

Epidemiološke karakteristike virusnog hepatitisa C u Splitsko-dalmatinskoj županiji

Vuković Baras, Slađana

Scientific master's theses / Magistarski rad

2008

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:338395>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-22**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

SLAĐANA VUKOVIĆ BARAS

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE VIRUSNOG HEPATITISA C
U SPLITSKO - DALMATINSKOJ ŽUPANIJI

Magistarski rad

Split, siječanj, 2008. godine

Magistarski rad je izrađen na Katedri za javno zdravstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Podatke sam dobila od Odjela za zarazne bolesti i Odjela gastroenterologije KBC Split, Zavoda za javno zdravstvo Županije Splitsko-dalmatinske – Epidemiološke službe i Centra za liječenje ovisnosti, Split, Zavoda za javno zdravstvo Istarske županije- Epidemiološke službe i Centra za liječenje ovisnosti, Pula, Odjela za zarazne bolesti i Odjela gastroenterologije Opće bolnice Pula, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo - Epidemiološka služba i Hrvatskog zavoda za transfuziju Zagreb.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Rosanda Mulić, spec. epidemiolog

Zahvaljujem se svojoj mentorici na iznimnoj podršci, upornosti, vremenu i stručnosti koje je uložila pri nastanku ove radnje. Na tome sam joj neizmjereno zahvalna.

Velika hvala prof.dr. Nikoli Bradariću, voditelju Odjela za zarazne bolesti, na velikoj pomoći i sugestijama pri pisanju radnje.

Posebno se zahvaljujem prof.dr. Darku Ropcu na primjedbama i idejama pri pisanju ovog rada.

Zahvaljujem se na nesebičnom angažmanu pri prikupljanju podataka za obradu: prof.dr. Stjepanu Miši, dr Berislavu Pelivanu, dr Kreši Sučiću, dr. Vlasti Skopljak, dr Nadji Komparak i dr Ediju Terleviću.

SADRŽAJ

1. UVOD

1.1. Epidemiološke karakteristike HCV infekcije	6
1.1.1. Prevalencija	6
1.1.2. Putevi prijenosa	8
1.1.3. Osobitosti uzročnika HCV infekcije	10
1.1.4. Zemljopisna zastupljenost genotipova	11
1.1.5. Prevalencija hepatitisa C u Županiji splitsko-dalmatinskoj	12
1.2. Klinička slika	12
1.2.1. Akutni hepatitis C	12
1.2.2. Fulminantni hepatitis C	13
1.2.3. Kronični hepatitis C (KHC)	13
1.2.4. Nosilaštvo HCV protutijela	14
1.2.5. Ciroza uzrokovana HCV infekcijom	15
1.2.6. Hepatocelularni karcinom	15
1.3. Dijagnostika HCV infekcije	16
1.3.1. Serološko testiranje	16
1.3.2. Testiranje HCV RNK	17
1.3.3. Kvantifikacija HCV	18
1.3.4. Hepatitis C core antigen	18
1.3.5. Genotipizacija HCV	18
1.3.6. Biopsija jetara	19
1.4. Prevencija	19

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 20

3. HIPOTEZA 21

4. ISPITANICI I METODE 22

5. REZULTATI	
5.1. Inficirani virusom hepatitisa C	25
5.1.1. Životna dob inficiranih	28
5.1.2. Dobno specifične stope inficiranih – pobola	29
5.2. Način stjecanja HCV infekcije – putovi prenošenja inficiranih HCV-om	32
5.2.1. Zastupljenost genotipova među HCV inficiranim	33
5.3. Oboljeli od virusnog hepatitisa C	36
5.3.1. Dobno specifične stope oboljelih	38
5.4. Nosilaštvo HCV protutijela	40
5.4.1. Dobno specifične stope nositelja antitijela na HCV	41
5.5. Zastupljenost HCV infekcije među dobrovoljnim davateljima krvi	44
5.6. Rezultati testiranja hipoteze	47
6. RASPRAVA	48
7. ZAKLJUČCI	54
8. POPIS LITERATURE	55
9. SAŽETAK	65
10. SUMMARY	67
11. DODATAK	
11.1. Popis slika	68
11.2. Popis tablica	68

11.3. Popis kratica

69

12. ŽIVOTOPIS

71

1. UVOD

Epidemiološki podaci o povezanosti kronične hepatitis C virusne (HCV) infekcije i hepatokarcinogeneze i proširenosti u svijetu ukazuju da je HCV infekcija uz HBV infekciju jedan od najvećih javno-zdravstvenih problema u svijetu. (1)

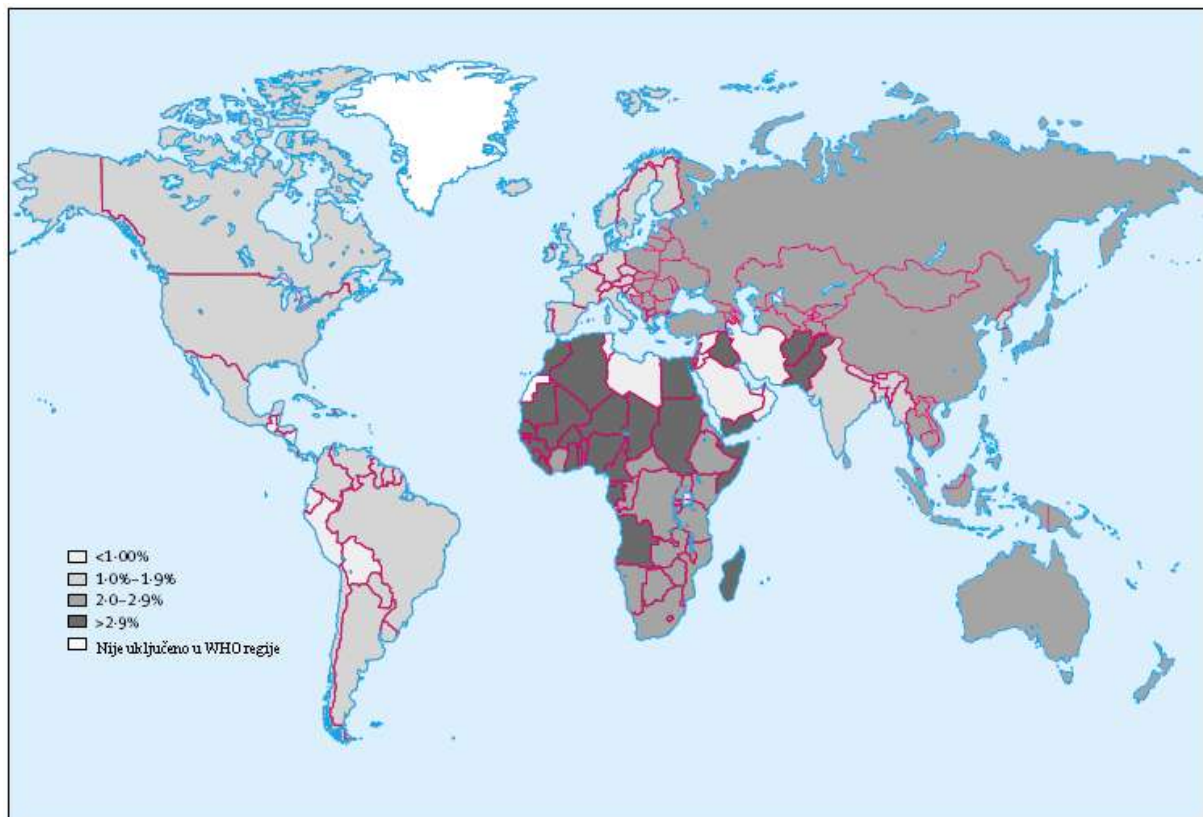
Kronični hepatitis C (KHC) danas pogađa oko 1-3% svjetske populacije. Prevalencija hepatitisa C u svijetu varira, viša je u zemljama nižeg ekonomskog statusa i niže razine zdravstvene zaštite. Najveća je, prema dostupnim podacima, u Egiptu, što je primjer iatrogenog prijenosa infekcije koji se dogodio prilikom parenteralnog liječenja shistozomijaze. (2-4)

Drži se da je prosječna prevalencija HCV u Hrvatskoj 1,6% što bi značilo da je fond bolesnih, odnosno nositelja virusa oko 60.000 osoba, jer hepatitis C pokazuje primarnu tendenciju kroničnoj infekciji. (5,6) S epidemiološke točke gledišta to predstavlja velik fond potencijalnih izvora zaraze. S javno-zdravstvenog i ekonomskog aspekta te osobe će u svom životu tražiti liječničku pomoć i producirati velike financijske troškove u sustavu zdravstvene zaštite, zbog troškova liječenja za sada skupim lijekovima i mogućeg traženja transplantacije jetre. Posljednjih godina bolesnici u krajnjem stadiju (*end-stage*) jetrene bolesti uzrokovane hepatitisom C su najčešći kandidati za transplantaciju jetara. (1,6-10)

1.1. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HCV INFEKCIJE

1.1.1. Prevalencija

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) procjenjuje da je prosječna prevalencija hepatitisa C 3%, te stoga da u svijetu ima oko 170.000.000 nositelja virusa od čega u Europi 5 milijuna. (11) Najveća stopa prevalencije je utvrđena u Egiptu gdje je inficirano 15 do 20% stanovništva, a razlog tome je svojedobno parenteralno liječenje shistosomijaze i iatrogeni prijenos infekcije – slika 1. (2-4)



Slika 1. Prevalencija HCV infekcije u svijetu (izvor: Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558–67)

Prevalencija infekcije hepatitisom C u svijetu se regionalno razlikuje i kreće se od 0,01 do 0,1% u Velikoj Britaniji i Skandinaviji pa od 17 do 26% u Egiptu, osobito je visoka u dijelovima Afrike i jugoistočne Azije. (11) Prevalencija hepatitisa C značajno varira u pojedinim rizičnim skupinama. U razvijenim zemljama najviša stopa anti-HCV protutijela (60 do 90%) nalazi se u osoba s obilnom ili ponovljenom direktnom perkutanom izloženošću poput intravenskih ovisnika, oboljelih od hemofilije ili onih koji su primili višestruke transfuzije krvi. (9) Glavni put prijenosa infekcije je parenteralno izlaganje krvi, u prvom redu intravenska narkomanija s korištenjem zajedničkog injekcijskog pribora. (1,11,12)

U zemljama u razvoju, gdje sustav nadzora i testiranja darovane krvi nije kompletan, dominantni put prijenosa su nesterilne šprice i igle i transfuzije krvi. U ovim zemljama, osim osoba koje se podvrgavaju medicinskim intervencijama, u velikom su riziku intravenski ovisnici te osobe koje se podvrgavaju tetoviranju i cirkumciziji nesterilnim instrumentima. (11)

Širom svijeta između 50 do 95% intravenskih ovisnika ima HCV infekciju. (13-19) Srednja učestalost od oko 20% nalazi se kod osoba u kojih je došlo do manje, ali ponovljene perkutane izloženosti poput pacijenata na hemodijalizi. Nisku učestalost (1 do 10%) imaju osobe s inaparentnom parenteralnom ili permukoznom ekspozicijom poput osoba s visokorizičnim spolnim kontaktima i onih u bliskom obiteljskom kontaktu s inficiranom osobom. U slučajevima sporadičnih perkutanih ekspozicija, poput onih u zdravstvenih djelatnika, učestalost infekcije ne prelazi 1%. Stopa prijenosa HCV infekcije kod zdravstvenih radnika nakon uboda kontaminiranom injekcijskom iglom iznosi na području Europe 0,42%. (20) Rizik raste s brojem uboda krvlju kontaminiranom iglom. (2,9)

U nedostatku opsežnih i skupih sero-epidemioloških studija koje bi vjerodostojno prikazale raširenost infekcije u populaciji, za procjenu prevalencije HCV infekcije obično se upotrebljava pokazatelj zastupljenosti anti-HCV+ davatelja krvi. (1) U Hrvatskoj je anti-HCV + od 0,72 % (1994) do 0,028% 2002. godine dobrovoljnih davatelja krvi. (19) U Sjedinjenim Američkim Državama zastupljenost anti-HCV+ među dobrovoljnim davateljima krvi je od 0,2 do 0,6%. (1,13)

1.1.2. Putevi prijenosa

Virus hepatitisa C izoliran je iz krvi, sline, suza, likvora, urina, sjemene tekućine i ascitesa. (1,5,8,9) Dominantni put prijenosa HCV infekcije, je prema dosadašnjim epidemiološkim istraživanjima krv, vjerojatno medicinske intervencije, uporaba nesterilnih igala i šprica među intravenoznim ovisnicima i drugi postupci, koji uključuju mikroskopske količine inficirane krvi. (1,10-13,21) Najučinkovitiji je put prijenosa HCV infekcije kontakt s infektivnom krvi ili krvnim derivatima, transplantacija tkiva i organa od inficiranog davatelja i uporaba kontaminiranog pribora pri intravenskoj aplikaciji opojnih droga među ovisnicima. (8,9,11,21)

U intravenskih ovisnika do infekcije dolazi brzo nakon početka intravenske primjene droga. (13) Opisana je i učestalija HCV infekcija u osoba koji rabe kokain za ušmrkavanje do koje vjerojatno dolazi zbog zajedničke uporabe krvlju kontaminiranog pribora (1,21), iako se često ne može sa sigurnošću isključiti parenteralni put prijenosa, budući da su rijetki ovisnici o kokainu koji bar povremeno ne konzumiraju i intravenske droge. (12)

Spolni kontakt, transfuzije krvi i profesionalna izloženost su od znatno manjeg značaja. (12,21-23) Iako je, osim u krvi, prisustvo HCV RNK dokazano i u drugim tjelesnim tekućinama poput sline, suza, cerebrospinalne tekućine, sperme i ascitesa, nema uvjerljivih podataka o njihovoj stvarnoj infektivnosti kod čovjeka. (24-28)

Transfuzije krvi i krvnih pripravaka bili su važan put prijenosa infekcije do kraja 80-ih godina prošlog stoljeća. (12,29,30) Nakon uvođenja obvezatnog ispitivanja krvi na prisustvo anti-HCV protutijela rizik od posttransfuzijske infekcije HCV-om smanjen je na manje od 1/100.000 doza. (1,31,32) Značajno smanjenje rizika od infekcije koncentratima krvnih pripravaka (faktori zgrušavanja, gamaglobulini) postignuto je primjenom različitih procedura za inaktivaciju virusa. (33,34)

U vrijeme prije identifikacije virusa hepatitisa C i prije nego što su postali dostupni dijagnostički testovi, prema tada prijavljenom broju non-A non-B hepatitisa u SAD, izračunato je da je do 1986. godine u 5% do 13% osoba koje su primile transfuziju došlo do prijenosa HCV infekcije (12,35). Poslije toga, u razdoblju od 1986. do 1990. godine, nakon što su uvedene metode prevencije HCV-a, poput isključenja svih davatelja krvi u kojih je postojala sumnja na neki od rizičnih čimbenika, taj je postotak pao na 1,5%-9% (12,36).

Početkom 1990-tih godina u svijetu su uvedeni prvi serološki testovi, a nakon dvije godine i druga generacija još osjetljivijih testova što je smanjilo mogućnost posttransfuzijske HCV infekcije najprije na 1%, a zatim na manje od 0,1%. Podaci iz literature pokazuju da, i pored testiranja krvi na HCV, vjerojatnost stjecanja infekcije na taj način je 1:200.000 doza primljene krvi. (37) Do prijenosa HCV infekcije dolazi isključivo u zemljama koje ne rabe dovoljno osjetljive testove u probiru davatelja ili ako je krv uzeta u vremenu između infekcije i serokonverzije – tzv. „window“ razdoblje. (37)

Danas je rizik prenošenja transfuzijom krvi u Hrvatskoj vrlo mali, a testiranje krvi na HCV uvedeno je 1992. godine. (38,39,77)

Ostali načini prijenosa HCV infekcije su rjeđi. Drži se da se bolest prenosi i seksualnim putem, no da je rizik stjecanja infekcije na taj način mali. (22,23) Veći rizik infekcije postoji u osoba s većim brojem spolnih partnera, dok je u monogamnih heteroseksualnih partnera prijenos HCV infekcije rijedak – od 0 do 6%. (40,41) Prevalencija anti-HCV među spolnim partnerima osoba koje imaju kroničnu HCV infekciju kreće se između 0% i 15%. (12,42,43)

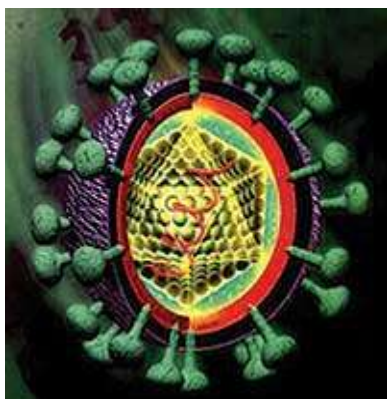
Opisani su slučajevi prijenosa HCV infekcije između članova uže obitelji koji nisu bili u spolnom kontaktu. Vjeruje se da su te infekcije nastale direktnim ili inaparentnim perkutanom i permukoznim kontaktom s krvlju ili tjelesnim tekućinama koje su sadržavale krv. (12)

Pored toga, prema različitim autorima, za oko 10% inficiranih ne zna se na koji način su stekli infekciju. (1,35) Postoje različite pretpostavke, a neki autori su skloni da ovaj postotak nerazjašnjenog načina prijenosa pripisuju seksualnom putu prenošenja HCV infekcija, dok su drugi skloni to pripisati okultnom perkutanom prijenosu (8,10).

Prevalencija HCV u djece je niska što je odraz niskog perinatalnog i horizontalnog prijenosa unutar obitelji. Do perinatalnog prijenosa HCV infekcije od majke na novorođenče dolazi u otprilike 5% slučajeva (0% do 25%) i ovisi o visini viremije majke u trenutku poroda, a neki autori smatraju da ovisi i o genotipu hepatitis C virusa. Ako je majka istodobno inficirana HCV-om i HIV-om, rizik prijenosa infekcije na novorođenče je viši (od 5% do 36%), vjerojatno zbog veće koncentracije hepatitis C virusa u majke. Iako je HCV izoliran iz humanog mlijeka, nije opisan ni jedan slučaj prijenosa infekcije dojenjem, a to potvrđuju i podaci koji ukazuju da je prijenos HCV od majke na dijete jednak u djece hranjene bočicom ili na prsima. (44-52) Za razliku od hepatitisa B, u djece je rizik razvoja kronične HCV infekcije mali. Taj je rizik mnogo veći u odraslih osoba, a naročito u onih starijih od 40 godina.(53-55)

1.1.3. Osobitosti uzročnika HCV infekcije

Hepatitis C virus (HCV) je hepatotropni virus koji pripada koljenu *Hepacivirina* iz porodice *Flaviviridae*. Kružnog je oblika i veličine oko 50 nm, sadrži ribonukleinsku kiselinu (RNK) i ima vanjsku lipidnu ovojnicu (1,56-59) – slika 2.



Slika 2. Shematski prikaz hepatitisa C virusa

Izvor:<http://www.buckminster.info/Pics/Icosahedra/Icos-Nature-Virus-HepatitisC2.jpg>

Lipidna ovojnica znači da je osjetljiv na organska otapala. Uzročnik HCV infekcije spada u grupu RNK virusa što znači da je vrlo sklon mutacijama i to otežava izradbu cjepiva što bi bila najučinkovitija preventivna mjera. (1,56). Jednostruka pozitivno uvijena RNK kodira tri

skupine bjelančevina: 1) građevne u koje spadaju nukleokapsidna, jezgrena (protein C), te bjelančevine ovojnice (E1 i E2); 2) negrađevne (NS) bjelančevine koje pripadaju sustavu replikaza (NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B); 3) dvije bjelančevine, p7 polipeptid i negrađevna bjelančevina NS2, kojih uloga u životu virusa nije jasna. Smatra se da protein C na više načina utječe na imunološki odgovor domaćina protiv HCV-a, što uključuje: inhibiciju prirodno ubilačkih stanica, inhibiciju proliferacije T-stanica putem interakcije s njihovim receptorom gC1qR, te interakciju s citoplazmatskim krajem nekoliko receptora iz skupine receptora čimbenika nekrotizacije tumora (eng.TNF). (60-64) Protein C i protutijela na protein C mogu se naći u serumu bolesnika s HCV infekcijom. Na amino kraju E2 bjelančevine nalazi se mutacijama najsklonije područje od 30 aminokiselina i nazvano je hipervarijabilna regija-1 (HVR-1). HVR-1 ima neutralizirajuće epitope koji su mjesto mutacija važnih za imunološko izbjegavanje. (65-67). Bjelančevina NS3 ometa antivirusne učinke endogenog interferona i tako HCV-u omogućava zaobići urođenu obranu stanice od virusne infekcije. (68)

Zbog visokog stupnja replikacije HCV-a dolazi do brzog nakupljanja virusnih mutacija kod osoba s HCV infekcijom. Kod osoba s kroničnom HCV infekcijom dnevno se stvara do 1×10^{12} virusnih čestica, što je više od produkcije virusa humane imunodeficijencije (HIV) u osoba s HIV infekcijom (69).

1.1.4. Zemljopisna zastupljenost genotipova

Za sada je utvrđeno 6 genotipova i 52 podtipa HCV (5,70). Raspodjela nekih genotipova HCV je zemljopisno uvjetovana i od epidemiološkog je značaja. (71,72) U svijetu dominira genotip 1, podtip 1b. Podtip 1a je široko rasprostranjen u sjevernoj Europi i SAD te često povezan s ovisnicima. Genotip 2 je nađen u starijih pacijenata iz mediteranskih zemalja i Dalekog Istoka. Ovisnost je važan rizični faktor za infekciju genotipom 3 u Europi i 6 u Aziji. Genotip 4 se često nađe na Srednjem Istoku, ali i u Belgiji, Grčkoj i Francuskoj. Genotip 5 je široko rasprostranjen u Africi. U južnoj i jugoistočnoj Europi je visoka prevalencija 1b, dok u zapadnoj Europi dominiraju 1a i 3a podtipovi i to osobito unutar grupe intravenoznih ovisnika, iako su i 4d i 2b podtip ušli u ovu populaciju. (1,5,11,73-75)

U Europi dominira genotip 1b koji se povezuje s transfuzijama krvi i genotip 3a koji se povezuje s intravenoznom narkomanijom (57,58).

U Hrvatskoj u istraživanju kojim su obuhvaćena 203 ispitanika s kroničnom HCV infekcijom, utvrđena je zastupljenost genotipa 1b u 61,1%, dok je genotip 3a nađen kod 26,1% ispitanika. (76) U istraživanju koje je obuhvatilo 111 ispitanika s kroničnom HCV infekcijom, genotip 3a

utvrđen je kod 40,5% a genotip 1b u 54% ispitanika. Prema dostupnim podacima na području Hrvatske do sada je najčešće utvrđen genotip 1b, zatim genotip 3a, a relativno su rijetki genotip 1a, 2a i 4 (76,78). Prema dostupnim podacima iz literature potpune epidemiološke karakteristike HCV infekcije u Hrvatskoj do sada nisu obrađene. (5,6,9,10,38)

1.1.5. Prevalencija hepatitisa C u Županiji splitsko-dalmatinskoj

Broj prijavljenih oboljelih od hepatitisa C, promatrano tijekom posljednjih deset godina na području Županije splitsko-dalmatinske, čini više od jedne trećine ukupno oboljelih u Hrvatskoj. Usporedbom broja liječenih s brojem stanovnika, imajući na umu primarni kronični tijek bolesti, prevalencija hepatitisa C na području Županije splitsko-dalmatinske je skoro četverostruko veća, nego prosječna prevalencija te bolesti u Hrvatskoj. (79)

S obzirom da je intravenska ovisnost javno-zdravstveni problem u Županiji splitsko-dalmatinskoj, pretpostavka je da se hepatitis C u našoj županiji širio uglavnom među intravenskim ovisnicima.

1.2. KLINIČKA SLIKA

1.2.1. Akutni hepatitis C

Inkubacija nakon primjene krvi ili krvnih produkata je 2 do 12 tjedana - prosječno 7 tjedana. Akutna infekcija najčešće protječe subklinički i bez žutice, a ako je simptomatska ne razlikuje se po kliničkim simptomima i objektivnom nalazu od drugih akutnih virusnih hepatitisa. (5) Akutna se infekcija u kliničkoj praksi rijetko prepoznaje jer samo trećina bolesnika ima nespecifične simptome poput umora, mučnine i tupe boli u desnom gornjem abdominalnom kvadrantu. Svega 15-25% oboljelih je ikterično, pa je udio subkliničkih infekcija vrlo visok. Osnovni simptom bolesti je višednevni osjećaj umora i gubitak apetita. Ostali znaci su osjećaj težine u epigastriju, mučnina, povraćanje, artralgijske i osip, zimica i vrućica koji su manje izraženi nego u bolesnika s hepatitisom A ili B. Kod rijetkog ikteričnog oblika nakon općih simptoma slijedi žutilo bjeloočnica, sluznica i kože te pojava tamne mokraće. Trajanje ikteričnog stadija vrlo je promjenjivo od tjedan dana do nekoliko mjeseci. U bolesnika nalazimo umjereno povećanje jetre, osjetljive na palpaciju. Splenomegalija je rjeđi nalaz. Aminotransferaze ostaju znatnije povišene približno 6-12 tjedna (raspon 1-26 tjedana) i dokaz su biokemijske aktivnosti hepatitisa. Bolesnici s ikteričnim oblikom bolesti imaju manje

izglede za nastanak kronične infekcije. Oko 80% inficiranih kasnije razvije kroničnu infekciju. (1,5,80,81)

1.2.2. Fulminantni hepatitis C

Fulminantni hepatitis C je najteži oblik bolesti s visokom smrtnosti. Definiran je kao akutno, teško zatajenje jetara s pojavom koagulopatije i encefalopatije unutar 8 tjedana od pojave žutice. Vrlo je rijedak na zapadu, ali u nekim područjima Japana uzrokuje 40-60% fulminantnih non-A, non-B hepatitisa (82). Istraživanja drugih japanskih autra nisu potvrdila te rezultate. (83) Fulminantni hepatitis C predstavlja teško akutno zatajenje jetara s koagulopatijom i encefalopatijom unutar 8 tjedana od pojave žutice. U najvećem broju slučajeva smrtni ishod nastupa unutar 10-14 dana. (1,5)

1.2.3. Kronični hepatitis C (KHC)

Za razliku od hepatitisa B, koji se spontano eliminira u 90-95% inficiranih odraslih imunokompetentnih osoba, spontana eliminacija HCV odvija se samo u oko 15% do 25% inficiranih u prva 3 do 24 mjeseca poslije infekcije. Ostalih 80 do 85% inficiranih razvija kroničnu jetrenu bolest. Najprisutniji simptom je neobjašnjiv umor. Umor može trajati nekoliko tjedana ili mjeseci. Ostali simptomi - slabiji tek, mukli bolovi pod rebrenim lukom i mučnina nisu stalni. Bolest perzistira desetljećima za vrijeme koje ALT vrijednost fluktuirira neovisno o simptomima, dok HCV RNK nivo ostaje prilično stalan. Glavna patološka posljedica perzistentne HCV infekcije je hepatička fibroza koja može progredirati do životno ugrožavajuće ciroze i uvećanog rizika za razvoj hepatocelularnog karcinoma (HCC). Fibroza tipično počne u portalnim prostorima, ali premoštavanjem na kraju uništi jetrenu arhitekturu vodeći do ciroze. 10-20% bolesnika s cirozom će unutar 5 godina se dekompenzirati s kliničkom slikom ascitesa, ezofagealnih varikoziteta, koagulopatijom, ili HCC. Iako ne možemo predvidjeti tko će od bolesnika razviti cirozu ili dekompenziranu cirozu, ipak postoje faktori povezani s cirozom: alkohol, HIV ili HBV infekcija, trajanje HCV infekcije, humani leukocitarni antigeni (HLA) tip, HCV genotip 1b, starija dob u vrijeme početka infekcije, muški spol, druge popratne bolesti jetre kao što su hemokromatoza i steatohepatitis. (6,84,85) Približno 80% osoba nakon akutne razvija kroničnu HCV infekciju i danas je to u svijetu vodeći infektivni uzrok kronične bolesti jetre. Razlozi uspješne perzistencije virusa u prvom su redu posljedica neučinkovitog citotoksičnog odgovora specifičnih CD8 limfocita. Virus uspješno izbjegava imunosni odgovor domaćina zahvaljujući čestim mutacijama u području strukturnih gena za proteine ovojnice E1 i E2 (E=*envelope*, ovojnica) te nastanku genomski

različitih vrsta istog virusa u jednom domaćinu (tzv. kvazispecijesa). U bolesnika oboljelih od ovog oblika hepatitisa najprisutniji je simptom bolesti neobjašnjiv umor bez obzira na trajanje dnevnog odmora, sve dok se ne razviju znaci ciroze jetara. (5,6)

Neliječen kronični hepatitis C često napreduje prema cirozi jetara i hepatocelularnom karcinomu. Procjenjuje se da će 5-25% osoba s KHC razviti cirozu jetara unutar 10-20 godina trajanja infekcije. Stupanj fibroze jetara je u vrlo slaboj korelaciji s nekroinflamatornim promjenama u jetrima, serumskom koncentracijom alanin aminotransferaze (ALT), kao i serumskom koncentracijom HCV RNK (14,79,86).

Kronični se hepatitis javlja u tri kliničke slike (6):

a) *Kronični hepatitis s normalnim ALT* obično se otkrije slučajno u dragovoljnih davatelja krvi ili tijekom sistematskih pregleda. Tu skupinu čini oko 25% bolesnika s kroničnim hepatitisom. Bolesnici su u pravilu bez simptoma. Histološki ti bolesnici češće imaju blaži oblik bolesti nego oni s povišenim ALT, međutim, oko 20% njih ima, pri biopsiji jetara, značajnu fibrozu ili cirozu.

b) *Blagi kronični hepatitis* praćen je blagim ili fluktuirajućim povišenjem ALT. Bolesnici obično nemaju simptoma, ali se mogu tužiti na umor. Pri biopsiji jetara nađe se blaga nekroinflamatorna lezija i blaga fibroza. Tu skupinu čini oko 50% bolesnika s kroničnim hepatitisom C. napredovanje bolesti je vrlo sporo, a rizik razvoja ciroze nizak.

c) *Umjereni i teški kronični hepatitis* nalazi se u 25% bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Većina bolesnika iz te skupine nema simptoma, a prisutni umor ne korelira s težinom bolesti. Biopsija jetara pokazuje značajnu nekro-inflamatornu leziju uz ekstenzivnu fibrozu, ponekad i cirozu. Razvojem ciroze jetara javljaju se sve manifestacije te faze bolesti uz komplikacije (ascites, gastrointestinalno krvarenje, encefalopatija). Ikterus se malokad javlja prije ulaska u dekompenziranu fazu bolesti. Nakon pojave komplikacija portalne hipertenzije i zatajenja sintetske funkcije jetre te hepatocelularnog karcinoma, bolesnici imaju očekivani mortalitet od 2do 5% godišnje, tako da su danas bolesnici u završnom stadiju jetrene bolesti najčešći kandidati za transplantaciju jetara.

1.2.4. Nosilaštvo HCV protutijela

U epidemiološkoj literaturi s susreće izraz „nosilaštvo HCV protutijela“. (87-89) U pisanim materijalima „Hrvatske konsenzus konferencije o virusnom hepatitisu“ (6) ne nalazi se ovaj pojam. U Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, članak 3, navodi se da je obvezno prijavljivanje „nosilaštva HCV protutijela“. (90)

U pratećem dokumentu pod nazivom „Definicije zaraznih bolesti koje se prijavljuju“ nositelj HCV protutijela definiran je kao „osoba bez subjektivnih tegoba ili kliničkih simptoma žutice, kod koje je po prvi puta laboratorijski utvrđeno prisustvo protutijela na virus hepatitisa C“.

(91) Laboratorijski kriteriji za dijagnozu nosilaštva protutijela virusa hepatitisa C su:

- pozitivan ELISA test na protutijela na virus C hepatitisa (anti HCV+)
- normalne transaminaze.

Mogući i vjerojatni slučajevi, bez potvrde laboratorijskom dijagnozom, ne prijavljuju se.

Potvrđenim se smatra novootkriveni klinički kompatibilan slučaj s laboratorijski utvrđenim prisustvom HCV protutijela u krvi. (91)

1.2.5. Ciroza uzrokovana HCV infekcijom

U nekih bolesnika s kroničnim hepatitisom C fibroza napreduje prema cirozi jetre. Bolesnik s kompenziranom cirozom može dugo biti bez simptoma ili ga prate simptomi kroničnog hepatitisa poput osjećaja umora, težine ili bola pod desnim rebrenim lukom. Nekoliko čimbenika je povezano s bržom progresijom fibroze: starija dob u vrijeme infekcije, muški spol, neumjereno konzumiranje alkohola, koinfekcija s virusom humane imunodeficijencije i virusom hepatitisa B i određeni haplotipovi humanih leukocitnih antigena (HLA). (1,5,6,14,92) Desetogodišnje preživljavanje bolesnika s kompenziranom cirozom jetara uzrokovano kroničnim hepatitisom C je oko 80%. No kada se pojave znaci dekompenzacije (gubitak apetita i tjelesne težine, varikoziteti jednjaka, ascites, ikterus, encefalopatija, citopenija, snižena sintetska funkcija jetara) desetogodišnje preživljanje pada na oko 50%. Među bolesnicima s cirozom, njih 4-5% godišnje razvija dekompenzaciju jetre, smrtnost im je 2-6% godišnje, a učestalost nastanka hepatocelularnog karcinoma je 1-5% godišnje. (6)

1.2.6. Hepatocelularni karcinom

Hepatocelularni karcinom (HCC) nastaje kao kasna komplikacija kroničnog hepatitisa C, najčešće nakon dva ili više desetljeća trajanja infekcije, obično u bolesnika s cirozom, kod kojih je učestalost HCC 1-5% godišnje. (1,5,6,93) Manifestira se naglim pogoršanjem simptoma ciroze (nemoć, ascites, ikterus) uz bol pod desnim rebrenim lukom. Ipak i asimptomatski HCC nisu rijetki. Zato je kod pacijenata s cirozom obavezan ultrazvuk jetara jedan put godišnje. Serumski alfa fetoprotein je često jako visok. Za potvrdu dijagnoze je nužna biopsija jetara. (5,6,86)

1.3. DIJAGNOSTIKA HCV INFEKCIJE

Klinički znakovi i simptomi bolesti, rezultati biokemijskih laboratorijskih testova te histologija jetre u akutnom hepatitisu C slične onima u drugih oblika akutnih virusnih hepatitisa. Bolest se može dijagnosticirati samo na temelju seroloških i/ili virusoloških testiranja. (5,6)

Na početku prirodnog tijeka bolesti obično nema žutice ni drugih kliničkih znakova bolesti. U određenog broja oboljelih u kasnijim se fazama bolesti javlja neobjašnjiv umor. Određeni se broj bolesnika dijagnosticira slučajno, u sklopu šire dijagnostičke obrade. Nakon ulaska HCV u organizam, u serumu se, poslije izvjesnog vremena (obično unutar 10 tjedana) mogu naći genetski materijal virusa, njegovi antigeni te protutijela usmjerena na antigene komponente HCV. Budući da je koncentracija HCV antigena u serumu vrlo niska, do sada se dijagnoza HCV infekcije temeljila na dva biljega: protutijelo na HCV (anti-HCV) i genetski materijal virusa (HCV RNK).

U akutnoj infekciji uzrokovanoj virusom hepatitisa C klinički manifestna bolest bilježi se samo u oko 10% slučajeva (1,5,6). Najveći broj kontakata i infekcija virusom hepatitisa C ostaje neprepoznat. Za razliku od hepatitisa B, koji se spontano eliminira u 90-95% inficiranih odraslih imunokompetentnih osoba, spontana eliminacija HCV odvija se samo u oko 15% inficiranih. Ostalih 80 do 85% inficiranih razvija kroničnu jetrenu bolest različitim tempom. (5,86) Kronična HCV infekcija najčešće se na početku klinički uopće ne manifestira, da bi se nakon više godina ili desetljeća javili znakovi kronične uznapredovale bolesti jetara zbog kojih se oboljeli javlja liječniku. Posljedica takvog prirodnog tijeka bolesti je da se najveći broj inficiranih dijagnosticira tek u podmakloj kroničnoj fazi, kada bolest postaje simptomatska. (1,5,6,86)

1.3.1. Serološko testiranje

Serološki testovi dokazuju specifična protutijela (anti - HCV) i HCV core antigen (HCV Ag). Imunoenzimskim testovima treće generacije (EIA-3) utvrđuju se zbirno protutijela na antigene HCV (HCV core ag, NS 3,4,5). Postignuta je visoka osjetljivost i specifičnost od 99% kod imunokompetentnih bolesnika. Rekombinantnim imunoblot (RIBA) testom dokazuju se individualizirana protutijela usmjerena na specifične antigene HCV. Protutijela na HCV se stvaraju unutar 10 tjedana, ali može proći i više mjeseci, dok se u 10% inficiranih ne stvaraju nikada. (5,6,94)

Protutijela usmjerena na različite antigene HCV gotovo su uvijek prisutna u kroničnoj HCV infekciji. Samo u 5 do 10% inficiranih nema odgovora protutijela na antigene HCV. Perzistencija anti-HCV je obično dugotrajna. Nalaz protutijela na HCV (anti-HCV) nedvojbeni je dokaz kontakta s HCV. Ali, budući da kod 15 do 25% osoba inficiranih s HCV-om dolazi do spontane eliminacije tog virusa, nalaz protutijela ne mora značiti i infekciju nego je to možda rezultat uspješnog ishoda borbe organizma s HCV-om. Za potvrdu postojanja HCV infekcije nužno je dokazivanje prisustva HCV virusa što se dokazuje tehnikom reverzne transkriptaze lančane reakcije polimeraze (eng. RT-PCR).

Preko 98% intravenskih ovisnika s pozitivnom EIA-om ima dokazivu HCV RNK, dok s druge strane među EIA pozitivnim zdravim dobrovoljnim davateljima krvi najviše 50% njih ima dokazivu HCV RNK (6,94-96).

1.3.2. Testiranje HCV RNK

Molekularni testovi dokazuju i kvantificiraju virusne djeliće HCV (HCV RNK) te određuju HCV genotip. Testovi za određivanje HCV RNK u serumu se temelje na tehnici reverzne transkriptaze lančane reakcije polimeraze (RT-PCR) kojom se in vitro umnožavaju kraći segmenti nukleinske kiseline. Ima visoku senzitivnost s pragom osjetljivosti 100 kopija/ml seruma. Koriste se i testovi transkripcijski posredovane amplifikacije (TMA) i tehnologija račvaste DNK (bDNK) (6,94-96).

Genetski materijal virusa hepatitisa C – HCV RNK javlja se rano tijekom HCV infekcije, već oko 14. dana od ulaska virusa u organizam, prisutan je u organizmu tijekom akutne i kronične infekcije i jasan je dokaz HCV infekcije. Testovi za dokazivanje HCV RNK mogu se rabiti prije pojave anti-HCV u tzv. „*window* razdoblju“. Broj kopija HCV – titar genoma može varirati, povremeno čak može biti toliko nizak da daje negativan rezultat, što dovodi do dijagnostičkih zabuna. (5,6,94)

Pozitivan nalaz HCV RNK uz prisustvo anti –HCV ne pokazuje je li HCV ušao u organizam nedavno ili prije više vremena. Pozitivan nalaz protutijela u principu ne govori o vremenu ulaska HCV u organizam. Samo su dva slučaja kada nam analiza anti-HCV daje jasan dokaz za akutnu HCV infekciju. Prvi je slučaj serokonverzija (prvi nalaz negativan, drugi anti-HCV pozitivan), a druga situacija je tzv. evolucija imunološkog odgovora. Protutijela na pojedine antigene komponente HCV ne javljaju se istodobno nego po određenom redosljedju, tako da pojava jednog protutijela inicijalno te pojava više njih tijekom sljedećih dana ukazuje na akutnu HCV infekciju. Obzirom da je dosta teško razlučiti akutnu od kronične HCV infekcije pokušalo se naći dodatne biljege koji bi pomogli u diferenciranju. Stoga se pokušalo odrediti

IgM anti-HCV, paralelno uložiti IgM razreda protutijela kao znaka akutne infekcije kod virusnog hepatitisa A (HAV), virusnog hepatitisa B (HBV) i delta virusnog hepatitisa (HDV). IgM anti-HCV se nalazi u skoro 100% akutnih HCV infekcija, ali i u preko 80% kroničnih infekcija, čime je isključen kao biljeg akutne infekcije. (5,6,94)

1.3.3. Kvantifikacija HCV

Pored kvalitativnih testova za dokazivanje HCV RNK razvijeni su i kvantitativni testovi kojima se utvrđuje broj virusnih čestica „*viral load*“ u serumu čime se određuje visina infektivnosti i utjecaj terapije. Stupanj viremije nema prognostičko značenje glede progresije bolesti. Kvantitativni nalaz HCV RNK se obično radi PCR metodom, ali tek nakon kvalitativnog RT-PCR koji imaju veću osjetljivost.

U osoba s kroničnom HCV infekcijom razine HCV RNK godinama su stabilne i promjene se kreću unutar $0,5\log_{10}$ (94,97,98).

1.3.4. Hepatitis C core antigen

Dugo su trajali pokušaji da se dobije praktičan test za dokazivanje virusnog antigena hepatitisa C – HCV Ag. Opet je povučena paralela s HBV infekcijom (HbsAg). Vjerovalo se da bi se njegovim utvrđivanjem i praćenjem njegove dinamike, dobilo iskoristivi biljeg akutne HCV infekcije. HCVAg se javlja dan nakon pojave HCV RNK u serumu, perzistira ograničeno vrijeme (2 mjeseca) i ima jasnu dinamiku te je moguće dokazati akutnu HCV infekciju. Točna diferencijacija HCV infekcije potrebna je u imunosuprimiranih bolesnika, jer su brojni primjeri „nestajanja“ anti-HCV te „pojavljivanja“ HCV Ag koji više nije skriven u kompleksu HCV Ag/anti-HCV. Ovo je test koji s pomoću EIA metodologije dokazuje virusni antigen. Rezultati testa dobro se podudaraju s razinom HCV RNK (99,100).

1.3.5. Genotipizacija HCV

Određivanje genotipa HCV pokazalo se veoma korisnim u procjeni epidemioloških karakteristika bolesti – načina prenošenja odnosno načina stjecanja infekcije i određivanja izvora zaraze te u predviđanju ishoda terapije. (1,5,11,57,58,74-75)

Za genotipove 1a i 3a prihvaćeno je da se šire intravenoznom primjenom opojnih droga, dok se genotip 1b prenosi uglavnom transfuzijama krvi.

U jednom od postupaka za genotipizaciju koristi se tehnika sekvencioniranja virusne RNK (npr. genoma E1 ili NS5) i potom filogenetska analiza prema referentnim sljedovima (101), dok se u drugoj vrsti testova koristi tehnika reverzne hibridizacije (102). Obje tehnike

precizno određuju genotip, ali su moguće pogreške prilikom određivanja podtipova što nije od značaja za određivanje liječenja.

1.3.6. Biopsija jetre

Biopsija jetre je najpouzdaniji način za konačno utvrđivanje stadija jetrene bolesti. Histološkim pregledom uzoraka dobiva se uvid u nekroinfalimatorne promjene (periportalna nekroza, parenhimno oštećenje, portalna inflamacija) i fibrozu. Iako postoje različiti sustavi bodovanja histopatološkog nalaza, određivanje stupnja fibroze svakako je najvažniji nalaz (5,86).

1.4. PREVENCIJA

Mjerama primarne prevencije smanjuju se ili uklanjaju mogući rizici prijenosa HCV infekcije putem krvi i krvnih pripravaka, utječe se na promjenu visokorizičnog ponašanja i smanjuje rizik pri perkutanom kontaktu s krvlju u zdravstvenim ustanovama (ubodni incidenti) ili na drugi način (tetovaža, *piercing*, akupunktura). Budući da ne postoji cjepivo kojim se može stvoriti zaštita, glavna pozornost se usmjerava na sekundarnu prevenciju koja uključuje identifikaciju, testiranje i edukaciju osoba s povećanim rizikom HCV infekcije te liječenje inficiranih osoba. Identifikacijom inficiranih osoba pruža se mogućnost njihovog pravodobnog liječenja, ali i informiranja o tome kako mogu spriječiti daljnja oštećenja jetre promjenom rizičnog ponašanja (i.v. ovisnici, alkoholičari) te kako prevenirati daljnju transmisiju HCV na druge osobe (10). Pozornost treba obratiti i na obiteljske kontakte. Istraživanje provedeno u Italiji pokazalo je da je anti-HCV pozitivno 8,9% ukućana – članova obitelji indeksnih bolesnika (uglavnom intravenskih ovisnika) s HCV infekcijom (103).

Rutinsko testiranje populacije u svrhu kontrole HCV infekcije nije potrebno, već prema anamnestičkim podacima treba izdvojiti osobe u kojih postoji veći rizik HCV infekcije: intravenski ovisnici, osobe koje su primile transfuziju krvi, krvnih derivata, ili transplantat prije uvođenja osjetljivih testova za probir davatelja 1992. godine, oboljeli od hemofilije liječeni prije uporabe metoda inaktivacije virusa u preparatima za zgrušavanje krvi 1985. godine, novorođenčad HCV inficirane majke, osobe visokorizičnog spolnog ponašanja. U ovih osoba treba provesti testiranje na biljege HCV infekcije, te na kraju, ako je to potrebno, provesti odgovarajuće liječenje. (10,104-106)

Najveći rizik HCV infekcije postoji kod intravenskih ovisnika uključujući i one koji koriste kokain za ušmrkavanje. U slučaju nemogućnosti provođenja terapije odvikavanja treba te osobe savjetovati da pri svakoj intravenskoj aplikaciji opojne droge trebaju koristiti sterilan pribor, sterilnu ili barem čistu vodu za pripremu droge, novu ili dezinficiranu posudu za otapanje, da mjesto uboda dezinficiraju čistom neuporabljenom vatom natopljenom u alkoholu, i da na kraju, pravilno odbace uporabljeni pribor u za to predviđene posude, kako bi se spriječilo da netko drugi rabi isti pribor ili da se na njega slučajno ozlijedi. (10)

U slučaju ekspozicije prskanjem krvi ili ubodom (zdravstveni radnici), potrebno je, ako nisu poznati podaci i ako je to moguće, testirati osobu koja je mogući izvor infekcije na HCV infekciju. Odmah nakon incidenta treba testirati ubodenu osobu da bi se odredio „nulti status“, a zatim testiranje ponoviti nakon 6 mjeseci (anti - HCV, uz ALT i HCV RNK). Ne preporuča se postekspozicijska primjena imunoglobulina jer ne sprječava infekciju. Antivirusnu terapiju, uključujući interferon, nije potrebno davati prije dokazane rane faze HCV infekcije.(105)

Rutinsko testiranje trudnica na HCV infekciju za sada se ne smatra potrebnim, već se ono preporuča samo ako se radi o trudnici u koje postoji neki od faktora rizika. (14,106-108)

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je bio:

- a) utvrditi razlog visoke prevalencije virusnog hepatitisa C (HCV) u Županiji splitsko-dalmatinskoj,
- b) utvrditi epidemiološke osobitosti HCV infekcije u Županiji splitsko-dalmatinskoj,
- c) usporediti epidemiološke karakteristike virusnog hepatitisa C u Županiji splitsko-dalmatinskoj s karakteristikama te infekcije u Županiji istarskoj.

Županija istarska odabrana je kao kontrolna jer je jedna od priobalnih županija i zbog ranije utvrđene činjenice da je u toj županiji najviša stopa liječenih ovisnika u R. Hrvatskoj,

Kako bi se u potpunosti mogao odrediti značaj HCV infekcije u obje ove županije uspoređena je stopa ukupnog i dobno-specifičnog pobola na području dvije promatrane županije s tim stopama na području cijele R. Hrvatske.

3. HIPOTEZA

Hipoteza je da je najveći značaj u prijenosu HCV infekcije na području Županije splitsko-dalmatinske ima zlouporaba sredstava ovisnosti intravenoznom primjenom.

4. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je obuhvatilo razdoblje od 01.01. 1999. godine do 31.12. 2003. godine.

Temeljni podaci su dobiveni iz prijava osoba oboljelih od HCV infekcije upućenih Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo u Zagrebu, koje prebivaju na području Županije splitsko-dalmatinske i Županije istarske. Temeljem navedenih prijava obrađene su sve povijesti bolesti osoba liječenih od HCV infekcije s područja ove dvije županije u navedenom razdoblju.

Kao kontrolna skupina odabrani su oboljeli od HCV infekcije u Istarskoj županiji jer je, prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u toj županiji najveći broj liječenih ovisnika (525,5 na 100.000 stanovnika, 2006. godine) u Hrvatskoj. Broj liječenih ovisnika na 100.000 stanovnika u Splitsko-dalmatinskoj županiji iznosio je 2006. godine 268,7 0/0000. (109)

Prema popisu stanovništva iz 2007. godine i podacima Državnog zavoda za statistiku, u Hrvatskoj je 2001. godine bilo ukupno 4.437 460 stanovnika od čega 2 301 560 žena i 2 135 900 muškaraca. U Županiji splitsko-dalmatinskoj bilo je ukupno 463 676 stanovnika od čega 237 545 žena i 226 131 muškaraca, dok je u Županiji istarskoj bilo sveukupno 206 344 stanovnika od čega 106 375 žena i 99.969 muškaraca. (110)

S obzirom na kliničke osobitosti HCV infekcije (vrlo često bez jasnog početka, anikterični, primarna sklonost kroničnom tijeku bolesti) kao i definiciju nosilaštva protutijela HCV, u ovom radu su obrađeni najprije zajedno oni koji su prijavljeni kao oboljeli s onima koji su prijavljeni kao „nositelji protutijela virusa“ i svi zajedno su nazvani „inficirani“, a potom je obrada napravljena po kategorijama „bolesni“ i „nosilaštvo protutijela virusa“.

Ukupan broj prijavljenih inficiranih (oboljeli + nosilaštvo protutijela virusa) u obje županije u promatranom razdoblju bio je 551, od čega je 314 bilo s područja Splitsko-dalmatinske županije (57%), a s područja Istarske županije bilo je 237 (43%) inficiranih.

Određene su epidemiološke karakteristike liječenih od hepatitisa C: dob, spol, mogući način stjecanja infekcije, pripadnost određenoj rizičnoj skupini, i, ukoliko je određeno tijekom liječenja, genotip.

Podaci su prikupljeni u za tu svrhu napravljenim anketnim upitnikom.

Dupliciranje podataka izbjegnuto je provjerom datuma rođenja i adrese stanovanja oboljelog.

Dobiveni podaci analizirani su i uspoređeni s odgovarajućim i dostupnim podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koji se odnose na područje cijele R. Hrvatske.

Korištena je retrospektivna epidemiološka metoda.

U kategoriju inficiranih hepatitisom C uključeni su svi oni koji su prijavljeni kao oboljeli od hepatitisa C i oni koji su nositelji protutijela virusa hepatitisa C.

Oboljeli od hepatitisa C su oni kod kojih se na temelju kliničke slike i laboratorijske potvrde bolesti utvrdilo (nalaz protutijela specifičnih na HCV i nalaz nukleinske kiseline HCV-a iz kliničkih uzoraka) da se radi o HCV infekciji.

Dijagnoza stanja nosilaštva postavljena je kad je infekcija virusom hepatitisa C utvrđena laboratorijskom metodom kod osoba koje nisu pokazivale nikakve kliničke znakove bolesti i transaminaze su bile normalne. (111)

U Republici Hrvatskoj prijavljivanje nosilaštva protutijela virusne žutice tipa C zakonski je obvezno je od 1992. godine. Obveznoj prijavi, prema članku 16. Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN br. 60/92) podliježe, između ostalog, „svako nošenje antigena virusne žutice tipa B i C i antitijela na virus sindroma stečenog nedostatka imuniteta“. (111)

Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN br. 79/2007) i dalje je obvezno prijavljivanje „nošenja antigena virusne žutice tipa C“ (članak 16) odnosno „nosilaštvo HVC protutijela“ (članak 3). (91)

KRITERIJI UKLJUČIVANJA U STUDIJU

Ulazni parametar:

Prijava bolesti - laboratorijski utvrđena dijagnoza HCV infekcije kod stanovnika Županije splitsko-dalmatinske i Županije istarske u razdoblju od 1999. do 2003. godine:

- anti-HCV pozitivan test i/ili
- HCV-RNK pozitivan test

Izlazni parametar

Klinički postavljena dijagnoza hepatitisa C koja nije laboratorijski potvrđena.

STATISTIČKE METODE ZA OBRADU

Upotrijebljen je χ^2 test, analiza varijance i Fisher LSD test. Statistička značajnost procijenjena je na razini $p < 0,05$.

Za usporedbu stopa pobola korištena je metoda indirektno standardizacije. Upotrijebljeni su podaci iz popisa stanovništva 2001. godine.

5. REZULTATI

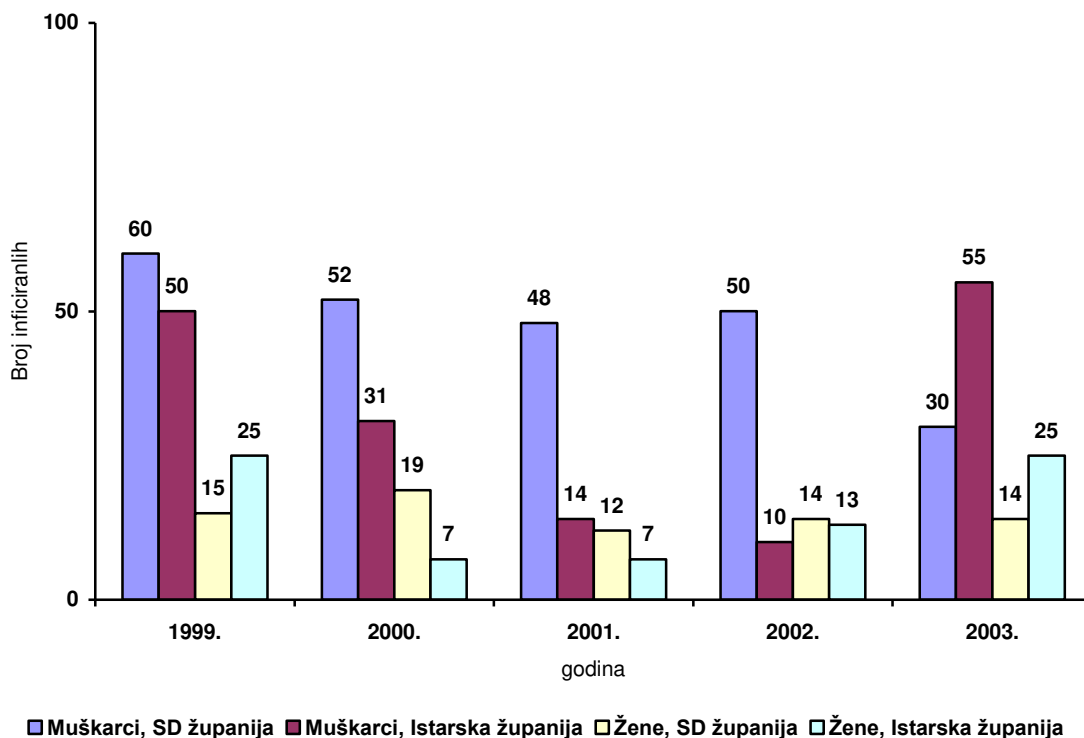
5.1. INFICIRANI VIRUSOM HEPATITISA C

Tijekom razdoblja 1999. do 2003. godine u Hrvatskoj je prijavljeno ukupno 2148 inficiranih hepatitisom C od čega 887 oboljelih i 1261 nosilac virusa.

Promatrane dvije županije čine ukupno 15,01% stanovništva Hrvatske. U tim je županijama, tijekom promatranog razdoblja i prema podacima istraživanja, nađena 551 (25,6%) inficirana osoba od ukupnog broja prijavljenih u Hrvatskoj - tablica 1., od čega 237 (43%) s područja Istarske županije i 314 (57%) s područja Splitsko-dalmatinske županije.

Muškarci oboljevaju u daleko većem broju - broj inficiranih muškaraca iznosio je 400 (73%), a žena 151 (27%). Odnos inficiranih muškaraca prema ženama u ukupnom uzorku je 3:1.

U Istarskoj županiji od ukupno 237 inficiranih, bilo je dvije trećine (160: 68%) muškaraca i jedna trećina (77; 32%) žena. U Županiji splitsko-dalmatinskoj muškarci oboljevaju još više - bilo je tri četvrtine inficiranih muškaraca (240;76%) i jedna četvrtina (74; 24%) žena. Tijekom promatranog razdoblja, u obje županije je značajno više inficiranih među muškarcima. U prve četiri godine promatranog razdoblja veći je apsolutni broj inficiranih muškaraca u Županiji splitsko-dalmatinskoj, dok je 2003. godine veći u Istri (grafikon 1.) Apsolutni brojevi, obzirom da Županija istarska ima upola manji broj stanovnika u odnosu na Županiju splitsko-dalmatinsku, ne znače mnogo- pravi pokazatelj stanja su stope pobola odnosno inficiranosti.



Grafikon 1. Spolna struktura inficiranih hepatitisom C u Splitsko-dalmatinskoj i Istarskoj županiji, razdoblje 1999.- 2003. godina

Promatrajući broj inficiranih u Županiji istarskoj u odnosu na ukupan broj stanovnika te županije (Mb %ooo) stopa inficiranih HCV-om je statistički značajno veća nego stopa inficiranih u Županiji splitsko-dalmatinskoj ($\chi^2=38$; $p<0,001$) - tablica 1. Stopa HCV infekcije u Županiji splitsko-dalmatinskoj u promatranom razdoblju iznosi 67,7%ooo, što je za 1,7 puta manje, nego u Istri, gdje je iznosila 114,9%ooo.

U Istarskoj županiji statistički je značajno veći broj inficiranih muškaraca, nego žena ($\chi^2=34,5$; $p<0,001$). Stopa HCV infekcije za navedeni period je 2,2 puta veća u muškaraca, nego žena.

Muškarci više od žena oboljevaju u Županiji splitsko-dalmatinskoj. Stopa HCV infekcije za navedeno razdoblje je 3,4 puta veća u muškaraca, nego u žena, što je nedvojbeno statistički značajno ($\chi^2=96$; $p<0,001$).

Iako su apsolutni brojevi veći za Županiju splitsko-dalmatinsku, stope na 100.000 stanovnika pokazuju drugačije stanje. Ukupna stopa HCV infekcije muškaraca Županije istarske je za 1,5 puta veća, nego kod muškaraca Županije splitsko-dalmatinske, što je statistički značajno ($\chi^2=16,5$; $p<0,001$). Ukupna stopa HCV inficiranih žena u navedenom razdoblju je u

Županiji istarskoj (72,4 ‰) za 2 puta veća, nego u Županiji splitsko-dalmatinskoj (31,2‰), što je također statistički značajno ($\chi^2=28,5$; $p<0,001$). Otprilike isti odnosi su za prosječne godišnje stope HCV infekcije za promatrane županije – tablica 1.

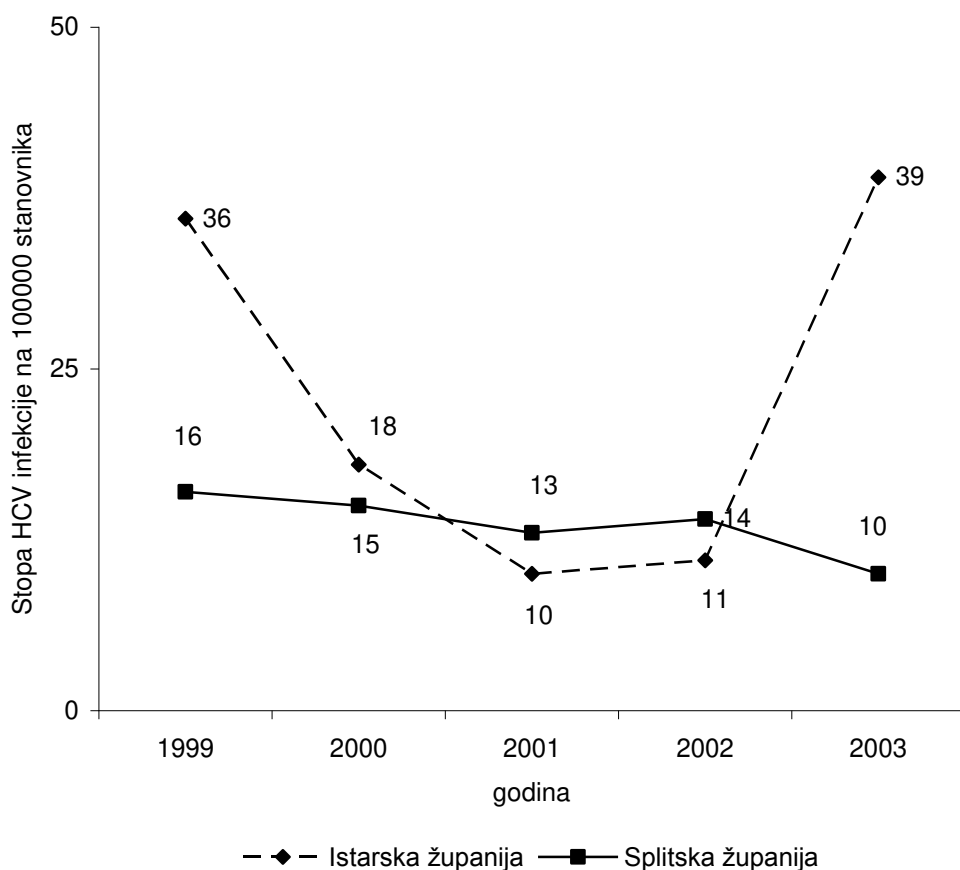
Istražujući dinamiku HCV infekcije u Županiji istarskoj po godinama u promatranom razdoblju, utvrđen je statistički značajno veći broj inficiranih 2003. godine. Gotovo isti broj inficiranih kao 2003. bio je i 1999 god., a najmanji 2002. i to za oko 3 puta. ($\chi^2=66,8$; $p<0,001$) - tablica 1. Vrlo slična dinamika HCV infekcije nađena je kod žena – zabilježen je značajno veći broj inficiranih u 1999. i 2003. godini, a najmanji 2002., što je statistički značajno ($\chi^2=52$; $p<0,01$). Godišnje oscilacije broja inficiranih značajne su i kod muškaraca ($\chi^2=22$; $p<0,001$) - tablica 1.

Tablica 1. Prikaz broja inficiranih, stope HCV infekcije na 100.000 stanovnika, prosječne životne dobi oboljelih u ispitivanim županijama u vremenskom razdoblju od 1999.-2003. god.

Godina	Broj inficiranih (Stopa HCV infekcije na 100.000 stanovnika)											
	Istarska županija						Splitsko-dalmatinska županija					
	Muškarci		Žene		Ukupno		Muškarci		Žene	Ukupno		
	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰		
1999.	50	50,0	25	23,5	75	36,3	60	26,5	15	6,3	75	16,2
2000.	31	31,0	7	6,6	38	18,4	52	23,0	19	8,0	71	15,3
2001.	14	14,0	7	6,6	21	10,2	48	21,2	12	5,1	60	12,9
2002.	10	10,0	13	12,2	23	11,1	50	22,1	14	5,9	64	13,8
2003.	55	55,0	25	23,5	80	38,8	30	13,3	14	5,9	44	9,5
Ukupno	160	160,0	77	72,4	237	114,9	240	106,1	74	31,2	314	67,7
Prosjek inficiranih (prosječna stopa)/godina	32	32,0	15	14,1	47	22,8	48	21,2	15	6,0	63	13,6
Životna dob(god)	33,3±14		37,7±18		34,7±15		29,8±10		34,6±16		31±12	
Min-maks	12-83		19-77		12-83		4-80		10-76		4-80	

Stope inficiranih i dinamika HCV infekcije prema godinama istraživanja u Županiji splitsko-dalmatinskoj pokazuje kontinuirani pad s najmanjim pobolom u 2003. godini ($\chi^2=9,2$;

p=0,056). Pad broja i stope inficiranih 2003. godine se statistički značajno razlikuje od ostalih godina ($\chi^2=5,4$; p=0,02) -grafikon 2. Kod žena Županije splitsko-dalmatinske nema statistički značajne promjene tijekom promatranih godina ($\chi^2=1,8$; p<0,772), dok se kod muškaraca uočava značajan pad 2003. godine, prema ostalim godinama za oko 2 puta ($\chi^2=6,3$; p<0,012) - tablica 1.



Grafikon 2. Ukupne stope HCV inficiranih na 100.000 stanovnika Županije istarske i Županije splitsko-dalmatinske u razdoblju od 1999.-2003. god.

5.1.1. Životna dob inficiranih

Analizom varijance i Fisher LSD testom dobi prema spolu i županiji (mjesto stanovanja) ($F=12,9$; p<0,001) dobiveno je da su muškarci statistički značajno mlađi od žena. Životna dob svih inficiranih muškaraca iznosi $31,2\pm 12$ god. (min-maks: 4-83), a svih žena $36,2\pm 17$ god. (min-maks:10-77).

Prosječna životna dob svih inficiranih u Istri statistički je značajno veća, nego u Županiji splitsko-dalmatinskoj ($F=6,5$; p=0,011). Prosječna životna dob inficiranih u Županiji istarskoj

iznosi $34,7 \pm 15$ (min-maks:12-83), prosječna životna dob inficiranih u Županiji splitsko-dalmatinskoj iznosi 31 ± 12 godina (min-maks:4-80).

Prosječna životna dob inficiranih muškaraca u Županiji splitsko-dalmatinskoj je iznosila $29,8 \pm 10$ godina (min-maks: 4- 80), a žena $34,6 \pm 16$ godina (min-maks:10-76). U Županiji splitsko-dalmatinskoj prosječna životna dob inficiranih žena je za 4,8 godina veća, nego muškaraca ($p < 0,001$).

Prosječna životna dob inficiranih muškaraca u Istri je $33,3 \pm 14$ godina (min-maks:12-83). Inficirane žene u Istri su prosječne životne dobi $37,7 \pm 18$ godina (min-maks:19-77). I u ovoj županiji inficirane žene su prosječno 4,3 godine starije od inficiranih muškaraca. ($p < 0,001$). Muškarci Istre su stariji od muškaraca Županije splitsko-dalmatinske ($p < 0,001$), dok kod žena nismo dokazali razliku u dobi - tablica 1.

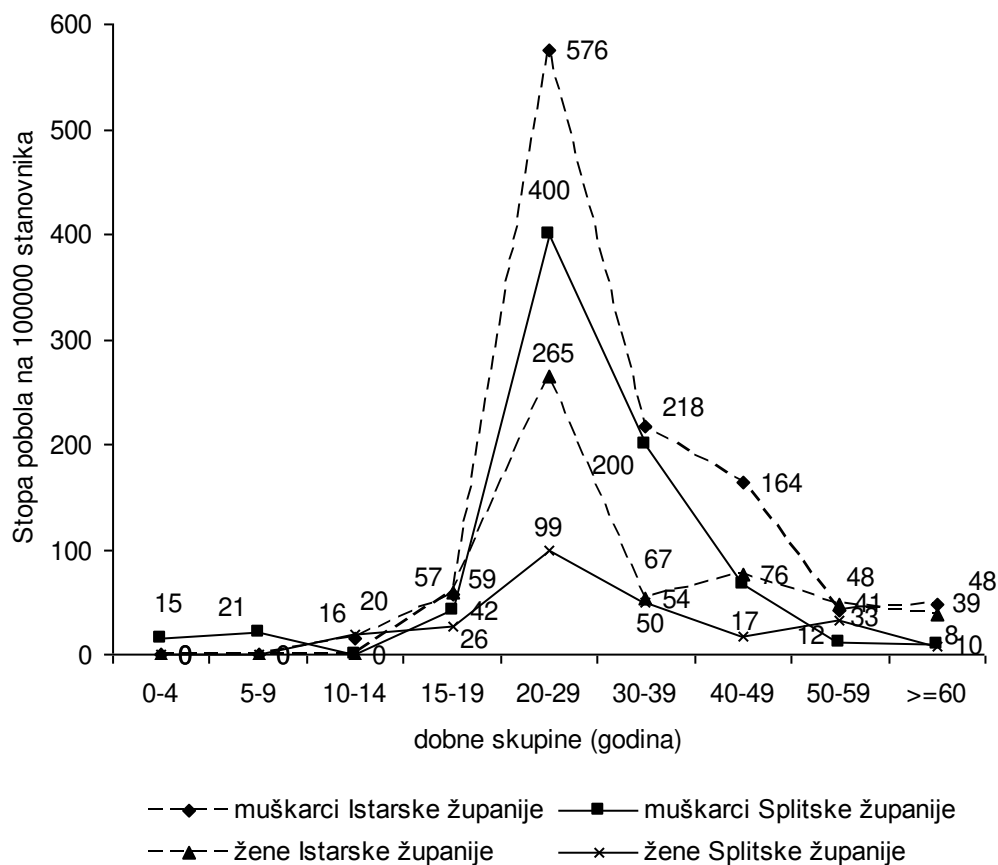
5.1.2. Dobno specifične stope inficiranih - pobola

U obje županije najveći je pobol i muškaraca i žena u dobi od 20-29 godina.

Ako se uspoređi stopa dobno specifičnog pobola muškaraca i žena u Istri, muškarci u dobi od 20-29 godina imaju 2,2 puta veći pobol od žena iste životne dobi, zatim 4 puta više u dobi od 30-39. godine života i 2,2 puta više inficiranih u dobnoj skupini od 40-49. godine života.

Muškarci Županije splitsko-dalmatinske u dobi od 20-29 godina imaju 4 puta veći pobol od žena iste životne dobi, zatim 4 puta više u dobnoj skupini 30-39. i 40-49.godina.

Muškarci Županije istarske u dobi od 20-29 godina imaju pobol 1,4 puta veći, nego muškarci Županije splitsko-dalmatinske iste životne dobi (Tablica 2. i grafikon 3.). Županija istarska u dobi od 20-29 godina ima pobol 2,7 puta veći, nego Županija splitsko-dalmatinska iste životne dobi (Tablica 2. i grafikon 3.). Osim toga, u Županiji istarskoj stopa pobola i u životnoj dobi od 40-49. godine života visoka, što u Županiji splitsko-dalmatinskoj nije slučaj. U Splitsko-dalmatinskoj županiji stopa pobola u dobnoj skupini od 40-49. godine života je 2,9 puta manja, nego u dobnoj skupini od 30-39. godine života - grafikon 3.



Grafikon 3. Stope HCV infekcije prema životnoj dobi i spolu u Županiji istarskoj i splitsko-dalmatinskoj za razdoblje od 1999.do 2003.godine

Tablica 2. Broj inficiranih i dobno specifične stope HCV infekcije na 100.000 stanovnika prema spolu u ispitivanim županijama

Broj inficiranih (dobno specifične stope HCV infekcije na 100000 stanovnika)													
Dobne skupine (god.)	Istarska županija						Splitsko- dalmatinska županija						
	Muškarci		Žene		Ukupno		Muškarci		Žene		Ukupno		
	N	%000	N	%000	N	%000	N	%000	N	%000	N	%000	
0-9	0	0	0	0	0	0 *	5	17,8	0	0 *	5	9,0	
10-19	5	37,2	4	31,1	9	34,2	7	21,9	7	22,9	14	22,4	
20-29	82	576,4	36	265,3	118	424,5	134	400,5	32	99,1	166	252,5	
30-39	31	217,5	8	54,3	39	135,0	64	199,8	16	50,1	80	125,1	
40-49	28	164,0	13	76,1	41	120,0	23	66,7	6	17,4	29	42,1	
50-59	5	40,8	6	47,5	11	44,2	3	11,6	9	33,1	12	22,6	
≥60	9	47,5	10	38,6	19	42,4	4	10,2	4	7,6	8	8,7	

Radi usporedbe pobola od virusnog hepatitisa C, izračunate su kumulativne stope HCV infekcije za obje županije, za razdoblje od 1999. do 2003. godine. Raspon životne dobi inficiranih je od 0 do 83 godine života. Za Županiju istarsku ova stopa iznosi 8,6% ili 8580 na 100.000 stanovnika, a za Županiju splitsko-dalmatinsku 5% ili 4.948 na 100.000 stanovnika, što je gotovo dvostruko manje nego u Županiji istarskoj.

Primjenom dobno specifičnih stopa Županije splitsko-dalmatinske na inficirane virusnim hepatitisom C u Županiji istarskoj dobiva se da je očekivani broj inficiranih u Istri po stopi Županije splitsko-dalmatinske 138, što je manje od stvarnog broja. Stvarni broj inficiranih u Istri je 237, pa standardizirani morbiditetni odnos (SMO) iznosi $237/138=1,71$. Kako je u Županiji splitsko-dalmatinskoj, koja je uzeta kao referentna, taj odnos 1, izlazi da je rizik HCV infekcije veći za Županiju istarsku, nego za Županiju splitsko-dalmatinsku. Analiza je rađena u odnosu na sve inficirane u ispitivanom razdoblju (indirektna standardizacija).

5.2. NAČIN STJECANJA – PUTOVI PRENOŠENJA HCV INFEKCIJE

Podaci o inficiranim od HCV infekcije prikazani su u tablici 3. U toj tablici prikazani su podaci koji su poznati tj. koji su se mogli dobiti iz povijesti bolesti – podaci o zanimanju, pripadnosti rizičnoj kategoriji, načinu stjecanja infekcije te jesu li infekciju dobili spolnim kontaktom. Podaci nisu nađeni za sve ispitanike u njihovim povijestima bolesti.

Podaci o načinu stjecanja infekcije (epidemiološka anketa) dobiveni su za 101 ispitanika s područja Županije istarske i 175 ispitanika s područja Županije splitsko-dalmatinske. Podaci nisu bili poznati za 136 (57,4%) HCV inficirana ispitanika s područja Županije istarske i 139 (44,3%) inficirana s područja Županije splitsko-dalmatinske jer za njih ne postoje, u povijesti bolesti, podaci o načinu stjecanja infekcije.

U Županiji istarskoj od 101 ispitanika za koje je poznat put prijenosa njih 93 (92%) infekciju je steklo intravenoznom zlouporabom sredstava ovisnosti. U Županiji splitsko-dalmatinskoj od 175 osoba za koje je poznat način stjecanja infekcije 140 (79%) ih je HCV infekciju steklo zlouporabom sredstava ovisnosti.

Svega osam osoba (8%) u Županiji istarskoj i 35 osoba (21%) u Županiji splitsko-dalmatinskoj HCV infekciju je steklo na ostale načine. Na ostale načine (ne intravenoznom zlouporabom sredstava ovisnosti) gotovo je 3 puta više HCV inficiranih u Županiji splitsko-dalmatinskoj nego u Županiji istarskoj, što je statistički značajno ($\chi^2=7,1$; $p=0,008$). Od 35 HCV inficiranih osoba u Županiji splitsko-dalmatinskoj 13 je infekciju steklo transfuzijom krvi, a 12 spolnim odnosom.

Osobe inficirane HCV u Županiji istarskoj i Županiji splitsko-dalmatinskoj nisu se statistički značajno razlikovale prema pripadnosti rizičnim skupinama. Najveći broj pripadao je rizičnoj skupini intravenskih ovisnika ($\chi^2=2,4$; $p=0,125$) - tablica 3.

Tablica 3. HCV inficirani u Županiji istarskoj i splitsko-dalmatinskoj, prema putevima prenošenja infekcije, razdoblje od 1999. do 2003. godine

		Broj (%)				P*
		Istarska županija		Splitsko-dalmatinska županija		
		N	%	N	%	
Zanimanje	Zaposlen	42	36	76	49	
	Nezaposlen	44	38	52	33	
	Đak	2	2	10	6	
	Umirovljenik	27	24	18	12	
Rizična kategorija	iv. ovisnik	93	93	140	87	0,125
	Ostalo	7	7	21	13	
Način stjecanja infekcije	iv. narkomanija	93	92	140	79	0,008
	Ostalo	8	8	35	21	
Zaraženi u kućanstvu	Da	3		7		
	Ne	6		24		

* χ^2 test

Od ostalih karakteristika može se primijetiti da u strukturi HCV inficiranih u Županiji splitsko-dalmatinskoj ima nešto više zaposlenih, a u Županiji istarskoj dva puta više umirovljenika.

5.2.1. Zastupljenost genotipova među HCV inficiranim osobama

U Županiji istarskoj u medicinskoj dokumentaciji HCV inficiranih osoba, podaci o genotipu postoje za svega 26 od 237 inficiranih (10,97%), dok u Županiji splitsko-dalmatinskoj podaci o genotipu postoje za 79 od 314 inficiranih (25,16%). Analiza zastupljenosti genotipova pokazuje da među HCV inficiranim u Županiji splitsko-dalmatinskoj je češće zastupljen genotip 1a, koji nije nađen u Istri, genotip 3a nađen je nešto češće (38,5%:50,6%),

dok je genotip 1b skoro dva puta češći u Županiji istarskoj, nego Županiji splitsko-dalmatinskoj (46,2%:25,3%), razlika je statistički značajna ($\chi^2=9,9$; $p=0,019$) - tablica 4.

Tablica 4. Zastupljenost genotipova među HCV inficiranim osobama u Županiji istarskoj i splitsko-dalmatinskoj u razdoblju od 1999. do 2003. godine

		Županija istarska		Županija splitsko-dalmatinska		P*
		N	%	N	%	
Genotip	1a	0	0,0	14	17,7	0,019
	1b	12	46,2	20	25,3	
	3a	10	38,5	40	50,6	
	Ostalo	4	15,3	5	6,4	
UKUPNO		26	100,0	79	100,0	

* χ^2 test

Analizom varijance nije dokazana statistički značajna razlika po dobi između spolova ($F=2,13$; $p=0,148$). Postoji statistički značajna razlika dobi prema genotipu u smislu da 1b genotip prevladava među starijom populacijom oboljelih ($F=9,5$; $p<0,001$).

Nije dokazana statistički značajna razlika u zastupljenosti genotipova u odnosu na spol ($F=1,5$; $p=0,198$) - tablica 5.

Tablica 5. Životna dob i spol HCV inficiranih prema genotipu, Županija istarska i splitsko dalmatinska zajedno, razdoblje od 1999 do 2003. godine

		N	Životna dob	P
Spol	Muškarci	62	31,2 ± 7,2	0,148
	Žene	34	38,7 ± 18,9	
Genotip	1a	14	28 ± 5,7	<0,001
	1b	32	41,8 ± 17,4	
	3a	50	30,3 ± 8,3	
Muškarci	1a	8	28,4 ± 4,8	0,198
	1b	15	36 ± 7,3	
	3a	39	29,8 ± 6,8	
Žene	1a	6	27,7 ± 7,1	
	1b	17	46,9 ± 21,9	
	3a	11	32,1 ± 12,3	

U županijama, promatrano zasebno, nema statistički značajne razlike u dobi inficiranih, županije i genotipa ($F=0,21$; $p=0,65$), ali postoji statistički značajna razlika dobi inficiranih prema županiji ($F=5,5$; $p=0,021$)- tablica 6., što znači da je prosječna životna dob inficiranih u Županiji istarskoj značajno viša nego u splitsko-dalmatinskoj.

Tablica 6. Prikaz životne dobi prema genotipu i županijama

		N	%	Životna dob
Županija	Istarska	22	22,91	39,4 ± 13,4
	Splitsko – dalmatinska	74	77,09	32 ± 12,6
Županija; genotip	Istarska; 1a	0	0,0	
	Istarska; 1b	12	46,15	43,4 ± 15,3
	Istarska; 3a	10	38,46	34,6 ± 9,3
	Splitsko–dalmatin.; 1a	14	17,72	28 ± 5,7
	Splitsko–dalmatin; 1b	20	25,32	40,9 ± 19
	Splitsko–dalmatin; 3a	40	50,63	29,3 ± 7,7

5.3. OBOLJELI OD VIRUSNOG HEPATITISA C

U ovom poglavlju obrađene su epidemiološke karakteristike samo onih koji su prijavljeni kao oboljeli od hepatitisa C, u obje županije i u promatranom razdoblju.

Ukupno je, u promatranom razdoblju, u obje županije, prijavljeno 406 oboljelih. U Županiji splitsko-dalmatinskoj prijavljeno je ukupno 286 oboljela (70,4%) od čega 223 muškaraca i 63 žene (78,0%:22,1%). U Županiji Istarskoj također više obolijevaju muškarci: od ukupno 120 oboljelih u promatranom razdoblju 80 (66,7%) su muškarci, a udio žena u strukturi oboljelih po spolu je nešto viši, nego u Splitsko-dalmatinskoj županiji (40;33,3%). Prosječan broj oboljelih godišnje u Istarskoj županiji je 24, a u Splitsko dalmatinskoj županiji 57. U odnosu na godišnji prosjek nešto veći broj oboljelih u Istarskoj županiji zabilježen je 1999. godine (24;65) – tablica 7.

Tablica 7. Stope pobola na 100 000 stanovnika od HCV infekcije ukupne i prema spolu, razdoblje 1999.- 2003 g., Županija splitsko-dalmatinska, Županija istarska i R. Hrvatska

Godina	Županija istarska			Županija splitsko-dalmatinska			R. Hrvatska		
	muškarci	žene	ukupno	muškarci	žene	Ukupno	muškarci	žene	Ukupno
	N %ooo	N %ooo	N %ooo	N %ooo	N %ooo	N %ooo	N %ooo	N %ooo	N %ooo
1999.	44 44,0	21 19,7	65 31,5	55 24,3	12 5,1	67 14,4	124 5,8	42 1,8	166 3,7
2000.	14 14,0	4 3,8	18 8,7	46 20,3	14 5,9	60 12,9	103 4,8	45 2,0	148 3,3
2001.	5 5,0	4 3,8	9 4,4	46 20,3	10 4,2	56 12,1	79 3,7	51 2,2	130 2,9
2002.	8 8,0	6 5,6	14 6,8	47 20,8	13 5,5	60 12,9	149 7,0	71 3,1	220 5,0
2003.	9 9,0	5 4,7	14 6,8	29 12,8	14 5,9	43 9,3	147 6,9	76 3,3	223 5,0
ukupno	80 80,0	40 37,6	120 58,2	223 98,6	63 26,5	286 61,7	602 28,2	285 12,4	887 20,0
Prosjek oboljeli/god	16 16,0	8 7,5	24 11,6	45 19,9	13 5,5	57 12,3	120 5,6	57 2,5	177 4,0

Prosječan pobol u promatranom razdoblju za Županiju splitsko-dalmatinsku iznosi 12,3‰, za Županiju istarsku 11,6 ‰, a za R. Hrvatsku iznosi 4‰. Očito je da su prosječne stope pobola na području Splitsko-dalmatinske i Istarske županije 3 puta više od prosjeka R.Hrvatske. Ako se usporede broj oboljelih i stope pobola na području Županije splitsko-dalmatinske i Županije istarske (ukupno 670 020 stanovnika) i ostalog dijela Hrvatske (3 767 440 stanovnika), onda su razlike još očitije, jer ostali dio Hrvatske ima prosječnu stopu pobola od hepatitisa C svega 2,5‰ – tablica 8.

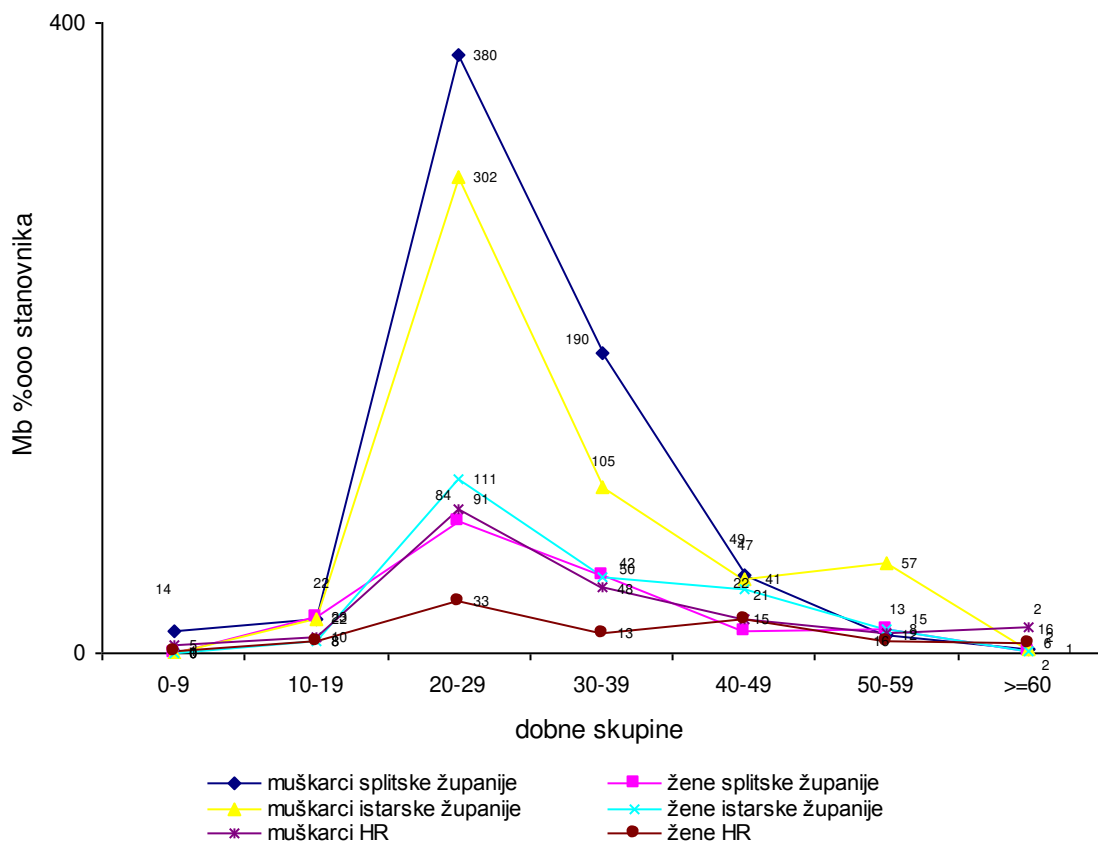
Tablica 8. Stope pobola HCV infekcije na 100 000 stanovnika, Županija splitsko-dalmatinska, Županija istarska, ostali dio R. Hrvatske i R. Hrvatska ukupno, razdoblje 1999.- 2003 g.,

Godina	Istarska županija, ukupno		Splitsko-dalmatinska županija, ukupno		Ostali dio RH, ukupno		RH, ukupno	
	N	Mb %0000	N	Mb %0000	N	Mb %0000	N	Mb %0000
1999.	65	31,5*	67	14,4	34	0,9	166	3,7
2000.	18	8,7	60	12,9	70	1,9	148	3,3
2001.	9	4,4	56	12,1	65	1,7	130	2,9
2002.	14	6,8	60	12,9	146	3,9	220	5,0
2003.	14	6,8	43	9,3	166	4,4	223	5,0
ukupno	120	58,1	286	61,7	481	12,8	887	20,0
Prosjek/ god	24	11,6	57	12,3	96	2,5	177	4,0

5.3.1. Dobno specifične stope oboljelih

Najveće dobno-specifične stope oboljelih bilježe se u dobnoj skupini od 20 do 29 godina.

Značajno više stope na području obje promatrane županije i Republike Hrvatske zabilježene su među muškarcima te dobne skupine. Najviše vrijednosti dobno-specifičnih stopa pobola zabilježene su kod muškaraca Splitsko-dalmatinske županije, nešto niže su kod muškaraca te dobne skupine u Istarskoj županiji, a najniže su kod muškaraca te dobne skupine na razini Republike Hrvatske. Kod muškaraca istarske županije još jedan «pik» bilježi se kod muškaraca dobne skupine od 50. do 59. godine života te kod žena od 40. do 49. godine života –grafikon 4.



Grafikon 4. Prikaz broja oboljelih od hepatitisa C u ispitivanim županijama i RH prema spolu i dobnim skupinama

Za primijetiti je da nema prijavljenih oboljelih u Istarskoj županiji u dobnim skupinama od 0 do 4 i od 5 do 9 godina. U Splitsko-dalmatinskoj županiji u promatranom razdoblju u dobnoj skupini od 0 do 9 godina zabilježeno je ukupno četvero oboljelih i to djece muškog spola. U obje županije, kao i na području R. Hrvatske nagli porast oboljelih bilježi se u dobnoj skupini od 15 do 19 godina, najviši je u dobnoj skupini od 20 do 29 godina. U odnosu na dobnu skupinu od 20 do 29 godina vrijednost dobno specifične stope pobola je upola niža u dobnoj skupini od 30 do 39 godina – tablica 9.

Tablica 9. Dobno i spolno specifične stope pobola na 100.000 stanovnika u ispitivanim županijama i RH za vremensko razdoblje od 1999.-2003. g.

Dobne skupine (god.)	Istarska županija			Splitsko-dalmatinska županija			RH		
	Muškarci	Žene	Ukupno	Muškarci	Žene	Ukupno	Muškarci	Žene	Ukupno
	N %ooo	N %ooo	N %ooo	N %ooo	N %ooo	N %ooo	N %ooo	N %ooo	N %ooo
0-9	0 0	0 0	0 0	4 14,2	0 0	4 7,2	13 5,2	3 1,3	16 3,3
10-19	3 22,3	1 7,8	4 15,2	7 21,9	7 22,9	14 22,4	29 10,0	22 7,9	51 9,0
20-29	43 302,2	15 110,5	58 208,6	127 379,6	27 83,7	154 234,3	278 91,3	97 32,8	375 62,5
30-39	15 105,2	7 47,8	22 76,)	61 190,4	16 50,1	77 120,4	130 42,4	40 13,1	170 27,7
40-49	8 46,9	7 41,0	15 43,9	17 49,3	5 14,5	22 31,9	75 22,4	68 21,1	143 21,4
50-59	5 40,8	2 15,8	7 28,1	3 11,6	4 14,7	7 13,2	32 12,5	23 8,4	55 10,4
≥60	6 31,7	8 30,9	14 31,2	4 10,2	4 7,6	8 8,7)	45 11,7	32 5,6	77 8,1
Ukupno	80 80,0	40 37,6	120 58,2	223 98,6	63 26,5	286 61,7	602 28,2	285 12,4	887 20,0

5.4. NOSILAŠTVO HCV PROTUTIJELA

Ukupan broj prijavljenih nositelja protutijela virusne žutice tipa C na području R. Hrvatske u promatranom razdoblju iznosi 1200. Od toga na muškarce se odnosi 849 (70,75%), a na žene 351 (29,25%) prijavljenih nositelja protutijela virusa. Prosječna godišnja stopa nosilaštva u Hrvatskoj iznosi 5,4 ‰, u Istarskoj županiji 11,1 ‰, u Splitsko-dalmatinskoj županiji 1,3 ‰ – tablica 10. Ovako velika razlika između promatrane dvije županije (gotovo deset puta veća stopa nosilaštva u Županiji istarskoj) može se objasniti jedino neprijavlivanjem otkrivenih nositelja antitijela HCV u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Među prijavljenim nositeljima protutijela HCV-a u Hrvatskoj dominiraju muškarci kojih je tri puta više, nego žena.

Tablica 10. Prijavljeni nositelji i stope nosilaštva HCV prema spolu od 1999.- 2003 g. u ispitivanim županijama i R. Hrvatskoj

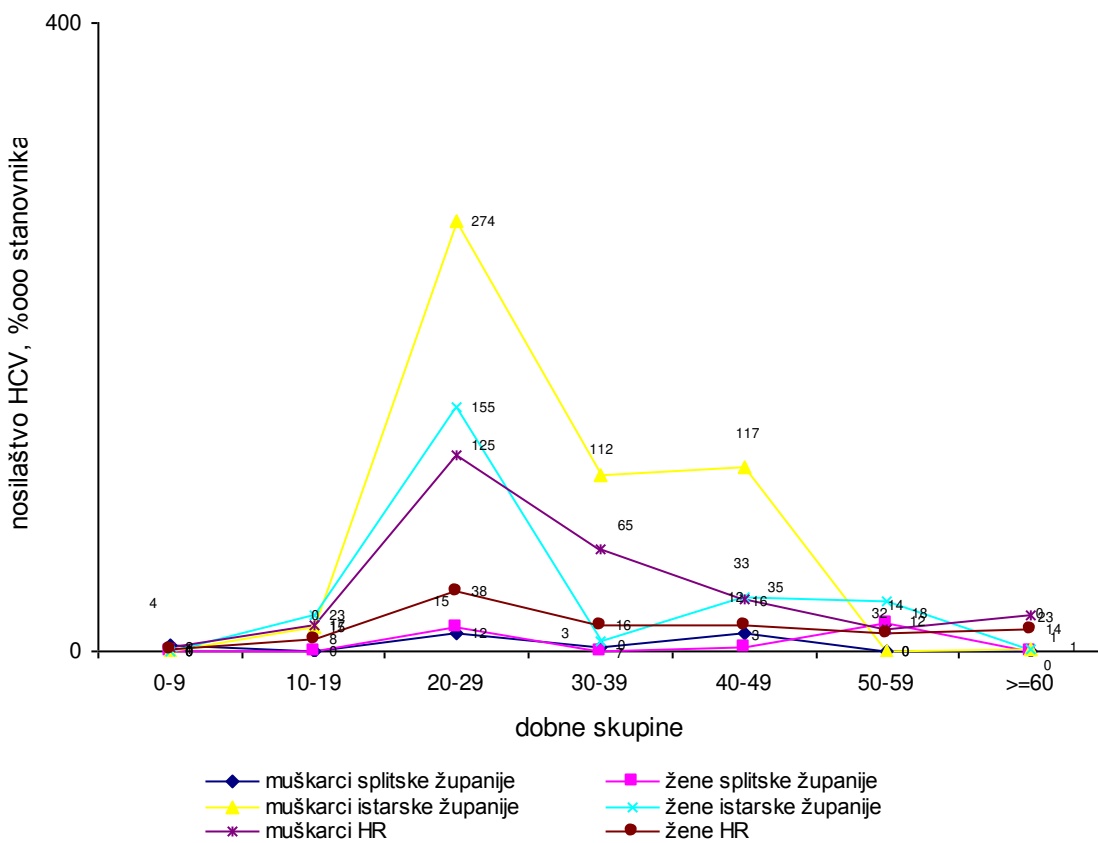
Godina	Istarska županija			Splitsko-dalmatinska županija			RH		
	Muškarci	Žene	Ukupno	Muškarci	Žene	Ukupno	Muškarci	Žene	Ukupno
	N ‰	N ‰	N ‰	N ‰	N ‰	N ‰	N ‰	N ‰	N ‰
1999.	6 6,0	4 3,8	10 4,8	5 2,2	3 1,3	8 1,7	166 7,8	49 2,1	215 4,8
2000.	17 17,0	3 2,8	20 9,7	6 2,7	5 2,1	11 2,4	162 7,6	44 1,9	206 4,6
2001.	9 9,0	3 2,8	12 5,8	2 0,9	2 0,8	4 0,9	263 12,3	13 35,8	396 8,3
2002.	2 2,0	7 6,6	9 4,4	3 1,3	1 0,4	4 0,9	115 5,5	59 2,6	174 3,9
2003.	46 46,0	20 18,8	66 32,0	1 0,4	0 0	1 0,2	143 6,7	66 2,9	209 4,7
Ukupno	80 80,0	37 34,8	117 56,7	17 7,5	11 4,6	28 6,0	849 39,7	351 15,3	1200 27,0
Prosjek nositelja /god	16 16,0	7 6,6	23 11,1	3 1,3	2 0,8	6 1,3	170 8,0	70 3,0	240 5,4

5.4.1. Dobno specifične stope nositelja antitijela na HCV

Raspodjela nosilaštva prema dobi nositelja slična je kao i raspodjela oboljelih. Isto je i sa spolnom strukturom. Najviše stope nosilaštva protutijela HCV bilježe se među muškarcima Županije istarske u dobnoj skupini od 20 do 29 godina (274,1‰), zatim među ženama Županije istarske te dobne skupine (154,7 ‰). Iznenađujuće mali broj i izuzetno niske stope nosilaštva u Splitsko-dalmatinskoj županiji (niže od prosjeka Hrvatske) objašnjavaju se neprijavlivanjem otkrivenih nositelja – tablica 11. i grafikon 5.

Tablica 11. Dobno i spolno specifične stope (‰) nositelja HVC u ispitivanim županijama i R. Hrvatskoj, razdoblje od 1999. do 2003 godine.

Dobne skupine (god.)	Istarska županija			Splitsko-dalmatinska županija			RH		
	Muškarci N ‰	Žene N ‰	Ukupno N ‰	Muškarci N ‰	Žene N ‰	Ukupno N ‰	Muškarci N ‰	Žene N ‰	Ukupno N ‰
0-9	0 0	0 0	0 0	1 3,6	0 0	1 1,8	5 2,0	2 0,8	7 1,4
10-19	2 14,9	3 23,3	5 19,0	0 0	0 0	0 0	50 17,3	21 7,6	71 12,5
20-29	39 274,1	21 154,7	6 215,8	7 20,9	5 15,5	12 18,3	382 125,5	111 37,5	493 82,1
30-39	16 112,2	1 6,8	17 58,8	3 9,4	0 0	3 4,7	198 64,6	49 16,0	247 40,3
40-49	20 117,1	6 35,1	26 76,1	6 17,4	1 2,9	7 10,2	112 33,5	54 16,3	166 24,9
50-59	0 0	4 31,7	4 16,1	0 0	5 18,4	5 9,4	37 14,4	34 12,5	71 13,4
≥60	3 15,8	2 7,7	5 11,2	0 0	0 0	0 0	65 16,8	80 14,0	145 15,2
Ukupno	80 80,0	37 34,8	117 56,7	17 7,5	11 4,6	28 6,0	849 39,7	351 15,3	1200 27,0



Grafikon 5. Dobno-specifične stope nosilaštva protutijela HCV (%ooo) u ispitivanim županijama i R. Hrvatskoj, za razdoblje od 1999. do 2003. godine

5.5. ZASTUPLJENOST HCV INFEKCIJE MEĐU DOBROVOLJNIM DAVATELJIMA KRVI

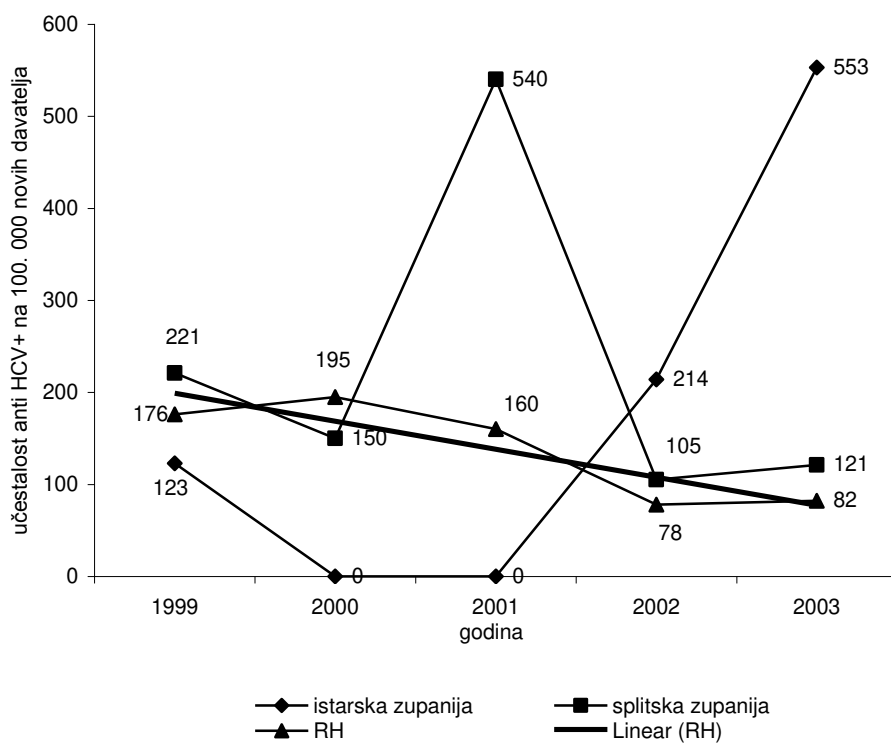
Dobrovoljni davatelji krvi u Hrvatskoj su, u pravilu, najzdraviji dio populacije. U nemogućnosti provođenja skupih sero-epidemioloških studija, zastupljenost HCV infekcije među dobrovoljnim davateljima krvi često se, i ne samo u Hrvatskoj, uzima kao okvirni pokazatelj zastupljenosti HCV infekcije u općoj populaciji. Testiranje krvi dobrovoljnih davatelja krvi na prisustvo HCV protutijela obvezno je u Hrvatskoj od 1992. godine. (111) U transfuzijskoj medicini prevalencija se definira kao učestalost zaraženih (bilo kojim patogenom) među novim davateljima krvi, a incidencija kao učestalost zaraženih među redovnim ili višestrukim davateljima krvi. Iz raspoloživih podataka mogla se izračunati samo prevalencija anti HCV+ davatelja krvi. Incidencija se nije mogla izračunati, jer se, osim za Zagreb, ne zna koliko višestrukih davatelja godišnje daje krv.

Akcija prikupljanja dragovoljnog darivanja krvi znale su se, prethodnih godina – za vrijeme služenja «obveznog vojnog roka», organizirati među ročnim vojnicima. Takva akcija je, prema podacima Službe za transfuziologiju, organizirana i 2003. godine u pulskoj Općoj bolnici. Te godine je bilo ukupno 542 nova davatelja od kojih je trojica bila anti-HCV +. Povremenim sudjelovanjem ročnika u akcijama dragovoljnog darivanja krvi objašnjavaju se povremeni visoki postotci anti - HCV pozitivnih novih davatelja krvi – tablica 12.

Tablica 12. Zastupljenost (%) anti HCV+ davatelja krvi u Županiji splitsko-dalmatinskoj, Županiji istarskoj i R. Hrvatskoj u razdoblju 1999.- 2003. godina*					
Godina/ područje	1999.	2000.	2001.	2002.	2003.
Županija splitsko-dalmatinska	0,220	0,145	0,540	0,105	0,121
Županija istarska	0,123	0,000	0,000	0,215	0,553
R. Hrvatska	0,035	0,031	0,029	0,028	0,020

* Podaci dobiveni od Hrvatskog zavoda za transfuziologiju

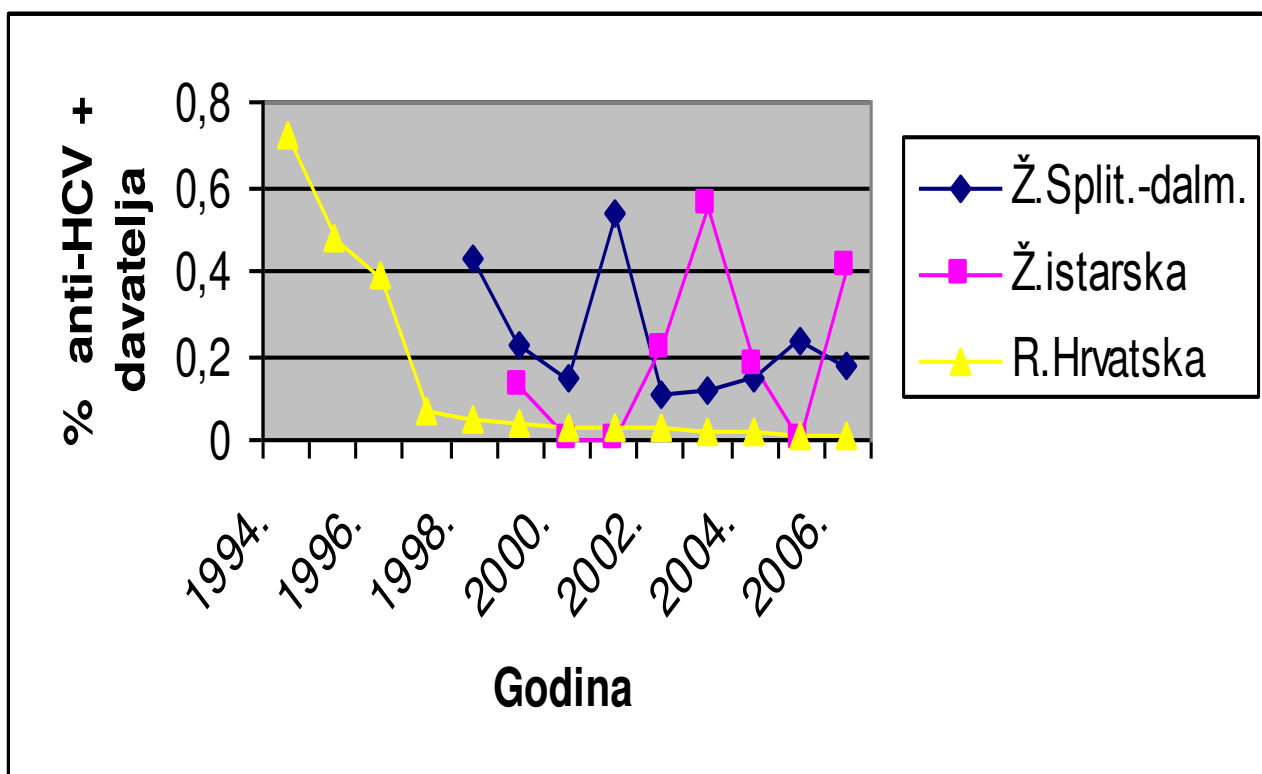
Iz grafikona 6. se mogu vidjeti velike godišnje oscilacije zastupljenosti anti-HCV pozitivnih davatelja krvi u Istarskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji. Ako se promatraju apsolutni brojevi, onda se može doći do zaključka da je to možda i zbog malog broja doza darovane krvi. Iako je promatrano razdoblje kratko, takve oscilacije ne vidimo na području R. Hrvatske, dapače postoji trend pada zastupljenosti anti-HCV pozitivnih novih davatelja promatrano na području cijele Republike Hrvatske - grafikon 6.



Grafikon 6. Zastupljenost anti-HCV pozitivnih uzoraka među dragovoljnim davateljima krvi, Županija istarska, Županija splitsko-dalmatinska i R. Hrvatska, razdoblje 1999.- 2003. godina
 Podaci dobiveni od Hrvatskog zavoda za transfuziologiju

Ako se promatra duže vremensko razdoblje prevalencija anti-HCV pozitivnih davatelja u Hrvatskoj pokazuje siguran trend pada.

Trend pada anti-HCV + davatelja krvi postoji i u Županiji splitsko– dalmatinskoj, iako su vrijednosti više od prosjeka R. Hrvatske. U Županiji istarskoj postoji trend porasta anti-HCV + davatelja krvi. Podaci o učestalosti patogena na koje je obvezno testiranje darovane krvi , pa tako i podaci o broju anti-HCV + davatelja, objavljuju se u Transfuziološkim vjesnicima, a takva vrsta izvještavanja radi se od 1998. godine, pa za promatrane dvije županije u početnom razdoblju nema tih podataka – grafikon 7.



Grafikon 7. Anti-HCV + davatelji krvi (u %) u R. Hrvatskoj, Županiji splitsko-dalmatinskoj i Županiji istarskoj u razdoblju od 1993. do 2006. godine

5.6. REZULTATI TESTIRANJA HIPOTEZE

Hipoteza je bila da se hepatitis C u Splitsko-dalmatinskoj županiji širi uglavnom među intravenoznim narkomanima. Ova se hipoteza mogla provjeriti na dva načina:

- a) provjerom načina stjecanja infekcije kod inficiranih;
- b) provjerom genotipa inficirane osobe, jer je utvrđeno da se genotip 3a nalazi uglavnom kod intravenskih narkomana, genotip 1b se nalazi kao posljedica prenošenja infekcije transfuzijom krvi, a genotip 1a može se prenijeti na oba načina.

a) U obje županije, među HCV inficiranimi za koje je poznat (ili nađen podatak) o načinu prenošenja, u najvećem su broju intravenski ovisnici. U Istarskoj županiji od 101 oboljelog s poznatim načinom stjecanja HCV infekcije 93 (92%) su intravenski ovisnici. U Županiji splitsko-dalmatinskoj od 175 inficiranih s poznatim načinom stjecanja infekcije 140 (79%) su intravenski ovisnici. (Tablica 3)

Na ovaj način je potvrđena hipoteza da je dominantni način prenošenja HCV infekcije u Županiji splitsko-dalmatinskoj intravenska primjena opojnih droga. Isti put prenošenja, još je izraženiji u Istarskoj županiji.

Najveći broj inficiranih u Županiji splitsko-dalmatinskoj (140/314 ili 44,6%) i Županiji istarskoj (93/237 ili 39,2%) pripadao je rizičnoj skupini intravenskih korisnika opojnih droga.

b) Od 314 inficiranih na području Županije splitsko-dalmatinske podatak da se radi o intravenskim ovisnicima dobiven je za 140 oboljelih. Za 79 ovisnika postoje podaci o genotipu. Kod njih 40 (50,6%) je dokazan genotip 3a, za kojeg se drži da se prenosi intravenskom uporabom opojnih droga. Genotip 1a, koji se prenosi i intravenskom uporabom opojnih droga i transfuzijom krvi, nađen je kod 14 ovisnika (17,7%). Kod dva ovisnika nađen je netipiziran genotip, kod tri ovisnika genotip 4 i kod 20 ovisnika (25,3%) nađen je genotip 1b. Najveći broj ovisnika ovog uzorka (74/79; 93,7%) je u dobnoj skupini od 20-39. godine života. (Tablica 6.)

Najveća dobno specifična stopa inficiranosti nalazi se u obje županije, kod oba spola u dobnim skupinama od 20 do 29 godina.

6. RASPRAVA

U radu se pokušalo odgovoriti na pitanje je li se hepatitis C u Županiji splitsko-dalmatinskoj širio uglavnom među intravenskim ovisnicima. Kao kontrolna skupina odabrana je Županija istarska jer je jedna od priobalnih županija te zbog ranije utvrđene činjenice da je u toj županiji najviša stopa liječenih ovisnika u R. Hrvatskoj. Stopa liječenih ovisnika ne mora biti u korelaciji s ukupnim brojem ovisnika na nekom području, ona ovisi o kapacitetima zdravstvenih ustanova namijenjenih za tu djelatnost i o motiviranosti ovisnika da se liječe. (19) Međutim, prema dobivenim podacima izgleda da je visina pobola (stopa inficiranih) od HCV infekcije, u pozitivnoj korelaciji sa stopom liječenih ovisnika na 100.000 stanovnika, makar u promatrane dvije županije.

Zbog kliničkih i epidemioloških osobitosti HCV infekcije u prvom dijelu poglavlja „Rezultati“ promatrali smo zajedno one koji su prijavljeni kao oboljeli i oni koji su prijavljeni kao nositelji protutijela HCV - svi oni zajedno su označeni kao „inficirani“. Naime tek 2007. godine objavljena je, prema dokumentu: *Commission decision of 19 March 2002 alying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council*“ knjižica „Definicije zaraznih bolesti koje se prijavljuju“ kao dokument Referentnog centra za epidemiologiju Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. (91) Definicije koje su navedene u tom dokumentu primjenjuju se u svijetu (preporuka SZO) i u Europi (poseban europski propis s definicijama). Sve je to napravljeno radi ujednačavanja kriterija za postavljanje dijagnoza bolesti i stanja. Naime, u pisanim dokumentima Hrvatske konsenzus konferencije o virusnom hepatitisu (6) ne spominje se nosilaštvo protutijela HCV, što je predstavljalo problem u obradi i interpretaciji podataka.

Prema našim propisima bolesti se prijavljuju na Prijavi oboljenja/smrti od zarazne bolesti i to na temelju kliničke (i epidemiološke) dijagnoze. U načelu to odgovara definiciji mogućeg i vjerojatnog slučaja prema klasifikaciji danoj u definicijama. Postupak etiološkog razjašnjenja nakon takve prijave se obvezno nastavlja, u skladu s odredbama naših propisa i kliničkom praksom – osobe kod kojih je utvrđena prisutnost anti-HCV protutijela obvezno se podvrgavaju daljnoj obradi temeljem koje se zaključuje o čemu se zapravo radi i po potrebi se prijava dopunjuje ili mijenja. (6,90,91) Nažalost (ili na sreću) obuhvat prijavljivanjem nije samo problem u Hrvatskoj. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, problem

prijavljivanja nositelja HCV protutijela mnogo je prisutniji u Županiji splitsko-dalmatinskoj, nego u Županiji istarskoj.

Radi usporedbe inficiranih od HCV infekcije u vremenskom razdoblju od 1999. do 2003. godine, za raspon životne dobi od 0-83 god. Županije istarske i splitsko-dalmatinske, izračunate su kumulativne stope inficiranosti. Za Županiju istarsku ova stopa iznosi 8,6 % ili 8.580 na 100.000 a za Županiju splitsko-dalmatinsku 5% ili 4.948 na 100.000 što je za 1,72 puta manje nego u Županiji istarskoj. Prema podacima Zavoda za javno zdravstvo županije istarske u Istri je najveći broj prijava osoba inficiranih HCV-om zabilježen 1999. i 2003. godine što se tumači provođenjem akcija testiranja na krvlju prenosive bolesti kod intravenoznih narkomana, a djelomično i porastom incidencije u toj skupini nepoznatog uzroka. Inficirani su bili životne dobi u rasponu od 0- 83. godine, s napomenom da u Županiji istarskoj nije bilo inficiranih u dobnoj skupini od 0 do 9 godina.

Primjenom dobno specifičnih stopa Županije splitsko-dalmatinske na inficirane od HCV u Županiji istarskoj, dobivamo da je očekivani broj inficiranih u Županiji istarskoj po stopi Županije splitsko-dalmatinske 138, što je manje od stvarnog broja. Stvarni broj inficiranih u Županiji istarskoj je 237, pa standardizirani pobolni odnos iznosi $SMO = 237/138 = 1,71$. Kako je u Županiji splitsko-dalmatinskoj, koju smo uzeli kao referentnu, taj odnos 1 izlazi da je rizik HCV infekcije veći za Istarsku nego za Županiju splitsko-dalmatinsku. (1,71:1). Analiza je rađena metodom indirektno standardizacije na sve inficirane u ispitivanom razdoblju.

Interesantno je istaknuti da je najveća stopa ukupne inficiranosti u životnoj dobi 20-29 godine u obje županije, te da je 1,68 puta viša u Županiji istarskoj, nego u Županiji splitsko-dalmatinskoj.

U Istarskoj je županiji ukupna stopa inficiranih u životnoj dobi 40-49 gotovo ista kao u dobi 30-39 god., što u Županiji splitsko-dalmatinskoj nije slučaj. U Županiji splitsko-dalmatinskoj je stopa inficiranih u dobi 40-49 je manja za 2,9 puta u odnosu na dobnu skupinu 30-39 god.

Podaci o dobno specifičnoj stopi inficiranih ukazuju nam da obolijevaju najviše mladi ljudi koji će jednog dana, zbog kroničnog tijeka bolesti, tražiti skupe zdravstvene usluge uključujući i transplantaciju jetre.

Pretpostavka objašnjenja odnosno mogući razlog ovakve dobne strukture inficiranih je da je problem intravenskog ovisništva, i sljedstveno tome inficiranosti HCV-om, u Županiji istarskoj prije počeo nego u Županiji splitsko-dalmatinskoj.

Skoro tri četvrtine (400/551; 72,6%) naših ispitanika su muškarci, što odražava činjenicu da je preko 90% naših ispitanika inficirano HCV-m putem intravenske ovisnosti, a što je u Hrvatskoj i drugdje raširenija pojava među muškarcima, nego među ženama (109,112-115).

Ako se usporede dobno specifične stope inficiranosti HCV-om muškaraca i žena u Istarskoj županiji uočiti će se 2,2 puta više inficiranih muškaraca nego žena na 100.000 životne dobi 20-29; 4,1 puta više muškaraca dobi 30-39 i 2,2 puta više muškaraca životne dobi 40-49 godina.

Analizom dobno-specifičnih stopa inficiranih HCV-om u Županiji splitsko-dalmatinskoj vidi se da također dominiraju muškarci i to 4 puta više nego žene iste životne dobi 20-29, 30-39 godina i 40-49 godina.

HCV infekcija češće se nalazi kod žena u Županiji istarskoj, nego kod žena u Županiji splitsko-dalmatinskoj i to 2,7 puta više u dobi 20-29 godina i 4,5 puta više u dobi 40-49 god.

Za sada je utvrđeno 6 genotipova i 52 podtipa virusa hepatitisa C. (70,71) Raspodjela nekih genotipova HCV je zemljopisno uvjetovana i od epidemiološkog je značenja. (58) U Europi dominira genotip 1b koji se povezuje s transfuzijama krvi i genotip 3a koji se povezuje s intravenoznom narkomanijom.(59) Najčešće nađen genotip u ovom istraživanju je 3a (Županija istarska u 38,46% uzoraka; Županija splitsko dalmatinska 50,63% uzoraka).

U ovom istraživanju genotip 1b skoro je dva puta češći kod HCV inficiranih u Županiji istarskoj, nego Županiji splitsko-dalmatinskoj (46%:25%), a razlika je statistički značajna ($\chi^2=9,9$; $p=0,019$). Postoji statistički značajna razlika dobi prema genotipu u smislu da 1b genotip prevladava među starijom populacijom oboljelih ($F=9,5$; $p<0,001$). Ovi podaci ukazuju da se, osim intravenskom ovisnošću, HCV infekcija u Županiji istarskoj širila transfuzijom krvi odnosno medicinskim intervencijama.

Ukupan broj prijavljenih nositelja protutijela virusne žutice tipa C na području R. Hrvatske u promatranom razdoblju iznosi 1200. Od toga na muškarce se odnosi 849 (70,75%), a na žene 351 (29,25%) prijavljenih nositelja protutijela virusa. Spolna struktura prijavljenih nositelja odgovara spolnoj strukturi oboljelih – dominiraju muškarci. Za razliku od toga, u stranoj literaturi se navodi podatak da među nositeljima antitijela virusa (ili virusa HC) dominiraju žene. (87-89) Razlika između naših rezultata i navoda u stranoj literaturi prije bi se mogla objasniti propustima u prijavljivanju nego propustima u dijagnozi.

U Hrvatskoj, u istraživanju kojim su obuhvaćena 203 ispitanika s kroničnom HCV infekcijom, utvrđena je zastupljenost genotipa 1b u 61,1%, dok je genotip 3a nađen kod 26,1% ispitanika. (76) U drugom istraživanju koje je obuhvatilo 111 ispitanika s kroničnom HCV infekcijom, genotip 3a utvrđen je kod 40,5% a genotip 1b u 54% ispitanika. Prema dostupnim podacima na području Hrvatske do sada je najčešće utvrđen genotip 1b, zatim genotip 3a, a relativno su rijetki genotip 1a, 2a i 4 (9,76,78).

Određeni genotip determinira ishod terapije. Poznata je činjenica da osobe s genotipom 2 i 3 odgovaraju bolje, a osobe s genotipom 1 i 4 slabije na liječenje interferonom- α (116-118).

Prema procjeni SZO Mediteranske zemlje, uključujući i Hrvatsku imaju prevalenciju HCV infekcije od 1 do 2,5%. (119) Istraživanja zastupljenosti HCV infekcije u populaciji gradova južne Italije pokazalo je nešto drugačije osobitosti glede dobno-specifične stope inficiranih nego što je nađeno u ovom istraživanju. U radu talijanskih autora najviša stopa prevalencije je među starijim stanovništvom (42,1% u osoba \geq 60 godina života). Genotip 1b je utvrđen kod 74% inficiranih, tip 2c u 23,3% i tip 1a u 2,3%. Autori zaključuju, temeljem genotipova i životne dobi inficiranih, da se hepatitis C u toj populaciji širio uglavnom medicinskim intervencijama. (120)

Iako se zastupljenost genotipova u ovom radu treba komentirati s rezervom zbog nepotpunih podataka, dominira genotip 3a za kojeg se drži da se uglavnom prenosi među intravenskim ovisnicima. Među 79 inficiranih, u Županiji splitsko-dalmatinskoj za koje je poznat genotip, kod 54 (68,4%) utvrđeni su genotip 1a i 3a koji se prenose među intravenskim ovisnicima. U Županiji istarskoj odnos je nešto drugičiji – tamo je poznat manji broj genotipova, a genotip 1b utvrđen je kod 12 (46,2%) od ukupno 26 poznatih rezultata. Ovaj rezultat može biti uvjetovan težim tijekom bolesti i refrakternošću na terapiju ili stavom zdravstvenih radnika prema potrebi određivanja genotipa ili cijenom pretrage. Studija rađena u Estoniji na temu zastupljenosti genotipova pokazuje nešto drugačiju zastupljenost: od 353 seruma u 71% utvrđen je genotip 1b, a u 24% 3a što znači da se tamo HCV infekcija svojedobno najčešće prenosila transfuzijom krvi. (121) Danas je rizik prenošenja transfuzijom krvi u Hrvatskoj vrlo mali jer je obvezno testiranje krvi na HCV uvedeno 1992. godine. (38,77,122)

Podaci iz literature pokazuju da, i pored testiranja krvi na HCV, vjerojatnost stjecanja infekcije na taj način je 1 na 100.000 doza primljene krvi. (21)

U ovom istraživanju kod dva ovisnika (2/79; 2,5%) utvrđen je genotip 4 HCV. U istraživanjima hrvatskih autora ovaj genotip je rijedak i nalazi se u manje od 5% ispitanika (9,76,78). Genotip 4 često se nađe na Srednjem Istoku (123), ali je zastupljen i u Belgiji, Grčkoj i Francuskoj. (12,18)

Dominantni put prijenosa HCV infekcije, prema dosadašnjim epidemiološkim istraživanjima jest krv, vjerojatno medicinske intervencije, uporaba nesterilnih igala i šprica među intravenoznim ovisnicima i drugi postupci koji uključuju mikroskopske količine inficirane krvi. (12,20) Drži se da se bolest prenosi i seksualnim putem, no da je rizik stjecanja infekcije na taj način mali- od 0 do 5%. (21-23,43) U Županiji splitsko-dalmatinskoj spolni put prenošenja HCV infekcije naveden je kod 12 od 175 inficiranih kod kojih je poznat put

prenošenja (6,86%), a od 101 inficiranog u Županiji istarskoj kod troje (2,97%) spolni put je označen kao način stjecanja infekcije. Prosječna vrijednost je 5,43% (15/276) što je u okvirima rezultata drugih autora

Pored toga, prema različitim autorima, za oko 10% inficiranih ne zna se na koji način su stekli infekciju. (107) Postoje različite pretpostavke, a neki autori su skloni da ovaj postotak nerazjašnjenog načina prijenosa pripišu seksualnom putu prenošenja HCV infekcija. (12) Neki autori pripisuju svega oko 5% HCV infekcija seksualnom putu prenošenja. (1,44) Uloga u prenošenju pripisuje se i obiteljskim kontaktima. Talijanska studija pokazuje da je u obiteljima indeksnih slučajeva oboljelih od HCV infekcije nađeno 8,9% anti-HCV+, a da značajnu ulogu u prenošenju ima i seksualni odnos s intravenskim ovisnicima (103).

Glede osjetljivosti u vanjskoj sredini u dostupnoj literaturi pronađen je eksperimentalni rad u kojem je dokazano je HCV na sobnoj temperaturi može preživjeti 16 sati. Duže vrijeme (4 ili 7 dana), sudeći po rezultatima tog istraživanja, virus nije preživio. (124)

LIMITACIJE – OGRANIČENJA U ISTRAŽIVANJU

Istraživanje je dizajnirano kao retrospektivna epidemiološka studija sa svim svojim nedostacima. U prvom redu tu je nedostatak podataka i pitanje kvalitete podataka iz epidemiološke ankete koje zdravstveni radnici nisu unijeli u povijest bolesti i/ili prijave, tako da nismo mogli dobiti potpune podatke o zanimanju oboljelih, bračnom statusu, pripadnosti rizičnoj skupini. No vjerojatno je jedan dio oboljelih i sam zatajio podatak o pripadnosti nekoj od rizičnih skupina. Najmanje podataka nedostajalo je u navođenju načina na koji je postavljena dijagnoza.

U malom broju uzoraka određen je genotip, vjerojatno zbog cijene te usluge.

Postavljena je hipoteza da se HCV infekcija na području Županije splitsko-dalmatinske širila uglavnom među intravenskim ovisnicima i ona je dokazana, ali smo dobili i, unekoliko očekivan rezultat – da je rizik stjecanja HCV infekcije 1,71 puta veći u Istarskoj županiji. Stope pobola su značajno više u Istarskoj županiji u odnosu na Splitsko-dalmatinsku županiju. Postoji pozitivna korelacija između stope inficiranih i stope liječenih ovisnika na 100. 000 stanovnika između ove dvije županije. Tako po dobivenim podacima izlazi da je stopa liječenih ovisnika (nemamo pouzdanih podataka o broju ovisnika) proporcionalna broju ovisnika. Tijekom obrade povijesti bolesti nađeno je više oboljelih nego prijavljenih, što je stari problem u prijavljivanju zaraznih bolesti i na kojeg zapravo uvijek računamo, o bilo

kojoj bolesti da se radi. Problem prijavljivanja nositelja HCV protutijela više je prisutan u Županiji splitsko-dalmatinskoj.

No s obzirom na cijenu istraživanja i raspoloživa financijska sredstva, retrospektivna studija je bila jedino moguća.

7. ZAKLJUČCI

1. U županijama Splitsko-dalmatinskoj i Istarskoj HCV infekcija predstavlja javno zdravstveni problem jer je tijekom razdoblja od 01.01. 1999. do 31.12. 2003. godine u Hrvatskoj prijavljeno ukupno 887 oboljelih od hepatitisa C, a u promatrane dvije županije koje čine ukupno 15,01% stanovništva Hrvatske oboljelo je, prema podacima istraživanja 406 osoba ili 45,8 % od ukupnog broja prijavljenih.
2. Većinu oboljelih (74,6%) čine muškarci, koji obolijevaju u mlađoj životnoj dobi nego žene.
3. Najveći dobno specifični pobol u obje županije, kod oba spola je u dobnoj skupini od 20 do 29 godina.
4. Analizom varijance i Fisher LSD testom dobi prema spolu i županiji (mjesto stanovanja) dobiveno je da su inficirani muškarci Županije istarske stariji od muškaraca Županije splitsko-dalmatinske i mlađi od žena svoje županije te da su muškarci Županije splitsko-dalmatinske mlađi od žena svoje županije ($p < 0,001$).
5. Rizik stjecanja infekcije je 1,7 puta veći u Istarskoj županiji.
6. Najveći broj inficiranih u Splitsko-dalmatinskoj (140/314 ili 44,6%) i Istarskoj županiji (93/237 ili 39,2%) pripadao je rizičnoj skupini intravenskih korisnika opojnih droga.
7. Za 79 ovisnika s područja Splitsko-dalmatinske županije postoje podaci o genotipu: kod njih 54 (68,4%) je dokazan genotip 3a i 1a za koje se drži da se prenosi intravenskom uporabom opojnih droga .
8. Potvrđena je hipoteza da je dominantni način prenošenja HCV infekcije u Splitsko-dalmatinskoj županiji intravenska primjena opojnih droga. Isti put prenošenja, još je izraženiji u Istarskoj županiji.
9. Stopa anti-HCV + davatelja krvi u obje županije viša je nego u Hrvatskoj. U Županiji splitsko-dalmatinskoj iako je prosječna stopa anti-HCV pozitivnih davatelja krvi viša nego u Hrvatskoj, ipak pokazuje trend pada. U Istarskoj županiji stopa anti-HCV + davatelja krvi pokazuje trend porasta.

8. POPIS LITERATURE

1. Kawai H, Feinstone SM. Acute Viral Hepatitis. U: Mandell G.L, Bennet JE, Dolin R., eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000:1288.
2. Pybus OG, Drummond AJ, Nakano T, Robertson BH, Rambaut A. The epidemiology and iatrogenic transmission of hepatitis C virus in Egypt: a Bayesian coalescent approach. *Mol Biol Evol* 2003;20:381-7.
3. Darwish MA, Faris R, Darwish N et al. Hepatitis c and cirrhotic liver disease in the Nile Delta of Egypt: a community –based study. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:147-53.
4. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355(9207):887-91.
5. Palmović D. Virusni hepatitis. 2. dopunjeno i prerađeno izdanje. Školska knjiga, Zagreb 2004:94.
6. Vucelić B, Hrستیć I, Begovac J, Bradarić N, Burek V, Čolić-Cvrlje V, et al. Virusni hepatitis: hrvatski konsenzus. *Acta Med Croatica* 2005;59:359-75.
7. Viral Hepatitis Prevention Bord. Public health challenges for controlling HCV infection. *Viral Hepatitis* 2003;12-14.
8. Viral Hepatitis Prevention Bord. Public health challenges for controlling HCV infection. Viral Hepatitis Prevention Bord meeting, Geneva, Switzerland, May 13-14, 2002. *Viral Hepatitis* 2002;11-13.
9. Golubić D, Vurušić B, Kessler HH. Prevalence and significance of hepatitis C virus (HCV) genotypes in anti-HCV positive patients in northwest Croatia. *Acta Med Croatica* 1997;51:79-82.
10. Lesnikar V. Epidemiologija hepatitisa B i hepatitisa C u Hrvatskoj. *Acta Med Croatica* 2005;5:377-81.
11. World Health Organization. Hepatitis C. Dostupno na URL adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> Datum pristupa informaciji siječanj 2008.
12. Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat* 2002;9:84-100.
13. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV i sur. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-62.

14. Trisler Z, Seme K, Poljak M, Celan-Lucu B, Sakoman S. Prevalence of hepatitis C and G virus infections among intravenous drug users in Slovenia and Croatia. *Scand J Infect Dis.* 1999;31:33-5.
15. Bolumar F, Hernandez-Aguado I, Ferrer L, Ruiz I, Avino MJ, Rebagliato M. Prevalence of antibodies to hepatitis C in a population of intravenous drug users in Valencia, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol.* 1996;25:204-9.
16. Bell J, Batey RG, Farrel GC, Crewe EB, Cunningham AL, Byth K. Hepatitis C virus in intravenous drug users. *Med J Aust.* 1990;153:274-6.
17. Hansurabhanon T, Jiraphongsa C, Tunsakun P et al. Infection with hepatitis C among intravenous-drug users: prevalence, genotypes and risk-factor-associated behaviour patterns in Thailand. *Ann Trop Med Parasitol* 2002;96:615-25.
18. Touzet S, Kraemer L, Colin C et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:667-78.
19. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2003. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2007, str.200.
20. Kubitschke A, Bader C, Tillmann HL, Manns MP, Kuhn S, Wedemeyer H. Injuries from needles contaminated with hepatitis C virus: how high is the risk of seroconversion for medical personnel really? *Internist (Berl).* 2007;48:1165-72.
21. Yen T, Keeffe EB, Ahmed A. The epidemiology of hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:47-53.
22. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S99-105.
23. Stroffolini T, Lorenzoni U, Menniti-Ippolito F, Infantolino D, Chiarmonte M. Hepatitis C virus infection in spouses: sexual transmission or common exposure to the same factors? *Am J Gastroenterol* 2001;96:3051-3.
24. Alter MJ, Mast EE, Moyer LA, Margolis HS. Hepatitis C. *Infect Dis Clin North Am.* 1998;12:13-26.
25. Chen M, Yun ZB, Sallberg M, Schvarcz R, Bergquist I, Berglund HB, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in the cell fraction of saliva before and after oral surgery. *J Med Virol.* 1995;45:223-6.
26. Fried MW, Shindo M, Fong TL, Fox PC, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Absence of hepatitis C viral RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 1992;102:1306-8.

27. Fiore RJ, Potenza D, Monno L, Appica A, DiStefano M, Gianelli A, et al. Detection of HCV RNA in serum and seminal fluid from HIV-1 co-infected intravenous drug addicts. *J Med Virol.* 1995;46:364-7.
28. Mendel I, Muraine M, Riachi G, el Forzli F, Bertin C, Colin R, et al. Detection and genotyping of the hepatitis C RNA in tear fluid from patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol.* 1997;51:231-3.
29. Lai Me, Mazzoleni AP, Argiolu F, De Virgili S, Balestrieri A, Purcell RH, et al. Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. *Lancet.* 1994;343:388-90.
30. Brettler DB, Alter HJ, Dienstag JL, Forsberg AD, Levine PH. Prevalence of hepatitis C virus antibody in a cohort of hemophilia patients. *Blood.* 1990;76:254-6.
31. Blajchman MA, Bull SB, Feinman SV. Post-transfusion hepatitis: impact of non-A, non-B hepatitis surrogate tests. Canadian Post-Transfusion Hepatitis Prevention Study Group. *Lancet.* 1995;345:21-5.
32. Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV/Related Chronic Disease. *MMWR* 1998; vol 47, RR -19:4.
33. Morfini M, Mannucci PM, Ciavarella N, Schiavoni M, Gringeri A, Rafanelli D, et al. Prevalence of infection with the hepatitis C virus among Italian hemophiliacs before and after the introduction of virally inactivated clotting factor concentrates: a retrospective evaluation. *Vox Sang.* 1994;67:178-82.
34. Yap L, McOmish F, Webster AD, Hammarstrom L, Smith C, Bjorkander J, et al. Hepatitis C virus transmission by intravenous immunoglobulin. *J Hepatol.* 1994;21:455-60.
35. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:2436-41.
36. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, Brown DE Jr, Yawn DH, Mcallister HA Jr, Reitz BA, Nelson KE. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992;327:369-73.
37. Trepo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol* 1999;31S:80-3.
38. Forčić B, Zgorelec R, Branović K, Kosutić-Gulija T, Santak M, Mazuran R. Incidence of hepatitis C virus RNA in anti-HCV negative plasma pools in Croatia. *Transfus Apheresis Sci* 2001;24:269-78.

39. Grgicević D, Balića M, Pirc-Tiljak D, Mihaljević I, Gjenero-Margan I, Zupanić-Salek S, Macek P. Decreasing risk of viral transfusion-transmitted diseases in Croatia. *Croat Med J* 2000;41:191-6.
40. Tahan V, Karaca C, Yildirim B, Bozbas A, Ozaras R, Demir K, Avsar E, Mert A, Besisik F, Kaymakoglu S, Senturk H et al. Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:825-6.
41. Vandelli C, Renzo F, Romanò L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, Ventura E, Zanetti A. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:855-9.
42. Rooney G, Gilson RJ- Sexual transmission of hepatitis C virus infection. *Sex Transm Infect* 1998;74:399-404.
43. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, Lin JT, Chen DS. Hepatitis C virus RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis and low efficiency of transmission among spouses. *J Med Virol* 1992;36:28-31.
44. Dinsmoor MJ. Hepatitis C in pregnancy. *Curr Womens Health Rep* 2001;1:27-30.
45. Hadžić N. Hepatitis C in pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:201-4.
46. Ohto H, Tarazawa S, Sasaki N i sur. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994;330:744-50.
47. Zuccotti GV, Ribero ML, Giovannini M et al. Effects of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virus. *J Pediatr* 1995;127:278-80.
48. Manzini P, Saracco G, Cerchier A. Human immunodeficiency virus infection as a risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology* 1995;21:328-32.
49. Resti M, Azzari C, Lega L. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Acta Pediatr* 1995;84:251-5.
50. Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Nicolaidou P, Manolaki N. Mother to child transmission of hepatitis C virus rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis* 2005;37:350-3.
51. Lin HH, Kao JH, Hsu HY. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 1995;126:589-91.

52. Mast EE, Lu-Yu HS, Seto DSY, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, Alter MJ. Risk Factors for Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) and the Natural History of HCV Infection Acquired in Infancy. *Journal of Infectious Diseases* 2005;192:1880-89.
53. Pradat P, Voirin N, Tillmann HL, Chevallier M, Trepo C. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process. *Liver Int* 2007;27:335-9.
54. Minola E, Prati D, Suter E, Maggiolo F, Caprioli F, Sonzogni A, Fraquelli M, Paggi S, Conte D. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. *Blood* 2002;99:4588-91.
55. Bastie A, Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Dhumeaux D. Hepatitis C virus infection. *Epidemiology. Pathol Biol* 1995;43:674-80.
56. Robertson B, Meyers G, Howard C, Brettin T, Bukh J, Gaschen B, et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy. *Arch Virol*. 1998;143:2493-503.
57. Richard V. Hepatitis C epidemiology in the world. *Med Trop* 1996;56:393-9.
58. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20:1-16.
59. Stauber R. Epidemiology and transmission of hepatitis C. *Wien Med Wochenschr* 2000;150:460-2.
60. Chen CM, You LR, Hwang LH, Lee YH. Direct interaction of hepatitis C virus core protein with the cellular lymphotoxin-beta receptor modulates the signal pathway of the lymphotoxin-beta receptor. *J Virol*. 1997;71:9417-26.
61. Matsumoto M, Hsieh TY, Zhu N, Van Arsdale T, Hwang SB, Jeng KS, et al. Hepatitis C virus core protein interacts with the cytoplasmic tail of lymphotoxin-beta receptor. *J Virol*. 1997;71:1301-9.
62. Zhu N, Khoshnan A, Schneider R, Matsumoto M, Dennert G, Ware C, et al. Hepatitis C virus core protein binds to the cytoplasmic domain of tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 and enhances TNF-induced apoptosis. *J Virol*. 1998;72:3691-7.
63. Herzer K, Falk CS, Encke J, Eichhorst ST, Ulsenheimer A, Seliger B, et al. Upregulation of major histocompatibility complex class I on liver cells by hepatitis C virus core protein via p53 and TAP1 impairs natural killer cell cytotoxicity. *J Virol*. 2003;77:8299-309.
64. Kittlesen DJ, Chianese-Bullock KA, Yao ZQ, Barciale TJ, Hahn YS. Interaction between complement receptor gC1qR and hepatitis C virus core protein inhibits T-lymphocyte proliferation. *J Clin Invest*. 2000;106:1239-49.

65. Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C, Hall JE, Mason TJ, Saracco G, et al. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:3468-72.
66. Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y, Hijikata M, Ohkoshi S, Shimothono K. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J Virol*. 1993;67:3923-30.
67. Farci P, Shimoda A, Wong D, Cabezon T, De Goianis D, Strazzer A, et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:15394-9.
68. Foy E, Li K, Wang C, Sumpter R Jr, Ikeda M, Lemon SM, et al. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science*. 2003;300:1145-8.
69. Lam NP, Neumann AU, Gretch DR, Wiley TE, Perelson AS, Layden TJ. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa. *Hepatology*. 1997;26:226-31.
70. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962-73.
71. de Vries MJ, de Rijdt B, van Nieuwerk CMJ. Genotype distribution amongst hepatitis C patients in Netherlands. *Neth J Med* 2006;4:109-13.
72. Pascu M, Martus P, Höhne M et al. Sustained virological response in hepatitis C virus type 1b infected patients is predicted by the number of mutations within the NS5A-ISDR: a meta analysis focused on geographical differences. *Gut* 2004;53:1345-1351.
73. Roy K, Hay G, Andragetti R, Taylor A, Goldberg D, Wiessing L. Monitoring hepatitis C infection among injecting drug users in the European Union: a review of the literature *Epidemiol Infect*. 2002;129:577-85
74. Nguyen MH, Keeffe EB. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4,5 and 6. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3 (Suppl 2):97-101.
75. Ramia S, Eid-Fares J. Distribution of hepatitis C virus genotypes in the Middle East. *Int J Infect Dis* 2006;10:272-7.
76. Vince A, Palmović D, Kutela N, Sonicky Z, Jeren T, Radovani M. HCV genotypes in patients with chronic hepatitis C in Croatia. *Infection* 1998;26:173-7.

77. Forčić D, Zgorelec R, Kosutić–Gulija T, Ivancić J, Baricević M, Lupret L et al. Screening of serologically negative plasma pools for hepatitis C virus by nucleic acid amplification testing in Croatia, 2001-2003. *Transfus Apher Sci.* 2005;33:175-9.
78. Vince A, Iščić-Beš J, Židovec Lepej S, Baća-Vrakela I, Bradarić N, Kurelac I, Vince BD. Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Croatia – A 10 Year Retrospective Study of Four Geographic Regions. *Coll Antropol* 2006; Suppl 2:139-143.
79. Mulić R. Epidemiological Characteristics of Hepatitis C Infection. In: Abstract Book. 6th Symposium about Sexually Transmitted Diseases With international Participation. Croatian Society of Infectious Diseases. Opatija, Croatia 2004:53.
80. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor PE, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med* 1991;325:1325-9.
81. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6.
82. Ishibashi M, Shinzawa H, Kuboki M, Tsuchida H, Takahashi T. Prevalence of inhabitants with anti-hepatitis C virus antibody in area following an acute hepatitis C epidemic: age and area-related features. *J Epidemiol* 1996;6:1-7.
83. Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H. Acute hepatitis C virus infection, 1986-2001: a rare cause of fulminant hepatitis in Chiba, Japan. *Hepatogastroenterology* 2004;51:556-8.
84. Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. *Ann Intern Med.* 1993;119:110-5.
85. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzi F, Leandro G, Bono F, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology.* 1997;25:754-8.
86. Vucelić B, Hrستیć I. Virusni hepatitis: klinička i histološka ocjena. *Acta Med Croatica* 2005;59:397-404.
87. Puoti C. HCV carriers with persistently normal ALT levels: not too much healthy, not true patients. *Rom J Gastroenterol* 2004;13:329-32.
88. Puoti C, Guido M, Magia A, Perisco M, Prati D. comitee on HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels of the Italian Association for the Study of the Liver. *Dig Liver Dis* 2003;35:362-9.

89. Okanoue T, Itoh Y, Minami M et al. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res* 2008;38:27-36.
90. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. *Narodne Novine* 2007;79:2486-2505.
91. Definicije zaraznih bolesti koje se prijavljuju. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti. Referentni centar za epidemiologiju Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Zagreb, 2007: str.59.
92. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Guadt F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22:696-9.
93. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet.* 1995;346:1051-5.
94. Burek V. laboratorijska dijagnostika hepatitisa B i C. *Acta Med Croat.* 2005;59:405-12.
95. Damen M, Zaaijer HL, Cuypers HT, Vrieling H, van der Poel CL, Reesink HW, et al. Reliability of the third-generation recombinant immunoblot assay for hepatitis C virus. *Transfusion.* 1995;35:745-9.
96. Lau JY, Davis GL, Kniffen J, Qian KP, Urdea MS, Chan CS, et al. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet.* 1993;341:1501-4.
97. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Brezina M, Cole MJ, Vinson S, Mousa M, Gitnick G. Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:122-9.
98. Nguyen TT, Sedghi-Vaziri A, Wilkes LB, Mondala T, Pockors PJ, Lindsay KL, et al. Fluctuations in viral load (HCV RNA) are relatively insignificant in untreated patients with chronic HCV infection. *J Viral Hepat.* 1996;3:75-8.
99. Veillon P, Payan C, Picchio G, Maniez-Montreuil M, Guntz P, Lunel F. Comparative evaluation of the total hepatitis C virus core antigen, branched-DNA, and amplicor monitor assays in determining viremia for patients with chronic hepatitis C during interferon plus ribavirin combination therapy. *J Clin Microbiol.* 2003;41:3212-20
100. Bouvier-Alias M, Patel K, Dahri H, Beaucourt S, Larderie P, Blatt L, et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology.* 2002;36:211-8.
101. Stuyver L, Rossau R, Wyseur A, Duhamel M, Vanderborcht B, Van Heuverswyn H, et al. Typing of hepatitis C virus isolates and characterization of new subtypes using a line probe assay. *J Gen Virol.* 1993;74:1093-102.

102. Stuyver L, Wyseur A, van Arnhem W, Hernandez F, Maertens G. Second-generation line probe assay for hepatitis C virus genotyping. *J Clin Microbiol.* 1996;34:2259-66.
103. La Torre G, Miele L, Mannocci A, Chiaradia G, Berloco F, Gasbarrini G et al. Correlates of HCV seropositivity among familial contacts of HCV positive patients. *BMC Public Health* 2006;6:237-43.
104. Zanetti AR, Romano L, Bianchi S. Primary prevention of hepatitis C virus infection. *Vaccine* 2003;21:692-5.
105. Čolić-Cvrlje V. Praćenje liječenih i neliječenih bolesnika a virusnim hepatitisom. *Acta Med Croat.* 2005;59:413-17.
106. Lavanchy D. Hepatitis C: public health strategies. *J Hepatol* 1999;31(S):146-51.
107. Kew M, Francois G, Lavanchy D, Margolis H, Van Damme P, Grob P et al. Prevention of hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis* 2004;11:198-205.
108. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the viral hepatitis prevention board, Antwerp, Belgium. *Global surveillance and control of hepatitis C. Journal of Viral Hepatitis* 1999;6:35-47.
109. Registar liječenih ovisnika o psihoaktivnim drogama u Hrvatskoj. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2006. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zagreb, 2007. str 276-83.
110. Stanovništvo Hrvatske. Državni zavod za statistiku. Dostupno na URL stranicama:http://www.dzs.hr/Hrv_Eng/menandwomen/men_and_women_2007.pdf
Datum pristupa informaciji: svibanj 2004.
111. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. NN br.60/92. Dostupno na URL stranicama: <http://www.nn.hr/sluzbeni-list/sluzbeni/index.asp>. Datum pristupa informaciji: 18. siječanj 2008.
112. Sakoman S. Substance abuse in the Republic of Croatia and National program for drug control. *CMJ.* 2000;41:270-86.
113. Shuterland I, Willner P. Patterns of alcohol, cigarette and illicit drug use in English adolescent. *Addiction.* 1998;93:1199-208.
114. Isralowitz R, Rawson R. Gender differences in prevalence of drug use among high risk adolescents in Israel. *Addict Behav.* 2006;31:355-8.
115. Hickman M, Hope V, Brady T, Jones MS, Honor S, Holloway G et al. Hepatitis C virus (HCV) prevalence, and injecting risk behaviour in multiple sites in England in 2004. *Journal of Viral Hepatitis* 2007;14:645-652.

116. Knolle PA, Kremp S, Hohler T, Krummenauer F, Schirmacher P, Gerken G. Viral and host factors in the prediction of response to interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C after long-term follow-up. *J Viral Hepat.* 1998;5:339-406.
117. Reddy KR, Hoofnagle JK, Tong MJ, Lee WM, Pockros P, Heathcote EJ, et al. Racial differences in responses to therapy with interferon in chronic hepatitis C. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology.* 1999;30:787-93.
118. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et.al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.
119. Weekly epidemiological record. Global distribution of hepatitis C, 2001. World Health Organization 2002;77:41-48.
120. Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, Bozza A, saccio L, Tosti ME, Intorcia M, Fossi E, d'Alessio G, Kondili LA, Rapiceta M, Mele A. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol* 2000;33:116-20.
121. Tallo T, Norder H, Tefanova V, Krispin T, Schmidh J, Ilmoja M et al. Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominanting subtype with time. *J Med Virol* 2007;79:374-82.
122. Zakon o krvi i krvnim pripravcima. *Narodne Novine* 2006;79:1916. Dostupno na URL stranici: <http://www.nn.hr/sluzbeni-list/sluzbeni/index.asp> Datum pristupa informaciji 02.11.2007.
123. Watson JP, Al-Mardini H, Awadh S, Ukabam S, Record CO. Hepatitis C virus genotypes in a cohort of Middle Eastern patients. *Ann Saudi Med* 1999;19:410-2.
124. Kamili S, Krawczynski K, McCaustalnd K, Li X, Alter MJ. Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing at room temperature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:519-24.

9. SAŽETAK

Retrospektivnom epidemiološkom studijom odredile su se epidemiološke karakteristike inficiranih hepatitis C virusom (HCV) i određen je dominantni način prenošenja kao i rizik stjecanja infekcije u Županiji splitsko-dalmatinskoj i istarskoj.

Promatrano je razdoblje od 1999. do 2003. godine. U tom razdoblju u ove dvije županije koje čine 15% stanovništva Hrvatske broj prijavljenih oboljelih bio je 406 ili 45,77% od svih prijavljenih oboljelih od hepatitisa C u Hrvatskoj. Prosječna godišnja stopa oboljelih u tom razdoblju u Županiji splitsko-dalmatinskoj je 12,3‰, u Županiji istarskoj 11,6 ‰, u cijeloj Hrvatskoj 4,0‰, a u dijelu Hrvatske bez navedenih županija 2,5‰. Hepatitis C u Županiji splitsko-dalmatinskoj i istarskoj predstavlja javno-zdravstveni problem jer su stope pobola trostruko više nego prosjek Hrvatske.

U obje županije većinu oboljelih (72,6%) čine muškarci, koji obolijevaju u mlađoj životnoj dobi, nego žene. Životna dob svih inficiranih muškaraca iznosi $31,2 \pm 12$ godina (min-maks: 4-83), a svih žena $36,2 \pm 17$ godina (min-maks: 10-77).

Muškarci Županije splitsko-dalmatinske obolijevaju najranije - prosječna životna dob je iznosila $29,8 \pm 10$ godina, a prosječna životna dob inficiranih žena je za 4,8 godina veća, nego muškaraca ($p < 0,001$).

Najveći dobno specifični pobol u obje županije, kod oba spola je u dobnoj skupini od 20 do 29 godina. Kod muškaraca je pobol u ovoj dobnoj skupini izrazito visok i iznosi 379,6‰ u Županiji splitsko-dalmatinskoj i 302,2‰ u Županiji istarskoj.

Rizik stjecanja infekcije je 1,7 puta veći u Istarskoj županiji.

Najveći broj inficiranih u Splitsko-dalmatinskoj (140; 79%) i Istarskoj županiji (93; 93%) pripadao je rizičnoj skupini intravenskih korisnika opojnih droga.

Za 79 ovisnika s područja Splitsko/dalmatinske županije postoje podaci o genotipu: kod njih ukupno 54 (68,4%) je dokazan genotip 3a i 1a za koji se prenose intravenskom uporabom opojnih droga. Stopa anti-HCV + davatelja krvi u obje županije viša je nego u Hrvatskoj. U Županiji splitsko-dalmatinskoj, iako je prosječna stopa anti-HCV pozitivnih davatelja krvi viša nego u Hrvatskoj, ipak pokazuje trend pada. U Istri stopa anti-HCV + davatelja krvi pokazuje trend porasta. Postoji pozitivna korelacija između stope liječenih ovisnika na 100.000 stanovnika, stope inficiranih i stope anti-HCV+ davatelja krvi.

Potvrđena je hipoteza da je dominantni način prenošenja HCV infekcije u Splitsko-dalmatinskoj županiji intravenska primjena opojnih droga. Isti put prenošenja, još je izraženiji u Istarskoj županiji.

10.SUMMARY

The aim of this retrospective epidemiologic study was to determine epidemiological characteristics of hepatitis C virus infected inhabitants and also dominate route of transmission and risk of acquiring infection in County of Split-Dalmatia and Istra county in Croatia.

Select period is from 1999 to 2003. In that period in observed counties, which share 15% of Croatian inhabitants, number of patients was 415 or 46,78% of all patients from hepatitis C virus infection in Croatia. Average annual rate of patients with HCV infection was 12,3‰ for Split-Dalmatia county, 11,6 ‰ for Istra county, 4,0‰ for Croatia, and 2,5‰ for rest of Croatia. Hepatitis C is one of major public health issues in County of Split-Dalmatia and Istra county. Average annual rates of patients with HCV infection are three times of average Croatian values.

In both county men were majority among HCV patients (72,6%) and younger then women. Maternal age of all men was $31,2 \pm 12$ (min-max: 4-83), and of all women $36,2 \pm 17$ (min-max:10-77). Men infected with HCV were the youngest in Split-Dalmatia County; with average maternal age $29,8 \pm 10$. Average maternal age of women infected with HCV was 4,8 years more then men in Split-Dalmatia County ($p < 0,001$).

The uttermost age specific morbidity at both sex was between 20-29 years of age in both county. The morbidity of infected men was 379,6‰ in County of Split-Dalmatia and 302,2‰ in Istra county.

The risk of acquiring HCV infection was 1,7 times more in Istra county.

The major proportion of patients belonged to risk group of injecting drug users -140/314 or 44,6% in County of Split-Dalmatia and 93/237 or 39,2% in Istra county.

There are genotypes datas for 79 injecting drug users from County of Split-Dalmatia. 59 of them (74,7%) were infected with subtype 3a and 1a which are strongly associated with intravenous drug addiction. Rate of anti-HCV positive blood donors in both counties was higher then in Croatia. In County of Split-Dalmatia, there is easy curve among anti-HCV positive blood donors. In Istra county, the rate of anti-HCV positive blood donors was showing growth trend. There was positive correlation between rate of treated intravenous drug addicts on 100.000 inhabitants, rate of HCV infected and rate of anti-HCV positive blood donors.

The hypothesis was confirmed that the dominate way of transmission of HCV infection was injecting illegal drug use in County of Split-Dalmatia. The same way of transmission but more expressed was in Istra county.

11. DODATAK

11.1. POPIS SLIKA

Slika 1. Prevalencija HCV infekcije u svijetu

Slika 2. Shematski prikaz hepatitis C virusa

Grafikon 1. Spolna struktura inficiranih hepatitisom C u Splitsko-dalmatinskoj i Istarskoj županiji, razdoblje 1999.- 2003. godina

Grafikon 2. Ukupne stope HCV inficiranih na 100.000 stanovnika Županije istarske i Županije splitsko-dalmatinske u razdoblju od 1999.-2003. god.

Grafikon 3. Stope HCV infekcije prema životnoj dobi i spolu u Županiji istarskoj i splitsko-dalmatinskoj za razdoblje od 1999.do 2003.godine

Grafikon 4. Prikaz broja oboljelih od hepatitisa C u ispitivanim županijama i RH prema spolu i dobnim skupinama

Grafikon 5. Dobno-specifične stope nosilaštva protutijela HCV (‰‰‰) u ispitivanim županijama i R. Hrvatskoj, za razdoblje od 1999. do 2003. godine

Grafikon 6. Zastupljenost anti-HCV pozitivnih uzoraka među dragovoljnim davateljima krvi, Županija istarska, Županija splitsko-dalmatinska i R. Hrvatska, razdoblje 1999.- 2003. godina
Podaci dobiveni od Hrvatskog zavoda za transfuziologiju

Grafikon 7. Anti-HCV + davatelji krvi (u %) u R. Hrvatskoj, Županiji splitsko-dalmatinskoj i Županiji istarskoj u razdoblju od 1993. do 2006. godine

11.2. POPIS TABLICA

Tablica 1. Prikaz broja inficiranih, stope HCV infekcije na 100.000 stanovnika, prosječne životne dobi oboljelih u ispitivanim županijama u vremenskom razdoblju od 1999.-2003. god.

Tablica 2. Broj inficiranih i dobnog specifične stope HCV infekcije na 100.000 stanovnika prema spolu u ispitivanim županijama

Tablica 3. HCV inficirani u Županiji istarskoj i splitsko-dalmatinskoj, prema putevima prenošenja infekcije, razdoblje od 1999. do 2003. godine

Tablica 4. Zastupljenost genotipova među HCV inficiranim osobama u Županiji istarskoj i splitsko-dalmatinskoj u razdoblju od 1999. do 2003. godine

Tablica 5. Životna dob i spol HCV inficiranih prema genotipu, Županija istarska i splitsko-dalmatinska zajedno, razdoblje od 1999 do 2003. godine

Tablica 6. Prikaz životne dobi prema genotipu i županijama

Tablica 7. Stope pobola na 100 000 stanovnika od HCV infekcije ukupne i prema spolu, razdoblje 1999.- 2003 g., Županija splitsko-dalmatinska, Županija istarska i R. Hrvatska

Tablica 8. Stope pobola HCV infekcije na 100 000 stanovnika, Županija splitsko-dalmatinska, Županija istarska, ostali dio R. Hrvatske i R. Hrvatska ukupno, razdoblje 1999.- 2003 godine

Tablica 9. Dobno i spolno specifične stope pobola na 100.000 stanovnika u ispitivanim županijama i RH za vremensko razdoblje od 1999.-2003. g.

Tablica 10. Prijavljeni nositelji i stope nosilaštva HCV prema spolu od 1999.- 2003 g. u ispitivanim županijama i R. Hrvatskoj

Tablica 11. Dobno i spolno specifične stope (‰) nositelja HVC u ispitivanim županijama i R. Hrvatskoj, razdoblje od 1999. do 2003 godine

Tablica 12. Zastupljenost (%) anti HCV+ davatelja krvi u Županiji splitsko-dalmatinskoj, Županiji istarskoj i R. Hrvatskoj u razdoblju 1999.- 2003. godina

11.3. POPIS KRATICA

HCV-hepatitis C virus

KHC-kronični hepatitis C

SZO-svjetska zdravstvena organizacija

HCV RNK- ribonukleinska kiselina hepatitis C virusa

E- bjelančevine ovojnice

NS- nestrukturane bjelančevine

TNF-čimbenik nekrotizacije tumora

HVR-1-hipervarijabilna regija-1

HIV-virus humane imunodeficijencije

HCC-hepatocelularni karcinom

HBV-hepatitis B virus

ALT-alanin aminotransferaza

ELISA-immunoenzimski test

Anti-HCV-protutijela na hepatitis C virus

HCV Ag- antigen hepatitis C virusa

RIBA-rekombinantni imunoblot test

RT-PCR-tehnika reverzne transkriptaze lančane reakcije polimeraze

Ig M anti-HCV-immunoglobulin M razreda protutijela hepatitis C virusa

bDNK-tehnologija račvaste deoksiribonukleinske kiseline
TMA-test transkripcijski posredovane amplifikacije

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1.08.1971. godine u Splitu. Studirala sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, studij u Splitu od 1989/90. do 1996.godine. Upisala sam na Medicinskom fakultetu Sveučilište u Splitu znanstveni poslijediplomski studij Temeljne i kliničke medicinske znanosti 2000.godine.