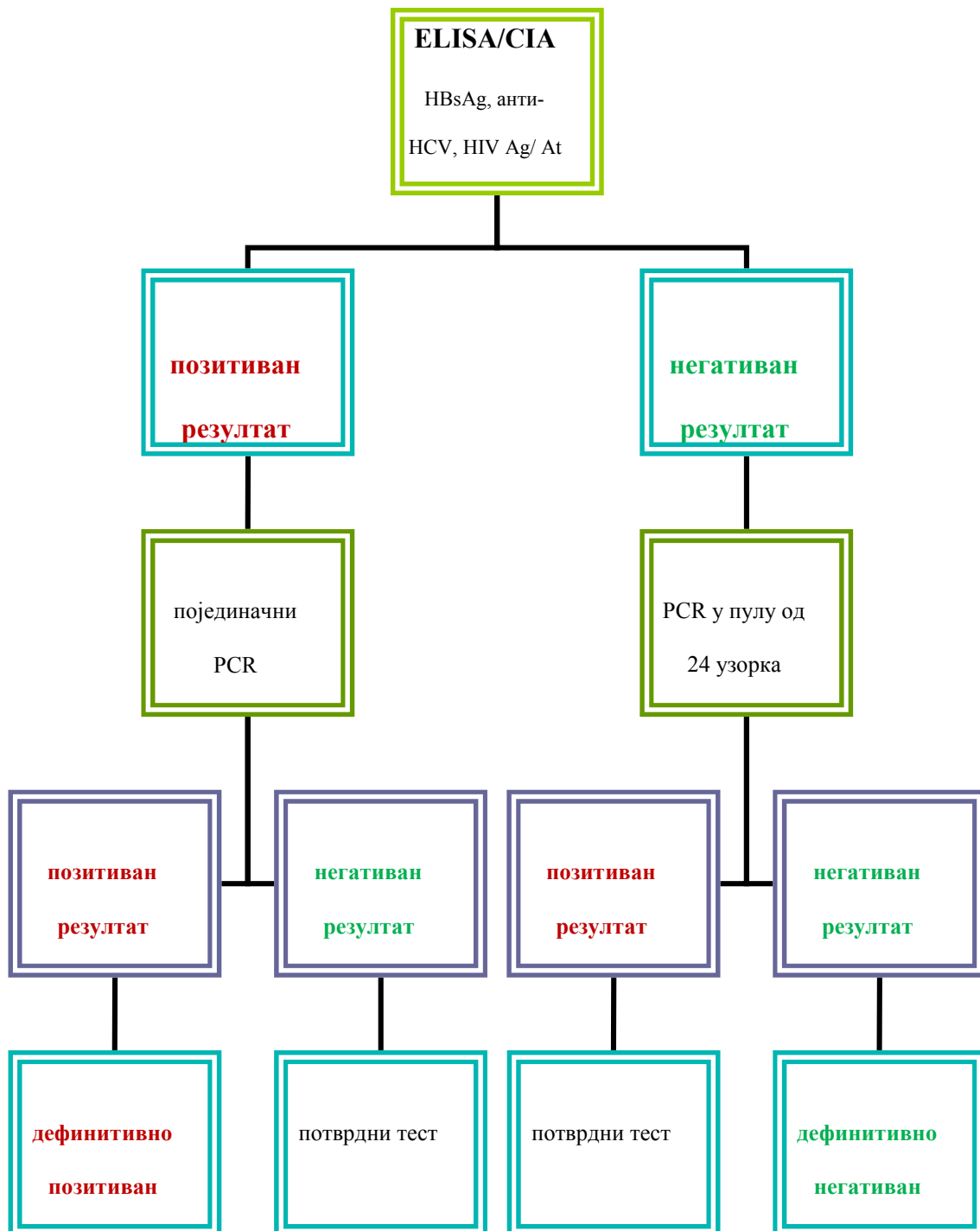
тестирање	година увођења
<i>Treponema pallidum</i>	1947.
HBsAg	1971.
HIV-1	1985.
ALT	1986.
HBc	1986.
HTLV-1	1988.
HCV	1990.

Крајем 90-тих година прошлог века почиње рутинско коришћење технике ланчане реакције полимеразе (Polymerase Chain Reaction – PCR) у детекцији HCV RNK, HIV RNK, а нешто касније и HBV DNK. У Јапану се већ од 1999. године тестирају све јединице крви на HCV RNK, HIV RNK, као и на HBV DNK, због високе преваленце HBV у овој популацији (87, 88). У САД такође је 1999. године уведено обавезно тестирање јединица крви на HCV RNK и HIV RNK. Сличан пример следиле су и друге земље Немачка, Француска, Шпанија, Италија итд., тако да је тестирање јединица крви на HCV RNK и HIV RNK обавезна у већини развијених земаља света (89).

У случају дискрепантних резултата за одређивање коначног статуса давалаца неопходно је урадити и потврдни тест. Већина развијених земаља имају могућност да на адекватан начин ураде потврдни тест код реактивних узорака.

У Институту за трансфузиологију и хемобиологију Војномедицинске академије за тестирање добровољних давалаца крви користимо следећи алгоритам:

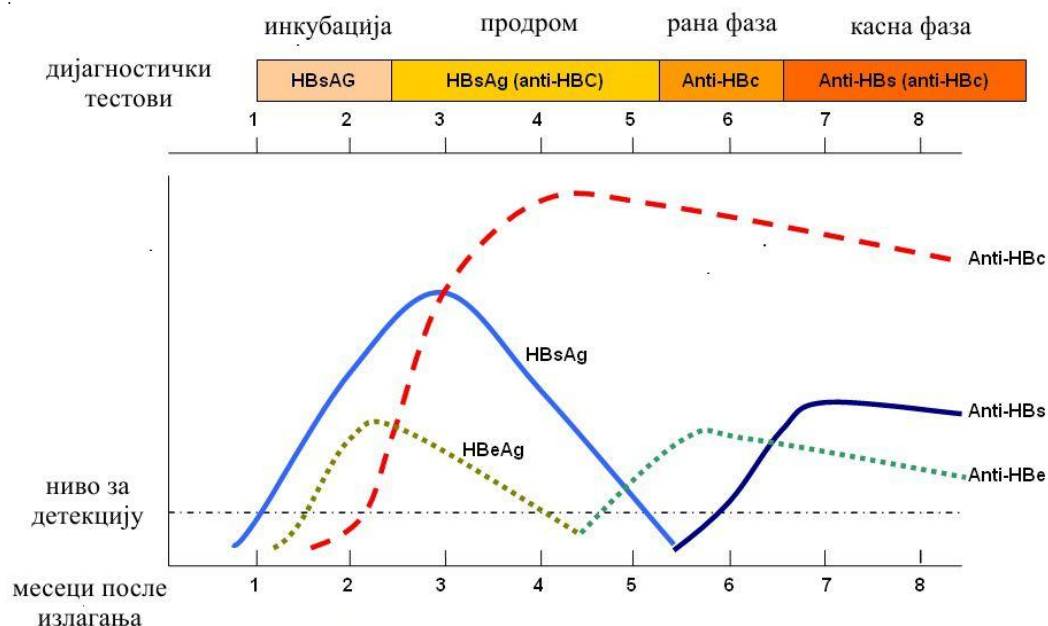
Тестирање доброволјних давалаца крви



PCR технологија је уведена како би се смањио период „прозора“. Период „прозора“ је време од уласка вируса у организам до тренутка када га расположивим техникама можемо детектовати. Скраћење периода „прозора“ код HBV је са 59 дана на 21 дан, применом PCR методе (25). Потврђивање HBsAg би се заснивало на алтернативном ензимоимуном тесту са специфичном неутрализацијом anti-HBsAt.

Пошто је HBsAg присутан и код хроничних носилаца HBV, неопходно је детектовати и анти-HBc IgM, да би се потврдила акутна инфекција. Код неких болесника не може се доказати HBsAg. Присуство HBeAg је значајно не само као показатељ активне болести, већ и као маркер високе инфективности. Са губљењем HBsAg, појављује се анти-HBc; а са нестанком HBeAg, појављује се анти-HBe (Фигура број 4). Код хроничних носилаца HBV, може доћи до мутације вируса у јетри, тако да се не може детектовати HBsAg (лажно негативни). Зато је значајно користити и анти-HBc тестове, поготову у земљама са високом преваленцом HBV, као и тамо где се не користи HBV PCR. Лоша особина анти-HBc тестова је да дају велики проценат лажно позитивних резултата.

Серолошки одговор на HBV инфекцију



Пре 1971. године, процењивано је да је ризик од инфекције HBV код мултитрансфундованих болесника износио 6%. После увођења скрининга на HBsAg, ризик се смањио на 0,3 %–1,7 % (90, 91). Ризик да трансфузијом буде пренешен HBV, у САД (израчунат математичким моделима), износи 1 на 63 000 јединица крви. У САД се јавља и проблем великог броја лажно позитивних давалаца (око 23 %–75 % анти-HBc лажно одбијених давалаца). Последњих година покушава се пронаћи одговарајући алгоритам за враћање ових давалаца у расположиви пул (92–98).

Пре увођења PCR период „прозора” за анти-HCV тестове је износио око 70 дана (25). Период „прозора” за комбиновани тест, који детектује и антиген и антитело HCV (HCV Ag/At), износи 40 дана (25), а увођењем PCR појединачног тестирања овај период је скраћен на 15 дана (99). HCV Ag и HCV RNK су присутни на почетку инфекције, а анти-HCV антитела се јављају недељама после инфекције, али најчешће

остају трајно присутна. Рекомбинантни имуноблот тест (eng. Recombinant Immunoblot Assay) RIBA HCV је „златни стандард” за потврду присуства anti-HCV антитела.

Пре увођења анти-HCV тестова, постојао је значајан ризик од преноса HCV трансфузијом крви: 1 % у САД и 0,1 % у Великој Британији. Са њиховом имплементацијом он је смањен на 1 : 100 000 трансфундованих јединица крви. Са увођењем NAT технологије овај ризик је смањен на 0,03 – 0,5/ 1 000 000 (95, 100–105).

Време потребно за детекцију износи минимално 16 дана за HIV комбиновани тест (HIV Ag/At), док је код HIV PCR он смањен на 9 дана (25). Захваљујући примени најсавременијих тестова за скрининг давалаца крви (HIV Ag/At и NAT-PCR), као и апликацији метода за инактивацију вируса у плазми и тромбоцитима, практично је елиминисан ризик од преноса HIV путем трансфузије. Процењује се да он износи 1 : 2–5 000 000 у развијеним земљама (106–110).

Увођење и стално побољшавање тестова за рутинско тестирање давалаца довело је до тога да се данас сифилис трансфузијом преноси изузетно ретко (вероватно 1 случај у 20 година).

У прошлој декади доступност напредних алата молекуларне биологије је олакшало PCR дијагностику *C. neoformans* (111).

За лабораторијску дијагностику *Pneumocystis carini* употребљава се PCR са различитим генетским супстратима, као што су рибозомална RNK, митохондријална рибозомална RNK и гени за главне површинске гликопротеине. Многе студије су потврдиле високу сензитивност и варијабилно високу специфичност PCR техника у поређењу са морфолошком детекцијом *P. carini* код бронхоалвеоларне лаваже (Bronchoalveolar Lavage – BAL) (112–114). Сензитивност за PCR орофарингеалних узорака је била мања него код BAL, од 50 до 70 % у две студије (112, 113). Једна мала студија која је користила PCR митохондриске rRNK (рибозомална RNK) је била

значајно сензитивнија него BAL. PCR је постао преобладајуће средство за дијагностику у односу на BAL, код болесника који су сувише болесни за бронхоскопију, јер побољшавају детекцију код узорака спутума. PCR би се могао користити за праћење орофарингеалних узорака код болесника са високим ризиком за развој РСР (*Pneumocystis carini pneumonia*), као што су они који су већ имали предходне епизоде са РСР и низак број CD4⁺ ћелија (115).

PCR тестирање је обавезно у САД и Канади и за WNV RNK од јула 2003. године. Код првих милион тестираних донација 329 (0,03 %) је било PCR позитивно, а код 163 је потврђено присуство WNV RNK (116, 117).

Детекција IgM антитела у серуму или церебро-спиналној течности коришћењем ELISA тестова је камен темељац за дијагнозу WNV. Зато што IgM класа антитела не пролази крвно-мождану баријеру, њихово присуство у церебро-спиналној течности је показатељ инфекције централног нервног система. Најмање 90 % болесника са енцефалитисом и менингитисом имају детектабилан ниво IgM антитела у церебро-спиналној течности унутар 8 дана од појаве симптома. Ова антитела могу бити иницијално недетектабилна у серуму или плазми; једна студија показује да само 58 % болесника са WNV грозницом имају позитиван резултат ELISA теста. Тестирање класе IgG није значајно у акутној фази болести. Скорје вакцинације против жуте грознице или Јапанског енцефалитиса или скорје инфекције са сродним флавиовирусима (нпр. Сент Луис енцефалитис или денга) могу давати позитиван резултат WNV IgM ELISA теста. Тест неутрализације може разлучити серолошку укрштenu реакцију међу флавиовирусима, али овај тест је доступан само у референтним лабораторијама.

Тренутно су доступна два комерцијална PCR теста за детекцију WNV RNK. Због релативно ниске виремике у акутној фази инфекције, тестирање је појединачно (обавезно код свих донора органа) или у мини пуловима од 6 или 16 узорака. Око 50 %

позитивних узорака остаје непотврђено другим молекулским и серолошким тестовима који детектују IgM класу антитела (116–119).

3. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

3.1 Главни циљ

Главни циљ истраживања је дефинисање социодемографског профила зависника од опијата који су у повећаном ризику од инфекције HBV, HCV, HIV, *Treponema pallidum*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carini* и WNV.

У складу са главним циљем, дефинисани су конкретни задаци:

1. Анализа социодемографских карактеристика популације зависника од опијата на програмима супституције.
2. Испитивање зависника од опијата на програмима супституције на постојање инфекције HBV, HCV, HIV, *Treponema pallidum*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carini* и WNV употребом метода ELISA/CIA и PCR.
3. Поређење добијених резултата тестирања узорака плазме зависника на присуство HBV, HCV, HIV методама ELISA/CIA на супрот PCR: истовремено негативни/нереактивни (нису долазили у контакт са овим вирусима); PCR позитивни, ELISA/CIA нероактивни (почетак инфекције – период „прозора“); PCR позитивни, ELISA/CIA реактивни (инфекција) и PCR негативни, ELISA/CIA реактивни (прошла активна инфекција).
4. Поређење инфицираности узорака различитих субпопулација зависника од опијата, које су формиране у зависности од социодемографских карактеристика, испитивање корелације социодемографских карактеристика са инфективношћу пацијента и установљавање профила зависника од опијата који је у повећаном ризику од инфекције.
5. Формулисање предлога алгорита тестирања зависника од опијата на патогене крвно-преносивих болести.

3.2 Радне хипотезе

1. Очекује се да се утврди профил зависника од опијата узимајући у обзир пол, старост, брачни статус, место становања, радни статус, ниво образовања, начин коришћења супстанце, придружене менталне и соматске поремећаје, херидитет менталних и соматских поремећаја и почињена кривична дела.
2. Очекује се да резултати тестирања узорака плазме зависника на присуство HBV, HCV, HIV буду у све четири категорије: (1) истовремено ELISA/CIA и PCR негативни/нереактивни, (2) PCR позитивни, ELISA/CIA негативни, (3) PCR позитивни, ELISA/CIA реактивни и (4) PCR негативни, ELISA/CIA реактивни, при чему треба очекивати да мањи број испитаника буде сврстан у првој и четвртој категорији.
3. Претпоставка је да ће већи број позитивних/реактивних налаза бити код млађих зависника, мушкараца, који нису у браку, који живе у граду, незапослени су, са средњом стручном спремом, који су инјектирала психоактивну супстанцу, са придруженим менталним поремећајима и соматским стањима и херидитетом менталних и соматских поремећаја, уз претходно почињена кривична дела.
4. Очекујемо да ће бити оправдана примена модификованог алгоритма тестирања који се користи у Институту за трансфузиологију и хемобиологију Војномедицинске академије.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

4.1 Врста студије: Клиничка експериментална студија пресека.

4.2 Популација која се истражује

Обављено је узорковање крви пацијената Одељења за болести зависности, Клинике за психијатрију, Клиничког центра Крагујевац, који су према стандардизованим критеријумима већ укључени у протоколе супституционе терапије метадоном и бупренорфином у оквиру овог регионалног центра, а претходно дијагностиковани према критеријумима Међународне класификације болести, 10. ревизија: F11 – Ментални поремећаји и поремећаји понашања због употребе опијата и F19 – Ментални поремећаји и поремећаји понашања због употребе бројних дрога.

Индикације за укључивање у програм су:

1. зависност од опијата (препоручује се претходни покушај лечења у амбулантним условима или болнички третман);
2. HIV инфекција у прогресији и/или AIDS;
3. Зависници од опијата са дуалним дијагнозама (психоза, биполарни афективни поремећај, депресија...);
4. Зависници од опијата са тешким телесним болестима;
5. Зависнице од опијата које су гравидне.

Укључивање опијатских зависника у супституциони програм врши се искључиво тимски и тим се састоји најмање од: лекара психијатра/неуропсихијатра, стручног сарадника (психолог, педагог, дефектолог, социјални радник, социолог) и медицинске сестре-техничара, који у зависности од потребе могу да раде у пуном

радном времену или у делу радног времена по Правилнику о ближим условима за обављање здравствене делатности (2).

Овај центар у прикупљању података користи Помпиду упитник, који је формулисан 2000. године, од стране Европског центра за дроге и болести зависности (Помпиду група), са циљем да се сакупе упоредиви и поуздани подаци о броју зависника у земљама Европске уније и њиховим карактеристикама (120). Помпиду упитник процењује терапијске потребе и историју злоупотребе дрога, као и ризична понашања зависника. Подаци који су прикупљени помоћу овог упитника су искоришћени за анализу социодемографских карактеристика зависника и њиховог понашања, а одобрење за коришћење упитника у истраживачке сврхе је добијено од представника Помпиду групе у националном Министарству здравља.

Укључујући критеријуми: зависници старији од 18 година и који су барем двапут били у контакту са психијатром/психијатријском установом и зависни су од опијата и препоручено предходно лечени у амбулантним условима или болнички или зависни од опијата са дуалним дијагнозама или тешким телесним болестима, а који су сви пре укључења у програм информисани о самој терапији, њеним позитивним ефектима, нежељеним дејствима, правилима током спровођења програма, и о поступцима због којих могу бити искључени из програма, и који су потписали уговор о начину спровођења терапије, па су у супституциони програм уведени тимски, а којима је појашњена природа истраживања, који су способни да схвате значај истраживања и који су дали сагласност за учешће у истраживању.

Искључујући критеријуми: зависници млађи од 18 година, који нису били или су само једном били у контакту са психијатром/психијатријском установом, болесници који узимају само алкохол и/или цигарете, три узастопне „позитивне“ контроле урина на психоактивне супстанце, грубо кршење договорених правила и агресивно

понашање, непостојање резултата који су планирани применом метадона/бупренорфина, зависници који избегавају пијење метадона/бупренорфина (анализа урина), они који нису способни да схвате значај истраживања и они који нису дали сагласност за учешће у истраживању.

Протокол ове студије је одобрен од стране Етичког комитета Клиничког Центра Крагујевац (број 01-7016 од 02. 07. 2015. године) и спроведен сагласно свим етичким принципима Хелсиншке декларације. Свим зависницима укљученим у супституционе програме регионалног центра за болести зависности, Одељења за болести зависности, Клинике за психијатрију, Клиничког центра Крагујевац, понуђено је учешће у истраживању, њих 99 је прихватило учешће и пре почетка студије сви испитаници су потписали сагласност за учешће у студији.

4.3 Узорковање

Након потписивања сагласности за учешће у истраживању, у Одељењу за болести зависности, Клинике за психијатрију, Клиничког центра Крагујевац, пацијентима су сукцесивно узети узорци крви (9 ml), ради одређивања присуства антигена/антитела и генетског материјала (DNK/RNK) HBV, HCV, HIV, *Treponema pallidum*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carini* и WNV, методама ELISA/CIA и PCR. Узорци су краткотрајно складиштени и одмах адекватно транспортовани, у складу са важећим законским прописима, до Института за трансфузиологију и хемобиологију и Института за микробиологију ВМА.

Тестирање је обављено у Институту за трансфузиологију и хемобиологију ВМА, на аутоматизованим апаратима Evolis и Architect произвођача Biorad и Abbott (САД),

стандардним ELISA/CIA тестовима на HBsAg, HCV Ag/At, HIV Ag/At и *Treponema pallidum*. Сви прелиминарно негативни пацијенти на HBsAg, HCV Ag/At, HIV Ag/At су PCR тестирани, у пуловима од 6 узорка. Прелиминарно ELISA/CIA позитивни узорци су тестирани PCR методом појединачно, спречена је потенцијална контаминација пула, смањен утрошак реагенаса и скраћено време за коначно утврђивање позитивног узорка у пулу од 6 (121), зато што је очекиван велики број прелиминарно негативних, а PCR позитивних давалаца. PCR тестирање је обављено помоћу система апарата произвођача Roche Diagnostics (Немачка). Процес је започео тако што је у улазне епрувете за апарат COBAS Ampliprep (за изолацију генетског материјала) укапаван по 1 mL узорка плазме. Детекција је обављена у апарату COBAS Taqman. Потврдни тестови за HBV су рађени на апарату Architect произвођача Abbott (САД), а за HCV коришћени су тестови Inno-LIA HCV Score произвођача Innogenetics (Белгија). Изолација и детекција вируса WNV је такође обављена на апаратима COBAS Ampliprep и COBAS Taqman у Институту за трансфузиологију и хемобиологију ВМА. Изолација и детекција *Cryptococcus neoformans* и *Pneumocystis carini* је обављена у Институту за микробиологију ВМА помоћу Real Time-PCR произвођача Sacase (Италија).

4.4 Варијабле које се мере у студији

I Група независних варијабли

Упитник је садржао три типа варијабли, интервалне, бинарне и категоријалне, распоређене у следећим тематским подручјима: пол (мушки, женски, остало), године старости (година рођења), брачни статус (у браку – први брак, у браку – други брак, неожењен/неудата, разведен/разведена, удовац/удовица, ванбрачна заједница, непознато), место становања (село, град), радни статус (стални радни однос, привремени или хонорарни посао, незапослен – не ради ништа, ради на црно, ученик, студент, пензионер, домаћица, самостална делатност, прима социјалну помоћ/инвалид, непознато), степен образовања (незавршена основна школа, завршена основна школа, незавршена средња школа, завршена средња школа, незавршена виша школа или факултет, завршена виша школа, завршен факултет, друго, непознато), начин коришћења дроге (инјекцијом, пуши/удише, једе/пије, ушмркава, други начин, непознато), придружени ментални и соматски поремећаји (нема/негира, непознато, алкохолизам F10.2, зависници од психоактивних супстанци F11–F19, шизофренија, шизотипни и суманути поремећаји F20–F29, афективни поремећаји F30–F39, суицид X60–X84, друге психијатријске дијагнозе, друге неуролошке дијагнозе, друге важне дијагнозе), херидитет менталних и соматских поремећаја (отац, мајка, браћа/сестре, други ближи рођаци) и почињена кривична дела.

II Зависне варијабле су резултати ELISA/CIA и PCR тестирања на крвно-преносиве болести (HBV, HCV, HIV, *Treponema pallidum*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carini* и WNV).

4.5 Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната употребом статистичког програма G*Power3. Студијски узорак је израчунат узимајући вероватноћу грешке првог типа (α) од 0.05 и снагу студије од 0.8 за χ^2 тест, а узимајући у обзир да је степен слободе израчунат као $Df=(r-1)(c-1)$, према подацима из студије сличног дизајна са табелама контингенције (123), па је утврђен број испитаника од 32, а узимајући у обзир примењена два терапијска протокола метадоном и бупренорфином, очекује се укључење две групе по 35, укупно 70 испитаника.

4.6 Статистичка обрада података

Подаци су анализирани статистичким програмом SPSS 20.0. Коришћена је дескриптивна статистика: аритметичке средине, стандардне девијације, медијане и проценти. Правилност расподеле обављена је тестом Колмогоров-Смирнов. За поређење аритметичких средина једног обележја две популације коришћен је независни т-тест или Ман-Витнијев тест. За поређење аритметичких средина једног обележја више популација коришћена је анализа варијанси (ANOVA) и LSD тест за вишеструку компарацију или Крускал-Волисов тест. Корелација обележја испитивана је Пирсоновим или Спирмановим коефицијентом корелације. Поређење резултата серолошких тестирања обављено је табелама контингенције (χ^2 тест). За испитивање утицаја више обележја на неко нумеричко обележје коришћена је бинарна логистичка регресија.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1 Социодемографске карактеристике зависника од опијата

Већина зависника од опијата су мушкарци (81,8 %), просечне старости од 32 године, 48,5 % је неударено/неожењено, који живе у граду (98,9 %), незапослени су (58,6 %) и преобладајуће са завршеном средњом школом (67,7 %) – ове карактеристике су презентоване у Табели број 3.

Табела број 3

Социодемографске карактеристике зависника

карактеристика		број зависника	процент
Пол	мушки	88	81,8 %
	женски	11	18,2 %
Старост	просечна (године)	32	–
	распон (године)	19 до 57	–
неударено/неожењен		48	48,5 %
живе у граду		98	98,9 %
незапослени		58	58,6 %
ниво образовања – средња школа		67	67,7 %

У Табели број 4 приказане су навике зависника од опијата. Њих 70 (70,7 %) ПАС уноси у организам инјекцијом, 78,8 % је барем некад дрогу унело интравенски, 81,8 % је барем некад користило заједнички прибор, а просечна старост првог узимања било ког средства је 16 година, са распоном од 11 до 48 година.

Табела број 4

Навике зависника од опијата

карактеристика		број зависника	процент
начин коришћења	инјекцијом	70	70,7 %
	једе/пије	4	4 %
	други начин	25	25,3 %
интравенско узимање супстанце	не	21	21,2 %
	да	78	78,8 %
коришћење заједничког прибора	не	18	18,2 %
	да	81	81,8 %
старост првог узимања било ког средства	просечна (године)	16	—
	распон (године)	11 до 48	—

Осим карактеристика наведених у Табели број 3 и Табели број 4, разматрани су и придружени ментални и соматски поремећаји, херидитет менталних поремећаја и почињена кривична дела.

На Фигури број 4 је приказан број зависника без придружених болести, као и број оних који имају придружену једну, две или три болести, а на Фигури број 5 врсте и заступљеност придружених болести, при чему близу 50% има бар једну придружену болест.

Фигура број 4

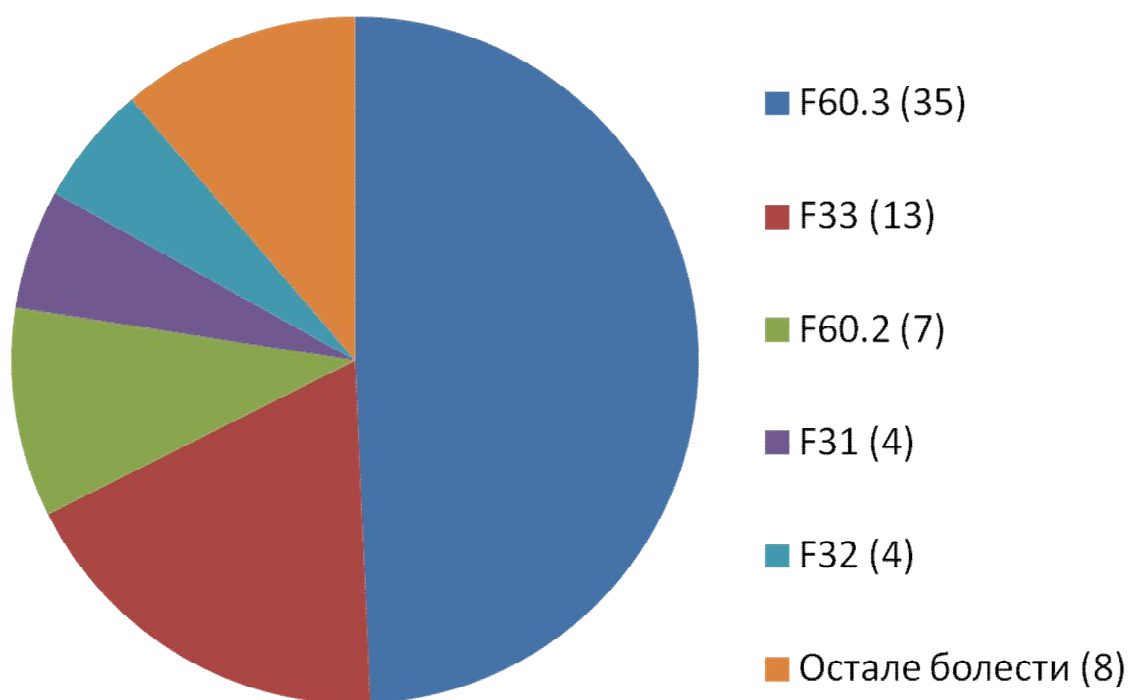
Број зависника са и без придружених болести



На Фигури број 5 се види да су углавном придружене менталне болести: F60.3 – Емоционално нестабилни поремећај личности; F33 – Рекурентни депресивни поремећај; F60.2 – Антисоцијални поремећај личности; F31- Афективно биполарно душевно обољење; F32 – Прва депресивна епизода. Од осталих болести присутне су епилепсија, токсична болест јетре, хронични гастроентеритис, хиатус хернија, псоријаза, ахалазија, дислалија.

Фигура број 5

Врсте и заступљеност придружених болести



Када је у питању постојање психичког поремећаја код оца или мајке зависника укључених у супституциони програм, њих 75 (75,8 %) одговара са нема/ негира код оца и 86 (86,9 %) код мајке, с тим да 13 (13,1 %) даје податак да је отац боловао од алкохолизма.

Ранији судски проблеми приказани су у Фигури број 6. Њих 35 није имало судских проблема. Највећи број зависника је кажњаван прекршајно (21), њих 15 је било у затвору више пута, 13 је кажњаван/а затворском казном, 10 условном казном, а петоро је било у притвору.

Фигура број 6

Ранији судски проблеми зависника



5.2 Обољевање од крвно-преносивих болести зависника од опијата

Међу 99 зависника од опијата неки никад нису тестирани на крвно-преносиве болести – 39 на HBV, 36 на HCV и 28 на HIV; а само четворо је добило вакцину против HBV. Сви зависници који су тестирани на HBV и HCV то су урадили у периоду од 2003. до 2015. године, а тестирање на HIV је рађено 2012. године. На основу наших тестирања утврђена је преваленца HBV од 33,3 % и преваленца HCV од 84,8 %.

Није утврђена корелација између одређене социо-демографске категорије и повећане инфективности узорака. Применом ANOVA за поређење инфективности HBV и HCV (ELISA/PCR позитивни и негативни резултати) у зависности од начина узимања, пола, живота са другим уживаоцем, интравенске примене и коришћења заједничког прибора, није показана статистички значајна разлика, изузев што се за HCV при испитивању у односу на старост зависника вредност приближила статистички значајној ($p=0,083$).

Анализа бинарном логистичком регресијом HBV ELISA и PCR позитивних резултата у зависности од социодемографских параметара и зависничких навика као варијабли је показала да је инфективност зависи од старости зависника при тестирању и од узраста првог узимања средства, што је приказано у Табели број 5 и 6.

Табела број 5

Бинарна логистичка регресија HBV ELISA позитивних резултата у
зависности од варијабли

HBV ELISA 95% CI	варијабле	Wald	Df	<i>p</i>
	пол	0.819	1	0.365
	старост тестирања	4.005	1	0.045
	садашњи услови живота – са ким живи	3.302	1	0.069
	живи са другим уживаоцима средстава	1.469	1	0.225
	место пребивалишта	0.000	1	1.000
	начин узимања	1.307	1	0.253
	фреквентност узимања средства у последњих месец дана	0.039	1	0.843
	узраст првог узимања било ког средства	1.576	1	0.209

Табела број 6

Бинарна логистичка регресија HBV PCR позитивних резултата у
зависности од варијабли

HBV PCR 95% CI	варијабле	Wald	Df	<i>p</i>
	пол	0.020	1	0.887
	старост тестирања	4.257	1	0.039
	садашњи услови живота – са ким живи	2.434	1	0.119
	живи са другим уживаоцима средстава	0.214	1	0.644
	место пребивалишта	0.000	1	1.000
	начин узимања	0.347	1	0.556
	фреквентност узимања средстава у последњих месец дана	1.306	1	0.253
	узраст првог узимања било ког средстава	3.869	1	0.049

5.3 Поређење резултата тестирања зависника на патогене крвно-преносивих болести

Комплементарно ELISA/CIA и PCR тестирање зависника демонстрира преобладајуће слагање у резултатима серолошког и молекуларног тестирања. Резултати потврђују да више од 50 % зависника је HCV позитивно на оба теста, док је нешто мање од 20 % котестирања позитивно на HBV инфекцију. Усаглашеност и дискрепантност између два метода (ELISA/CIA vs. PCR) је приказана у Табели бр. 7.

Табела број 7

Резултати ELISA/CIA и PCR тестирања на вирусе

врста патогена	ELISA/CIA и PCR	број зависника	процент
HBV	ELISA/CIA-нег. / PCR-нег.	66	66,7 %
	ELISA/CIA-поз. / PCR- поз.	19	19,2 %
	ELISA/CIA-нег. / PCR-поз.	12	12,1 %
	ELISA/CIA-поз. / PCR-нег.	2	2,1 %
HCV	ELISA/CIA-нег. / PCR-нег.	15	15,1 %
	ELISA/CIA-поз. / PCR- поз.	58	58,6 %
	ELISA/CIA-нег. / PCR-поз.	11	11,1 %
	ELISA/CIA-поз. / PCR-нег.	15	15,1 %
HIV	ELISA/CIA-нег. / PCR-нег.	99	100 %

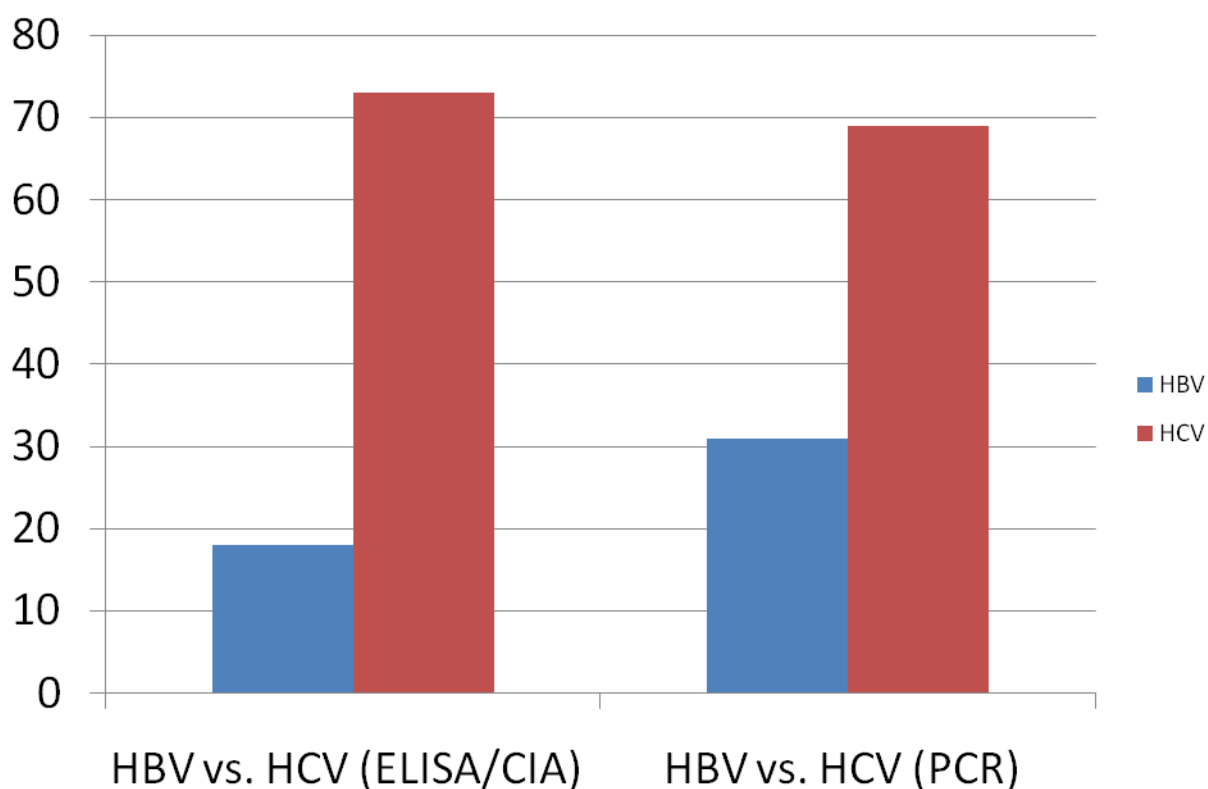
Апсолутни бројеви зависника тестираних комплементарним серолошким и молекулским тестирањем на HCV vs. HBV у овом истраживању су сумирани у Табели број 8 и Фигури број 7. Из њих видимо да је значајно више зависника позитивно на HCV у односу на HBV – 73 према 18 код ELISA/CIA тестирања и 69 према 31 код PCR тестирања.

Табела број 8

Резултати HBV и HCV ELISA/CIA и PCR тестирања

ELISA/CIA тестирање (апсолутни бројеви)				PCR тестирање (апсолутни бројеви)			
Врста патогена		HCV		Врста патогена		HCV	
		нег.	поз.			нег.	поз.
HBV	нег.	25	56	HBV	нег.	18	50
	поз.	1	17		поз.	12	19

Резултати HBV и HCV ELISA/CIA и PCR тестирања



Као што је презентовано на Фигури број 7, број HCV наспрам HBV позитивних зависника је већи у нашој студијској групи, користећи обе ELISA/CIA и PCR технике.

Када су у питању опортунистичке инфекције, свих 99 зависника је било негативно (PCR тестирање) на најчешће патогене: *Cryptococcus neoformans* и *Pneumocystis carini* и WNV. Само један зависник је био позитиван на сифилис и то и ELISA, VDRL и TRHA тестовима. Ови резултати су приказани у Табели број 9.

Табела број 9.

Резултати ELISA/CIA и PCR тестирања за остале патогене

врста патогена	ELISA/CIA и PCR тестирања	број зависника (процент)
Treponema pallidum	ELISA/CIA-негативан	98 (99 %)
	ELISA-позитиван	1 (1 %)
	* VDRL-позитиван	
	** ТРНА-позитиван	
	потврдно-позитиван	
Cryptococcus neoformans	PCR-негативан	99 (100 %)
Pneumocystis carini	PCR-негативан	99 (100 %)
West Nile Virus	PCR-негативан	99 (100 %)

VDRL = Venereal Disease Research Laboratory testing;

ТРНА = Treponema pallidum Hemagglutination test.

6. ДИСКУСИЈА

6.1 Профил зависника од опијата који је у ризику да оболи од крвно-преносиве болести

Већина зависника од опијата у популацији коју смо испитивали су мушкарци (81,8%), просечне старости од 32 године, 48,5 % укључених је неударено/неожењено, са пребивалиштем у граду (98,9 %), незапослени су (58,6 %) и преобладајуће са завршеном средњом школом (67,7 %). Дрогу преобладајуће узимају интравенски (70,7 %), њих 67 има придружене поремећаје који су углавном ментални, а ређе соматски, негирају херидитет менталних и соматских поремећаја, осим 13,1 % мушкараца који су истакли да им је отац био зависник од алкохола, а 64 њих је претходно имало правних проблема или је санкционисано.

Интравенски зависници у Србији имају сличне социо-демографске карактеристике као и у Италији: 88% наспрам 84% су мушкарци, просечна старост је 32 наспрам 35 година, углавном незапослени. Наши резултати указују да инфективност HBV зависи старосне доби и указују на неопходност узрасно раних интервенција. Наведене карактеристике ове популације је потребно узети у обзир у спровођењу циљаних стратегија превенције болести зависности, али и дуалних дијагноза насталих као последица инфекција крвно-преносивих болести. Ипак, зависници у нашем истраживању нису били добро едуковани пошто их је само 4% добило вакцину против HBV, јер је, на пример, у Италији већи обухват вакцинацијом ове популације (29%) (4), мада ова чињеница може указивати и на субоптималну медицинску заштиту у посматраном региону.

Подаци о заразним болестима повезаним са употребом дрога у Републици Србији потичу из националних регистара за HIV и AIDS и из био-бихевиоралних истраживања (спроведених 2008. и 2010. године и 2012. године међу ИКД). Од 1991. године, проценат ИКД међу новодијагностикованим и пријављеним случајевима HIV инфекције, јасно опада из године у годину. На основу резултата истраживања, уочава се висока преваленца HCV инфекције међу инјектирајућим корисницима дрога (више од 70 % у Београду 2008. и 2010. године), док је преваленција HIV инфекције међу ИКД мања од 5 %. Програми размене игала и шприцева доступни су само у Београду, Нишу, Новом Саду и Крагујевцу, и у великој мери зависе од екстерног финансирања (Глобални фонд за борбу против AIDS, туберкулозе и маларије). Број новообухваћених ИКД, био је у порасту у периоду 2009-2012. година, али је обухват ИКД овим програмима недовољан (24).

Укупан број од 125 хероинских зависника из притвореничког центра и из две психијатријске болнице на Северном Тајвану је током 2006. године тестирано на HIV, HCV, HBV, HDV и сифилис и преваленце су биле 15,2 %, 74,4 %, 15,2 %, 6,4 %, и 8 % (131). То значи да би било пожељно и тестирање зависника који се налазе и у затворским јединицама у Србији (24).

У периоду од 2011. до 2013. године, количина укупно заплењене дроге у Србији била је у сталном порасту док је 2013. године укупно заплењено 3,4 тоне дроге (24). Број зависника од дрога у затворима био је близу 5 000 у 2011. и 2012. години. Током 2012. године евидентирано је 4 775 кривичних дела у вези са дрогом и покренуте су 3 992 кривичне пријаве. Године 2013. забележена су 5 642 кривична дела у вези са дрогом и покренуто је 4 928 кривичних пријава. У субпопулацији обухваћеној нашим истраживањем готово 70 % зависника је имало судске проблеме, при чему су били и на одслужењу затворске казне једном или више пута, што указује на потребу да се и у

пеналним условима спроводи супституциона терапија, али и мере превенције на крвно-преносиве болести.

6.2 Специфичности инфективности HBV/HCV код зависника од опијата

Глобална преваленца HBV инфекције међу интравенским зависницима је 14,6 %, што износи 2,3 милиона зависника који су инфицирани поменути вирусом (41), док је преваленца HCV инфекције међу интравенским зависницима у 2010. години била 46,7 %, што значи да је 7,4 милиона од 16 милиона интравенских зависника широм света било инфицирано са HCV.

У нашем истраживању преваленца HBV (33,3 %) је била нижа него у Италији (60,7 %), док је Мексико са 85 %, близак Грчкој и Португалу, али је преваленца значајно виша него у Уругвају (20 %), Ирану (0,7 %) и међу даваоцима крви (0,20 %) (4, 39, 40, 124). Интравенски зависници имају много већу вероватноћу да добију инфекцију него остали зависници, чиме се потврђује улога интравенске трансмисије. Приликом тестирања узорака од 1 330 зависника у Италији, утврђено је присуство HBV код 70,4 % оних који су дрогу узимали интравенски и 22,8 % код оних зависника који су дрогу узимали на друге начине (4), док је у Црној Гори преваленца 1,4 % међу интравенским зависницима (8). Подаци Италијанског система за праћење акутног вирусног хепатитиса од 1997. до 2004. године говоре да се 13 % акутне HBV инфекције приписује интравенском узимању дроге, док је овај број пао на 5 % у 2005. години (125). Такође је важно напоменути да је после примене стратегије редукције штете у Кини дошло до смањења инциденције HBV са 14,2 % на 8,8 % код ИКД (6).

Преваленца је највећа за HCV инфекцију (84,8 %) и то је мање него преваленце у Естонији и Летонији (око 90 %), Румунији и Португалу, а слична је као у Русији (73 %). Преваленца HCV је већа него у Мађарској (23 %) и међу даваоцима крви (0,12 %) (4, 39, 40, 124).

Према епидемиолошкој студији Европског центра за мониторинг дрога и зависности од дроге, инциденца акутног HCV узрокованог хепатитиса, код интравенских зависника варира од 2,7–3,2 % у Уједињеном краљевству до 66 % у Ирској, са средњом инциденцом од 13 % (3). Преваленца HCV у Италији износи 83,2 % међу интравенским зависницима и 22 % међу осталим зависницима (4). У Мађарској 15 % интравенских зависника је пријавило акутни хепатитис узрокован са HCV, док је тај број у Литванији 80 %, а у Русији 73 % (5, 40), а у Црној Гори 53 % (8).

Разлике у резултатима ELISA/CIA и PCR тестирања могу бити објашњене на два начина. Прво, ELISA/CIA негативни и PCR позитивни резултати показују да је инфекција HBV или HCV у периоду „прозора“ – то значи да је концентрација вирусног антигена или коренсподентних антитела прениска тако да не може бити детектована помоћу ELISA/CIA (39, 99). Од 12 HBV ELISA/CIA негативних али PCR позитивних резултата, шест је било позитивно, а шест негативно на потврдном тесту. Са друге стране, PCR негативни и ELISA/CIA позитивни резултати су чести кад имамо зависнике са старом HCV инфекцијом. Број ових узорка може бити и до 20% код добровољних давалаца, тако да је преваленца од 15, 1 % у нашем испитивању у границама тог распона, а сви су били позитивни и на потврдном тесту (126). Међу 11 HCV ELISA/CIA негативних и PCR позитивних зависника, пет је било позитивно, а шест негативно на потврдном тесту. Број од два HBV PCR негативна ELISA/CIA позитивна узорка показује да HBV DNK ниво код HBsAg-позитивних зависника је можда екстремно низак, јер је потврдни тест био такође позитиван код ова два узорка.

Око 6 % HBsAg-позитивних може бити негативно када се користе HBV PCR методе у мини пулу. Око 3 % HBsAg-позитивних донација остаје негативно и када се користи појединачни PCR. Ови резултати морају бити узети у обзир у свим разматрањима евентуалног избацивања скрининга са HBsAg (127).

6.3 Специфичности HIV инфекције код зависника од опијата

Међу зависницима 18,9 % или 3 милиона широм света живи са HIV (41). Није било HIV инфекције међу зависницима од опијата и то је слично са преваленцом у Ирану (0,7 %) и међу даваоцима крви тестираним на ВМА од 2005. до 2013. године (0,005 %) (39, 128).

У Италији преваленца HIV-а је 14,4 % међу интравенским зависницима и 1,6 % међу осталим зависницима, у Литванији је тај број 9 %, док у Мађарској нико од интравенских зависника није инфициран са HIV (4, 5), док је у Црној Гори његова преваленца 1,1 % (8). После примене стратегије редукције штете у Кини дошло до смањења инциденције HIV са 2,5 % на 0,6 % код интравенских уживалаца дрога (6).

Упркос вишој преваленци и „трансмисивности“ и истих или виших економских трошкова у поређењу HCV и HIV инфекције, нарочито међу интравенским зависницима, на вирусни хепатитис је усмерено много мање пажње него са HIV повезаном болешћу. Светска преваленца HIV инфекције међу интравенским зависницима је била 17,9 % у 2009. и 18,9 % у 2010. години (129).

Доступни подаци указују да је у нашој земљи највећи број HIV инфицираних из групе интравенских уживалаца дрога, са око 55 % инфицираних путем нестерилног шприца или игле, али додатно и путем сексуалног незаштићеног односа,

због честог мењања сексуалног партнера и продаје сексуалних услуга ради обезбеђења новца за набавку дроге (130).

6.4 Специфичности инфекције сифилисом код зависника од опијата

У 32 студије са 13 848 интравенска корисника дроге, углавном из Југоисточне Азије, са малим бројем из Латинске Америке, Источне Европе, Централне и Источне Азије, Северне Африке и Средњег Истока, али без испитаника из Субсахарске Африке утврђена је средња преваленца од 11,1 % за сифилис. Средња преваленца за мушки род је била 4 %, а за жене 19,9 %. (62). У Русији је преваленца сифилиса била 8% у Москви, 20% у Волгограду и 6% у Барнаулу, међу интравенским зависницима (63).

6.5 Специфичности WNV, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocistis carini* инфекције код зависника од опијата

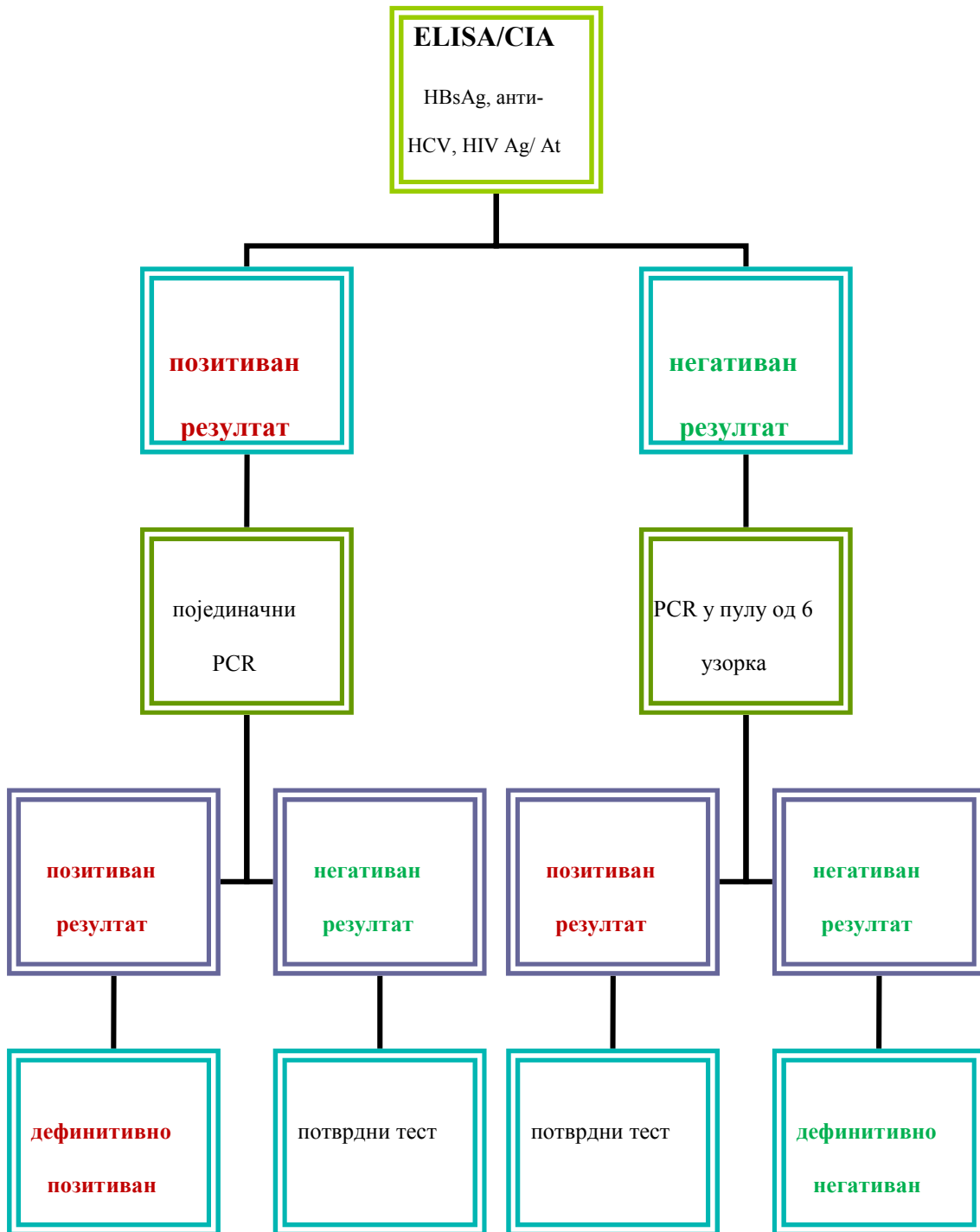
Тренутна негативност на патогене опортунистичких инфекција може бити објашњена тиме што код зависника није озбиљније компромитован имунски систем, јер су сви негативни на HIV.

6.6 Формулисање алгоритма тестирања на крвно-преносиве болести код зависника од опијата

Наведени резултати указују да је потребно што раније утврдити серолошки статус зависника од опијата који су укључени у програме супституције. Најбоље је тестирање обавити пре почетка супституционог лечења. Тестирати зависнике путем ELISA/CIA минимално на HBV, HCV, а по могућности и на HIV. Било би пожељно извести и PCR тестирање, појединачно за прелиминарно позитивне и у пулу за прелиминарно негативне. Уколико је због нејасноћа у резултатима то неопходно урадити и потврдни тест. На тај начин се добија прелиминарни статус зависника, пре уласка у метадонски/бупренорфински програм, што би нам омогућило раније лечење уколико код њих постоји активна болест, а такође и даље праћење, како „позитивних“, тако и „негативних“ резултата зависника.

Приликом утврђивања инфективног статуса зависника можемо користити модификовани алгоритам који нам служи за тестирања добровољних давалаца у Институту за трансфузиологију и хемобиологију ВМА.

Модификовани алгоритам за тестирање зависника



При томе треба имати у виду да код оних зависника који нису долазили у контакт са овим вирусима треба очекивати двоструко негативне резултате (ELISA/CIA и PCR); на почетку инфекције, у периоду „прозора“, налази су PCR позитивни, ELISA/CIA негативни; у фази активне инфекције узорци су PCR позитивни, ELISA/CIA позитивни и како пролази активна инфекција они могу постати PCR негативни, ELISA/CIA позитивни. То се нарочито односи на оне зависнике који примају интерферонску терапију, јер она доводи до смањења концентрације HCV у крви зависника, тако да он остаје недектабилан и за PCR технологију.

Ограничење ове студије је да нисмо испитали фармакоекономске аспекте коришћења појединих тестова у поређењу са трошковима лечења, што је такође значајно код HCV инфекције, јер је утврђено да генотипови 1 и 4 узрокују тежи клинички ток и захтевају више неге и повећавају трошкове лечења у поређењу са генотиповима 2 и 3 (132).

Ово истраживање несумњиво показује повећану сигурност оригинално дизајнираног алгорита за комплементарно тестирање (ELISA/CIA и PCR) патогена крвно-преносивих болести. Добијени резултати потврђују да су зависници од опијата у повећаном ризику за крвно-преносиве болести; позитивност за HBV и HCV је још увек висока – 33,3 % и 84,8 %. Зато зависници од опијата морају да буду периодично тестирани комплементарним серолошким/молекулским тестовим, уз разматрање разлика/дискрепанци у резултатима када се користе ове методе. Вакцина против HBV би требало да буде активно понуђена свим HBV-негативним зависницима од опијата.

Тренутна негативност на патогене опортунистичких инфекција може бити објашњена тиме што код зависника није озбиљније компромитован имунски систем, јер су сви негативни на HIV. Повременим тестирањима треба пратити HIV статус

зависника и уколико се појави инфекција овим вирусом, евентуално треба поновити тестирања и на могуће патогене ових опортунистичких инфекција.

6.7 Важност ране детекције крвно-преносивих болести у специфичној популацији зависника од опијата

Различити фактори ризика чине зависнике од опијата рањивим за HBV, HCV, HIV, сифилис и опортунистичке инфекције узроковане *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carini* и WNV (117). Ризично понашање укључује употребу нестерилних игала, незаштићене сексуалне односе, нестерилно тетовирање, трансфузију крви или стоматолошке интервенције и код интравенских и код осталих зависника. Поред тога, недовољан приступ здравственим службама, низак социо-едукативни ниво, бескућништво, историја боравка у затвору, социјална неприхваћеност, незапосленост, зависност од алкохола и друге болести код многих интравенских зависника компликују манифестације инфекција крвно-преносивим болестима и њихов исход (123).

Узимајући у обзир да су зависници укључени у супституциони програм у високом проценту супстанцу узимали инјектирањем бар једном у животу, а да је управо то преобладајући начин коришћења код већине и додатно компромитовано коришћењем заједничког прибора, неопходно је можда размотрити примену едукативних програма и превентивних мера, које би у фокус ставиле трансмисију крвно-преносивих патогена, управо инјекционим коришћењем психоактивне супстанце. Превенција болести зависности доприноси смањивању и крвно-преносивих болести, па тако програми смањења штете („harm reduction”) омогућавају бесплатну

доступност стерилних шприцева и игала, летака, кондома, на местима окупљања интравенских корисника дрога.

Превентивне активности би се огледале у развоју специфичних програма који промовишу здраве начине живота, имплементацији постојећих програма и извођењу различитих едукативних активности као што су вршњачка едукација, подршка иницијативи младих у спровођењу акција које имају за циљ подржавање здравог начина живота, развој социалних вештина, информисање младих и родитеља о ризицима конзумирања психоактивних супстанци кроз школске програме и радионице у школама, идентификацију и смањење фактора ризика у школском окружењу.

7. ЗАКЉУЧЦИ

- Социодемографски профил зависника од опијата на супституционој терапији осликавају следећа својства: мушки пол, зрела животна доб, без заснивања брачне заједнице, пребивалиште у граду, незапосленост и средњошколско образовање.
- Највише зависника на супституционој терапији психоактивну супстанцу уноси инјектирањем (више од 70%) и висок удео испитаника је бар некада користио заједнички прибор (више од 80%). Просечна старост првог узимања је у раној адолесценцији (16 година).
- Постојање инфекције HBV показано је у више од 30% зависника на супституционим програмима, а за HCV у више од 80%.
- Резултати тестирања узорака зависника ELISA/CIA и PCR методама су углавном усаглашени: 50 % зависника је HCV позитивно на оба теста, док је нешто мање од 20 % паралелних тестирања позитивно на HBV инфекцију.
- Потребно је у популацији адолесцената већ спровести мере ране превенције болести зависности и са њима често удружених болести које узрокују крвно-преносиви патогени. У популацији зависника од опијата су супституциони програми оправдани и конципирани као програми смањења штете, па је у циљу дестигматизације ове субпопулације оправдана примена савремених алгоритама на тестирање крвно-преносивих болести.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Jovanović M. Stimulansi i marihuana. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2009.
2. Vučković N, Dickov A, Simonović P, Nikolić M, Saveljić Daragan J, Kovačević M, et al. Supstituciona terapija zavisnika od opijata. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2013.
3. Wiessing L, Ferri M, Grady B, Kantzanou M, Sperle I, Cullen KJ; EMCDDA DRID group, Hatzakis A, Prins M, Vickerman P, Lazarus JV, Hope VD, Matheï C. Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e103345.
4. Camoni L, Regine V, Salfa MC, Nicoletti G, Canuzzi P, Magliocchetti N, et al. Continued high prevalence of HIV, HBV and HCV among injecting and noninjecting drug users in Italy. *Ann Ist Super Sanità* 2010; 46 (1): 59–65.
5. Gyarmathy VA, Neaigus A, Li N, Ujhelyi E, Caplinskiene I, Caplinskas S, Latkin CA. Infection disclosure in the injecting dyads of Hungarian and Lithuanian injecting drug users who self-reported being infected with hepatitis C virus or human immunodeficiency virus. *Scand J Infect Dis*. 2011; 43 (1): 32–42.
6. Ruan Y, Liang S, Zhu J, Li X, Pan SW, Liu Q, Song B, Wang Q, Xing H, Shao Y. Evaluation of harm reduction programs on seroincidence of HIV, hepatitis B and C, and syphilis among intravenous drug users in southwest China. *Sex Transm Dis*. 2013; 40 (4): 323–8.
7. Djukić Dejanović S, Borovčanin M. Principi tretmana zavisnika od opijata u Srbiji. In: Djukić Dejanović S, Nastasić P, editors. *Bolesti zavisnosti: savremena dostignuća u prevenciji, lečenju i rehabilitaciji*. Beograd: ECPD; 2015. p. 10–2.

8. Lausevic D, Begic S, Mugosa B, Terzic N, Vratnica Z, Labovic I, Bozicevic I. Prevalence of HIV and other infections and correlates of needle and syringesharing among people who inject drugs in Podgorica, Montenegro: a respondent driven sampling survey. *Harm Reduct J.* 2015; 12:2.
9. World Health Organization. International Classification of diseases (ICD-11) Available at <http://www.who.int/health-topics/international-classification-of-diseases>. Accessed on 07/07/2018.
10. Daragan Saveljić J, Dostanić N, Milašinović J. Rano otkrivanje i kratke intervencije u bolestima zavisnosti. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2013.
11. Lazarević J, Miletić J. Vrste i karakteristike psihoaktivnih supstanci. In: Jovanović M, ed. Anatomija adikcije. Medicinski fakultet u Kragujevcu; 2005. p. 39–79.
12. Nastasić P. Kako droge nađu svoj put do mozga? In: Nastasić P, ed. Bolesti zavisnosti u adolescenciji. Beograd: Publikum; 2011. p. 29–45.
13. Национално истраживање о стилевима живота становништва Србије 2014. године – коришћење психоактивних супстанци и игре на срећу, Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”.
14. Comiskey, C., Dempsey, O. and Snel, A. (2011), Преваленција популација под повећаним ризиком од ХИВ инфекције у Републици Србији. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”.
15. Kovačević M. Ličnost zavisnika od supstanci. In: Kovačević M, ed. Ličnost alkoholičara I narkomana- komparativna analiza. Beograd: Srpska školska knjiga; 2003. p. 57–82.
16. Jerotić V. Ličnost pre uzimanja droge. In: Jerotić V, ed. Ličnost narkomana. Beograd: Ars Libri; 2006. p. 94–101.
17. Đoković D. Epidemiologija i etiologija narkomanije. In: Jovanović M, ed. Anatomija adikcije. Medicinski fakultet u Kragujevcu; 2005. p. 13–25.

18. Илић Б. Психилошки профил адолесцентних наркомана (магистарски рад). Београд 1998; Филозофски факултет.
19. Стојановић З. Коментар кривичног законика. Београд: Службени гласник 2006: 102.
20. Крстић Б. Судска психијатрија. Ниш: СКЦ 1996: 113.
21. Ђирић З. Судско-психијатријски аспект менталних поремећаја насталих злоупотребом дрога. Зборник радова Правног факултета у Нишу 2014; 68: 515–34.
22. АЛИМС. Упутство за лек метадон. Фебруар 2015: 1–10.
23. АЛИМС. Упутство за лек бупренорфин. Јун 2015: 1–8.
24. Стратегија о спречавању злоупотребе дрога за период 2014–2021. године. Влада Републике Србије. Службеном гласник Републике Србије, Београд; број: 515-16742/2014.
25. Trkuljić M, Borovčanin N, Vučetić D, Jovičić D. Transmisivne bolesti- Etiopatogeneza, testiranje na markere, inaktivacija patogena. In: Balint B, Trkuljić M, Todorović M, eds. Osnovni principi hemoterapije. Beograd: Čigoja štampa; 2010. p. 421–505.
26. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; 388: 1659–1724.
27. Nelson KE, Vlahov D, Cohn S, Odunmbaku M, Lindsay A, Antohony JC, et al. Sexually transmitted diseases in a population of intravenous drug users: Association with seropositivity to the Human Immunodeficiency Virus (HIV). Journal of Infectious Diseases 1991; 164(3): 457–63.

28. Ross MW, Hwang LY, Zack C, Bull L, Williams ML. Sexual risk behaviours and STIs in drug abuse treatment populations whose drug of choice is crack cocaine. *International Journal of STD & AIDS* 2002; 13(11): 769–74.
29. Ruan Y, Cao X, Qian H, Zhang L, Qin G, Jiang Z, et al. Syphilis among female sex workers in southwest China: Potential for HIV transmission. *Sexually Transmitted Diseases* 2006; 33(12): 719–23.
30. Steinbrook R. HIV in India—A complex epidemic. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(11): 1089–93.
31. Lyles CM, Kay LS, Crepaz N, Herbst JH, Passin WF, Kim AS, et al. Best evidence interventions: Findings from a systematic review of HIV behavioral interventions for US populations at high risk, 2000–2004. *American Journal of Public Health* 2007; 97(1): 133–43.
32. Phipps W, Stanley H, Kohn R, Stansell J, Klausner JD. Syphilis, chlamydia, and gonorrhea screening in HIV-infected patients in primary care, San Francisco, California, 2003. *AIDS Patient Care and STDs*. 2005; 19(8): 495–8.
33. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A ‘new’ antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965; 191: 541–6.
34. Dwyre DM, Holland PV. Hepatitis viruses. In: Barbara JAJ, Regan FAM, Contreras MC, eds. *Transfusion Microbiology*. New York: Cambridge University Press; 2008. p. 9–23.
35. Zarski JP, Ganem D, Wright TL. Hepatitis B virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical Virology*. Washington, DC: ASM Press; 2002. p. 623–57.
36. Andre F. Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East, and Africa. *Vaccine* 2000; 18: S20–S22, 35.

37. Previsani N, Lavanchy D, Siegl G. Hepatitis A. In: Mushahwar IK, editor. *Viral Hepatitis: Molecular Biology, Diagnosis, Epidemiology and Control (Perspectives in Medical Virology, volume 10)*. Amsterdam: Elsevier; 2004. p. 1–98.
38. Institute of Public Health of Serbia „Dr Milan Jovanovic Batut“. *Health Statistical Yearbooks of Republic of Serbia 2005–2012* Available at <http://www.batut.org.rs/download/publikacije>. Accessed on 13/05/2014.
39. Vucetic D, Kecman G, Ilic V, Balint B. Blood donors' positivity for transfusion-transmissible infections: the Serbian Military Medical Academy experience. *Blood Transfus* 2015; 13 (4): 569–75.
40. Amon JJ. Hepatitis in drug users: time for attention, time for action. *Lancet* 2011; 378: 543–4.
41. Honarvar B, Odoomi N, Moghadami M, Kazerooni PA, Hassanabadi A, Dolatabadi PZ, et al. Blood-Borne Hepatitis in Opiate Users in Iran: A Poor Outlook and Urgent Need to Change Nationwide Screening Policy. *PLoS One* 2013; 8(12): e82230.
42. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–62.
43. Quer J, Mur JIE. Hepatitis C virus: epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ, editors. *Viral Hepatitis*. Malden, MA: Blackwell; 2005. p. 407–25.
44. Garnier, L., Inchauspe, G. and Trepo, C. (2002) Hepatitis C virus. In *Clinical Virology*, eds D. D. Richman, R. J. Whitley, F. G. Hayden, pp. 1153–76. Washington DC, ASM Press.
45. European Center for Disease Prevention and Control. *Hepatitis C Surveillance in Europe*–Stockholm: ECDC; 2015. Available online at:

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/hepatitis_C/Pages/AnnualEpidemiologicalReport.aspx#sthash.nRp4gu4L.dpuf.

46. Cooke GS, Lemoine M, Thursz M, Gore C, Swan T, Kamarulzaman A, et al. Viral hepatitis and the Global Burden of Disease: a need to regroup. *J. Viral Hepat.* 2013; 20: 600–1.
47. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, Andrews WW, Phelps B, Dockter J, et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005; 42: 86–92.
48. Wang H, Wolock TM, Carter A, Nguyen G, Kyu HH, Gakidou E, et al. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 3: 361–87.
49. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2016). *HepatitisC among Drug Users in Europe: Epidemiology, Treatment and Prevention*. Luxembourg: Publications Office of the European Union. EMCDDA Insights.
50. Dow BC, Fiebig EW, Busch MP. Retroviruses. In: Barbara JAJ, Regan FAM, Contreras MC, eds. *Transfusion Microbiology*. New York: Cambridge University Press; 2008. p. 59–65.
51. Delwart EL, Orton S, Parekh B, Dobbs T, Clark K, Busch MP, et al. Two per cent of HIV–positive US blood donors are infected with non–subtype–B strains. *AIDS Res & Hum Retrovir* 2003; 19: 1065–70.
52. Parry JV, Murphy G, Barlow KL, Lewis K, Rogers PA, Belda FJ, et al. National surveillance of HIV–1 subtypes for England and Wales: design, methods and initial findings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 381–8.
53. Simon F, Loussertjaka I, Damond F, Saragosti S, Barin F, Brun-Ve' zinet F, et al. HIV type 1 diversity in northern Paris, France. *Aids Res Hum Retroviruses* 1996; 12: 1427–33.

54. Pellett PE, Wright DJ, Engels EA, Ablashi DV, Dollard SC, Forghani B, et al. Multicenter comparison of serologic assays and estimation of human herpesvirus 8 seroprevalence among US blood donors. *Transfusion* 2003; 43: 1260–68.
55. Sharp PM, Bailes E, Chaudhuri RR, Rodenburg CM, Santiago MO, Hahn BH, et al. The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 867–76.
56. Janssens W, Buve A, Nkengasong JN. The puzzle of HIV–1 subtypes in Africa. *AIDS* 1997; 11: 705–12.
57. Adler MW, ABC of AIDS: development of the epidemic. *BMJ* 2001; 322: 1226–9.
58. Operskalski EA, Stram DO, Busch MP, Huang W, Harris M, Dietrich SL, et al. Role of viral load in heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 by blood transfusion recipients. *Amer J Epid* 1997; 146: 655–61.
59. Busch MP, Operskalski EA, Mosley JW, Lee TH, Henrard D, Herman S, et al. and the Transfusion Safety Study Group Epidemiological background and long–term course of disease in human immunodeficiency virus type 1–infected blood donors identified before routine laboratory skrining. *Transfusion* 1994; 34: 858–64.
60. Egglestone SI, Turner AJL. for the PHLS Syphilis Serology Working Group Serological diagnosis of syphilis. *Commun Dis Public Health* 2000; 3: 158–62.
61. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections overview and estimates. 2001.
62. Coffin LS, Newberry A, Hagan H, Cleland CM, Des Jarlais DC, Perlman DC. Syphilis in drug users in low and middle income countries. *International Journal of Drug Policy* 2010; 21: 20–7.

63. Rhodes T, Platt L, Maximova S, Koshkina E, Latishevskaya N, Hickman M, et al. Prevalence of HIV, hepatitis C and syphilis among injecting drug users in Russia: a multi-city study. *Society for the Study of Addiction, Addiction*, 2016; 101: 252–66.
64. Patel D, Desai GM, Frases S, Cordero RJB, DeLeon-Rodriguez CM, Eugenin EA, Nosanchuk JD, et al. Methamphetamine Enhances *Cryptococcus neoformans* Pulmonary Infection and Dissemination to the Brain. *MBio*. 2013. 4 (4): e00400–13.
65. Esher SK, Zaragoza O, Alspaugh JA. Cryptococcal pathogenic mechanisms: a dangerous trip from the environment to the brain. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018. 113(7): e180057.
66. Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med*. 2012; 4(165): 165rv13.
67. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(8): 873–81.
68. Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. Washington DC: ASM Press; 1998.
69. Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, Larsen RA, Pankey GA, Henderson H, et al. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27(10): 937–43.
70. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30(1): 179–206.
71. Bratton EW, El Hussein N, Chastain CA, Lee MS, Poole C, Stürmer T, et al. Comparison and temporal trends of three groups with cryptococcosis: HIV-infected, solid organ transplant, and HIV-negative/non-transplant. *PLoS One*. 2012; 7(8): e43582.
72. Casadevall A, Coelho C, Alanio A. Mechanisms of *Cryptococcus neoformans*-Mediated Host Damage. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9: doi: 10.3389/fimmu.2018.00855.

73. Guess TE, Rosen JA, McClelland EE. An Overview of Sex Bias in *C. neoformans* Infections. *Journal of Fungi*. 2018; 49: doi:10.3390/jof4020049.
74. Hajjeh RA, Brandt ME, Pinner RW. Emergence of cryptococcal disease: Epidemiologic perspectives 100years after its discovery. *Epidemiol. Rev.* 1995; 17:303–20.
75. Fungal Disease Frequency. Global Action Fund for Fungal Infections website. <http://www.gaffi.org/why/fungal-disease-frequency>. Accessed on 11 December 2017.
76. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *ClinTransplant*. 2006; 20 (4): 401–9.
77. Monnet X, Vidal-Petiot E, Osman D, et al. Critical care management and outcome of severe *Pneumocystis pneumonia* in patients with and without HIV infection. *Crit Care*. 2008; 12 (1): 28.
78. De Boer MGJ, Kroon FP, Le Cessie S, De Fijter JW, Van Dissel JT. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplant recipients and appraisal of strategies for selective use of chemoprophylaxis. *Transpl Infect Dis*. 2011; 13: 559–69.
79. Buchacz K, Baker RK, Palella Jr FJ, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, Wood KC, Brooks JT, Investigators H. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS*. 2010; 24(10): 1549–59.
80. Powell K, Davis JL, Morris AM, Chi A, Bensley MR, Huang L. Survival for patients With HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy. *Chest*. 2009; 135(1):11–17.
81. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25(2):297–317.

82. Bienvenu AL, Traore K, Plekhanova I, Bouchrik M, Bossard C, Picot S. Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. *Int J Infect Dis.* 2016;46:11–17.
83. Campbell GL, Martin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 519–29.
84. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001; 344: 1807–14.
85. Anonymous. Provisional surveillance summary of the West Nile virus epidemic – United States, January–November 2002. *MMWR* 2002; 51: 1129–33.
86. Vasiljević N. Transfuzijski transmisivne bolesti. In: Balint B, editor. *Transfuziologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004. p. 665–84.
87. Yugi H, Hino S, Satake M, et al. Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology in Japan. *Vox Sanguinis*, 2005; 89: 265.
88. Yoshikawa A. , Gotanda Y. , Itabashi M. Hepatitis B NAT virus- positive blood donors, in the early and late stage of HBV infection: analyses of the window period and kinetics of HBV DNA. *Vox Sanguinis*, 2005; 88: 77–86.
89. Borovčanin N. Molekulske tehnike u transfuziologiji. *Specijalistički rad*. 2006.
90. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebig EW, et al. Comparative sensitivity of HBV nucleic acid tests and HBsAg assays for detection of acute HBV infections. *Transfusion* 2003; 43: 788–98.
91. World Health Organization. Hepatitis B surface antigen assays: operational characteristics. Geneva: World Health Organization; 2001.
92. Brojer E. Implementation of donor skrining for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology in Poland. *Vox Sang* 2005; 89: 267–8.

93. Roth WK, Seifried E. The German experience with NAT. *Transfus Med* 2002; 12: 255–8.
94. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, et al. Detection of HIV–1 and HCV infections among antibody–negative blood donors by nucleic acid amplification testing. *N Eng J Med* 2004; 351: 760–8.
95. Stramer SL. Pooled HBV DNA testing by nucleic acid amplification: implementation or not. *Transfusion* 2005; 45: 1242–6.
96. Kleinman SH, Strong DM, Tegtmeier GG, Holland PV, Gorlin JB, Cousins C, et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA screening of blood donations in mini–pools with the COBAS AmpliScreen HBV test. *Transfusion* 2005; 45: 1247–57.
97. Kleinman SH, Busch MP. HBV: amplified and back in the blood safety spotlight. *Transfusion* 2001; 41: 1081–5.
98. Comanor L, Holland P. Hepatitis B virus blood testing: unfinished agendas. *Vox Sang* 2006; 91: 1–12.
99. Balint B, Vucetic D, Todorovic-Balint M, Borovcanin N, Jovanovic-Cupic S, Mandusic V. Safety improving by complementary serological and molecular testing combined with pathogen reduction of the donated blood in window period (Letter). *Transfusion and Apheresis Science* 2013; 49: 103–4.
100. Klein HG. Pathogen inactivation technology: cleansing the blood supply. *J Intern Med* 2005; 257: 224–37.
101. Laperche S, Le Marrec N, Simon N, Bouchardeau F, Defer C, Maniez– Montreuil M, et al. A new HCV core antigen assay based on disassociation of immune complexes: an alternative to molecular biology in the diagnosis of early HCV infection. *Transfusion* 2003; 43: 958–62.

102. Gonzalez M, Regine V, Piccinini V, Vulcano F, Giampaolo A, Hassan HJ, et al. Residual risk of transfusion–transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infections in Italy. *Transfusion* 2005; 45: 1670–5.
103. Jarvis LM, Dow BC, Cleland A, Davidson F, Lycett C, Morris K, et al. Detection of HCV and HIV–1 antibody negative infections in Scottish and Northern Ireland blood donations by nucleic acid amplification testing. *Vox Sang* 2005; 89: 128–34.
104. Koppelman MH, Sjerps MC, Reesink HW, Cuyper HT. Evaluation of COBAS AmpliPrep nucleic acid extraction in conjunction with COBAS AmpliScreen HBV DNA, HCV RNA and HIV–1 RNA amplification and detection. *Vox Sang* 2005; 89:193–200.
105. Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, et al. A new strategy for estimating risks of transfusion–transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 2005; 45: 254–64.
106. Weusten JJAM, van Drimmelen HAJ, Lelie PN. Mathematic modeling of the risk of HBV, HCV and HIV transmission by window–phase donations not detected by NAT. *Transfusion* 2002; 42: 537–48.
107. Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window–period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002; 42: 975–9.
108. Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, Busch MP. International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion* 2002; 42: 966–72.
109. Bharucha ZS. Risk management strategies for HIV in blood transfusion in developing countries. *Vox Sang* 2002; 83 (Suppl. 1): 167–71.
110. Murphy EL, Frider J, Smith JW, Engstrom J, Sacher RA, Miller K, et al. HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV–I and HTLV–II–infected blood donors. The REDS investigators. *Neurology* 1997; 48: 315–20.

111. Zhang N, Park YD, Williamson PR. New technology and resources for cryptococcal research. *Fungal Genet Biol.* 2015; 78: 99–107.
112. Atzori C, Angeli E, Agostoni F et al. Biomolecular techniques to detect *Pneumocystis carini* f. sp. *hominis* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Infect Dis* 1998; 3: 76–81.
113. Huang SN, Fischer SH, O'Shaughnessy E et al. Development of a PCR assay for diagnosis of *Pneumocystis carini* pneumonia based on amplification of the multicopy major surface glycoprotein gene family. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35: 27–32.
114. Torres J, Goldman M, Wheat LJ. Diagnosis of *Pneumocystis carini* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients with polymerase chain reaction: a blinded comparison to standard methods. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 141–145.
115. Barry SM, Johnson MA. *Pneumocystis carini* pneumonia: a review of current issues in diagnosis and management. *British HIV Association HIV Medicine.* 2001; 2: 123–132.
116. Allain PJ. Emerging Viruses in Transfusion. In: Barbara JAJ, Regan FAM, Contreras MC, eds. *Transfusion Microbiology.* New York: Cambridge University Press; 2008. p. 75–86.
117. Stramer SL. Current Risks of Transfusion-Transmitted Agents. *Arc Path Lab Med* 2007; 131: 702–7.
118. Peterson LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile Virus: Review of the Literature. *JAMA* 2013; 3: 308–15.
119. Roche Molecular Systems, Inc. COBAS TaqScreen West Nile Virus Test. Copyright 2010: 1–32.
120. Simon R, Donmall M, Hartnoll R, Kokkevi A, Ouwehand AW, Stauffacher M, et al. The EMCDDA/Pompidou Group treatment demand indicator protocol: a European core item set for treatment monitoring and reporting. *Eur Addict Res* 1999; 5(4): 197–207.

121. Borovčanin N, Vučetić D, Jocić M, Jovičić D, Balint B. Osnovni principi NAT tehnologije sa osvrtom na rezultate rada. *Bilt Transfusiol* 2011; 56: 99–107.
122. El-Sokkary RH, Tash RME, Meawed TE, El-Seifi OS, Mortada EM. Detection of hepatitis C virus (HCV) among health care providers in an Egyptian university hospital: different diagnostic modalities. *Infect Drug Resist.* 2017; 10: 357–64.
123. Borovcanin N, Ristanovic E, Todorovic M, Borovcanin M, Jovanovic M, Balint B. The use of complementary serological and molecular testing for blood-borne pathogens and evaluation of socio-demographic characteristics of intravenous drug users on substitution therapy from Shumadia District of Serbia. *Vojnosanitetski pregled*, 2017 OnLine-First (00):129-129. <https://doi.org/10.2298/VSP170814129B>.
124. Goulao J, Götz W and European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Annual Report 2012: The state of the drug problem in Europe. Lisbon: EMCDDA; 2012.
125. Mele A, Tosti ME, Spada E. Epidemiology of acute viral hepatitis: twenty years of surveillance through SEIEVA in Italy and a review of the literature. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006 (Rapporti ISTISAN, 06/12). Available from: <http://www.iss.it/publ/rapp/cont.php?id=1963&lang=1&tipo=5&anno=2006>; last visited 20/7/09.
126. Busch M, Glynn S, Stramer S, Orland J, Murphy E, Wright D, et al. Correlates of hepatitis C virus (HCV) RNA negativity among HCV- seropositive blood donors. *Transfusion* 2006; 46(3): 469–75.
127. Kuhns MC, Kleinman SH, McNamara AL, Rawal B, Glynn S, Busch MP. Lack of correlation between HBsAg and HBV DNA levels in blood donors who test positive for HBsAg and anti-HBc: implications for future HBV screening policy. *Transfusion* 2004; 44(9): 1332–9.

128. Zamania S, Radfarb R, Nematollahic P, Fadaiee R, Meshkatic M, Mortazavia S, et al. Prevalence of HIV/HCV/HBV infections and drug-related risk behaviours among IDUs recruited through peer-driven sampling in Iran. *Int J Drug Policy* 2010; 21(6): 493–500.
129. Wales N. A review of viral hepatitis in injecting drug users and assessment of priorities for future activities. Geneva: WHO; 2009.
130. Ilić D. Narkomanija i sida. In: Milovanović D, Sakoman S, Mičić J, Dimitrijević I, eds. *Bolesti zavisnosti*. Beograd: ECPD; 2004. p. 137–42.
131. Wang LJ, Lin SK, Chiang SC, Su LW, Chen CK. Risk Factors for HIV, Viral Hepatitis, and Syphilis among Heroin Users in Northern Taiwan. *Substance Use & Misuse*, 2013; 48: 89–98.
132. Jakovljevic M, Mijailovic Z, Popovska Jovicic B, Canovic P, Gajovic O, Jovanovic M, et al. Assessment of Viral Genotype Impact to the Cost-Effectiveness and Overall Costs of Care for Peg-Interferon-2 α + Ribavirine Treated Chronic Hepatitis C Patients. *Hepat Mon*. 2013; 13(6): e6750.

9. ПРИЛОЗИ

9.1 Прилог 1 Помпиду упитник

OSNOVNI PODACI O ZAVISNICIMA U PROGRAMU LEČENJA – TDI/POMPIDOUUPITNIK –

USTANOVA LEČENJA	KOD (ŠIFRA) KLIJENTA <input type="text"/>
-------------------------	---

PODACI KLIJENTA	
anonimno/nadimak <input type="checkbox"/>	
1. Ime	2. Prezime
3. Pol 1 – muški 2 – ženski 0 – ostalo	4. Godina rođenja <input type="text"/>
5. Opština stanovanja*	6. Poštanski broj opštine stanovanja <input type="text"/>
7. Državljanstvo* 1. RS 2. druge zemlje 0. nepoznato	8. Datum javljanja na sadašnje lečenje <input type="text"/>
1. RS 2. druge zemlje 0. nepoznato	9. Datum završetka lečenja <input type="text"/>

EPIZODA LEČENJA - GLAVNA:		
10. Tipovi centara/programa za lečenje (višestruki izbor) 1. Centar/program za ambulatno lečenje 2. Centar/program za bolničko lečenje 3. Odeljenja za lečenje u zatvoru 4. Lekari opšte prakse 5. Služba za socijalnu pomoć 6. Terapeutske zajednice 7. ostalo 0. nepoznato	14. Upućen/a od (višestruki izbor) 1. lično 2. porodice 3. prijatelja 4. druge službe za prevenciju i vanbolničko lečenje zavisnosti 5. lekara primarne zdravstvene zaštite 6. bolnice – druge medicinske ustanove 7. Centra za socijalnu pomoć 8. suda / policije 9. drugo 0. nepoznato	17. Vrste programa (višestruki izbor) 1. farmakoterapija/supstituciona terapija 2. psihoterapija 3. savetovanje 4. kratka intervencija 5. porodična terapija/porodično savetovanje 6. društveni rad/socijalna podrška 7. podela sterilnih špricova i igala 8. testiranje na zarazne bolesti 9. upućen u zdravstvenu ustanovu za bolesti zavisnosti 10. upućen u drugu zdravstvenu ustanovu 11. lečenje nije započeto niti je upućen 12. ostalo 0. nepoznato
11. Vrsta kontakta 1. novi klijent 2. stari klijent 0. nepoznato	15. Vrsta lečenja unutar ustanove (višestruki izbor) 1. detoksikacija 2. supstituciona terapija održavanja 3. druge vrste lečenja zavisnosti uz pomoć medikamenata (MAT) 4. lečenje zavisnosti bez farmakoterapije 5. savetovanje 6. krizne intervencije 7. upućen u drugu zdravstvenu ustanovu bez intervencije 8. ostalo 0. nepoznato	18. Terapija supstitutima opijata (OST) Uzrast kod prve OST <input type="text"/> 1. nikada nije bio u OST 0. nepoznato
12. Datum prvog lečenja zbog konzumiranja droga/zavisnosti od droga <input type="text"/> 1. nikada prethodno lečen/a 0. nepoznato	16. Ako je detoksikacija, OST ili farmakoterapija, koja supstanca? 1. metadon 2. buprenorfin 3. morfin 4. naltrexone 5. klonidin 6. trodon 7. ostalo 0. nepoznato	
13. Datum završetka zadnje epizode prethodnog lečenja <input type="text"/> 1. nikada prethodno lečen/a 0. nepoznato		

INFORMACIJE O PORODICI	
19. Bračni status roditelja 1. u braku (prvi brak) 2. u braku (drugi brak) 3. razveden/a 4. klijent je vanbračno dete 5. udovac/udovica 6. oba roditelja umrla 7. usvojeno dete 0. nepoznato	20. Psihički poremećaji u porodici (MKB-10) a) otac <input type="text"/> b) majka <input type="text"/> c) braća/sestre <input type="text"/> d) bliži rođaci <input type="text"/> Mogući poremećaji: 1. Alkoholizam - F10.2; 2. Zavisnost od psihoaktivnih supstanci - F11-F19; 3. Shizofrenija, shizo tipni i sumanuti poremećaji - F20-F29 4. Afektivni poremećaji - F30-F39 5. Suicid - X60-X84 6. Ostalo 7. nema/negira. 0. nepoznato 8. nema braće/sestara 9. nema bliže rođake

POZADINA PROBLEMA

- 21. Ko je prvi otkrio problem sa zavisnošću?**
 1. policija
 2. član porodice
 3. zdravstveni radnik
 4. neko od osoblja škole koju pohađa ili je pohađao
 5. neko na radnom mestu
 6. neko drugi – prijatelj, poznanik
 7. ostalo
 0. nepoznato
- 22. Nakon koliko vremena su roditelji saznali za problem sa zavisnošću?**
 1. tokom prve godine
 2. nakon 1. godine
 3. nakon 2 – 3 godine
 4. nakon 4 godine i više
 5. roditelji ili rođaci za to ne znaju
 6. roditelji umrli, ne zna za roditelje
 0. nepoznato
- 23. Povod početka eksperimentisanja (procena ispitanika, višestruki izbor)**
 1. želja za samopotvrđivanjem (da se napravi važan)
 2. uticaj vršnjaka ili partnera
 3. problemi u porodici
 4. problemi u školi
 5. psihološki razlozi (depresija, neuroza ili mladenačka nesigurnost)
 6. dosada
 7. zabava
 8. znatiželja
 9. neznanje o mogućim štetnim posledicama
 0. nepoznato
- 24. Proceniti dominantni etiološki faktor za razvoj zavisnosti (procena anketara, višestruki izbor)**
 1. patologija porodice (raspad porodice, alkoholizam, itd)
 2. neadekvatno vaspitanje u "normalnoj porodici" (kriza usled nerešenog razdvajanja, poremećaj komunikacije)
 3. uticaj mikrosocijalne okoline na koju porodica nije imala uticaja ("društvo", partner)
 4. stres (tragični događaji, težak životni neuspeh, bolesti)
 5. verifikovani PTSD
 6. primarni psihički poremećaj, depresija, poremećaj ličnosti (biološka ili psihološka predispozicija)
 7. Životna filozofija, hedonizam, način zabave
 8. neznanje, pogrešna procena samokontrole
 0. nepoznato
- 25.**
26.

USLOVI ŽIVOTA

- 25a. Životni status (sa kim živi) početak**
 1. živi sam
 2. s primarnom porodicom (roditelji)
 3. sa partnerom
 4. sa partnerom i decom
 5. sa decom
 6. sa prijateljima i drugim ljudima-bez rodbinske veze
 7. u pritvoru
 8. u institucijama/svratištima
 9. drugo
 0. nepoznato
- 25b. Životni status (sa kim živi) trenutno**
 1. živi sam
 2. s primarnom porodicom (roditelji)
 3. sa partnerom
 4. sa partnerom i decom
 5. sa decom
 6. sa prijateljima i drugim ljudima-bez rodbinske veze
 7. u pritvoru
 8. u institucijama/svratištima
 9. drugo
 0. nepoznato
- 26a. Sadašnji uslovi života(gde) početak**
 1. stalna adresa
 2. privremena adresa
 3. u zatvoru
 4. u instituciji za lečenje/klinici
 5. beskućnik
 0. nepoznato
- 26b. Životni status (gde) trenutno**
 1. stalna adresa
 2. privremena adresa
 3. u zatvoru
 4. u instituciji za lečenje/klinici
 5. beskućnik
 0. nepoznato
- 27a. Živi s drugim uživaocima droga početak**
 1. da
 2. ne
 0. nepoznato
- 27b. Živi s drugim uživaocima droga trenutno**
 1. da
 2. ne
 0. nepoznato
- 28a. Radni status - početak**
 1. stalni radni odnos
 2. privremeni ili honorarni posao
 3. nezaposlen, ne radi ništa
 4. radi na crno
 5. učenik
 6. student
 7. penzioner
 8. domaćica
 9. samostalna delatnost
 10. prima socijalnu pomoć/invalid
 0. nepoznato
- 28b. Radni status-trenutno**
 1. stalni radni odnos
 2. privremeni ili honorarni posao
 3. nezaposlen, ne radi ništa
 4. radi na crno
 5. učenik
 6. student
 7. penzioner
 8. domaćica
 9. samostalna delatnost
 10. prima socijalnu pomoć/invalid
 0. nepoznato
- 29. Procena ispitanika, višestruki izbor**
 1. želja za samopotvrđivanjem (da se napravi važan)
 2. uticaj vršnjaka ili partnera
 3. problemi u porodici
 4. problemi u školi
 5. psihološki razlozi (depresija, neuroza ili mladenačka nesigurnost)
 6. dosada
 7. zabava
 8. znatiželja
 9. neznanje o mogućim štetnim posledicama
 0. nepoznato
- 30a. Bračni status – početak**
 1. u braku (prvi brak)
 2. u braku (drugi brak)
 3. neudata / neoženjen
 4. razveden/a
 5. udovac / udovica
 6. vanbračna zajednica
 0. nepoznato
- 30b. Bračni status-trenutno**
 1. u braku (prvi brak)
 2. u braku (drugi brak)
 3. neudata / neoženjen
 4. razveden/a
 5. udovac / udovica
 6. vanbračna zajednica
 0. nepoznato
- 31. Broj maloletne dece**
1. nema decu
 0. nepoznato
- 32. Sa koliko maloletne dece klijent živi**
1. nema decu
 0. nepoznato
- 33a. Materijalni status klijenta (subjektivna procena ispitanika) -početak**
 1. nadprosečan
 2. prosečan
 3. ispodprosečan
 4. egzistencijalno ugrožen
 0. nepoznato
- 33b. Materijalni status klijenta (subjektivna procena ispitanika)-trenutno**
 1. nadprosečan
 2. prosečan
 3. ispodprosečan
 4. egzistencijalno ugrožen
 0. nepoznato
- 33c. Materijalni status klijenta (subjektivna procena ispitanika)-trenutno**
 1. nadprosečan
 2. prosečan
 3. ispodprosečan
 4. egzistencijalno ugrožen
 0. nepoznato

SUDSKI PROBLEMI

34. Prvi put prekršio/la zakon:

1. pre uzimanja bilo kakvog sredstva
2. nakon što je počeo/la uzimati sredstva zavisnosti
3. nije počinio
0. nepoznato

35. Raniji zakonski problemi

1. nije ih imao/la
2. imao/la u vezi sa sredstvima zavisnosti
3. imao/la ali ne u vezi sa sredstvima zavisnosti
0. nepoznato

36. Vrste ranijih zakonskih problema (višestruki izbor)

1. kažnjavan/a prekršajno
2. bio/la u pritvoru
3. kažnjavan/a uslovnom kaznom
4. kažnjavan/a zatvorskom kaznom
5. bio/bila u zatvoru više puta
6. mera obaveznog lečenja
0. nepoznato

37a. Sadašnji problemi sa zakonom početak

1. nema
2. ima, u vezi sa sredstvima zavisnosti
3. ima, ali nisu u vezi sa sredstvima zavisnosti
0. nepoznato

37b. Sadašnji problemi sa zakonom trenutno

1. nema
2. ima, u vezi sa sredstvima zavisnosti
3. ima, ali nisu u vezi sa sredstvima zavisnosti
0. nepoznato

38a. Vrste sadašnjih zakonskih problema početak

1. započeta istraga
2. u toku je sudski proces
3. očekuje izvršenje kazne
4. pod uslovnom je kaznom
5. nalazi se u pritvoru
6. nalazi se u zatvoru
7. mera obaveznog lečenja
0. nepoznato

38b. Vrste sadašnjih zakonskih problema trenutno

1. započeta istraga
2. u toku je sudski proces
3. očekuje izvršenje kazne
4. pod uslovnom je kaznom
5. nalazi se u pritvoru
6. nalazi se u zatvoru
7. mera obaveznog lečenja
0. nepoznato

39a. Mera obaveznog lečenja početak

1. nikada izricana
2. izricana i još traje
3. izricana i završena
0. nepoznato

39b. Mera obaveznog lečenja trenutno

1. nikada izricana
2. izricana i još traje
3. izricana i završena
0. nepoznato

40a. Mera izricana od maloletničkog suda početak

1. nikada izricana
2. bila izrečena
3. sada je pod merom
0. nepoznato

40b. Mera izricana od maloletničkog suda trenutno

1. nikada izricana
2. bila izrečena
3. sada je pod merom
0. nepoznato

ZDRAVSTVENO STANJE

41. Psihički poremećaji i druge hronične bolesti pacijenta (višestruki izbor) :

1. nema/negira 0. nepoznato

- 1.alkoholizam F10.2; 2.zavisnost od psihoaktivnih supstanci F11- F19;
3.shizofrenija, šizotipni sumanutni poremećaji F20 – F29; 4.afektivni poremećaji F30 – F39;
5. suicid X60 – X84;
druge psihijatrijske dijagnoze (F____)
druge neurološke dijagnoze (G____)
druge važne dijagnoze (____)

42. Testiranje na HIV

1. nije testiran/a
2. da, ali ne u poslednjih 12 meseci
3. da, u poslednjih 12 meseci
4. ne želi da odgovori
0. nepoznato

43. Ako je HIV testiran/a

1. test pozitivan
2. test negativan
3. ne želi da odgovori
0. nepoznato

44. Testiranje na Hepatitis C

1. nije testiran/a
2. da, ali ne u poslednjih 12 meseci
3. da, u poslednjih 12 meseci
4. ne želi da odgovori
0. nepoznato

45. Ako je HCV testiran

1. test pozitivan
2. test negativan
3. ne želi da odgovori
0. nepoznato

46. Testiranje na Hepatitis B

1. nije testiran/a
2. da, ali ne u poslednjih 12 meseci
3. da, u poslednjih 12 meseci
4. ne želi da odgovori
0. nepoznato

47. Ako je HBV testiran

1. test pozitivan
2. test negativan
3. ne želi da odgovori
0. nepoznato

48. Vakcinisan/a protiv hepatitisa B (najmanje jedna doza)

--	--	--	--	--

1. ne
0. nepoznato

SREDSTVA ZAVISNOSTI

49. Supstanca (višestruki izbor)

Opioidi

- 11 heroin
- 12 metadon
- 13 buprenorfin
- 14 fentanil
- 15 čaj od maka
- 16 drugi opioidi

Kokain

- 21 prah kokaina HCl
- 22 krek kokain
- 23 drugi kokain

Drugi stimulansi

- 31 amfetamin
- 32 metamfetamin
- 33 MDMA i derivati
- 34 mefedron
- 35 drugi stimulansi

Hipnotici i sedativi

- 41 barbiturati
- 42 benzodiazepan
- 43 GHB/GBL
- 44 drugi hipnotika i sedativa

Halucinogene droge

- 51 LSD
- 52 ketamin
- 53 drugi halucinogeni

60. Isparljivi inhalanti

70. Kanabis

80. Alkohol

- ostale supstance _____
- ostale supstance _____
- 00. nepoznato

supstanca 1 supstanca 4

supstanca 2 supstanca 5

supstanca 3 supstanca 6

50a. Način uzimanja - početak

- 1. injekcijom supstanca 1
- 2. puši/udiše supstanca 2
- 3. jede/pije supstanca 3
- 4. ušmrkava
- 5. drugi načini
- 0. nepoznato

- supstanca 4
- supstanca 5
- supstanca 6

50b. Način uzimanja-trenutno

- 1. injekcijom supstanca 1
- 2. puši/udiše supstanca 2
- 3. jede/pije supstanca 3
- 4. ušmrkava
- 5. drugi načini
- 0. nepoznato

- supstanca 4
- supstanca 5
- supstanca 6

51. Učestalost uzimanja (poslednjih 30 dana)

- 1. svakodnevno
- 2. 4-6 dana u nedelji
- 3. 2-3 dana u nedelji
- 4. jednom nedeljno ili manje
- 5. ne koristi u poslednjih 30 dana
- 6. nepoznato

supstanca 1 supstanca 4

supstanca 2 supstanca 5

supstanca 3 supstanca 6

52. Uzrast prvog uzimanja (višestruki izbor)

00. nikada nije koristio/la

supstanca 1 supstanca 4

supstanca 2 supstanca 5

supstanca 3 supstanca 6

53. Uzrast redovnog uzimanja (višestruki izbor)

00. nikada nije redovno koristio/la

supstanca 1 supstanca 4

supstanca 2 supstanca 5

supstanca 3 supstanca 6

RIZIČNO PONAŠANJE

54. Da li ima problem sa korišćenjem više vrsta droga istovremeno

- 1. da
- 2. ne
- 0. nepoznato

57. Je li ikad koristio/la zajednički pribor

- 1. ne
- 2. da
- 3. ne želi da odgovori
- 0. nepoznato

55. Uzrast prvog intravenskog uzimanja droge (bilo koje droge)

- 1. Nikada
- 2. Ne želi da odgovori
- 0. Nepoznato

58. Ako je koristio/la, nevesti kada

- 1. da, ali ne u poslednjih 12 meseci
- 2. da u poslednjih 12 meseci, ali ne u poslednjih 30 dana
- 3. da u poslednjih 30 dana
- 0. nepoznato

59. Da li se ikada predozirao/la

- 1. ne
- 2. da, jednom
- 3. da, više puta
- 0. nepoznato

56. Ako je ikada uzimao injektiranjem, navesti kada

- 1. da, ali ne u poslednjih 12 meseci
- 2. da u poslednjih 12 meseci, ali ne u poslednjih 30 dana
- 3. da u poslednjih 30 dana

60. Da li je zbog predoziranja završio/la u zdravstvenoj ustanovi

- 1. ne
- 2. da, jednom
- 3. da, više puta
- 0. nepoznato

KRAJ EPIZODE

61. Razlog završetka lečenja

1. završeno shodno planu lečenja
2. upućen/a u drugi centar za lečenje/program
3. disciplinarno okončanje
4. formalni završetak po zahtevu pacijenta
5. završetak usled gubitka kontakta sa pacijentom
6. u pritvoru
7. umro/umrla
8. samoinicijativno prekinuo/la lečenje
0. nepoznato

62. Problemi/simptomi poslednjeg dana lečenja

1. uspešno
2. poboljšano
3. nepromenjeno
4. umanjeno
0. nepoznato

63. Psihološko stanje (anksioznost, depresija, emocionalni problem, itd.)

1. bolje
2. isto
3. lošije
0. nepoznato

64. Fizičko stanje (somske bolesti i bojazan od njih)

1. bolje
2. isto
3. lošije
0. nepoznato

65. Socijalni status

1. bolje
2. isto
3. lošije
0. nepoznato

66. Porodična situacija


1. bolje
2. isto
3. lošije
0. nepoznato

67. Opšta situacija klijenta (kvalitet života)

1. bolje
2. isto
3. lošije
0. nepoznato

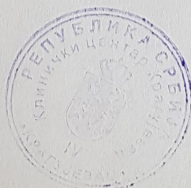
9.2 Прилог 2 Извештај етичког одбора

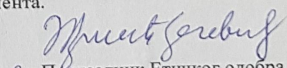
ИЗВЕШТАЈ ЕТИЧКОГ ОДБОРА

НАЗИВ И АДРЕСА ЕТИЧКОГ ОДБОРА: Клинички центар „Крагујевац“, ул.Змај Јовина 30, 34000 Крагујевац	
НАЗИВ СТУДИЈЕ: "Компаративна анализа резултата тестирања узорака плазме зависника од психоактивних супстанци на HCV и HIV помоћу метода ELISA и NAT-PCR".	
ВЕРЗИЈА И ДАТУМ ПРОТОКОЛА: Студија без броја протокола заведена у писарници КЦК под бр. 01/6640 дана 19.06.2015	
НАЗИВ И АДРЕСА СПОНЗОРА: Спонзор не постоји	
ИМЕ И АДРЕСА ГЛАВНОГ ИСТРАЖИВАЧА: проф. др Мирјана Јовановић, Клиника за психијатрију, Клинички центар Крагујевац, ул.Змај Јовина 30, Крагујевац 34000.	
ПРЕГЛЕДАН МАТЕРИЈАЛ	
Следећи документи у вези горе наведене студије коју ће спровести наведени истраживач су прегледани на седници од 30.06.2015. године:	
<ol style="list-style-type: none">1. Протокол клиничке студије2. Сажетак протокола3. Изјава о етичким документима којих се протокол придржава4. Биографија свих истраживача (датиране и потписане)5. Опис начина на који ће се од пацијента добити пристанак6. Информација за пацијента на српском језику7. Формулар за пристанак пацијента на српском језику8. Изјава о било ком облику надокнаде пацијентима за учешће у студији9. Изјава о начину надокнаде евентуалне штете10. Опис осигурања пацијента11. Списак поднетих докумената у електронској форми (на диску или дискети)	
Закључак: ОДОБРЕНА СУ ПРЕГЛЕДАНА ДОКУМЕНТА	
Датум заседања: 30.06.2015. године	
 Председник Етичког одбора Проф. др Биљана Вулећић	
Одобрење важи за време трајања студије, ако другачије није наведено. Етички одбор КЦ-а Крагујевац се у свом раду придржава смерница ИСН GCP.	
ЧЛАНОВИ ЕТИЧКОГ ОДБОРА КЦ „КРАГУЈЕВАЦ“	
проф. др Биљана Вулећић председник ЕО	(специјалиста педијатрије)
доц. др Дејана Ружић Зечевић	(клинички фармаколог)
проф. др Горан Михајловић	(специјалиста психијатрије)
доц. др Александра Димитријеви	(специјалиста гинекологије и акушерства)
доц. др Милош Тодоровић	(специјалиста судске медицине)
проф. Снежана Соковић	(правник из друге установе)
г-ђа Миљана Милић	(правник)

На седници Етичког одбора од 30.06.2015. године, када су разматрана горе наведена документа, присуствовали су сви чланови Етичког одбора. Сви присутни чланови су једногласно одобрили поднета документа.

Датум заседања: 30.06.2015. године




Председник Етичког одбора,
Проф. др Биљана Вулећић

9.3 Прилог 3 The use of complementary serological and molecular testing for blood-borne pathogens and evaluation of socio-demographic characteristics of intravenous drug users on substitution therapy from Shumadia District of Serbia



VOJNOSANITETSKI PREGLED
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
Cmotravska 17, 11 000 Beograd, Srbija
Tel/faks: +381 11 2669689
vsp@vma.mod.gov.rs

ACCEPTED MANUSCRIPT

Accepted manuscripts are the articles in press that have been peer reviewed and accepted for publication by the Editorial Board of the *Vojnosanitetski Pregled*. They have not yet been copy edited and/or formatted in the publication house style, and the text could still be changed before final publication.

Although accepted manuscripts do not yet have all bibliographic details available, they can already be cited using the year of online publication and the DOI, as follows: article title, the author(s), publication (year), the DOI.

Please cite this article: **THE USE OF COMPLEMENTARY SEROLOGICAL AND MOLECULAR TESTING FOR BLOOD-BORNE PATHOGENS AND EVALUATION OF SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF INTRAVENOUS DRUG USERS ON SUBSTITUTION THERAPY FROM SHUMADIA DISTRICT OF SERBIA**

Authors: Nemanja Borovcanin^{*}, Elizabeta Ristanovic[†], Milena Todorovic^{‡§}, Milica Borovcanin^{||¶}, Mirjana Jovanovic^{||¶}, Bela Balint^{*†‡**}; *Vojnosanitetski pregled* (2017); Online First September, 2017.

UDC:

DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170814129B>

When the final article is assigned to volumes/issues of the Journal, the Article in Press version will be removed and the final version appear in the associated published volumes/issues of the Journal. The date the article was made available online first will be carried over.

THE USE OF COMPLEMENTARY SEROLOGICAL AND MOLECULAR TESTING FOR BLOOD-BORNE PATHOGENS AND EVALUATION OF SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF INTRAVENOUS DRUG USERS ON SUBSTITUTION THERAPY FROM SHUMADIA DISTRICT OF SERBIA

Nemanja Borovcanin^{*}, Elizabeta Ristanovic[†], Milena Todorovic^{‡,§}, Milica Borovcanin^{||,¶},
Mirjana Jovanovic^{||,¶}, Bela Balint^{*,††,**}

^{*}Institute for Transfusiology and Hemobiology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

[†]Institute for Microbiology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

[‡]Clinic for Hematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

[§]Medical faculty, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

^{||}Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

[¶]Psychiatric Clinic, Clinical Centre Kragujevac, Kragujevac, Serbia

^{††}Serbian Academy of Sciences and Arts;

^{**}Faculty of Medicine of Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade, Serbia.

*Correspondence to:

Nemanja Borovcanin MD,
Institute of Transfusiology and Hemobiology, Military Medical Academy,
Cmotravska 17,
11 000 Belgrade, Serbia.
Tel.: +381 11 3609135; E-mail address: drsky2@gmail.com.

Running title: Serological/molecular pathogen testing and socio-demographic characteristics of intravenous drug users

Abstract

Background/Aim. Intravenous drug users (IDUs) are still a high risk-group for cross-reacting blood-borne infections, for vertical pathogen transmission, as well as for potentially blood/plasma donation (especially as "paid" donors). The aim of our study was to establish the profile of opiate addict and prevalence of blood-borne pathogens – Hepatitis B virus (HBV), Hepatitis C virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) among 99 patients on substitution therapy with methadone and buprenorphine from Shumadia District. **Methods.** The Treatment Demand Indicator (TDI) of Pompidou-questionnaire was used to assess the history of drug abuse and risk behavior. All blood samples were tested for HBV surface antigen (HBsAg), anti-HCV antibody (anti-HCV) and HIV antigen/antibody (HIV-Ag/Ab) by Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) or Chemiluminescent Immuno-Assay (CIA). Investigations were also performed for HBV, HCV and HIV by molecular testing – Polymerase Chain Reaction (PCR) method. **Results.** The majority of patients were male (81.8%), median age 32 (19–57) years, lived in a city (99%), unemployed (58.6%), with finished secondary school (67.7%), unsafe injecting practices (34.3%) and never previously tested for HBV (39.4%), HCV (36.4%) nor HIV (28.3%); only four percentage of them previously got HBV-vaccine. Complementary testing resulted with following results: HBV ELISA/CIA and PCR negativity for 66 patients and positive results (by ELISA/CIA and PCR) for 19 patients. However, a difference was observed in ELISA/CIA-negative / PCR-positive result for 12 and ELISA/CIA-positive / PCR-negative for two patients, respectively. Further, negative results for HCV (ELISA/CIA and PCR testing) were found in 15 IDUs and positive results (using both methods) were found in 58 patients. Different results for ELISA/CIA-negative / PCR-positive results were found in 11 IDUs and ELISA/CIA-positive / PCR-

negative results were found in 15 patients. All investigated IDUs were negative for HIV (ELISA/CIA and PCR testing) and for pathogens of opportunistic infection (*Cryptococcus neoformans*; *Pneumocystis carini*; PCR testing), as well as for West Nile Virus (PCR testing). Just one IDU was positive for syphilis (ELISA and confirmatory testing).

Conclusion. This investigation undoubtedly confirmed the effectiveness and improved safety of originally designed complementary (ELISA/CIA and PCR) pathogen monitoring system. Our study demonstrated that the positivity for HBV and HCV is still very high (33.4% and 84.8%, respectively) in IDUs. Thus, we suggest that drug users have to be periodically screened using a complementary serological/molecular testing – concerning differences/discrepancies in results obtained using these methods.

Key words: intravenous drug users, blood-borne pathogens, HBV, HCV, HIV

Komplementarno serološko i molekularno testiranje krvno-prenosivih patogena i procena socio-demografskih karakteristika kod korisnika intravenskih droga na supstitucionoj terapiji u Šumadijskom okrugu Srbije

Apstrakt

Uvod. Korisnici intravenskih droga predstavljaju visiokorizičnu grupu zbog međusobnih infekcija krvno prenosivim bolestima, vertikalne transmisije patogena, kao i zbog mogućnosti da budu potencijalni donori krvi/produkata plazme (naročito kao plaćeni donori). **Cilj.** Cilj našeg istraživanja bio je utvrđivanje demografsko-sociološkog profila 99 opijatnih zavisnika Šumadijskog okruga lečenih u Kliničkom centru Kragujevac supstitucionom terapijom metadonom i buprenorfinom, kao i određivanje prevalencije infekcija krvno prenosivim bolestima: virusom hepatitisa B, virusom hepatitisa C i virusom

stečene imunodeficijencije (HBV, HCV i HIV). **Metode:** Ispitanici su odgovarali na pitanja iz Pompidu upitnika i podaci iz ovog upitnika su korišćeni za analizu osnovnih socio-demografskih karakteristika. Svi uzorci su prvo testirani ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) i CIA (Chemiluminescent Immuno-Assay) metodom, a zatim PCR-om (Polymerase Chain Reaction). **Rezultati:** Najveći broj ispitanika je bilo muškog pola (81,8%), starosti 32 (19–57) godine, 99% ispitanika je živelo u gradu, nezaposlenih je bilo 58,6 %, sa završenom srednjom školom 67,7 %, a korisnika neadekvatne primene igala bilo je 34,3%. Netestiranih na HBV je bilo 39,4 %, na HCV 36,4 %, HIV 28,3 % a samo njih 4 (4 %) je primilo vakcinu protiv HBV. Što se tiče analiza na prisustvo HBV infekcije, ELISA/CIA i PCR negativnih je bilo 66, HBV ELISA/CIA i PCR pozitivnih je bilo 19, HBV ELISA/CIA-negativnih / PCR-pozitivnih 12 i HBV ELISA/CIA-pozitivnih / PCR-negativnih 2 ispitanika. Testiranje na HCV infekciju je pokazalo sledeće: ELISA/CIA i PCR negativnih ispitanika je bilo 15, HCV ELISA/CIA i PCR pozitivnih je bilo 58, HCV ELISA/CIA-negativnih / PCR-pozitivnih 11, a HCV ELISA/CIA-pozitivnih / PCR-negativnih 15. Svi ispitanici su bili negativni na HIV (ELISA/CIA i PCR testiranje), kao i na patogene oportunističkih infekcija (Cryptococcus neoformans; Pneumocystis carini; PCR testiranje) i na prisustvo virusa zapadnog Nila (West Nile Virus, PCR testiranje). Jedan ispitanik je bio pozitivan na sifilis (ELISA testiranje). **Zaključak:** Naši rezultati su pokazali da je pozitivnost na prisustvo patogena krvno prenosivih bolesti HBV i HCV visoka u ispitivanoj grupi korisnika intravenskih droga i iznosi 33,4% i 84,8%, respektivno. Preporuka bi bila da oni budu periodično testirani na prisustvo HBV, HCV i HIV infekcije, komplementarnim ELISA/CIA testovima kao i PCR testovima, obzirom na izvestan stepen diskrepance u dobijenim rezultatima serološkog i molekularnog testiranja.

Ključne reči: korisnici intravenskih droga, hematogeni patogeni, HBV, HCV, HIV

Introduction

The integrative approach is the necessity in the modern treatment of addiction, especially considering early detection and additional treatment of somatic states in intravenous drug users¹. The "drug-use-disorder" show to be very frequent in European countries (approximately 0.5% of population or about two million people), with relatively more problem of diseases caused by "drug-use-disorder" in Western Europe and especially high rates of hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) and humane immunodeficiency virus (HIV) infection in this vulnerable population^{2,3}.

The intravenous drug users (IDUs) face stigma not only due to psychological and behavioral aspects of their functioning, but also because of significantly higher rates of blood-borne and/or sexually transmitted infections due to unsafe injecting practices and risky sexual behaviors⁴. The pharmacological substitution programs of methadone and buprenorphine are "harm avoidance" programs that are also useful in prevention of blood-borne infections⁵. Opiate addiction treatment in Serbia is conducted in four clinical centers by supervision of the Ministry of Health, Republic of Serbia – including more than 4000 patients on substitution therapy, but objective, precise and longitudinal data about opiate addiction and infectious disease "co-occurrence" is still lacking⁶.

Serological testing, like routine screening of blood donors are performed by anti-HCV Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) or Chemiluminescent Immuno-Assays (CIA) methods. In the last years of the 20th century, two more tests were initiated to detect the presence of HCV: HCV Ag/Ab, and HCV Nucleic Acid Testing (NAT) or Polymerase Chain Reaction (PCR) assays^{7,8}.

The period of the "window" (the time from entering the virus in the body until the moment when it is detectable by the available techniques) before the introduction of PCR was about 70 days. By introducing PCR individual testing this period is reduced to 15 days², while the window period for HCV Ag/Ab is 40 days⁷. The window period is 16 days for HIV Ag/Ab, while in HIV PCR it is reduced to 9 days⁷. The actuality of comparisons of test results by ELISA and PCR methods lies in determining the infectivity of the samples or the phase of infection in which there are dependents on psychoactive substances in this case³. It is necessary to determine the infectivity of the tested addicts and in terms of delineation of the test results: they did not come into contact with these viruses, the start of the infection – the "window" period, an infection, a past active infection.

The study aim was to evaluate the profile of opiate addict and above all the prevalence of blood-borne infections such as HBV, HCV and HIV among IDUs on substitution therapy with methadone and buprenorphine in Shumadia District of Serbia. The results of complementary ELISA or CIA and PCR testing were also compared in attempt to improve of pathogen monitoring system, as well as the diagnostic algorithm for this vulnerable population.

Methods

Patients/Subjects

In this study patients on substitution therapy with methadone or buprenorphine at Department of addictions, Psychiatric Clinic, Clinical Centre Kragujevac – as a regional addiction treatment center – were included. This centre is managing the drug dependence

treatment using the Treatment Demand Indicator (TDI) approach. The TDI was formulated in 2000 by the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction – EMCDDA/Pompidou Group, aiming to collect comparable and reliable data about the number and characteristics of drug addicts in EU countries ⁹.

TDI is evaluating treatment needs and assessing the history of drug abuse and risk behavior. Collected data from this questionnaire was used for the socio-demographic and injection practice analysis. Diagnoses of opioid related disorders (F11) or other psychoactive substance related disorders (F19) were established using International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems.

The protocol of this "cross-sectional" study was approved by the Ethic Committee of Clinical Centre Kragujevac and conducted in accordance with all the ethical principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all of the patients before starting any study procedure.

Pathogen investigation methods

Total of 99 IDUs were tested using complementary serological and molecular testing. All samples were taken into 9 ml tubes with K2EDTA (Bio-One Vacuette, Greiner), than the tubes were centrifuged at 3500 rpm, 30 minutes and plasma samples were analyzed. Samples were initially tested by ELISA or CIA systems (Evolis, Biorad; Architect i2000 SR, Abbott) and afterward with s201 system (COBAS Ampliprep/ COBAS Taqman, Roche). Preliminary positive specimens were analyzed using ID (Individual Donation) PCR. Preliminary negative samples were tested by mini-pool (MP) PCR technique (6 samples).

HCV ELISA/CIA-negative / PCR-positive samples were tested using confirmatory test (n=11; Innolia Innogenetics) ⁷. In addition, all 99 IDUs were tested on pathogens of

opportunistic infections, such as *Cryptococcus neoformans* and *Pneumocystis carini*.

Finally, patients were also investigated for syphilis by ELISA or CIA method and West Nile Virus (WNV) by PCR testing.

The pathogen investigations were performed in the Institute of Transfusiology and Hemobiology of Military Medical Academy (MMA) and in the Institute of Microbiology of MMA in Belgrade – during the period from July to August 2015.

Statistical analysis

The data was presented as absolute numbers, median and percentages. The tables were used to present the socio-demographic characteristics of IDUs, as well as complementary serological and molecular investigations. The 2×2 contingency table was used to compare the results of serological and molecular testing. The statistical analyses were performed using SPSS 20.0 software. Differences were considered as statistically significant if the p value was less than 0.05.

Results

The majority of IDUs were male, city residents and dominantly with a completed secondary school – their characteristics are presented in Table 1.

Table 1

Amongst all 99 IDUs, some of them have never been tested on virus infections – exactly, on HBV 39, on HCV 36, on HIV 28; in addition, just 4 IDUs got a vaccine against HBV.

Complementary ELISA or CIA and PCR testing of the IDUs demonstrated predominant concordance between serological and molecular analysis. Results confirmed that more than 80% of IDUs had HCV positivity, proved by both testing, comparing to more than 30%

proved HBV infection. Concordance and discordance between different methods (ELISA or CIA vs. PCR) are shown in the Table 2.

Table 2

Absolute numbers of patients – analyzed by comparative serological and molecular testing for HCV vs. HBV in this study – are summarized in Table 3 and in Figure 1.

Table 3 and Figure 1.

As presented, the number of HCV vs. HBV positive IDUs was significantly ($p < 0.01$) higher in our study group, using both ELISA or CIA and PCR techniques.

Regarding the opportunistic infections, all 99 IDUs were negative (PCR testing) for the most common pathogens: *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carini* and West Nile Virus. Only one patient was positive on syphilis by ELISA, VDRL and TPHA. These results are presented in Table 4.

Table 4

The presented negativity for opportunistic infection pathogens can be explain because of no severe compromised immune system – since all IDUs were negative on HIV.

Discussion

Several risk factors make IDUs vulnerable to HCV, HBV, HIV, syphilis and opportunistic infection caused by *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carini* and WNV¹⁰. Hazardous behaviors include the use of non-sterilized needles and unprotected sexual activities, unsafe tattooing, cupping, blood transfusion or dental procedures in both IDUs and non-IDUs. Besides, lack of access to health services, low socio-educational level, homelessness, history of imprisonment, social exclusion, unemployment, alcohol addiction and presence of other diseases complicate the feature of infection by HCV, HBV and HIV viruses and their related outcomes in many IDUs.

The global prevalence of HCV infection among IDUs in 2010 was 46.7%, implicating that some 7.4 million of the 16 million IDUs worldwide are infected with the HCV. The HBV infection rate among IDUs is about 14.6%, that is 2.3 million IDU are infected with mentioned virus, and 18.9% or 3 million of IDUs are living with HIV worldwide ¹¹.

Despite the higher prevalence and "transmissibility" and the equal or higher economic costs of HCV compared to HIV infection, especially among IDUs, viral hepatitis received far less attention than HIV related disease. Worldwide, the prevalence of HIV infection amongst IDUs was calculated as 17.9% in 2009 and 18.9% in 2010 ³.

In our study there is no HIV infection among IDUs and that is similar as prevalence in Iran (0.7%) and among blood donors tested earlier in MMA (0.005%) ^{8,12}. Prevalence of HBV (33.3%) was lower than in the Italy (where the prevalence is 60.7%), while in Mexico is 85%, similar as in Greece and Portugal, but significant higher than prevalence in Uruguay (20%), Iran (0.7%) and among blood donors (0.20%) ¹³⁻¹⁵. IDUs had a much higher probability of acquiring infection than non-injectors, confirming the role of intravenous transmission. The prevalence was highest for HCV infection (58.6%) and that is lower than prevalence observed in Estonia and Latvia (about 90%), Romania and Portugal, and similar as in Russia (73%). The HCV prevalence is higher than in Hungary (23%) and among blood donors (0.12%) ¹²⁻¹⁶.

The difference between results of ELISA/CIA and PCR testing can be explained on two ways. Firstly, ELISA/CIA negative, but PCR positive results show that infection with HBV or HCV is in "window" period – that mean that concentration of viral antigen or antibodies against them are to low that they can not measured by ELISA/CIA ⁸. On the other hand, PCR negative ELISA/CIA positive results are common when we have cases of old HCV infections. The number of these results can be even 20% among blood donors, so the

prevalence of 15.1% in our study is in that range¹⁸. The number of two HBV PCR negative ELISA/CIA positive results show that HBV DNA levels in HBsAg-positive samples can be extremely low. About 6% of donations would be negative by current MP HBV PCR methods. About 3% of donations would remain undetected by sensitive single-donor PCR. These results indicate caution in any consideration of dropping HBsAg screening¹⁸.

IDUs in Serbia have similar social-demographic characteristics as Italian: 88% vs. 84% are male, median age is 32 vs. 35 years, mostly unemployed. However, IDUs in this investigation were not well educated because only 4% of patients received HBV vaccine – while 29% in Italy¹³. Although, this fact could be a consequence of the suboptimal medical care system in investigated region.

Conclusion

The majority of IDUs were male (aged 19–57 yrs), city residents and dominantly with a completed secondary school. This study undoubtedly demonstrated improved safety of originally designed complementary (ELISA/CIA and PCR) pathogen monitoring system. Our results confirmed that injecting drug practice continues to be an important risk factor for blood-borne infections; the positivity for HBV and HCV was still very high – 33.4% and 84.8%, respectively. Thus, drug users have to be periodically screened by complementary serological/molecular testing – concerning differences/discrepancies in results obtained using these methods. Finally, we speculate that HBV vaccination should be actively obtainable/offered to all HBV-negative IDUs.

Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Defence of the RS (Project MF/VMA 9/17-19)

REFERENCES

1. *Wiessing L, Ferri M, Grady B, Kantzanou M, Sperle I, Cullen KJ, et al.* Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. *PLoS One* 2014; 9(7): e103345.
2. *Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al.* The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21(9): 655–79.
3. *Wales N.* A review of viral hepatitis in injecting drug users and assessment of priorities for future activities. Geneva: WHO; 2009.
4. *Gyarmathy VA, Neaigus A, Li N, Ujhelyi E, Caplinskiene I, Caplinskas S, et al.* Infection disclosure in the injecting dyads of Hungarian and Lithuanian injecting drug users who self-reported being infected with hepatitis C virus or human immunodeficiency virus. *Scand J Infect Dis.* 2011;43 (1): 32–42.
5. *Ruan Y, Liang S, Zhu J, Li X, Pan SW, Liu Q et al.* Evaluation of harm reduction programs on seroincidence of HIV, hepatitis B and C, and syphilis among intravenous drug users in southwest China. *Sex Transm Dis* 2013; 40(4): 323–8.
6. *Djukić Dejanović S, Borovčanin M.* Principi tretmana zavisnika od opijata u Srbiji. In: *Djukić Dejanović S, Nastasić P, editors.* Bolesti zavisnosti: savremena dostignuća u prevenciji, lečenju i rehabilitaciji. Beograd: ECPD; 2015. p. 10–2.

7. *Trkuljić M, Borovčanin N, Vučetić D, Jovičić D.* Transmisivne bolesti-Etiopatogeneza, testiranje na markere, inaktivacija patogena. In: *Balint B, Trkuljić M, Todorović M,* editors. Osnovni principi hemoterapije. Beograd: Čigoja štampa; 2010. p. 421–505.
8. *Vucetić D, Kecman G, Ilić V, Balint B.* Blood donors' positivity for transfusion-transmissible infections: the Serbian Military Medical Academy experience. *Blood Transfus* 2015; 13(4): 569–75.
9. *Simon R, Donmall M, Hartnoll R, Kokkevi A, Ouwehand AW, Stauffacher M,* et al. The EMCDDA/Pompidou Group treatment demand indicator protocol: a European core item set for treatment monitoring and reporting. *Eur Addict Res* 1999; 5(4): 197–207.
10. *Allain PJ.* Emerging Viruses in Transfusion. In: *Barbara JAJ, Regan FAM, Contreras MC,* editors. *Transfusion Microbiology.* New York: Cambridge University Press; 2008. p. 75–86.
11. *Honarvar B, Odoomi N, Moghadami M, Kazerooni PA, Hassanabadi A, Dolatabadi PZ,* et al. Blood-Borne Hepatitis in Opiate Users in Iran: A Poor Outlook and Urgent Need to Change Nationwide Screening Policy. *PLoS One* 2013; 8(12): e82230.
12. *Zamania S, Radfarb R, Nematollahic P, Fadaiee R, Meshkatic M, Mortazavia S,* et al. Prevalence of HIV/HCV/HBV infections and drug-related risk behaviours amongst IDUs recruited through peer-driven sampling in Iran. *Int J Drug Policy* 2010; 21(6): 493–500.

13. *Camoni L, Regine V, Salfa MC, Nicoletti G, Canuzzi P, Magliocchetti N, et al.* Continued high prevalence of HIV, HBV and HCV among injecting and noninjecting drug users in Italy. *Ann Ist Super Sanità* 2010; 46(1): 59–65.
14. *Goulao J, Götz W* and European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Annual Report 2012: The state of the drug problem in Europe. Lisbon: EMCDDA; 2012.
15. *Amon JJ.* Hepatitis in drug users: time for attention, time for action. *Lancet* 2011; 378 (9791): 543–4.
16. *Balint B, Vucetic D, Todorovic-Balint M, Borovcanin N, Jovanovic-Cupic S, Mandusic V.* Safety improving by complementary serological and molecular testing combined with pathogen reduction of the donated blood in window period (Letter). *Transfus Apher Sci* 2013; 49(1): 103–104.
17. *Busch M, Glynn S, Stramer S, Orland J, Murphy E, Wright D, et al.* Correlates of hepatitis C virus (HCV) RNA negativity among HCV- seropositive blood donors. *Transfusion* 2006; 46(3): 469–75.
18. *Kuhns MC, Kleinman SH, McNamara AL, Rawal B, Glynn S, Busch MP.* Lack of correlation between HBsAg and HBV DNA levels in blood donors who test positive for HBsAg and anti-HBc: implications for future HBV screening policy. *Transfusion* 2004; 44(9): 1332–9.

Figure legend

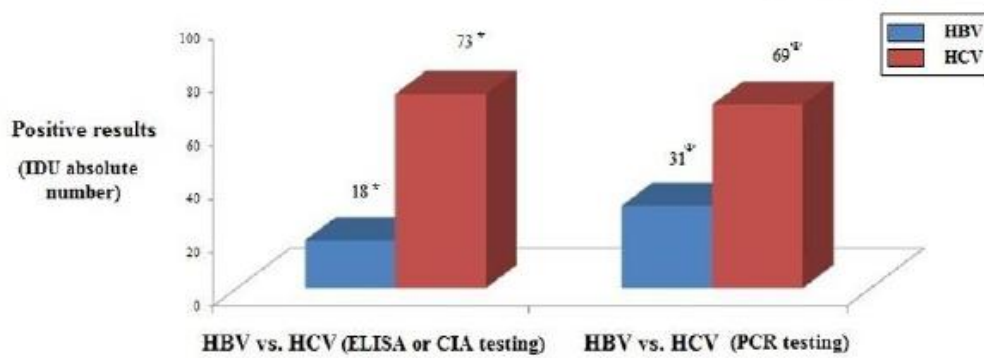


Figure 1

Comparative HCV and HBV values determined by ELISA/CIA and PCR

*^ψ significant differences between HBS and HCV positivity by both, serological and molecular testing ($p < 0.01$).

Table 1

The socio-demographic characteristics of IDUs

Parameters investigated		Values
Age	median (yrs)	32
	range (yrs)	19 to 57
Gender	Male	88 (81.8%)
	Female	11 (18.2%)
Residents of the city		98 (98.9%)
Unemployed		58 (58.6 %)
Education level – secondary school		67 (67.7 %)
Unsafe injecting practices		34 (34.3%)

IDUs = intravenous drug users.

Table 2.

Complementary ELISA or CIA and PCR investigations for viruses

Pathogen type	ELISA or CIA and PCR testing	IDU number (percentage)
HBV	ELISA/CIA-negative / PCR-negative	66 (66.7%)
	ELISA/CIA- positive / PCR- positive	19 (19.2%)
	ELISA/CIA-negative / PCR-positive	12 (12.1%)
	ELISA/CIA-positive / PCR-negative	2 (2.1%)
HCV	ELISA/CIA-negative / PCR-negative	15 (15.1%)
	ELISA/CIA- positive / PCR- positive	58 (58.6%)
	ELISA/CIA-negative / PCR-positive	11 (11.1%)
HIV	ELISA/CIA-positive / PCR-negative	15 (15.1%)
	ELISA/CIA-negative / PCR-negative	99 (100%)

IDU = intravenous drug user.

Table 3.**The HBV and HCV presence investigated by ELISA or CIA and PCR**

		ELISA or CIA testing (absolute numbers)				PCR testing (absolute numbers)	
Pathogen type		HCV		Pathogen type		HCV	
		negative	positive			negative	positive
HBV	negative	25	56*	HBV	negative	18	50*
	positive	1*	17*		positive	12*	19*

*significant difference in the HBV and HCV positivity (1+17 vs. 56+17; 12+19 vs. 50+19) (p < 0.01).

Table 4.**The results of ELISA or CIA and PCR testing for other pathogens**

Pathogen type	ELISA or CIA and PCR testing	IDU number (percentage)
Treponema pallidum	ELISA/CIA-negative	98 (99%)
	ELISA-positive	1 (1%)
	*VDRL-positive	
	**TPHA-positive	
	Confirmatory test-positive	
Cryptococcus neoformans	PCR-negative	99 (100%)
Pneumocystis carini	PCR-negative	99 (100%)
West Nile Virus	PCR-negative	99 (100%)

IDU = intravenous drug users;

VDRL = Venereal Disease Research Laboratory testing;

TPHA = Treponema pallidum Hemagglutination test.

Received on August 14, 2017.
Accepted on September 12, 2017.
Online First September, 2017.

PAPER ACCEPTED

БИОГРАФИЈА

Др **Немања М. Боровчанин** је рођен 01. 12. 1974. године у Пожаревцу. Завршио је Основну школу „Мирко Јовановић“, Прву крагујевачку гимназију и дипломирао је на Медицинском факултету у Крагујевцу 2000. године, са просечном оценом 8,43. Од 2001. до 2003. ради у Гарнизонској амбуланти у Крагујевцу, а од 2003. је на специјализацији из Трансфузиологије на Војномедицинској академији у Београду (ВМА). Након завршене специјализације 2006. године је постављен на место начелника Одељења за имунохематологију и имуногенетику, а од 2010. године је начелник Одељења за конзервирање крви са лабораторијом за NAT-PCR, Института за трансфузиологију и хемобиологију ВМА. Од 2007. године изводи тестирање добровољних давалаца крви на генетски материјал вируса хепатитиса типа Б (Hepatitis B Virus – HBV) и типа Ц (Hepatitis C Virus – HCV) и вируса хумане имунодефицијенције (Human Immunodeficiency Virus – HIV) методом ланчане реакције полимеразе (Polymerase Chain Reaction – PCR). Докторске академске студије уписује 2008. године, а усмени докторантски испит полаже 2009. године.

Члан је Лекарске коморе Србије (лиценца бр. 206330), члан Српског лекарског друштва (Трансфузиолошка секција) и удружења Анестезија, реанимација, трансфузија (АРТ). Активно се служи енглеским језиком. Био је ангажован у мировној мисији у Централноафричкој републици, од јануара до јула 2016. године, као командант Војне болнице, у оквиру треће ротације српског контингента Војске Републике Србије.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Borovčanin N.** Molekulske tehnike u transfuziologiji. Specijalistički rad. 2006.
2. **Borovčanin N,** Trkuljić M, Balint B. Testiranje nukleinskih kiselina (NAT). Anest Reanim Transfuziol 2006; 34 (1–2): 203–12. **(M53)**
3. Trkuljić M, **Borovčanin N,** Balint B, Jovičić D. Testiranje davalaca tehnologijom „Nucleic Acid Testing-NAT“. Anest Reanim Transfuziol 2008; 36(1–2): 69–73. **(M53)**
4. Trkuljić M, **Borovčanin N,** Vučetić D, Jovičić D. Transmisivne bolesti- Etiopatogeneza, testiranje na markere, inaktivacija patogena. In: Balint B, Trkuljić M, Todorović M, eds. Osnovni principi hemoterapije. Beograd: Čigoja štampa; 2010. p. 421–505. **(M42)**
5. Vuković V, Mijailović Ž, **Borovčanin N.** Epstein-Barr virusni hepatitis sa pojavom ikterusa. Med Čas 2010; 1: 14–8. **(M53)**
6. Graovac R, Vučetić D, **Borovčanin N,** Balint B. Analiza petogodišnjeg rada na prikupljanju i obradi krvi u Institutu za transfuziologiju VMA. Anest Reanim Transfuziol 2010; 38 (1–2): 47–50. **(M53)**
7. Jocić M, Trkuljić M, Jovićić D, **Borovčanin N,** Balint B. Mirasol PRT inactivation efficacy evaluated in platelet concentrates by bacteria-contamination model. Vojnosanit Pregl 2011; 68(12): 1041–6. **(M23)**
8. Jovičić D, Vučetić D, **Borovčanin N,** Jocić M, Balint B. Iznalaženje optimalne sile centrifugiranja u procesu pripreme koncentrovanih trombocita iz buffy coat-a. Bilt Transfuziol 2011; 56: 56–63. **(M53)**
9. **Borovčanin N,** Vučetić D, Stamenković G, Jocić M, Jovičić D, Balint B. Pricipi NAT tehnologije sa osvrtom na rezultate Instituta za transfuziologiju VMA u period od 2007. do 2011. godine. Bilt Transfuziol 2011; 57(1-2): 99–107. **(M53)**

10. Bomfim IL, Obradovic DV, Toncev G, Knezevic Z, Supic G, **Borovcanin N**, et al. HLA-DRB1*15 and Smoking as Risk Factors for Multiple Sclerosis in Serbia, Evidence of Interaction (Meeting Abstract). *Genetic Epidemiology* (2012), 36(7): 760. **(M21)**
11. Balint B, Vucetic D, Todorovic-Balint M, **Borovcanin N**, Jovanovic-Cupic S, Mandusic V. Safety improving by complementary serological and molecular testing combined with pathogen reduction of the donated blood in window period (Letter). *Transfusion and Apheresis Science* 2013; 49: 103–4. **(M23)**
12. Vucetic DD, Balint BJ, Ljubenov M, **Borovcanin N**, Jovicic D. Recommendation of a New Cconfirmatory Algorithm and Signal-To-Cutoff Ratio for HCV Testing of Donated Blood (Meeting Abstract). *Vox Sanguinis* 2013; 105(1): 181. **(M22)**
13. **Borovčanin N**, Balint B. Virus Zapadnog Nila (WNV)– etiopatogeneza, klinička slika i transfuziološki aspekti. *Anest Reanim Transfuziol* 2014; 41(1–2): 77–81. **(M53)**
14. **Borovcanin N**, Ristanovic E, Todorovic M, Borovcanin M, Jovanovic M, Balint B. The use of complementary serological and molecular testing for blood-borne pathogens and evaluation of socio-demographic characteristics of intravenous drug users on substitution therapy from Shumadia District of Serbia. *Vojnosanitetski pregled*, 2017 OnLine-First (00):129-129. <https://doi.org/10.2298/VSP170814129B>. **(M23)**
15. **Borovčanin N**, Vučetić D, Balint B. Zika Virus- Pathogenesis, Clinical Manifestations and Influence on Blood Transfusion. *Anest Reanim Transfuziol* 2017; 43(1–2): 67–72. **(M53)**

16. **Borovčanin N**, Vučetić D, Ristanović E, Todorović-Balint M. Zika Molecular Testing for Blood-Borne Pathogens in Transfusion Medicine- A Review and Our Ten-Years of Experience. *Anest Reanim Transfuziol* 2018; 44(1–2): 17–21. **(M53)**