

Hepatitis na području Osječko-baranjske županije (Hepatitis in the territory of the Osijek-baranya County)

Milas J (1), Valek I (1), Vuković D (1), Antolović Požgain A (1), Milas V (2), Čavar Lj (1), Šimović G (1), Gavran M (1), Giorgijevski G (1)

1 Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije

2 Klinička bolnica Osijek

Sažetak

Zarazne se bolesti prate u elektronskom obliku od 1964. godine (retrogradno upisano) za područje Osječko-baranjske županije. Godišnja incidencija hepatitisa A je tijekom vremena padala što izravno ukazuje na povećanje osobne higijene i higijene stanovanja. Izrazito su bile epidemijske godine 1966. i 1982. godine s preko 500 oboljelih. Hepatitis B se prati od 1979. godine i najveća godišnja incidencija je bila 1982. godine s 29 oboljelih. Nema izrazito epidemijske godine. S vremenom broj oboljelih s dijagnozom hepatitisa B opada da bi u zadnjih nekoliko godina godišnja incidencija bila samo nekoliko slučajeva. Od 1996. godine prijavljuje se i hepatitis C. Njegova je godišnja incidencija od nekoliko slučajeva bitno niža od incidencije hepatitisa B. Nespecificirani virusni hepatitis prijavljuje se od 1979. godine s naglim skokom broja prijavljenih bolesnika kao posljedica nerazvijene dijagnostike za dokazivanje drugih hepatotropnih virusa. Hosilaštvo HbsAg se prvi put prijavljuje 1992. godine. Najveći je broj prijavljenih nositelja otkriven 1999. godine. Od 1996. godine započinje se s praćenjem hepatitisa C koji se ne pojavljuje u većem broju, a godišnje incidencije su različite.

Ključne riječi: Hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, nosilaštvo HBV, nosilaštvo HCV, incidencija, Osječko-baranjska županija

Abstract

Since 1964 (retrograde entry) there has been a computer assisted monitoring of communicable diseases in the territory of the Osijek-baranya County. The yearly incidence of hepatitis A has decreased with time. This indicates a rise in personal and residential hygiene. The years 1966 and 1982 were definitely epidemic, including more than 500 cases. There has been a monitoring of hepatitis B since 1979 and the highest yearly incidence was in 1982, including 29 patients. There is no definitely epidemic year. The number of hepatitis B patients has decreased with time. In the last few years the yearly incidence has included only a few cases. The hepatitis C has been notified since 1996. Its incidence of a few cases is a significantly lower incidence than the incidence of hepatitis B. The non-specific hepatitis virus has been notified since 1979. One notices an abrupt leap in the number of registered patients, as a consequence of underdeveloped diagnostics for the detection of other hepatotropic viruses. The first HbsAg carrier was notified in 1992 for the first time. The highest number of notified carriers was detected in 1999. The monitoring of hepatitis C commenced in 1996. The said hepatitis does not appear in a large number of cases and the yearly incidences vary.

Key words: hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, HBV carrier, HCV carrier, incidence, Osijek-baranya County

Uvod

Danas je dokazano postojanje više hepatotropnih virusa kojima je zajednička ista klinička slika akutne bolesti jetre s različitim posljedicama za jetru. Danas se postavlja pitanje hoće li biti dovoljno slova abecede da se imenuju svi hepatitis buduću da ih se sve više i više otkriva.^{1,2} Na temelju različitih epidemioloških pokazatelja je 1947. godine prvi puta uveden naziv hepatitis A za epidemijsku žuticu i hepatitis B za serumsku žuticu.³ Te je nazive prihvatila i Svjetska zdravstvena organizacija.^{4,5} Sedamdesetih godina 20-tog stoljeća opet na temelju epidemioloških pokazatelja o žutici nakon transfuzije krvi ili krvnih pripravaka uvodi se naziv za treću vrstu žutice prvotnog imena "non-A, non-B" čiji je naziv kasnije preimenovan u žuticu tipa C (HCV).^{6,7}

Epidemijska žutica je poznata od davnina. Uzrokuje je hepatitis A virus (HAV). Vjekovima se javljala u epidemijskim valovima kao posljedica nebrige, ali i neznanja za osobnu i komunalnu higijenu. Epidemija je uglavnom obuhvaćala djecu jer su stariji bili već prokuženi. Redovito je pratila ratove i slične katastrofalne događaje. Seroepidemiološke studije pokazuju da je visoka prevalencija HAV među starijim osobama, odnosno da je prevalencija to veća što je ispitana populacija starija.⁸

Naravno da bitnu ulogu ima i socioekonomski status ispitanika. Obzirom da je širenje vezano za osobne i komunalne higijenske navike prevalencija obilježja HAV se smanjuje iz godine u godinu budući da se podiže svake godine podiže znanje i provođenje osobne i komunalne higijene.^{9,10} Da je širenje zaraze izravno povezano s osobnom i komunalnom higijenom svjedoče podaci iz javnog zdravstva da u godinama Domovinskog rata nije bilo niti jedne epidemije ove bolesti. Stoga u Hrvatskoj teško da će je ikada više i biti pod uvjetom postojanja zdravstveno ispravne vode za piće i hrane kao i sredstava za osobnu higijenu. Prevalencija obilježja HAV je oko 50%.¹¹ Ne postoje kronični nositelji. Najznačajniji razlozi za zaražavanje su posjeta stranoj zemlji, kontakt sa zaraženom osobom i boravak u javnim ustanovama tipa škola ili vrtića.¹²

Prva je epidemija serumskog hepatitisa (kasnije hepatitis B virus zaraza, (HBV)) opisana u Bremenu među lučkim radnicima 2 - 8 mjeseci nakon što su cijepljeni protiv kozica.¹³ Tek se 1937. godine povezuje u uzročno-posljedičnu vezu cijepljenje i zaražavanje HBV.^{14,15} HBV je otkriven 1970. godine te ga se još uvijek nije povezalo kao uzročnika serumske žutice.¹⁶ Blumberg je otkrio antigen u aboriđinskom domorodačkom pučanstvu prozvanši ga najprije Australia antigen (Au), a kasnije HbsAg.¹⁷ Prekretnica je bila 1968. godina kada se HbsAg povezuje sa serumskim hepatitisom.^{18,19} 1970. godine znanost uspijeva dokazati cijeli virion HBV.¹⁶ HBV uzrokuje u svijetu najveći broj zaraznih hepatitisa te je na tom području od najvećeg javnozdravstvenog interesa jer često dovodi do ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (HCC).²⁰ U Hrvatskoj se krv počinje obrađivati na HbsAg početkom 80-tih godina prošloga stoljeća, a u Osijeku od 1984. godine. Na dječjem je odjelu Kliničke bolnice Osijek prvo cijepljenje novorođenčadi rođene od HbsAg+ majke protiv HBV započelo 1986. godine.²¹ Epidemiološka služba Zavoda za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije prva u Hrvatskoj u drugoj polovici 1992. godine započinje s kontinuiranim cijepljenjem novorođene djece HbsAg pozitivnih majki najprije nakon njihova otpusta iz rodilišta (pedijatri nisu htjeli cijepiti zajedno s BCG cjepivom), a kasnije odmah po porodu. Prevalencija obilježja HBV u pučanstvu je oko 7%, a nosiljaštva manje od 1%.^{8,22-24} Kao najvažniji čimbenici u zaražavanju su putovanje u druge zemlje, kontrakt sa zaraženom osobom i neka medicinska intervencija.¹² U Hrvatskoj je manje od 2% HbsAg nositelja.²⁵

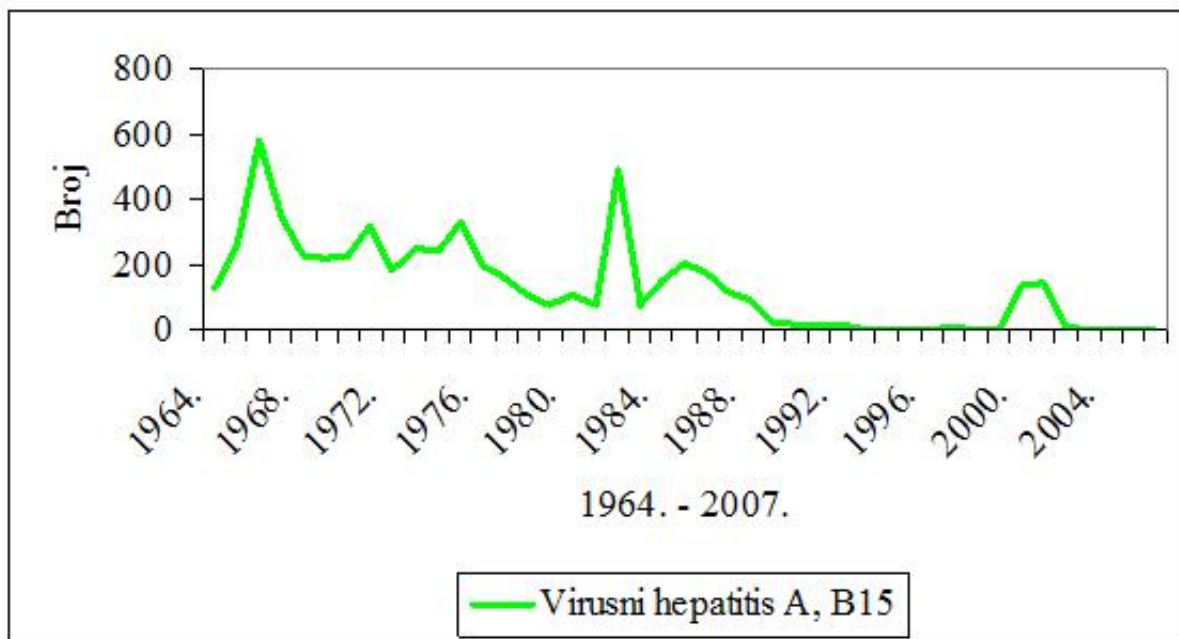
Uvođenjem redovitog pregleda donirane krvi na HbsAg i uvođenjem novog načina pribavljanja krvi orijentacijom na dragovoljne davatelje krvi (umjesto plaćenih) naglo je smanjen broj postransfuzijskih žutica.²⁶ Međutim, i dalje su se događali postransfuzijski žutica kojemu se uzročnik nije dokazivao. Epidemiološke studije postransfuzijskih žutica temeljene na dužini inkubacije od 6 - 7 tjedana i kliničkim posljedicama drugačijim on onih koje stvara HAV upućivale su na postojanje još jednog uzročnika koji se prenosi tim putem. Obzirom da nije bio niti A niti B, nazvan je "non-A, non-B" žutica što je značilo da je to žutica koja nije uzorkovana HAV, DBV, HDV (delta), EB virus, citomegalovirus i druge uzročnike koji uzrokuju žutice. Tek je 1978. godine utvrđeno da krv sadrži uzročnika sličnog HBV i da je njegovo postojanje u krvi osobe koja ju daje izravno povezana s non-A, non-B žuticom u osobe koja je krv primila.^{27,28} 1988. godine non-A, non-B žutica mijenja naziv u HCV jer je izolirana cDNA.²⁹ Hemofiličari i IV ovisnici su u najvećem riziku od HCV.³⁰ Najvažniji putovi zaražavanja su parenteralni kao kod IV ovisnika, a zbog profesionalnog posla kojega obavljaju i medicinsko osoblje i transfuzija krvi.¹² Nažalost, ne postoji niti će se u skoro vrijeme napraviti cjepivo protiv ovog virusa. Stoga je jedina moguća zaštita pregledavanje krvi, krvnih preparata i organa na prisutnost HCV.

Drugi se tipovi virusa koji uzrokuju zaraznu žuticu na našem području ne dokazuju jer za njihovo dokazivanje ne postoji zanimanje.

Rezultati

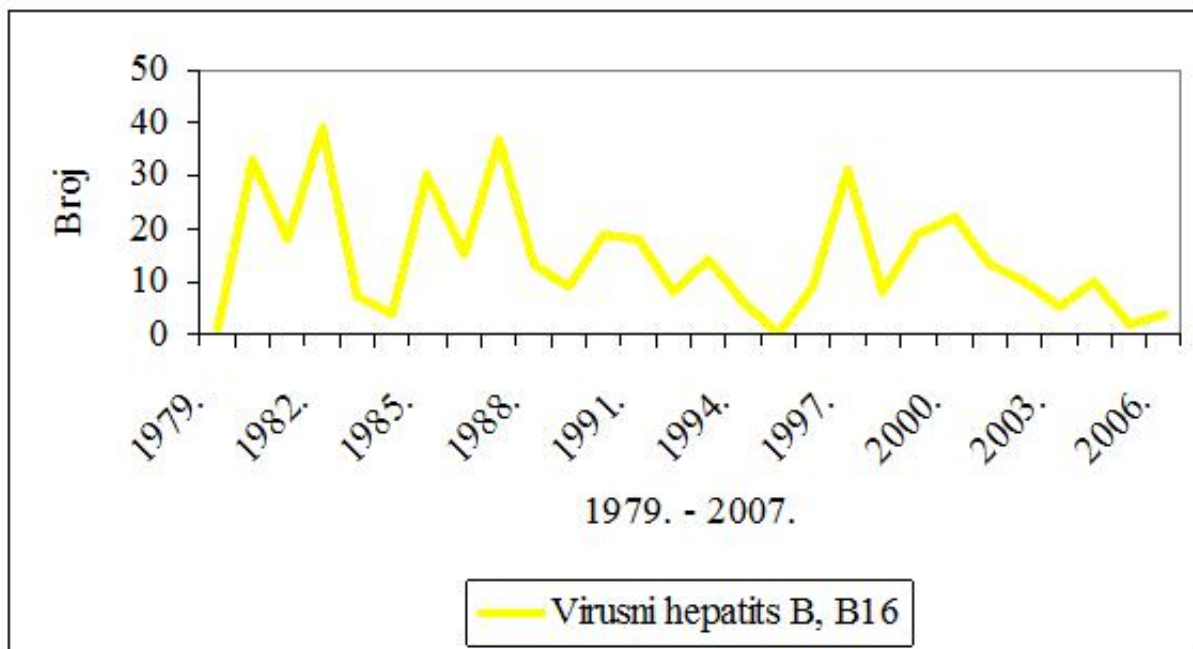
U općini Osijek od 1964. - 2007. godine bilo je više epidemija HAV. (slika 1) Dvije su najizrazitije epidemijske godine. 1966. godine oboljele su 583 osobe, a 1982. godine 489 osoba. Posebno je obrađena 1988. godina kada je do epidemija došlo zato što su u novootvorene seoske škole ušla djeca koja očito nisu imala razvijene osobne higijenske navike, što su se morala preobuvati u školi, što su pila vodu iz školskog bunara koja nije klorirana, a nalazila se u kutu školskog dvorišta oko kojega su djeca obavljala veliku i malu nuždu. Tek 90-tih godina bitno se smanjuje godišnja incidencija. Za vrijeme Domovinskog rata nije uopće zabilježeno povećanje broja oboljelih. U 2000. i 2001. godini bitno se povećao broj oboljelih koji su činila romska djeca.

Slika 1. Godišnja incidencija HAV od 1964. - 2007. godina u Osječko-baranjskoj županiji.



Prvi slučaj HBV prijavljen je 1979. godine na temelju kliničke i epidemiološke dijagnoze. (slika 2) Naravno, sve do 1984. godine HBV se prijavljuje isključivo na temelju epidemioloških i kliničkih pokazatelja. Tijekom svih godina praćenja broja oboljelih od HBV epidemiološka služba nije zabilježila niti jednu epidemiju. Vjerojatno su se u početku praćenja ove bolesti epidemije i događale, ali ih je bilo teško otkriti budući da oboli vrlo mali broj zaraženih osoba. Stoga su svi slučajevi izgledali kao izolirani slučajevi. Uvođenjem pregleda darovane krvi i organa na HBV, nadzorom nad trudnicama i drugim mjerama smanjuje se broj ne samo oboljelih, nego i zaraženih. Kao posljedica uvođenja svih mjera u sprečavanju širenja virusa povećava se u 90-tima broj ispitanih i dokazano pozitivnih osoba na HBV.

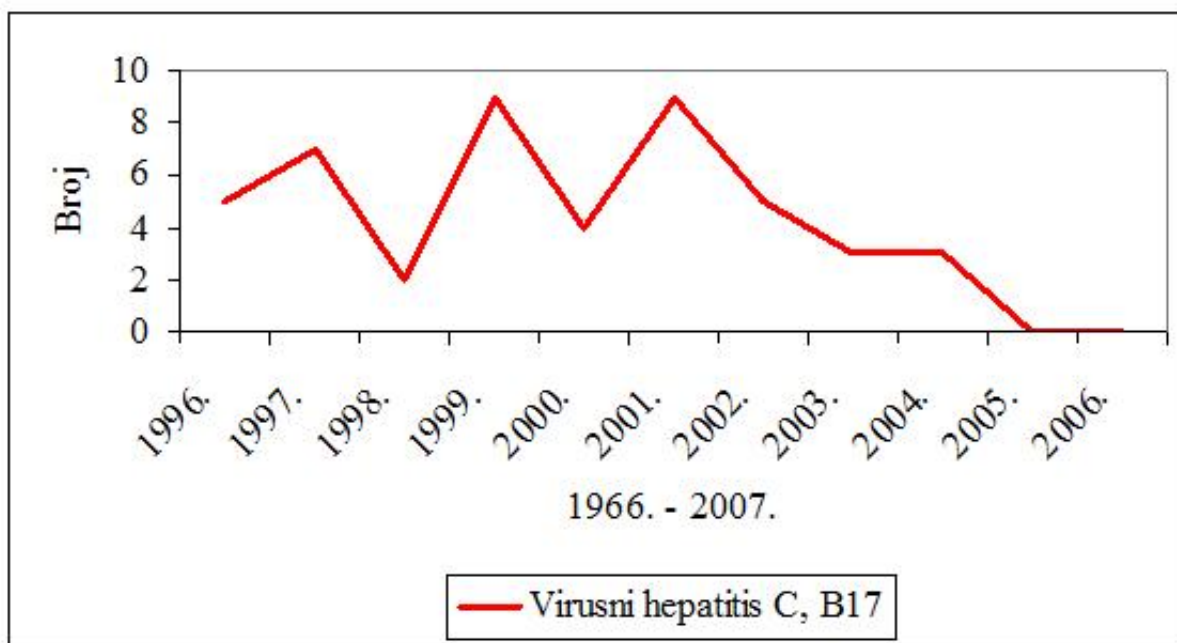
Slika 2. Godišnja incidencija HBV od 1979. - 2007. godina u Osječko-baranjskoj županiji.



Hepatitis C počeo se prijavljivati tek 1996. godine kroz slijedećih nekoliko godina s najmanjom godišnjom incidencijom od nekoliko slučajeva u godini. (slika 3) U posljednje 3 godine nije prijavljen niti jedan novo oboljeli. Mislimo da je broj prijavljenih nestvaran budući da se ne provodi onim intenzitetom ili onim aktivnim pristupom kakav je bio i još je vezan za HBV. Razlog izostanku aktivnog pristupa epidemiološke službe u traženju HCV zaraženih osoba je stoga što ne možemo (osim saznanja da je netko bio ili je još uvijek zaražen) poduzeti nikakve konkretne mjere zaštite kakve su moguće kada je u pitanju HBV. Aktivni pristup bi se bez poteškoća mogao provesti ili provoditi s glavnom svrhom da se zna tko je zaražen ili je bio zaražen, ali je osnovna poteškoća u Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje koji bi takvo ispitivanje trebao platiti ili netko drugi. U dijelu osoba koje su zaražene HBV određivan je i HCV. Tom je prilikom zanemariv broj osoba

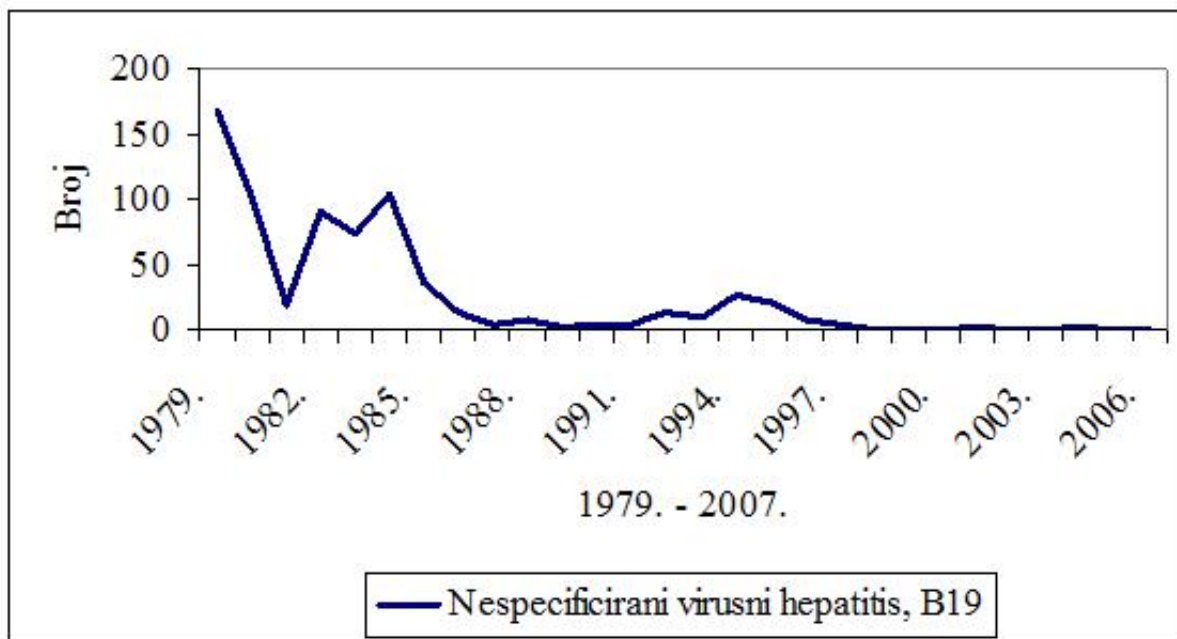
zaraženih HBV bio i pozitivan na HCV.³¹ Ovo se djelomično može pripisati i načinu dragovoljnog darivanja krvi kakav se u Hrvatskoj oduvijek i isključivo provodi.

Slika 3. Godišnja incidencija HCV od 1996. - 2007. godina u Osječko-baranjskoj županiji.



Od 1979. godine pa sve do prije 2000. godine prijavljivala se non-A, non-B zarazna žutica. (slika 4) Razvidno je da u vremenu nakon 1979. godine naglo raste broj ovih zaraznih žutica budući da se spoznalo (iz literature) da postoji i druge, a ne samo A i B zarazne žutice. Međutim, već početkom 90-tih broj se naglo smanjuje kao posljedica uvođenja testova za dokazivanje ne samo A i B, nego i C zarazne žutice. Nakon toga se vrlo rijetko koristi ova dijagnoza. Moguće da su nerazjašnjeni slučajevi u stvari zarazne žutice tipa E, F ili druge koji se u nas nisu određivali budući da nitko nije tražio njihovu identifikaciju.

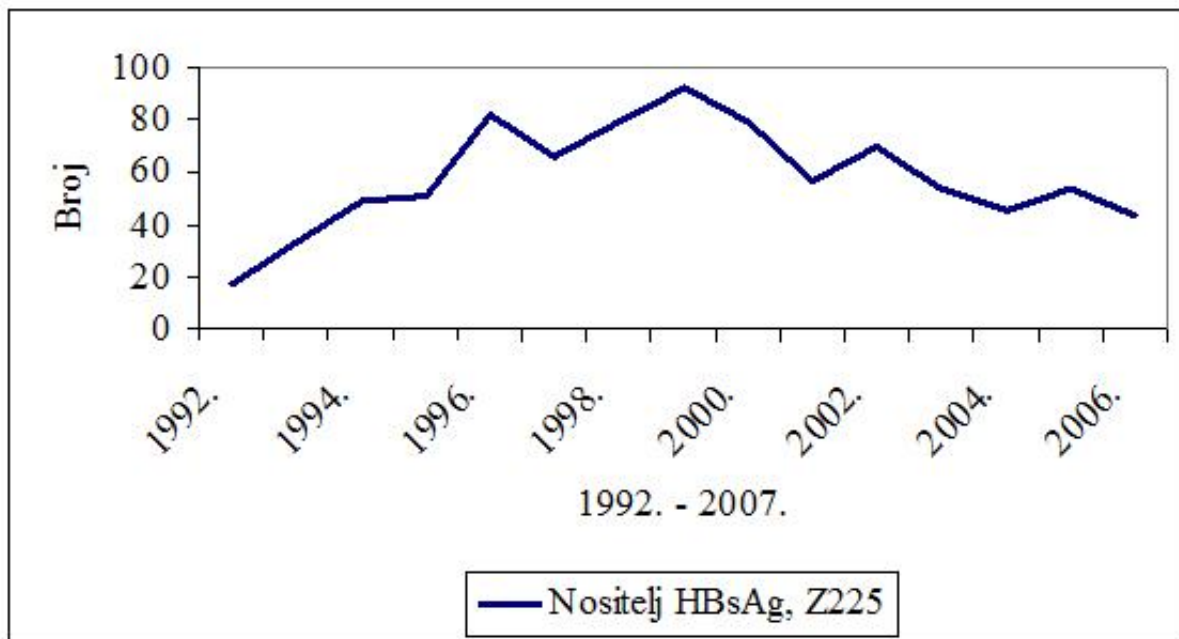
Slika 4. Godišnja incidencija non-A, non-B od 1979. - 2007. godina u Osječko-baranjskoj županiji.



Sukladno Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti od 1992. godine nosilaštvo HbsAg+ osoba uvršteno u popis zaraznih bolesti i stanja koji podliježu prijavljivanju. (slika 5) Zbog toga raste broj otkrivenih, ali također i kao posljedica aktivnog pristupa epidemiološke službe u pronalaženju pozitivnih osoba među kontaktima bilo koje vrste. Veliki porast u 90-tim godinama je posljedica otkrivanja nositelja antigena vezanim za aktivno pronalaženje kontakata, a nije posljedica epidemije HBV. Pad koji je u 2000-tim godinama uslijedio posljedica je provođenja kontinuiranog nadzora nad kontaktima pozitivne osobe. Za očekivati je da će se u slijedećih nekoliko godina broj otkrivenih bitno

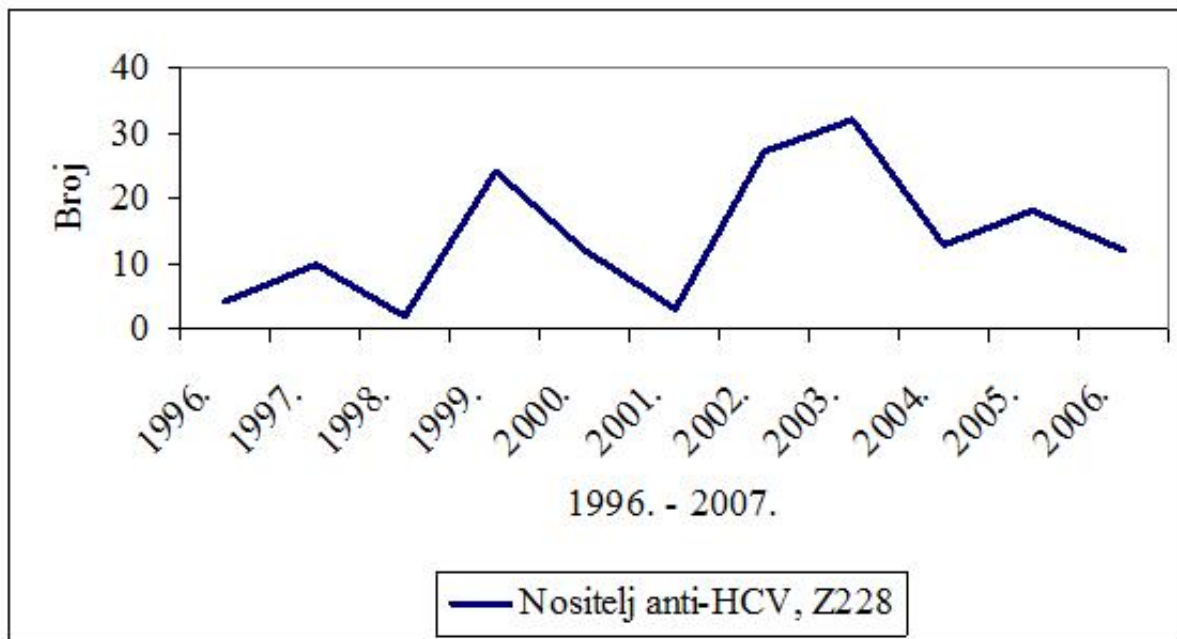
smanjivati kao posljedica ne samo programa kontinuirane zaštite kontakata neke zaražene osobe, nego i kao posljedica uvođenja cijepljenja protiv HBV koja se provodi već više godina ne samo školske djece nego od ove godine (2008.) i sve novorođenčadi.

Slika 5. Godišnja incidencija nosilaštva HbsAg+ od 1992. - 2007. godina u Osječko-baranjskoj županiji.



Praćenje nosilaštva HCV započinje 1996. godine te je vezano za pretpostavku da će se kad-tad napraviti cjepivo te da će ti podaci tada biti vrijedni (slika 6). Teško je objasniti relativno velika kolebanja u godišnjoj incidenciji nositelja HCV.

Slika 6. Nosilaštvo HCV od 1996. - 2007. godina u Osječko-baranjskoj županiji.



Rasprava

Veće ili manje epidemije HAV javljale su se sve do početka 90-tih godina prošloga stoljeća. Nakon toga epidemije su gotovo u cijelosti izostale što je pokazatelj bitnog širenja znanja o osobnoj higijeni, ali i primjeni tog istog znanja. Pučanstvu je danas poznato na koji se način šire crijevne zarazne bolesti. U prilog toj činjenici su i podaci da unatoč ratnim zbivanjima nije bilo HAV epidemije. Takvo će se stanje zadržati sve dok pučanstvo ima zdravstveno ispravnu vodu i hranu i sredstva za pranje ruku. Nažalost, epidemije su moguće među romskim stanovništvom zbog higijenskih uvjeta u kojima oni žive, ali i njihovih cjelokupnih navika.

HBV zaraza se gotovo kontinuirano javlja od kada je postala obvezatna za prijavljivanje s velikim godišnjim promjenama u incidenciji. U zadnjih se deset godina godišnja incidencija smanjuje. Bitan utjecaj na pad incidencije imaju cijepljenje najprije skupina s rizičnim ponašanjem, a kasnije školske djece kao i kvalitetna dijagnostika na HBV svih krvnih proizvoda, organa za transplantaciju i strogo kontroliranog sustava sterilizacije.

Dijagnostika HCV uvedena je pred više od 10 godina. Bitna je razlika u epidemiološkom pristupu HCV-u u odnosu na HBV što ne postoji cjepivo protiv HCV čime je medicini umanjena mogućnost preventivnog djelovanja u širenju ovoga virusa.

Nespecificirani virusni hepatitis, non-A non-B u posljednjih 15-tak godina gotovo da se i ne prijavljuje osim ukoliko se klinički dokaže infektivni hepatitis koji nije uzrokovan HAV, HBV ili HCV jer se drugi virusi uzročnici hepatitisa u našoj županiji ne dijagnosticiraju jer ih se i ne traži.

Nositelji HBsAg aktivno su se počeli tražiti neposredno nakon prvih operacija u Domovinskom ratu kada su pripadnici HV počeli darivati krv i tom im je prilikom dokazan antigen. Pored toga, epidemiološka služba Zavoda za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije prva u Hrvatskoj započinje sveobuhvatni program kontrole trudnica i njihovih obitelji na HBV. Stoga su ova dva razloga zašto brzo raste godišnja incidencija HBsAg nositelja. U posljednjih 10-tak godina godišnja incidencija blago pada što je izravna posljedica provedenog cijepljenja.

Literatura

1. Hepatitis viruses: from the old ones to the new ones. Will the alphabet be enough to list them all? *Presse Med.* 1996 Mar 2-9;25(8):333-6.
2. Bowden DS, Moaven LD, Locarnini SA. New hepatitis viruses: are there enough letters in the alphabet? *Med J Aust.* 1996 Jan 15;164(2):87-9.
3. MacCallum FO. Homologous serum jaundice. *Lancet* 1947;2:691-2.
4. World Health Organization. Viral hepatitis. Report of WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series 512. Geneva: WHO,1973.
5. Stranica: 1
World Health Organization. Advances in viral hepatitis. Report of the WHO Expert Committee on Viral Hepatitis. WHO Technical Report Series 602. Geneva: WHO:1977.
6. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med.* 1975 Apr 10;292(15):767-70.
7. Hollinger FB, Khan NC, Oefinger PE, Yawn DH, Schmulen AC, Dreesman GR, Melnick JL. Posttransfusion hepatitis type A. *JAMA.* 1983 Nov 4;250(17):2313-7.
8. Bölke E, Flehmig B. New epidemiological patterns of hepatitis A and B infections in Germany. *Zentralbl Hyg Umweltmed.* 1995 Mar;196(6):511-4.
9. Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Espuñes J, Costa J, Plasencia A, Salleras L. Declining hepatitis A seroprevalence in adults in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Infect Dis.* 2007 Jul 4;7:73.
10. Bruguera M, Salleras L, Plans P, Vidal J, Navas E, Domínguez A, Batalla J, Taberner JL, Espuñes J. Changes in seroepidemiology of hepatitis A virus infection in Catalonia in the period 1989-1996. Implications for new vaccination strategy. *Med Clin (Barc).* 1999 Mar 27;112(11):406-8.
11. Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(5):429-35.
12. Dreesman J, Vogelsang E, Weber KA, Hölscher J. Surveillance of viral hepatitis in Lower Saxony for investigating risk factors: results and experiences from a regional public health project 1999-2001. *Gesundheitswesen.* 2003 Nov;65(11):653-8.
13. Lurman A. Eine icterusepidemie. *Berl Klin Wochenschr* 1885;22:20-3.
14. Beeson PB, Chesney G, McFarlan AM. Hepatitis following infection of mumps convalescent plasma. Reports from the American Red Cross-Harvard Field Hospital Unit. I. Use of plasma in the mumps epidemic. *Lancet* 1994;1:814-5.
15. Ministry of Health. Acute infections jaundice and administration of measles serum. U: McNalby As. On the state of public health annual report of the Chief Medical Officer of the Ministry of Health for the year 1937. London: HMSO, 1973:IV-235.
16. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet.* 1970 Apr 4;1(7649):695-8.
17. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965;191:541-6.
18. Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1968 Jul;60(3):814-21.
19. Okocki K, Murakami S. Observations on Australia antigen in Japanese. *Vox Sang* 1968;15:374-85.
20. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine

- prevention. *J Clin Virol*. 2005 Dec;34 Suppl 1:S1-3.
21. Milas V, Milas J. Osobni i neobjavljeni podaci.
 22. Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(5):429-35.
 23. Mulić R, Uglesić L, Klismanić Z, Ropac D, Smoljanović M, Mratinović-Mikulandra J, Aleraj B, Lucev O. Epidemiologic characteristic of hepatitis B in the Splitsko-Dalmatinska County. *Lijec Vjesn*. 2006 Mar-Apr;128(3-4):65-71.
 24. Jelić O, Jelić D, Balen I, Jelić A, Jelić N, Mihaljević I. Prevalence of markers of hepatitis B virus infection among the general population of the municipality of Slavonski Brod. *Acta Med Croatica*. 1994;48(3):111-6.
 25. Lesnikar V. Epidemiology of hepatitis B and C in Croatia. *Acta Med Croatica*. 2005;59(5):377-81.
 26. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, Lander JJ, Feinstone SM, Morrow AG, Schmidt PJ. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med*. 1972 Nov;77(5):691-9.
 27. Aach RD, Kahn RA. Post-transfusion hepatitis: current perspectives. *Ann Intern Med* 1980;92:539-46.
 28. Hollinger FB, Gitnick GL, Aach RD, Szmunes W, Mosley JW, Stevens CE, Peters RL, Weiner JM, Werch JB, Lander JJ. Non-A, non-B hepatitis transmission in chimpanzees: a project of the transfusion-transmitted viruses study group. *Intervirology*. 1978;10(1):60-8.
 29. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
 30. Weber B, Rabenau H, Berger A, Scheuermann EH, Staszewski S, Kreuz W, Scharrer I, Schoeppe W, Doerr HW. Seroprevalence of HCV, HAV, HBV, HDV, HCMV and HIV in high risk groups/Frankfurt a.M., Germany. *Zentralbl Bakteriол*. 1995 Jan;282(1):102-12.
 31. Epidemiološka služba Zavoda za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije. Neobjavljeni podaci.

Kontakt

Doc. dr. sc. Josip Milas, specijalista epidemiolog

Franje Krežme 1, 31000 Osijek

Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, Služba za epidemiologiju

Telefon: 00385 31 225711

Telefaks: 00385 31 206870

e-mail: josip.milas@os.htnet.hr