

Nove epidemiološke osobitosti hepatitisa A – iskustva Kliničkog bolničkog centra Rijeka u dvanaestogodišnjem razdoblju

New Epidemiological Features of Hepatitis A – Experience of the Clinical Centre Rijeka in the Past Twelve-Year Period

Valentina Ferenčić¹, Irena Slavuljica^{2*}

¹ Nastavni zavod za javno zdravstvo Istarske županije, Pula, Hrvatska

² Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za infektivne bolesti, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Cijl: Incidencija hepatitisa A u našoj zemlji, slično ostalim razvijenim zemljama, niska je zahvaljujući poboljšanju socioekonomskog standarda i higijenskih uvjeta. U razvijenim zemljama svijeta posljednje desetljeće opisane su epidemije hepatitisa A vezane uz „novi“, spolni put prijenosa, poglavito u MSM populaciji (engl. *Men Sex Men*; MSM) i u osoba s drugim spolno prenosivim infekcijama. Budući da u razvijenim zemljama od hepatitisa A češće oboljevaju osobe odrasle dobi, učestalost komplikacija veća je u odnosu na nerazvijene zemlje gdje je hepatitis A bolest dječje dobi, što je poznato kao „paradoksalni rizik“. Svrha je ovog rada opisati epidemiološke osobitosti i kliničku sliku bolesnika s hepatitisom A u proteklom dvanaestogodišnjem razdoblju. **Ispitanici i metode:** Istraživanjem je obuhvaćen 21 bolesnik s hepatitisom A liječen u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 2010. do 2021. godine. **Rezultati:** Najveći dio oboljelih osoba bio je srednje životne dobi (40 – 49 godina). U razdoblju do 2010. do 2016. godine liječen je 0 – 1 bolesnik s hepatitisom A godišnje, dok je 2017. i 2018. godine liječeno 16 bolesnika i 2019. dva bolesnika. Godine 2020. i 2021., u vrijeme epidemije COVID-19, nismo liječili oboljele od hepatitisa A. Većinu oboljelih činili su muškarci. Uz fekooralni put prijenosa glavni put prijenosa infekcije bio je spolni put u MSM populaciji. Tijek bolesti bio je blag. **Zaključci:** Epidemiološke značajke bolesnika s hepatitisom A obuhvaćenih studijom zrcale nove epidemiološke trendove hepatitisa A u razvijenim europskim zemljama – s najvećim brojem oboljelih u odrasloj dobi i „novim“, spolnim putem prijenosa infekcije.

Ključne riječi: epidemiologija; hepatitis A; izbijanje bolesti; spolno prenosive bolesti

Abstract. Aim: Incidence of hepatitis A in our country, like other developed countries, is low due to the improvement of socioeconomic and hygienic standards. However, in the last decade epidemics of hepatitis A related to the “new” sexual route of transmission have been described, mainly in the Men Sex Men (MSM) population. Since in the developed countries hepatitis A occurs more commonly in adults, the frequency of complications is higher compared to underdeveloped countries known as “paradoxical risk”. The aim is to characterize current epidemiological features and clinical presentation of hepatitis A infection. **Patients and methods:** A retrospective study was conducted in the Clinic for Infectious Diseases, University Hospital Centre Rijeka from 2010 to 2021 and included 21 patients with hepatitis A. **Results:** The age range of patients was six to 70 years, and most patients were middle-aged (40 – 49 years). In the period from 2010 to 2016, 0 – 1 patients with hepatitis A were treated annually while in 2017 and 2018 16 patients were treated, mostly man. Two patients were treated in 2019. while in 2020 and 2021, during COVID-19 pandemic, there were no patients with HAV. In addition to the feco-oral route, the major assumed route of transmission was sexual in MSM population. The course of disease was mild in all patients. **Conclusions:** Epidemiological characteristics of patients included in the study reflect the new epidemiological trends of hepatitis A in developed countries with most patients being infected in adulthood and the “new” sexual route of transmission.

Keywords: Disease Outbreaks; Epidemiology; Hepatitis A; Sexually Transmitted Diseases

***Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Irena Slavuljica, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za infektivne bolesti
Krešimirova 43, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: irena.slavuljica@uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Hepatitis A je akutna zarazna bolest koja uglavnom zahvaća jetru, a uzrokovana je virusom hepatitisa A (HAV)^{1,2}. HAV je RNK virus koji pripada porodici *Picornaviridae*, rod *Hepatovirus*^{1,2}. HAV je mali virus veličine oko 28 nm, sferične strukture, građen od kapside ikozaedarne simetrije i jednolančane pozitivne ribonukleinske kiseline (RNK). Dominantan put prijenosa hepatitisa A je fekooralni put^{1,2}. Infekcija se najčešće prenosi direktnim kontaktom, a sredstvo prijenosa virusa može biti i kontaminirana voda ili hrana. U slučaju prijenosa infekcije vodom ili hranom javljaju se eksplozivne epidemije s velikim brojem oboljelih². Inficirana osoba već tijekom inkubacije (7 – 10 dana nakon infekcije) počinje izlučivati virus stolicom. Količina uzročnika u fecesu najveća je koncem inkubacije, a zatim naglo opada razvojem simptoma bolesti. Većina oboljelih prestaje biti zarazna za okolinu tjedan dana nakon javljanja žutice, međutim dulje izlučivanje virusa (i do nekoliko mjeseci) zabilježeno je u dojenčadi i djece te bolesnika s rekurirajućim oblikom bolesti. Budući da se u bolesnika s hepatitisom A periodički javlja viremija, infekcija se može prenijeti i parenteralno². Opisani su rijetki slučajevi hepatitisa A nakon transfuzije krvi ili krvnih derivata porijekla od dobrovoljnih darivaoca s viremijom HAV-a. Posljednjih godina opisan je i „novi“, spolni put prijenosa HAV-a oroanalnim spolnim odnosom³. Ovaj, spolni put prijenosa opisan je ponajprije u populaciji muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima – MSM (engl. *Men Sex Men*; MSM) i u osoba s drugim spolno prenosivim infekcijama^{3,4}.

Hepatitis A javlja se u cijelome svijetu. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da se godišnje HAV-om inficira 1,5 milijuna ljudi⁴. Incidencija hepatitisa A u populaciji ovisi o socioekonomskim i higijenskim uvjetima i najveća je u najsiriomašnjim, nerazvijenim zemljama svijeta. Na temelju prevalencije anti-HAV protutijela razreda IgG u populaciji razlikuju se zemlje niske (< 15 %), srednje (15 – 50 %) i visoke (> 50 %) endemičnosti hepatitisa A⁴. Visok stupanj endemičnosti imaju zemlje supsaharske Afrike i područja južne Azije. U ovim zemljama najčešće oboljevaju djeca jer je većina odrasle populacije imuna na infekciju

HAV-om. Iz istog se razloga rijetko javljaju epidemije. Asimptomatska infekcija u djece igra važnu ulogu u održavanju virusa u populaciji^{2,4}. Vrlo nisku stopu endemičnosti imaju zemlje zapadne Europe, Sjedinjene Američke Države, Kanada, Australija, Novi Zeland, Japan, Republika Koreja i Singapur. U zemljama niske endemičnosti, poboljšavanjem higijenskih uvjeta zadnjih desetljeća smanjena je cirkulacija HAV-a u populaciji te je veći broj osoba osjetljiv na infekciju sve do odrasle dobi. Ovo ima za posljedicu pomicanje vršne

Hepatitis A dominantno se prenosi fekooralnim putem, zbog čega se ubraja u tzv. bolesti prljavih ruku. Poboljšanjem socioekonomskih i higijenskih uvjeta incidencija hepatitisa A u razvijenim je zemljama svijeta niska ili vrlo niska. Međutim, posljednjih desetljeća opisane su epidemije hepatitisa A koje su vezane uz nove trendove i stil života u ovim zemljama.

incidencije hepatitisa A u adolescentsku i odraslu dob^{2,4}. Budući da je klinička slika hepatitisa A teža u odrasloj nego u dječjoj dobi, veći broj hospitalizacija i komplikacija tijekom infekcije HAV-om bilježi se u zemljama niske endemičnosti, što je poznato kao „paradoksalni rizik“ hepatitisa A⁵⁻⁷. Svrha je ovog retrospektivnog istraživanja opisati epidemiološke osobitosti bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka u dvanaestogodišnjem razdoblju, a u kontekstu novoopisanog spolnog puta prijenosa hepatitisa A i novih rizičnih skupina za stjecanje infekcije. Klinička slika i učestalost komplikacija u oboljelih analizirana je u kontekstu epidemioloških osobitosti bolesnika (dob, spol i vjerojatan put prijenosa infekcije) i „paradoksalnog rizika“ hepatitisa A u razvijenim zemljama.

ISPITANICI I METODE

Istraživanjem je obuhvaćen 21 bolesnik s hepatitisom A liječen u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2021. Podatci o ispitanicima preuzeti su iz medicinske dokumentacije pohranjene u Integriranom bolničkom informacijskom sustavu (IBIS). Prikupljeni su demografski podatci (dob i spol ispitanika), epide-

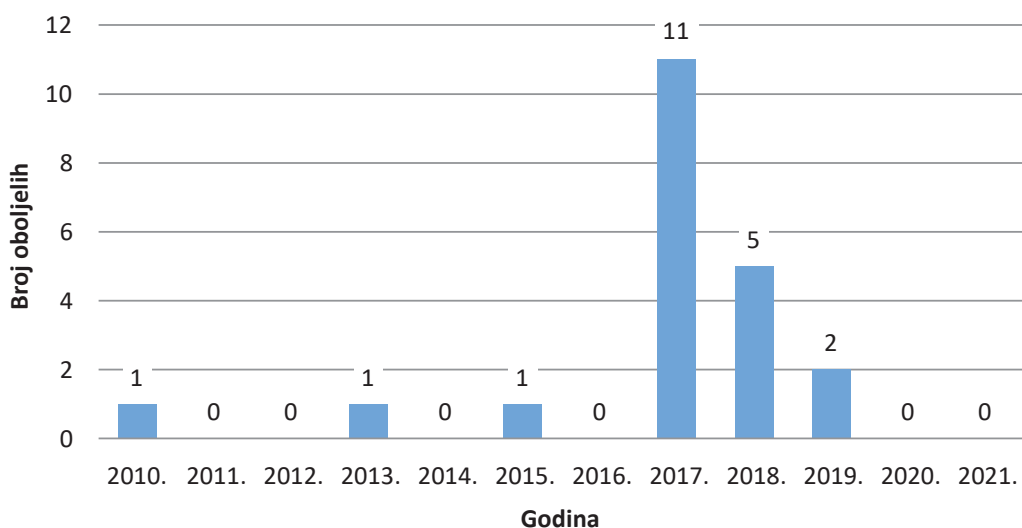
miološki podatci (vjerojatan put stjecanja infekcije), podatci o kliničkom tijeku bolesti (klinički simptomi i znakovi, dužina hospitalizacije) i liječenju. Prezeti su i podatci o laboratorijskim nalazima (broj leukocita i trombocita, serumski bilirubin, alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), alkalna-fosfataza (AF), gama-glutamil transferaza (gGGT), C-reaktivni protein (CRP), protrombinsko vrijeme i serološke pretrage na hepatotropne viruse). Infekcija virusom hepatitisa A dokazana je serološki, nalazom virus-specifičnih protutijela razreda IgM u serumu (ARCHITECT HAVAb IgM test, Abbott). Rezultati analize podataka prikazani su deskriptivnom statistikom, tabelarno i grafički. Unos, obrada i analiza podataka učinjena je programom MS Excel 2016. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva KBC-a Rijeka.

REZULTATI

U Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 1. 1. 2010. do 31. 12. 2021. liječen je 21 bolesnik s hepatitisom A. U svih bolesnika dijagnoza je postavljena serološki, nalazom specifičnih anti-HAV protutijela razreda IgM. U razdoblju od 2010. do 2016. godine broj liječenih bolesnika godišnje bio je 0 – 1 (po jedan bolesnik s hepatitisom A liječen je 2010., 2013. i 2015. go-

dine). Godine 2017. zabilježeno je 11 oboljelih. Epidemija je započela u svibnju 2017. godine i nastavila se do rujna 2018. kada je liječeno pet bolesnika. Godine 2019. liječena su dva bolesnika s hepatitisom A – radilo se o manjoj obiteljskoj epidemiji u kojoj su oboljeli otac i sin adolescentske dobi (Slika 1). Tijekom 2020. i 2021. godine, u vrijeme epidemije bolesti COVID-19, u Klinici za infektivne bolesti nismo liječili niti jednog bolesnika s HAV infekcijom. Od ukupnog broja oboljelih hospitalizirano je 18 bolesnika (85,7 %), dok su tri bolesnika (14,3 %) liječena ambulantno.

Od ukupnog broja oboljelih, troje (14,3 %) su činila djeca, a 18 (85,7 %) oboljelih bilo je odrasle dobi. Najveći broj oboljelih bio je srednje životne dobi – pet oboljelih (23,8 %) pripadalo je dobnoj skupini 40 – 49 godina, četiri (19,0 %) dobnoj skupini 20 – 29 godina, po tri (14,3 %) dobnim skupinama 10 – 19 godina, odnosno 30 – 39 godina te po dva oboljela (9,5 %) dobnim skupinama 50 – 59 godina i 60 – 69 godina. Najmanje je oboljelih bilo u krajnjim dobnim skupinama – po jedan (4,8 %) u dobnoj skupini od 0 – 9 godina i 70 – 79 godina (Slika 2). Najmlađi bolesnik imao je šest godina, a najstariji 70 godina. S obzirom na spol, od dvadeset i jednog bolesnika s hepatitisom A 14 su činili muškarci (66,7 %), a sedam žene (33,3 %) (Slika 3). U razdoblju do 2016. godi-



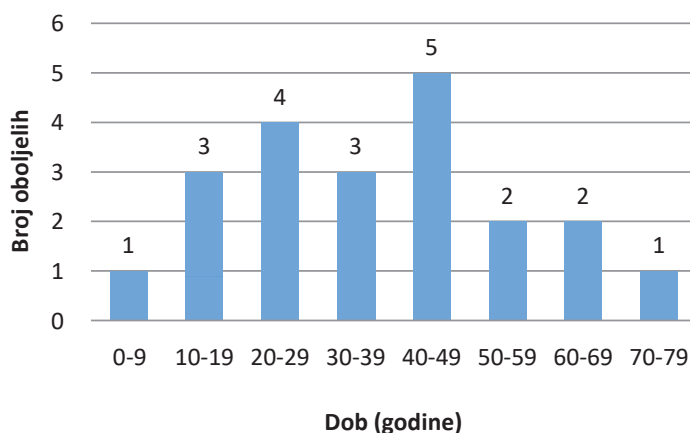
Slika 1. Kretanje broja oboljelih od hepatitisa A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2021. godine.

ne oboljele su dvije žene i jedan muškarac, a od 2017. godine udio muškaraca među oboljelima iznosio je 72,2 %.

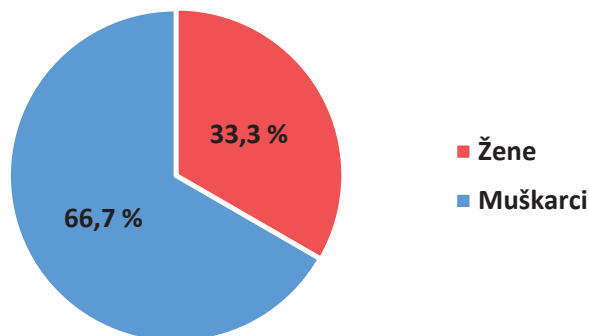
U 18 (85,7 %) bolesnika s hepatitisom A radilo se o autohtonom infekciji. U tri (14,3 %) bolesnika najvjerojatnije se radilo o importiranoj infekciji, od čega u dvoje bolesnika nakon povratka iz visoko endemskog područja (Madagaskar, Maroko) te jednoj infekciji stečenoj u drugoj europskoj zemlji (Češka).

S obzirom na vjerojatan put prijenosa infekcije, u 16 bolesnika (76,2 %) radilo se vjerojatno o fekooralnom putu prijenosa. Rjeđe, u pet bolesnika (23,8 %) infekcija je vjerojatno stečena spolnim odnosom (Slika 4). U razdoblju od 2010. do 2016. godine sve infekcije vjerojatno su stečene fekooralnim prijenosom, dok se od 2017. spolni odnos javlja kao „novi” put prijenosa hepatitisa A. Svi bolesnici u kojih je vjerojatan put prijenosa hepatitisa A spolni put, izjasnili su se kao MSM.

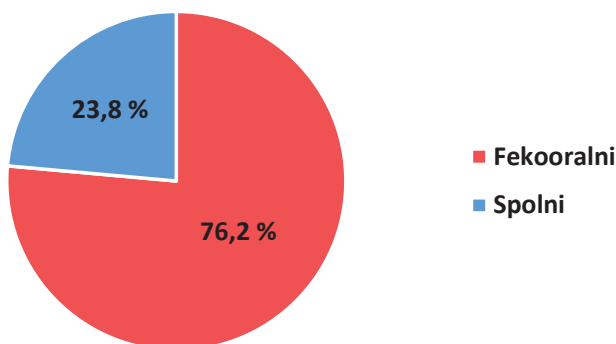
Bolesnici s hepatitisom A hospitalizirani su nakon prosječno $8,0 \pm 3,2$ dana bolesti. U 13 (61,9 %) oboljelih bili su izraženi bolovi u abdomenu, a inapetencija, mučnina i temperatura u 12 (57,1 %) oboljelih. U oboljelih s povišenom temperaturom njezin je raspon iznosio $38,3 \pm 0,9$ °C. Umor je bio izražen u deset (47,6 %) oboljelih, a povraćanje u pet (23,8 %) oboljelih osoba. Po jedna (4,8 %) oboljela osoba imala je artralgijske i tranzitorni osip. Od specijalnih simptoma i znakova bolesti, ikterus je bio zastupljen u 14 (66,7 %) oboljelih, a hepatomegalija u 12 (57,1 %). U manjem postotku bili su zastupljeni – subikterus u pet (23,8 %) bolesnika te pruritus u dva (9,5 %) bolesnika. Jedan oboljeli imao je palmarni eritem. Svi bolesnici s hepatitisom A imali su povišene vrijednosti serumskih transaminaza AST i ALT (Tablica 1). Najviše vrijednosti ALT-a iznosile su $3093,6 \pm 1664,5$ U/L, a zabilježene su koncem prvog tjedna bolesti. U svih bolesnika vrijednosti AST-a pratile su povećanje ALT-a, ali su njihove najviše vrijednosti bile nešto niže ($1795,8 \pm 1205,9$ U/L). Od ostalih patoloških laboratorijskih nalaza najčešće je zabilježena hiperbilirubinemija, u 18 (N = 20, 90,0 %) oboljelih. Najviše vrijednosti ukupnog bilirubina iznosile su $164,7 \pm 101,2$ $\mu\text{mol/L}$. U bolesnika s hiperbilirubinemijom, vršne vrijednosti konjugiranog bilirubina bile su više



Slika 2. Dobna raspodjela bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2021. godine



Slika 3. Spolna raspodjela bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2021. godine



Slika 4. Najvjerojatniji put prijenosa hepatitisa A u bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2021. godine

Tablica 1. Laboratorijski nalazi u bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2021. godine

Laboratorijski parametar (Jedinica)	Srednja vrijednost ± SD	Referentni interval
Najviši ALT (U/L)	3093,6 ± 1664,5	10 – 36
Najviši AST (U/L)	1795,8 ± 1205,9	8 – 30
Najviši ukupni bilirubin (μmol/L)	164,7 ± 101,2	3 – 20
Najviši konjugirani bilirubin (μmol/L)	107,9 ± 75,4	< 5
AF (U/L)	223,7 ± 122,8	60 – 142
GGT (U/L)	232,9 ± 156,4	9 – 35
CRP (mg/L)	9,8 ± 5,9	< 5
Protrombinsko vrijeme (N=18)	0,6 ± 0,2	0,7 – 1,4
Leukociti (x 10 ⁹ /L)	5,6 ± 1,7	3,4 – 9,7
Trombociti (x 10 ⁹ /L)	191,1 ± 61,3	158 – 424

ALT – alanin-aminotransferaza; AST – aspartat-aminotransferaza; CRP – C-reaktivni protein; AF – alkalna fosfataza; GGT – gama-glutamil transferaza

(107,9 ± 75,4 μmol/L) od vrijednosti nekonjugiranog bilirubina (61,0 ± 43,6 μmol/L). Povišene vrijednosti AF-a i GGT-a imalo je 12 (N = 20, 60,0 %) oboljelih. Vrijednosti GGT-a kretale su se u rasponu 232,9 ± 156,4 U/L, a AF-a u rasponu od 223,7 ± 122,8 U/L. Povišene vrijednosti CRP-a imalo je 16 (76,2 %) oboljelih. Najviše vrijednosti CRP-a iznosile su 9,8 ± 5,9 mg/L. Najčešći patološki nalaz hematoloških pretraga bila je trombocitopenija koja je zabilježena u osam (38,1 %) bolesnika. Vrijednosti trombocita kretale su se u rasponu 191,1 ± 61,3 x 10⁹/L. Svi oboljeli imali su uredan apsolutan broj leukocita (5,6 ± 1,7 x 10⁹/L) s urednom diferencijalnom krvnom slikom u većine oboljelih. Najčešće odstupanje u diferencijalnoj krvnoj slici bila je monocitoza, a povišene apsolutne vrijednosti monocita imalo je osam (38,1 %) oboljelih. Produženo protrombinsko vrijeme imalo je troje (N = 18, 16,7 %) oboljelih (Tablica 1). U djece su najviše vrijednosti ALT-a iznosile 895,0 ± 231,9 U/L, AST-a 424 ± 97,5 U/L te ukupnog bilirubina 129,5 ± 140,7 μmol/L. U deset oboljelih učinjen je ultrazvučni pregled abdomena. Najčešći patološki nalaz činili su hepatomegalija i zadebljanje stijenke žučnog mjehura – četiri osobe (N = 10, 40,0 %) te splenomegalija – dvoje oboljelih (N = 10, 20,0 %). Bolesnici su liječeni simptomatski – mirovanjem, hepatoprotektivnom dijetom i infuzijama 5 % glukoze. Trajanje hospitalizacije prosječno je iznosilo 9,3 ± 4,7 dana. U djece i mlađih odraslih osoba hospi-

talizacija je trajala 6,6 ± 3,2 dana, a u odraslih osoba 11,1 ± 4,8 dana.

Tijek hepatitisa A u svih je bolesnika bio blag, a komplikacije rijetke. Dva (9,5 %) bolesnika imala su kolestatski oblik bolesti karakteriziran perzistiranjem povišenih vrijednosti bilirubina, pretežno konjugiranog, i kolestatskih enzima AF i GGT. U ovih su bolesnika povišene vrijednosti bilirubina perzistirale 64 ± 24,7 dana, a povišene vrijednosti kolestatskih enzima 101,5 ± 3,5 dana. Učinjenom slikovnom obradom (ultrazvuk abdomena) u bolesnika je isključena druga etiologija hepatobiliarne bolesti. Oboljele od kolestatskog hepatitisa činili su po jedna žena i muškarac u dobi od 34, odnosno 60 godina. Niti jedan bolesnik nije imao fulminantan oblik bolesti.

RASPRAVA

Hepatitis A dominantno se prenosi fekooralnim putem, zbog čega se ubraja u tzv. bolesti prljavih ruku¹⁻³. Poboljšanjem socioekonomskih i higijenskih uvjeta incidencija hepatitisa A u razvijenim zemljama svijeta posljednjih je desetljeća niska ili vrlo niska. Smanjenju incidencije hepatitisa A u nekim od ovih zemalja pridonosi i aktivna imunizacija djece⁴. Ovakav pad incidencije hepatitisa A prati se i u našoj zemlji gdje je posljednja veća epidemija s oko 15 000 oboljelih zabilježena 1966. godine⁸⁻¹². U vrijeme Domovinskog rata zabilježena je manja epidemija čije se širenje zaustavilo procjepljivanjem osoba, prvenstveno

djece, u izbjegličkim kampovima¹³. Hrvatska, s incidencijom od 0,12 oboljelih na 100 000 tisuća stanovnika 2016. godine, pripada zemljama vrlo niske incidencije hepatitisa A¹⁴. Prevalencija bolesti u populaciji pojedinih zemalja određuje se serološkim nalazom ukupnih anti-HAV protutijela. U Hrvatskoj je u 2008./2009. seroprevalencija u općoj populaciji iznosila 41,6 %. Ona je ovisna o dobi te je u osoba mlađih od 30 godina bila u rasponu od 4,8 do 9,1 %¹⁴. S obzirom na to da većina osoba mlađe dobne skupine nema zaštitni titar HAV protutijela, te su osobe podložne infekciji⁴.

U razvijenim zemljama svijeta s niskom incidencijom hepatitisa A posljednjih desetljeća opisane su epidemije koje su vezane uz nove trendove i stil života. Primjerice, 2018. godine epidemija hepatitisa A uzrokovana kontaminiranim zamrznutim jagodama iz zajedničkog izvora zabilježena je u Švedskoj i Austriji. Proizvod je uglavnom bio konzumiran bez termičke obrade, u obliku zdravih smoothieja ili dresinga¹². U SAD-u je zabilježen porast oboljelih od hepatitisa A u razdoblju od 2016. do 2018. godine u populaciji beskućnika i intravenskih uživalaca droga. Infekcija se u ovim populacijama širila direktnim kontaktom zbog loših higijenskih i socioekonomskih uvjeta, a u posljednjih, moguće i parenteralno⁷. Cikličke epidemije hepatitisa A zabilježene su i u MSM populaciji. U lipnju 2015. godine zabilježen je povećan broj infekcija HAV-om na Tajlandu – poglavito u MSM populaciji, u HIV pozitivnih bolesnika i oboljelih od drugih spolno prenosivih infekcija¹⁶. Od 2016. do 2018. u 22 zemlje Europske unije zabilježena je epidemija hepatitisa A s 4 475 dokazanih slučajeva bolesti (i više od 1 000 vjerojatnih slučajeva)¹⁶⁻¹⁷. Infekcijom su predominantno bili zahvaćeni mlađi muškarci (18 – 33 godine) od kojih se 76 % izjasnilo kao MSM. Epidemija je bila uzrokovana trima različitim sojevima HAV-a od kojih je tzv. EuroPride soj genetski blizak soju TA-15 koji je uzrokovao epidemiju na Tajlandu. Epidemiju HAV-a u MSM populaciji pratilo je „prelijevanje” infekcije u opću populaciju bliskim kontaktom¹⁶⁻¹⁸. Slična epidemija zabilježena je 2017. godine u SAD-u, a izolirani virus bio je genetski srodan onima izoliranim u Europi te virusu koji je cirkulirao u Južnoj Americi u MSM populaciji⁶.

U Hrvatskoj je 2016. godine bilo samo pet oboljelih od hepatitisa A. Međutim, već je sljedeće godine broj oboljelih značajno porastao prateći porast broja oboljelih od hepatitisa A u drugim europskim zemljama. Od ukupno 47 oboljelih 2017. godine, 32 su činili muškarci, a 15 žene. Oboljeli muškarci većinom su pripadali MSM populaciji. Ovaj se trend povećanog broja oboljelih nastavio i 2018. godine s 95 oboljelih osoba. Sekvenciranjem genoma HAV-a epidemija u Hrvatskoj povezana je s epidemijom u drugim europskim zemljama¹⁷.

Epidemiološke značajke bolesnika s hepatitisom A liječenih u prošlom dvanaestogodišnjem razdoblju zrcale epidemiološke trendove hepatitisa A u drugim razvijenim europskim zemljama – s najvećim brojem oboljelih u odrasloj dobi i „novim”, spolnim putem prijenosa infekcije u MSM populaciji.

U razdoblju od 2010. do 2016. godine na našoj smo Klinici imali nula do jednog oboljelog od hepatitisa A godišnje, što je u skladu s epidemiološkom situacijom u ostatku Hrvatske. Međutim, 2017. godine broj oboljelih je naglo porastao. Epidemija s ukupno 16 oboljelih započela je u lipnju 2017. godine i trajala je do rujna 2018. godine. Ovakvo povećanje broja oboljelih pratilo je epidemiju hepatitisa A u ostatku naše zemlje i u Europi. Epidemija je uspješno obuzdana naporima epidemiologa i provođenjem protuepidemijskih mjera postekspozicijske profilakse. Izvršeno je cijepljenje bliskih kontakata oboljelih osoba i epidemiološki izvidi. Manja obiteljska epidemija zabilježena je 2019. godine s dvije oboljele osobe za koje je pretpostavljen fekooralni put prijenosa bolesti.

S obzirom na dob bolesnika, gotovo je jedna četvrtina svih oboljelih na našoj Klinici bila u dobi 40 – 49 godina, a dvije trećine oboljelih bile su mlađe i srednje životne dobi. Svega 15 % oboljelih bila su djeca. Većinom se, dakle, radilo o osobama srednje životne dobi, što je očekivano s obzirom na pretpostavljeni put prijenosa infekcije (uz fekooralni put i spolni put) i činjenicu da osobe rođene prije 1960. godine uglavnom imaju prirodno stečena protutijela nakon preboljene infekcije. Ovakva dobna raspodjela odgovara onoj

u razvijenim zemljama svijeta i posljedica je opisane osjetljivosti odrasle populacije na virus. U razdoblju od 2010. do 2017. godine na našoj je Klinici liječen mali broj bolesnika, svega tri, zbog čega nije moguće govoriti o statističkoj učestalosti obolijevanja po spolovima. Međutim, s obzirom na pretpostavljeni fekooralni put prijenosa u ovih bolesnika očekivano je podjednako obolijevanje žena i muškaraca. S pojavom novog, „spolnog” načina prijenosa HAV-a javlja se značajna razlika u raspodjeli bolesnika po spolovima. Od 2017. do 2019. godine čak su dvije trećine oboljelih činili muškarci. Dominantan pretpostavljeni put prijenosa infekcije do 2016. godine bio je fekooralni, a porastom broja oboljelih tijekom epidemije 2017. godine, javlja se i spolni put prijenosa HAV-a. Ovakav put prijenosa bolesti zabilježen je u muškarca koji su se izjasnili kao MSM i dominantan je put prijenosa tijekom epidemijskih godina 2017. i 2018. „Prelijevanje” epidemije u opću populaciju, koje je opisano i u drugim europskim zemljama, zabilježeno je i u naših bolesnika. Opisani slučajevi oboljelih žena i djece posljedica su „prelijevanja” epidemije fekooralnim putem prijenosa infekcije iz MSM populacije na njihove kontakte unutar obitelji i poslovne kontakte. S obzirom na opisane epidemije hepatitisa A u MSM populaciji, ova populacija karakterizirana je kao rizična skupina za obolijevanje te se preporučuje preekspozicijska profilaksa cijepljenjem uz provođenje drugih općih mjera za prevenciju zaraze spolnim putem (npr. kondomi). Nadalje, muškarcima kojima je dijagnosticiran hepatitis A preporučuje se učiniti testiranje na druge spolno prenosive bolesti (27, 28). Od oboljelih na našoj Klinici, u jednog je oboljelog dokazana prethodna infekcija hepatitisom B i luesom. Najveći broj oboljelih (90,5 %) imao je ikteričan oblik bolesti s izraženim žutilom kože i sluznica. Ovakav je rezultat očekivan s obzirom na činjenicu da je većina oboljelih bila odrasle dobi. Najčešći patološki laboratorijski nalazi zabilježeni u svih naših bolesnika bile su povišene vrijednosti serumskih transaminaza ALT-a, s vršnim vrijednostima oko 85 puta iznad referentnog intervala ($3093,6 \pm 1664,5$ U/L) i AST-a, oko 60 puta iznad referentnog intervala ($1795,8 \pm 1205,9$ U/L). Vršne vrijednosti konjugiranog bilirubina bile su oko 22

puta iznad referentnog intervala ($107,9 \pm 75,4$ $\mu\text{mol/L}$), a upalni parametri u većine oboljelih bili su diskretno povišeni, što odgovara činjenici da se radi o virusnoj infekciji. Komplikacije hepatitisa A češće se susreću u odraslih osoba, osobito u starijih od 40 godina, imunokompromitiranih i osoba s podliježućim bolestima jetre. Iako rijetko, hepatitis A može rezultirati akutnim zatajavanjem jetre i smrću u manje od 0,5 % oboljelih. U naših je bolesnika hepatitis A bio blažeg tijeka. Najčešća komplikacija bolesti bio je kolestatski hepatitis koji se javio u dvoje oboljelih, a bio je karakteriziran povišenim vrijednostima konjugiranog bilirubina i kolestatskih enzima s potpunim oporavkom nakon 14 tjedana. Oboljeli od kolestatskog oblika bolesti bili su odrasle dobi.

Zaključno, epidemiološke značajke bolesnika s hepatitisom A liječenih u našoj Klinici u prošlom desetogodišnjem razdoblju zrcale epidemiološke trendove hepatitisa A u našoj zemlji i drugim razvijenim europskim zemljama – s najvećim brojem oboljelih u odrasloj dobi i „novim”, spolnim putem prijenosa infekcije u MSM populaciji i u osoba s drugim spolno prenosivim bolestima. Klinički, naši bolesnici najčešće su imali ikteričan oblik bolesti, što je najčešća klinička prezentacija bolesti u odrasloj dobi. U svih oboljelih bolest je bila blagog kliničkog tijeka te nismo zabilježili značajan „paradoksalan rizik” hepatitisa A.

ZAKLJUČCI

U dvanaestogodišnjem razdoblju od 2010. do 2021. godine u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka liječen je 21 bolesnik s hepatitisom A. U razdoblju od 2010. do 2016. godine liječen je 0 – 1 bolesnik s hepatitisom A godišnje. Od lipnja 2017. do rujna 2018. godine liječeno je 16 bolesnika s hepatitisom A, a 2019. godine dva bolesnika. Posljednje dvije godine istraživanja 2020. i 2021., u vrijeme epidemije bolesti COVID-19, u našoj Klinici nije liječen niti jedan bolesnik s hepatitisom A. Raspon dobi oboljelih bio je od šest do 70 godina, a najviše bolesnika (23,8 %) bilo je srednje životne dobi (40 – 49 godina). Većinu oboljelih (66,7 %) činili su muškarci. Uz fekooralni put prijenosa, pretpostavljeni put prijenosa bio je spolni put u MSM populaciji. Većina oboljelih (66,7 %) imala je ikterični hepatitis, no tijekom bole-

sti uglavnom je bio blag i samo su dva bolesnika (9,5 %) razvila kolestatski hepatitis.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Barišić B, Schonwald S. Hepatitis A. Zagreb: Profil, 2006;209-210.
2. Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol* 2018;68:167-84.
3. Lai M, Chopra S. Hepatitis A virus infection in adults: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *In: UpToDate*, Baron EL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [cited 2022 Oct 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-a-virus-infection-in-adults-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
4. Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol* 2018;68:167-84.
5. Shin EC, Jeong SH. Natural History, Clinical Manifestations and Pathogenesis of Hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8:031708.
6. Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: Clinical Manifestations and Management. *Intervirology* 2018;53:15-19.
7. Foster MA, Hofmeister MG, Kupronis BA, Lin Y, Xia GL, Yin S et al. Increase in Hepatitis A Virus Infections – United States, 2013 – 2028. *Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:413-415.
8. Kaić B, Čavlek-Vilibić T, Kurečić Filipović S, Nemeteh-Blažić T, Pem-Novosel I, Višekruna Vučina V et al. Epidemiologija virusnih hepatitisa. *Acta Med Croat* 2013;67:273-8.
9. Civljak R, Kljakovic-Gaspic M, Kaic B, Brdaric N. Viral hepatitis in Croatia. *MJVH* 2014;20:58-64.
10. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018, c2021-2023 [cited 2022 Oct 17]. Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/10/Ljetopis_Yearbook_2018-1.pdf.
11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017, c2021-2023 [cited 2022 Oct 17]. Available from: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2017/>.
12. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Solna: Surveillance Atlas of Infectious Diseases, c2023 [cited 2022 Oct 17]. Available from: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=25>.
13. Kaic B, Borcic B, Ljubici M, Brkic I, Mihajevic I. Hepatitis A control in a refugee camp by active immunization. *Vaccine* 2001;19:619-9.
14. Vilibić-Cavlek T, Kucinar J, Ljubić-Sternak S, Kolraic B. Seroprevalence of hepatitis A in the Croatian population. *Hepat Mon* 2011;11:997-9.
15. Cooksley WG. What Did We Learn From the Shanghai Hepatitis A Epidemic?. *J Viral Hepat* 2009;7:1-3.
16. Chen WC, Chiang P-S, Liao Y-H, Huang L-C, Hsieh Y-J, Chiu C-M et al. Outbreak of hepatitis A virus infection in Taiwan, June 2015 to September 2017. *Euro Surveill* 2019;24:1800133.
17. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Solna: Epidemiological update: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men, c2023 [cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men-2>.
18. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Solna: Staying healthy during Pride season: practice safer sex and check vaccination status, c2023 [cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/staying-healthy-during-pride-season-practice-safer-sex-and-check-vaccination-status>.