Izvorni radovi
Original articles

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HEPATITISA B U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI

EPIDEMIOLOGIC CHARACTERISTIC OF HEPATITIS B IN THE SPLITSKO-DALMATINSKA COUNTY

ROSANDA MULIĆ, LOVRO UGLEŠIĆ, ZORANA KLIŠMANIĆ, DARKO ROPAC, MLADEN SMOLJANOVIĆ, JELA MRATINOVIĆ-MIKULANDRA, BORISLAV ALERAJ, OSKAR LUČEV*

Deskriptori: Hepatitis B – epidemiologija; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Opisane su epidemiološke osobitosti virusnog hepatitisa B na području Splitsko-dalmatinske županije i Hrvatske. Promatrano je razdoblje od 1. 1. 1994. do 31. 12. 2003. godine. Prosječan broj oboljelih godišnje od hepatitisa B u Splitsko-dalmatinskoj županiji je 28 (Mb 6,03‰), a u Hrvatskoj 208 (Mb 4,68‰). Posljednjih pet godina izrazit je trend pada obolijevanja od hepatitisa B u Splitsko-dalmatinskoj županiji (Mb 1,55‰), dok je statični trend prisutan na području Hrvatske (Mb 4,49‰). U Splitsko-dalmatinskoj županiji najveći broj oboljelih (57,51%) pripada dobi 15–29 godina, što se može pripisati rizičnim seksualnim kontaktima i intravenskoj narkomaniji. Muškarci obolijevaju dvaput češće od žena (188:93). Nema značajnih oscilacija broja oboljelih po mjesecima. Prosječan letalitet od hepatitisa B u Hrvatskoj iznosi 0,24% (5/2079). Letalitet od HBV-infekcije u Splitsko-dalmatinskoj županiji nije zabilježen. Vjerujemo da je razlog ovako značajnog pada pobola od hepatitisa B na području Splitsko-dalmatinske županije, osim provođenja sveobuhvatnih preventivnih zdravstvenih mjera, posebice cijepljenja i rano uvođenje (1995/6) »Needle exchange« programa.

Descriptors: Hepatitis B – epidemiology; Croatia – epidemiology

Summary. Epidemiologic characteristics of hepatitis B virus (HBV) infection in the Split-Dalmatia County and in Croatia as a whole from January 1, 1994 till December 31, 2003 were analyzed. The mean number of hepatitis B cases was 28 (morbidity rate 6.03‰) in the Split-Dalmatia County and 208 (morbidity rate 4.68‰) in Croatia. Over the last five years, there was a marked decrease in the incidence of hepatits B in the Split-Dalmatia County (morbidity rate 1.55‰), whereas its incidence at the national level showed a stable pattern (morbidity rate 4.49‰). In the Split-Dalmatia County, the majority of patients (57.51%) were aged 15–29, which could be attributed to risky sexual contacts and intravenous drug use. The male to female ratio was 2.1(188:93). There was no major incidence fluctuation according to months of year. The hepatitis B mortality rate was 0.24% (5/2079) in Croatia as a whole, whereas no case of HBV lethality was recorded in the Split-Dalmatia County. The significant decrease in the hepatitis B morbidity rate in the Split-Dalmatia County most probably resulted from the comprehensive measures of prevention, especially vaccination, the early introduction of the needle exchange program (1955–1996).

Liječ Vjesn 2006;128:65–71

Hepatitis B je globalni javnozdravstveni problem zbog velike proširenosti u svijetu i jasne povezanosti s cirozom jetara i hepatokarcinogenezom, iako intenzitet problema nije podjednak u svim zemljama svijeta.[1] Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) ocjenjuje da su u svijetu virusom hepatitisa B (HBV) bile inficirane dvije milijarde ljudi od čega je od 300 do 500 milijuna nositelja virusa, što predstavlja značajan epidemiološki potencijal kao izvor infekcije. HBV-infekcija najveći je problem u zemljama u razvoju i siromašnim zemljama. Ista organizacija procjenjuje da godišnje od 500.000 do 700.000 ljudi u svijetu umire zbog HBV-infekcije i s tim stanjem udruženih akutnih i kroničnih bolesti jetara.[2,3]

Dominantni put prijenosa HBV-infekcije je kontakt sa zaraženom krvlju, ali je činjenica da su sve tjelesne tekućine zarazne. HBV-infekcija se također prenosi s majke na dijete, a nije zanemarivo ni prenošenje seksualnim odnosom te krvlju kod intravenskih narkomana. U različitim dijelovima svijeta dominiraju različiti putovi prenošenja: u južnoj Aziji to je perinatalni put, a u ostalim endemičnim područjima dominira horizontalni put (obiteljski kontakti, medicinske intervencije). U područjima u kojima je prevalencija HBV-infekcije niska dominira seksualni put prijenosa i profesionalna ekspozicija krvi.[1–7]

HBV-infekcija je relativno česta i u Hrvatskoj, a širi se različitim načinima, ponajprije seksualnim kontaktom s nositeljima virusa, obiteljskim kontaktima i intravenskom nar-

* **Medicinski fakultet Split, Katedra za javno zdravstvo** (doc. dr. sc. Rosanda Mulić, dr. med.; Lovro Uglešić, cand. med.); **Zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije** (dr. sc. Zorana Klišmanić, dr. med.; prof. dr. sc. Darko Ropac, dr. med.); **KB Split, Odjel za transfuziju krvi** (Jela Mratinović-Mikulandra, dr. med.); **Hrvatski zavod za javno zdravstvo** (mr. sc. Borislav Aleraj, dr. med.); **Dom zdravlja Zagreb** (Oskar Lučev, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Rosanda Mulić, Medicinski fakultet u Splitu, Šoltanska 2, 21 000 Split. e-mail: rosanda.mulic1@st.htnet.hr

Primljeno 2. svibnja 2005., prihvaćeno 13. prosinca 2005.

komanijom, no nisu isključene medicinske ni stomatološke intervencije, tetoviranje i akupunktura.[1,4–6]

U prevenciji HBV-infekcije rabe se mnogobrojne preventivne mjere, a većina stručnjaka koji se bave ovim problemom suglasna je da je najučinkovitija prevencija cijepljenje.[7–9] Danas je na raspolaganju visoko učinkovito i sigurno cjepivo proizvedeno genetičkim inženjeringom na kvaščevim gljivama. HBV je DNK strukture, što znači da je niske mutagenosti, čime je učinkovitost cjepiva osigurana.[2,3]

Ipak, mutacije virusnoga genoma normalni su biološki procesi, a HBV ima postotak mutacija između DNK i RNK--virusa jer se umnažaju asimetrično s pomoću reverzne transkripcije RNK intermedijata (glavni korak u replikacijskom ciklusu HB-virusa je reverzna transkripcija RNK-progenoma, a događa se u virusnoj nukleokapsidi). Te su mutante opisane kod fulminantnih oblika akutnog i kroničnog hepatitisa B. Neke su povezane s virusnom latencijom, niskom razinom HBV-infekcije, težinom bolesti i nedjelotvornošću cjepiva (gubitkom zajedničke grupno specifične »a«-determinantne) ili neuspješnosti dijagnostike. Postoje HBeAg--negativne i HBeAg-pozitivne mutante.[1]

Budući da se nakon preboljele akutne HBV-infekcije u jednog dijela oboljelih i nakon ozdravljenja nalazi HBsAg u krvi, ali bez drugih znakova bolesti (tzv. zdravi, inaktivni nositelji HBsAg), njihov broj u pojedinim zemljama i većim zemljopisnim područjima dobar je pokazatelj proširenosti HBV-infekcije.[1,7]

Proširenost HBV-infekcije u nas nije točno određena. Velika seroepidemiološka studija na oko 5000 uzoraka je u tijeku i preliminarni rezultati pokazuju zastupljenost nositelja virusa u manje od 1% populacije.[10] Prema procjenama SZO-a Hrvatska spada u zemlje srednjeg rizika s procijenjenom prevalencijom 5–7% pučanstva.[11]

Cilj istraživanja

Cilj ovog rada bio je utvrditi incidenciju akutnog hepatitisa B, prevalenciju nositelja virusa hepatitisa B i još neke epidemiološko-demografske karakteristike (dob, spol, sezonsku pojavu bolesti) oboljelih od hepatitisa B na području Splitsko-dalmatinske županije od 1994. do 2003. godine. Podaci s područja županije uspoređeni su s dostupnim podacima obolijevanja od virusnog hepatitisa B za područje cijele Hrvatske.

Ispitanici i metode

Iskorišteni su podaci iz literature i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koji se redovito publiciraju u publikacijama: Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis i »Epidemiološki vjesnik« od 1994. do 2003. godine. Incidencija i prevalencija je izračunana na broj stanovnika prema popisu iz 2001. godine. Prema tom popisu na području Republike Hrvatske ima 4,437.460, a na području Splitsko-dalmatinske županije 463.676 stanovnika.

Podatci o broju oboljelih i broju nositelja HBV-a, dobnoj i spolnoj strukturi oboljelih na području Splitsko-dalmatinske županije dobiveni su od Epidemiološke službe Zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije. Podaci o broju HBsAg-pozitivnih davatelja za područje Splitsko-dalmatinske županije dobiveni su od Odjela za transfuziju KB Split. Za analizu podataka iskorišteni su pokazatelji razina (stope), pokazatelji strukture (%), a kao pokazatelji dinamike analize vremenskih nizova.

Kao nositelj virusa prijavljuje se osoba kod koje je u razmaku od šest mjeseci dva puta laboratorijski potvrđen HBsAg+. Inaktivni nositelj je HBsAg+ osoba, s nedektabilnom viremijom (HBV-DNK-negativan) i normalnim transaminazama. Akutni hepatitis B prijavljuje se na temelju kliničke slike (umor, sa žuticom ili bez nje, povećanje razine serumske aminotransferaze više od 2,5 puta) i seroloških nalaza koji uključuju HBsAg+ ili anti-HBc IgM+ i anti-HAV IgM-negativni nalaz.[1,4,12]

Rezultati

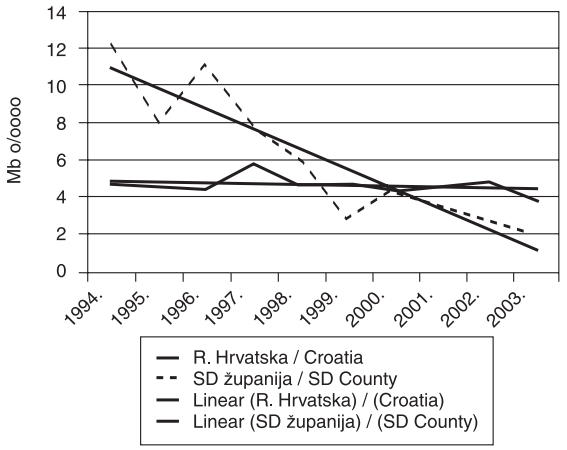
U razdoblju od 1994. do 2003. godine u Republici Hrvatskoj je ukupno prijavljeno 2079 osoba oboljelih od hepatitisa B. U istom su razdoblju prijavljena 2102 inaktivna nositelja virusa hepatitisa B. U Splitsko-dalmatinskoj županiji, u istom razdoblju ukupno je prijavljena 281 osoba oboljela od hepatitisa B i 67 nositelja HBV-a.

Tablica 1. *Broj oboljelih od hepatitisa B i nositelja HBV-a u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji od 1994. do 2003. godine*

Table 1. *Numer of cases HBV infection and HBV carriers in Croatia and Split-Dalmatia County during period 1994–2003*

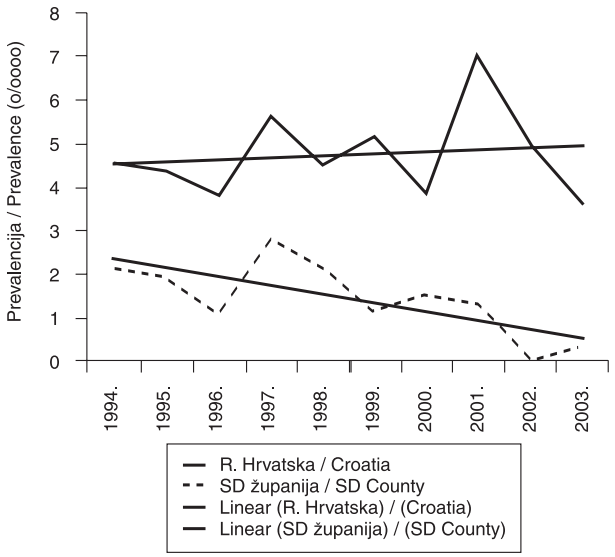
Godina Year	Broj oboljelih No. of cases				Broj prijavljenih nositelja HBV-a No. of reported HBV carriers			
	Hrvatska Croatia		Splitsko-dalm. županija Split-Dalmatia County		Hrvatska Croatia		Splitsko-dalm. županija Split-Dalmatia County	
	N	Mb* 0/0000	N	Mb* 0/0000	N	Mb* 0/0000	N	Prevalencija Prevalence 0/0000
1994.	211	4,75	56	12,08	202	4,55	10	2,15
1995.	204	4,60	38	8,19	194	4,37	9	1,94
1996.	198	4,46	51	10,99	169	3,81	5	1,07
1997.	258	5,81	37	7,98	250	5,63	13	2,80
1998.	210	4,73	27	5,82	200	4,51	10	2,15
1999.	211	4,75	13	2,80	228	5,14	5	1,07
2000.	196	4,42	21	4,53	169	3,81	7	1,51
2001.	204	4,60	16	3,45	210	6,99	6	1,29
2002.	216	4,87	13	2,80	221	4,98	0	0,00
2003.	171	3,85	9	1,94	159	3,58	2	0,43
Ukupno/prosjek Total/average	2079	4,68	281	2,16	2102	4,73	67	1,44

* Mb – morbiditet/morbidity



Slika 1. *Trend kretanja i pobol (Mb 0/0000) od hepatitisa B u Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1994.–2003. godine*

Figure 1. *Morbidity (0/0000) and linear trend of HBV cases in Croatia and Split-Dalmatia County during period 1994–2003*



Slika 2. *Broj prijavljenih nositelja HBV-a i trend kretanja u Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1994.–2003. godine*

Figure 2. *Number of reported cases of HBV carriers and linear trend in Croatia and Split-Dalmatia County during period 1994–2003*

Broj oboljelih i broj nositelja HBV-a u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji te njihova raspodjela po godinama prikazani su na tablici 1.

U promatranom razdoblju broj prijavljenih osoba oboljelih od hepatitisa B u Hrvatskoj nije znatno odstupao od prosjeka, koji iznosi 208 osoba. Nasuprot broju oboljelih, godišnji broj nositelja HBV-a, koji iznosi prosječno 210 osoba, prilično je varirao u odnosu na prosjek za ispitivano razdoblje te je primjerice 2001. godine prijavljeno 310, a 2003. godine 159 nositelja.

Odnos oboljelih od hepatitisa B na području Republike Hrvatske i Splitsko-dalmatinske županije u promatranom razdoblju te trend kretanja prikazani su na slici 1.

Postoji izrazit trend pada broja oboljelih od hepatitisa B na području Splitsko-dalmatinske županije, dok je trend na području Republike Hrvatske statičan.

Prema prijavljenim podacima, izrazit trend pada broja prijavljenih nositelja HBV-a postoji u Splitsko-dalmatinskoj županiji, dok je u republici Hrvatskoj prisutan lagani trend porasta – slika 2.

Prosječna incidencija oboljelih i prevalencija nositelja virusa

Ako se promatrano razdoblje podijeli u dva dijela (prvi dio 1994.–1998.; drugi dio 1999.–2003.), u Splitsko-dalmatinskoj županiji uočava se očigledan pad i broja oboljelih od hepatitisa B i broja nositelja HBV-a u drugoj polovici promatranog razdoblja. Od 1994. do 1998. godine obolijevale su prosječno 42 osobe na godinu i registrirano je prosječno 9 nositelja HBV-a na godinu, a u sljedećih 5 godina oboljelo je prosječno 14 osoba na godinu, što je 3 puta manje, i prijavljena su prosječno 4 nositelja HBV-a na godinu (2,25 puta manje). Na području Splitsko-dalmatinske županije 2002. godine nije prijavljen ni jedan slučaj nosilaštva HBV-a.

Prosječna incidencija oboljelih od hepatitisa B u drugome petogodišnjem razdoblju na području Republike Hrvatske nije značajno niža u odnosu na prvo promatrano razdoblje (2,44:2,25‰).

Prosječna incidencija oboljelih od hepatitisa B u drugome razdoblju na području Splitsko-dalmatinske županije gotovo je trostruko niža nego u prvom razdoblju (4,52:1,51‰) – tablica 2.

Prevalencija nositelja HBV-a u drugome promatranom razdoblju na području Republike Hrvatske nešto je viša

Tablica 2. *Prosječna incidencija oboljelih od hepatitisa B u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1994.–1998. i 1999.–2003. godine*

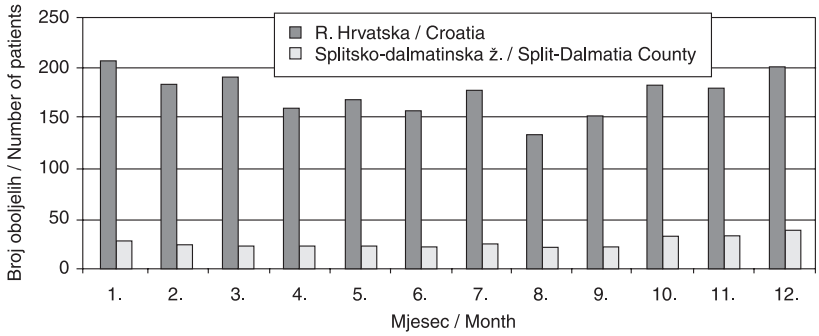
Table 2. *Incidence of HBV cases, Croatia and Split-Dalmatia County, period 1994–1998 and period 1999–2003*

Razdoblje Period	Područje Area	Ukupan broj oboljelih (prijavljeni) Total number of reported cases	Incidencija (0/0000) Incidence (0/0000)
1994.–1998.	Hrvatska Croatia	1081	2,44
	Splitsko-dalmatinska županija Split-Dalmatia County	209	4,52
1999.–2003.	Hrvatska Croatia	998	2,25
	Splitsko-dalmatinska županija Split-Dalmatia County	72	1,51

Tablica 3. *Prevalencija nositelja HBV-a*

Table 3. *Prevalence of HBV carriers*

Razdoblje Period	Područje Area	Ukupan broj prijavljenih nositelja HBV-a Total number of reported cases	Prevalencija (0/0000) Prevalence (0/0000)
1994.–1998.	Hrvatska Croatia	1015	22,87
	Splitsko-dalmatinska županija Split-Dalmatia County	47	10,14
1999.–2003.	Hrvatska Croatia	1087	24,50
	Splitsko-dalmatinska županija Split-Dalmatia County	20	4,31



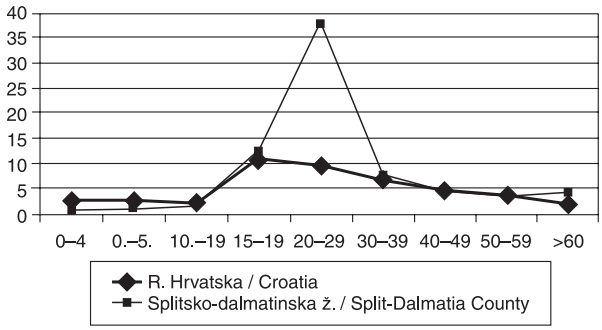
Slika 3. *Prikaz broja oboljelih od hepatitisa B po mjesecima u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1994.–2003. godine*

Figure 3. *Number of HBV cases by months in Croatia and Split-Dalmatia County during period 1994–2003*

nego u prvome (22,87:24,50), dok je na području Splitsko-dalmatinske županije 2,5 puta niža (10,14:4,31) – tablica 3.

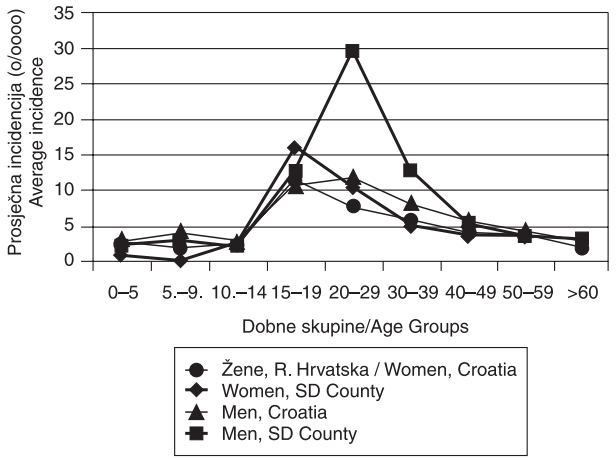
Broj oboljelih od hepatitisa B po mjesecima

Na slici 3. prikazan je broj oboljelih od hepatitisa B u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1994. do 2003. godine po mjesecima. Nema velike razlike u prijavljenom broju oboljelih po mjesecima izuzev nešto manji broj oboljelih u kolovozu i općenito ljetnim mjesecima, što se može objasniti sezonom godišnjih odmora zbog kojih je manja učestalost prijavljivanja.



Slika 4. *Dobno specifične stope incidencije hepatitisa B na 100.000 stanovnika u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1994.–2003. godine*

Figure 4. *Incidence of HBV cases (age specific rate) in Croatia and Split-Dalmatia County during period 1994–2003*



Slika 5. *Prosječna stopa incidencije hepatitisa B prema dobi i spolu u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1994.–2003. godine*

Figure 5. *HBV cases by age and sex, Croatia and Split-Dalmatia County, period 1994–2003*

Dobna i spolna struktura oboljelih od hepatitisa B

Obolijevanje od hepatitisa B bilježi se u svim dobnim skupinama na oba promatrana područja. Na slici 4. prikazane su dobne specifične stope incidencije od hepatitisa B u Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji od 1994. do 2003. godine.

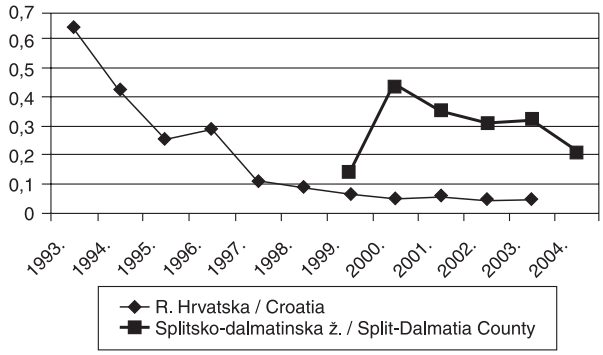
Na oba područja najveći broj oboljelih bilježi se u dobnoj skupini od 20. do 29. godine. U Splitsko-dalmatinskoj županiji u toj dobnoj skupini pobol je izraženiji – 50,89% (143/281) oboljelih. Na području Hrvatske istoj dobnoj skupini pripada 27,42% (570/2079) oboljelih.

S obzirom na spolnu strukturu, na oba područja obolijeva više muškaraca. Na području Hrvatske od ukupno prijavljenih 2079 oboljelih 867 su žene (41,70%), dok na području Splitsko-dalmatinske županije trećinu oboljelih čine žene (188/93; 33,09%). Razlika je najveća u dobnoj skupini od 20. do 29. godine – slika 5.

Iznimku čini dobna skupina od 15. do 19. godine života u kojoj je nešto više prijavljenih žena.

Letalitet

U promatranome razdoblju prosječan letalitet od hepatitisa B u Hrvatskoj je iznosio 0,24% – od 2079 oboljelih umrlo ih je pet. Po jedan smrtni ishod zabilježen je 1994., 1995., 1997., 1998. i 1999. godine. Nije bilo smrtnih slu-



Slika 6. *Postotak HBsAg+ dobrovoljnih davalaca krvi u Hrvatskoj u razdoblju 1993.–2003. godine i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1999.–2004. godine*

Figure 6. *Incidence (%) of HBsAg positive markers in volunteer blood donors in Croatia 1993–2003, and Split-Dalmatia County 1999–2004*

čajeva prouzročenih HBV-infekcijom u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Zastupljenost HBsAg+ osoba među dobrovoljnim davateljima krvi

Dobar, ali indirektan pokazatelj prevalencije inaktivnog nositeljstva HBV-a u populaciji je zastupljenost pozitivnih HBsAg darovatelja krvi. Na slici 6. vidi se da je prevalencija $HBsAg^+$ davatelja krvi u Hrvatskoj posljednjih godina u stalnome padu.

Podaci o zastupljenosti $HBsAg^+$ davatelja krvi u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 1999. do 2004. godine pokazuju više vrijednosti od prosjeka Republike Hrvatske.

Rasprava

Od 1994. do 2003. u Republici Hrvatskoj je prijavljeno ukupno 2079 oboljelih od hepatitisa B, a u istom razdoblju na području Splitsko-dalmatinske županije 281 oboljeli.

Prosječna incidencija promatrana po petogodišnjim razdobljima promatranog perioda pokazuje specifičnosti. U prvih pet godina (1994.–1998.) promatranoga razdoblja, prosječna incidencija na području Hrvatske iznosi 2,44‰, a na području Splitsko-dalmatinske županije gotovo je dvostruko viša i iznosi 4,52‰. U drugome dijelu promatranoga razdoblja (1999.–2003.) prosječna incidencija na području Hrvatske nije se značajno snizila (2,25‰), dok je na području Splitsko-dalmatinske županije trostruko niža nego u prethodnom razdoblju i značajno niža od vrijednosti kumulativne incidencije za Hrvatsku (1,51‰). S obzirom na dobnu strukturu oboljelih na području Splitsko-dalmatinske županije, najveći broj oboljelih (50,89%) nalazi se u dobnoj skupini od 20. do 29. godine. Na području Hrvatske u istoj dobnoj skupini je gotovo upola manje oboljelih – 27,42%. Kod ove skupine do prijenosa HBV-infekcije dolazi uglavnom na dva načina: seksualnim putem i krvlju kod zajedničke uporabe šprica, igala i ostalog pribora za uporabu intravenskih droga. Oboljela djeca u najmlađim dobnim skupinama (od 0 do 9 godina) jesu bolesnici od malignih hematoloških bolesti i vjerojatno su infekciju stekli iatrogeno. U starijih osoba (>60 godina) zbog češćih potreba za invazivnim dijagnostičkim i terapeutskim metodama također se jedan dio HBV-infekcija može pripisati iatrogenomu putu prenošenja.

Muškarci obolijevaju dva puta više nego žene, izuzev dobnu skupinu od 15 do 19 godina gdje je broj oboljelih žena nešto veći. Objašnjenje za ovo leži vjerojatno u činjenici da se u ovoj dobnoj skupini HBV-infekcija stječe i prijenosom krvlju, ali i seksualnim putem. Pretpostavljamo da u Hrvatskoj važnu ulogu u širenju hepatitisa B ima intravenska narkomanija, ali u dostupnoj literaturi nismo našli radova o toj temi. Prema neobjavljenim podacima Epidemiološke službe ZZJZ Splitsko-dalmatinske županije, među intravenskim narkomanima testiranim preko nevladine udruge »Help« (Needle exchange program) 40% ovisnika ima biljege preboljele HBV-infekcije, a 3,9% ima kroničnu HBV-infekciju. Podaci iz Slovenije govore da je 17,5% intravenskih ovisnika preboljelo HBV-infekciju, a samo 2,5% je nositelja virusa.[13] Istraživanje provedeno među intravenskim ovisnicima u SAD-u pokazuje da 4,7% ima kroničnu HBV-infekciju, dok 32,3% ima biljege preboljele HBV-infekcije.[14] Druga istraživanja provedena također u SAD-u pokazuju visoku zastupljenost okultne HBV-infekcije (bez prisutnosti cirkulirajućeg HBsAg u serumu) kod intravenskih ovisnika koji imaju HCV-infekciju.[15]

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo omjer liječenih muškaraca narkomana prema istoj kategoriji žena u Hrvatskoj je 4:1.[16] Ovaj podatak, povezan s pretpostavkom da je intravenska narkomanija jedan od važnijih putova prenošenja hepatitisa B u Hrvatskoj, može objasniti činjenicu zašto obolijeva dva puta više muškaraca. Podataka o spolnoj strukturi ovisnika o drogama za područje Splitsko-dalmatinske županije nemamo, ali pretpostavljamo da je spolna zastupljenost jednaka kao u Hrvatskoj.

Cijepljenje protiv hepatitisa B u Hrvatskoj je obvezatno od 1992. godine za sve osobe izložene zarazi.[17] Pravilnikom o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti cijepljenje je obvezno za zdravstvene radnike, novorođenčad HBsAg-pozitivnih majki, bolesnike na hemodijalizi, spolne partnere HBsAg-pozitivnih osoba, obiteljske kontakte HBsAg-pozitivnih osoba, osoblje zavoda za duševno zaostale osobe, intravenske narkomane i bolesnike koji boluju od hemofilije i leukemije.[18,19]

Na području Hrvatske od 1999. godine obvezno je testiranje svih trudnica na HBsAg i zaštita novorođenčadi rođenih od HBsAg-pozitivnih majki seroprofilaksom i cijepljenjem protiv hepatitisa B. [20] U područjima s visokom učestalošću obolijevanja od hepatitisa B čest je vertikalni prijenos, s majke, infektivnog kroničnog nositelja HBV-a ili rjeđe, oboljele od akutnog hepatitisa B u trećem tromjesečju trudnoće, na dijete. Taj se prijenos većinom događa u samom porođaju (perinatalno), a manje intrauterino (do 10%) i u ranome postpartalnom razdoblju.[21] Važnost ovog puta prijenosa jest u visokom postotku (>90%) razvoja poslije kronične HBV-infekcije u djece HBsAg-pozitivnih majki zbog nedozrelosti dječjeg imunosnog sustava, premda se čini da konačan ishod ne ovisi samo o imunokompetenciji djeteta i razini majčine viremije nego i o heterogenosti virusa jer je u nekih bolesnika s povoljnim ishodom dokazana koinfekcija divljim virusom i mutantom. Zanimljivo je da u azijskim zemljama visoke prevalencije prevladava vertikalni, a u afričkim horizontalni način prijenosa. Iako je HBsAg dokazan u majčinu mlijeku, dojenje se ne čini kontraindiciranim, posebno u adekvatno zaštićene novorođenčadi.[1,7,22]

U mnogim područjima svijeta s visokom prevalencijom hepatitisa B, poput istočne Azije, cijepljenje se radi bolje epidemiološke kontrole bolesti provodi već u novorođenačkoj dobi.[1,7] Brza (nekoliko sati po rođenju) primjena cjepiva i visokih doza HBIG-a omogućuje 94%-tnu zaštitu novorođenčadi HBsAg+ majki. U polovine od ovih 6% novorođenčadi, koja postane kroničnim nositeljem unatoč primijenjenoj zaštiti, infekcija je počela već intrauterino (puno prije rođenja) i naš pokušaj zaštite dolazi prekasno.[7,9] Istraživanje na uzorku od 400 trudnih žena provedeno na području Splita pokazuje nisku zastupljenost trudnica nositelja virusa (0,75%).[23]

Cijepljenje djece u 12. godini života protiv hepatitisa B, u Program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj uvedeno je 2000. godine.[24] Cilj ovog cijepljenja je zaštititi mladež od stjecanja HBV-infekcije prije ulaska u rizično životno razdoblje (prije stupanja u seksualne odnose i prije eventualnog početka intravenske narkomanije). Drži se da će cijepljenje adolescenata, uz cijepljenje skupina pod povećanim rizikom, uspješnije i brže suzbiti hepatitis B u Hrvatskoj negoli univerzalno cijepljenje u dojenačkoj dobi. Na žalost, za najuspješniju strategiju (dojenčad + adolescenti + rizične skupine) za sada u Hrvatskoj nema ekonomskog pokrića.

S obzirom na to da titar anti-HBs opada geometrijski s vremenom, neki autori drže da bi *booster*-dozu trebalo dati kada titar zaštitnih antitijela padne ispod 10 IU/L. Naime, slučajnim prirodnim pokusima je dokazano da titar anti-HBs ispod 10 IU/L ne štiti od razvoja HBV-infekcije koja je u tim situacijama najčešće supklinička, ali ne rezultira kroničnom HBV-infekcijom.[25,26]

Potencijalan problem vezan uz HBV-cjepivo možda budu prirodno nastale mutacije koje mijenjaju specifičnost HBs-antigena i time omogućuju mutiranom virusu da »pobjegne« od imunosnog odgovora. Čini se da su te mutacije trenutačno rijetka pojava, ali ako budu učestale, bit će važan problem koji će zahtijevati promjene u HBV-cjepivu i u dijagnostičkim protokolima.[2,3,5]

SZO preporučuje uvođenje imunizacije protiv hepatitisa B djece u novorođenačkoj, odnosno dojenačkoj dobi jer vjeruje da bi se jedino na taj način mogao iz nekih područja (Europe, SAD-a) eliminirati hepatitis B.[2,3]

S obzirom na putove prenošenja poduzimaju se i preventivne mjere. Prevencija hepatitisa B zahtijeva široko provođenje preventivnih mjera uzimajući u obzir sve epidemiološke osobitosti ove infekcije i otpornost virusa u vanjskoj sredini.[1,7,9,27] U Hrvatskoj se s provođenjem tih mjera počelo relativno rano.[1,4,6,16–19] *Screening* darovane krvi obvezan je, a praćenje pokazuje pad rizika od infekcija prenosivih transfuzijom.[28]

S obzirom na to da se na području cijele Hrvatske provode preventivne mjere glede hepatitisa B (*screening* darovane krvi, testiranje trudnica, cijepljenje i seroprofilaksa djece HBsAg+ majki, cijepljenje po kalendaru imunizacije i po epidemiološkim indikacijama te ostale preventivne mjere u medicini i stomatologiji), pokušali smo naći objašnjenje za ovako značajan pad pobola od hepatitisa B na podrčju Splitsko-dalmatinske županije. Držimo da je izrazit pad pobola od hepatitisa B na području ove županije u posljednjem petogodišnjem razdoblju (1999.–2003.) uvjetovan s više čimbenika. Osim sveukupnog i opsežnog provođenja preventivnih mjera propisanih zakonskim aktima, cijepljenja rizičnih skupina, aktivnog traženja, ispitivanja na HBV-infekciju i cijepljenja obiteljskih i seksualnih kontakata oboljelih od HBV-infekcije, tomu su svakako pridonijele i promjene u spolnom ponašanju uvjetovane strahom od AIDS-a. Tijekom 1995./6. godine na području Splita počela je s radom nevladina udruga »Help« i program besplatne zamjene igala i šprica intravenskim ovisnicima. Udruga »Help« ovaj program na području Splitsko-dalmatinske županije provodi u Splitu (1200 korisnika), Trogiru, Makarskoj, Sinju, Braču, Hvaru i uskoro počinje s radom na Korčuli. U ostalom dijelu Hrvatske ova udruga program besplatne izmjene igala i šprica provodi na području Zagreba (gdje djeluje još nekoliko sličnih udruga), Rijeke i Šibenika. S obzirom na podatke u literaturi da je do 5% intravenskih ovisnika HBsAg+, a da na području Splita ima više od 3000 registriranih ovisnika te da točan broj intravenskih ovisnika u Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji nije poznat, smatramo da je uz opsežno provođenje svih preventivnih medicinskih i stomatoloških mjera ovaj program imao vjerojatan utjecaj na pad pobola na područje ove županije.

U Splitsko-dalmatinskoj županiji relativno se rano počelo s programom »Exchange needle«. U nekim područjima SAD-a takvi su programi počeli poslije (1999. g.) i pokazali su se vrlo uspješnim u suzbijanju širenja HBV-infekcije među intravenskim narkomanima.[29] Ispitivanja naših autora na području Osječko-baranjske županije pokazala su da je u obiteljima u kojima ima jedan evidentan oboljeli od HBV-infekcije, veća mogućnost zaraze ostalih članova obitelji.[4] Stoga aktivno traženje HBsAg-pozitivnih ostalih članova obitelji i cijepljenje negativnih igra važnu ulogu u daljnjem sprječavanju ove bolesti na području naše županije. Istraživanja pokazuju da su na području Zagreba do 1990. godine 20% svih hospitaliziranih zbog akutnog hepatitisa B bili zdravstveni djelatnici iz visokorizičnih skupina, najviše medicinske sestre, a taj se postotak znatno snizio uvođenjem cijepljenja protiv hepatitisa B od 1987. godine.[1,30,31] Ipak, zdravstveni radnici nisu potpuno obuhvaćeni cijepljenjem. Jedna studija na većem broju ispitanika je pokazala da 58,1% zdravstvenih radnika nije zaštićeno cijepljenjem, iz različitih razloga.[32]

Iako je cijepljenje u Hrvatskoj obvezno za zdravstvene radnike, postotak obuhvata ne zadovoljava.[31,32] Neki su autori pokušali ispitati razloge izbjegavanja cijepljenja pa su zaključili da je strah među zdravstvenim radnicima prisutan zbog neobaviještenosti.[33,34]

Prema iskustvima stručnjaka i podacima iz stručne literature razloga za strah nema kod cijepljenja protiv hepatitisa B. Pretpostavke da cijepljenje može biti povezano sa sindromom kroničnog umora, gubitka kose, dijabetesa tipa 1, kroničnog artritisa, multiple skleroze, demijelinizirajućih bolesti (encephalomyelitis acuta disseminata, neuritis n. optici, myelitis transversalis, syndroma Guillain-Barré, neuritis brachialis) nisu potvrđene kao ni eventualna povezanost s akutnom limfatičkom leukemijom.[2,3,36–41] Cjepivo je proizvedeno genetičkim inženjeringom na kvaščevim gljivama i u tom procesu ne dolazi do kontakta s humanim materijalima, što bi se moglo prihvatiti kao objektivan uzrok straha.[1,42]

Što se tiče hepatitisa B, SZO Hrvatsku svrstava u područja umjerenog rizika s procijenjenom prevalencijom 2–7%.[2,3] Procjena Palmovića je da je prevalencija nosilaštva HBV u Hrvatskoj 1,2% do 2%.[1,12] Pri kraju je velika seroepidemiološka studija na 5000 seruma prikupljenih s područja cijele Hrvatske koja će dati realnu sliku o prevalenciji HBsAg+ u populaciji. Preliminarni rezultati pokazuju da su manje od 1% opće populacije nositelji virusa, što bi Hrvatsku prema kriterijima SZO-a, svrstalo u zemlju niske prevalencije i rizika.[10] Za sada, u nedostatku većih seroepidemioloških studija, kao relativno dobar pokazatelj zastupljenosti HBV-infekcije u populaciji upotrebljava se postotak HbsAg-pozitivnih davatelja krvi. U SAD-u se incidencija HBV-a u osoba ovisnih o krvi i krvnim derivatima značajno snizila otkad se počela uzimati krv od dobrovoljnih davatelja krvi, a sve manje od davatelja koji za to dobivaju novac.[7] Postotak HBsAg+ davatelja krvi u Hrvatskoj pokazuje vrlo nisku stopu i trend pada, što indirektno pokazuje pad zastupljenosti nositelja HBV-a u populaciji. Ipak, pri uzimanju ovog pokazatelja valja imati na umu da je u Hrvatskoj davanje krvi dobrovoljno i da se obično radi o zdravoj populaciji iz koje su isključene rizične skupine (narkomani, prostitutke i sl.). Premda je prevalencija oboljelih od HBV-infekcije u Splitsko-dalmatinskoj županiji u padu, prevalencija HBsAg-pozitivnih osoba, sudeći po zastupljenosti među dobrovoljnim davateljima krvi, u općoj populaciji je viša nego u Hrvatskoj. Dok se ova pojava ne objasni znanstveno, ostaje samo u području epidemioloških spekulacija.

U cilju boljeg razumijevanja epidemiologije hepatitisa B u Hrvatskoj nužna su specifična istraživanja njegovih osobitosti u manjim epidemiološkim područjima. Na taj način moguće je uočiti određene osobitosti koje bi upozorile na potrebu provođenja ciljanih protuepidemijskih postupaka, usmjerenih na osobito ugrožene ciljne skupine. Tako bi bilo

moguće, uz primjenu brojnih protuepidemijskih mjera jedinstvenih na nivou cijele države, primijeniti i one kojima bi se smanjila incidencija novih slučajeva na određenom području.

LITERATURA

1. *Palmović D.* Virusni hepatitis. Zagreb: Školska knjiga; 2004, str. 29–54.
2. Hepatitis B vaccines. Weekly epidemiological record 2004;79:255–63.
3. *World Health Organization.* Hepatitis B vaccine. Immunization, Vacines and Biologicals. www.who.int/vaccines.documents.
4. *Milas J, Ropac D, Mulic R i sur.* Hepatitis B in the family. Eur J Epidemiol 2000;16:203–8.
5. *Hadžić N.* Akutni virusni hepatitis. U: Vrhovac B i sur, ur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed; 1997, str. 1025–8.
6. *Hadžić N.* Kronični hepatitis. U: Vrhovac B i sur, ur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed; 1997, str. 1033–6.
7. *Robinson WS.* Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R ur. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000, str. 1652–6.
8. *Dienstag JL, Isselbacher KJ.* Akutni hepatitis. U: Iselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. Harrison Principi interne medicine. Split: Placebo; 1997, str. 1275–91.
9. *Groshiede P, Van Damme P.* Prevention and control of hepatitis B in the community. Viral Hepatitis Prevention Board. Communicable Diseases Series. Antwerpen 1996:3–50.
10. *Bradarić N.* Osobno priopćenje, ožujak 2005.
11. *World Health Organization*. Hepatitis B, 2002; http://www.who.int/csr/disease/hepatitis.
12. *Palmović D.* Liječenje i prevencija virusnog hepatitisa. Liječ Vjesn 2004;126:254–60.
13. *Baklan Z, Gorisek JR, Poljak M, Pisec A.* Prevalence of HIV, hepatitis B, C and G virus infections among injecting drug users on methadone maintenance treatment in Maribor. Wien Klin Wochenchr 2004;116 (Suppl 2):5–7.
14. *Altice FL, Bruce RD, Walton MR, Buitrago MI.* Adherence to hepatitis B virus vaccination at syringe exchange sites. J Urban Health 2005; 82(1):151–61.
15. *Torbenson M, Kannangai R, Astemborski J i sur.* High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. Hepatology 2004; 39:51–7.
16. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis. Registar liječenih ovisnika o psihoaktivnim drogama u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2004, str. 333.
17. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. NN RH br. 60/92:1338–48.
18. Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se podvrgavaju toj obvezi. NN RH br. 23/94.
19. Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se podvrgavaju toj obvezi. NN RH br. 164/04.
20. Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se podvrgavaju toj obvezi. NN RH br. 62/99.
21. *McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB i sur.* Acute hepatitis B infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of carrrier state. J Infect Dis 1985;151:599–603.
22. *Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC.* Evidence against breastfeeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. Lancet 1975;2:740–1.
23. *Ivić I, Banović I, Bradarić N.* Hepatitis B virus infection among pregnant women in Split region. Eur J Epidemiol 1999;15:589–90.
24. Provedbeni program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj. Republika Hrvatska. Ministarstvo zdravstva. Zagreb, 1999.
25. *Choundury RP, Cleator SJ.* An examination of needlestick onjury rates, hepatitis B vaccination uptake and instruction on sharps technique among medical students, J Hospit Infec 1992;22:143–8.
26. *Buti M, Viladomiu L, Jardi R i sur.* Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodyalisis patients. Am J Nephrol 1992;12:144–7.
27. *Friedland GH, Selwyn PA.* Infekcije (izuzev AIDS) u intravenskih ovisnika. U: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, ur. Harrison Principi interne medicine. Split: Placebo; 1997, str. 495–9.
28. *Grgičević D, Balija M, Pirc-Tiljak D i sur.* Decreasing risk of viral transfusion-transmitted diseases in Croatia. Croat Med J 2000;41(2): 191–6.
29. *Rich JD, McKenzie M, Macalino GE i sur.* A syringe prescription program to prevent infectious disease and improve health of injection drug users. J Urban Health 2004;81(1):122–34.
30. *Đaković-Rode O, Palmović D, Kosanović I.* Zaštita djelatnika kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« od infekcije virusom hepatitisa B. Liječ Vjes 1997;119:226–30.
31. *Ropac D, Zorić I, Palmović D i sur.* The prevalence of hepatitis B virus infection among medical workers prior to vaccination. Period Biol 2001;103(1):45–8.
32. *Palmović D, Palmović-Crnjaković J.* Vaccination against hepatitis B. results of the analysis of 2000 population members in Croatia. Eur J Epidemiol 1999;15:541–7.
33. *Mulić R, Ropac D.* Procijepljenost zdravstvenih djelatnika protiv hepatitisa B u Hrvatskoj: razlozi necijepljenja. Med Jad 2001;31:63–70.
34. *Lee DJ, Carillo L, Fleming L.* Epidemiology of hepatitis vaccine acceptance among urban paramedics and emergency medical technicians. Am J Infect Control 1997;25:421–3.
35. *Lunn JA.* Hepatitis B vaccination. Br Med J 1993;307:732.
36. *Ribera EF, Dutka AJ.* Polyneuropathy associated with administration of hepatitis B vaccine. N Engl J Med 1983;309:614.
37. *Carmeli Y, Oren R.* Hepatitis B vaccine side-effect. Lancet 1993; 341:250–1.
38. *Di Giusto CA, Bernhard JD.* Erythema nodosum provoked by hepatitis B vaccine. Lancet 1986;2:1042.
39. *Freid M, Conen D, Conzelmann M, Steinmann E.* Uveitis after hepatitis B Vaccination. Lancet 1987;2:631–2.
40. *Rogerson SJ, Nye FJ.* Hepatitis B vaccine associated with erythema nodosum and polyarthritis. Br Med J 1990;301:345.
41. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine. Meeting report. Vaccine 1999;17:2473–5.
42. *Stephenne J.* Development and production aspects of recombinant yeast-derived hepatitis vaccine. Vaccine 1990;8:69–73.