



RETROSPEKTIVNA ANALIZA UČESTALOSTI INFEKCIJE HEPATITIS B VIRUSOM NA TEMELJU SEROLOŠKO-MOLEKULARNE DIJAGNOSTIKE U ZENIČKO-DOBOJSKOM KANTONU

Karić Mirnes¹, Ibrahimagić Amir², Hercegovac Amela³

¹JU OŠ „Hasan Kikić“, Zenica, BiH

²Institut za zdravlje i sigurnost hrane, Zenica, BiH

³Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Tuzli

SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja je dati kompletan pregled kroz retrospektivnu procijenu stanja na području Zeničko-dobojskog kantona kada je u pitanju hepatitis B tokom desetogodišnjeg perioda. Ova analiza bi mogla poslužiti kao „temelj za zdravstvenu edukaciju oboljelih i informiranje šire javnosti o zdravstvenom značaju HBV virusa“ na području Zeničko-dobojskog kantona, ali i Bosne i Hercegovine. Hepatitis B je zarazna bolest jetre koju uzrokuje virus hepatitisa B, a koja može biti blaga i trajati nekoliko sedmica, ali i ozbiljna doživotna infekcija (kronični hepatitis B). Akutni hepatitis B traje do 6 mjeseci i najčešće je blažeg oblika, ali može biti i teži, te zahtijevati hospitalizaciju. Ako organizam ne uspije savladati viruse, bolest prelazi u kronični oblik koji može prouzročiti velike posljedice. Dijagnostika se bazira na laboratorijskim pretragama, serološkim i molekularnim testovima. Istraživanjem su obuhvaćeni registrirani pacijenti oboljeli od hepatitisa B u proteklih deset godina (2008-2018.) u Zeničko-dobojskom kantonu. Obuhvaćene su sve dobne skupine i oba spola. Obradeni su podaci o broju oboljelih od kroničnog i akutnog hepatitisa B. Hepatitis B je u periodu od 2008-2018. godine u Zeničko-dobojskom kantonu zabilježen u svim općinama sa ukupno 557 pacijenata.

Autor za korespondenciju:

*Mirnes Karić, mag. mikrobiologije i
mag. biologije nastavničkog smjera*

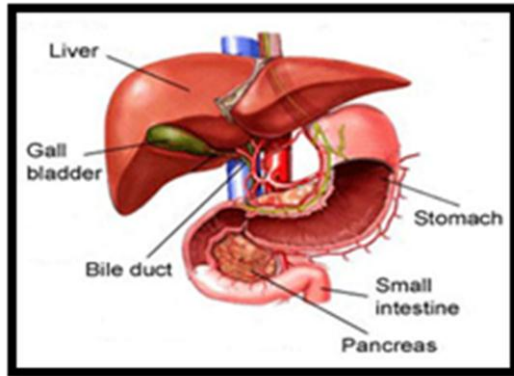
JU OŠ "Hasan Kikić"

Ul. Tetovska 391, 72000 Zenica

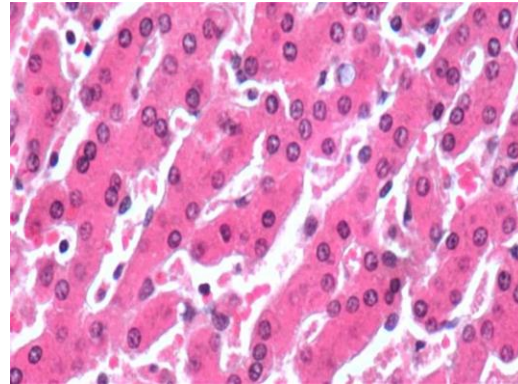
+38732/460-585

1. UVOD

Jetra je najveća žlijezda, a poslije kože i najveći organ u tijelu čovjeka (Slika 1.). Smještena je u abdominalnoj duplji. To je organ u kome se hranjive tvari, apsorbirane u digestivnom traktu, obrađuju i deponiraju za upotrebu na drugim mjestima u organizmu. Ona je pri tome posrednik između sistema za probavu i krvi (1, 2, 3).



Slika 1. Jetra (<http://bio.priroda.blogspot.com/p/jetra.html>)
 Jetru izgrađuju stroma i parenhim. Parenhim jetre je izgrađen od hepatocita (Slika 2.).

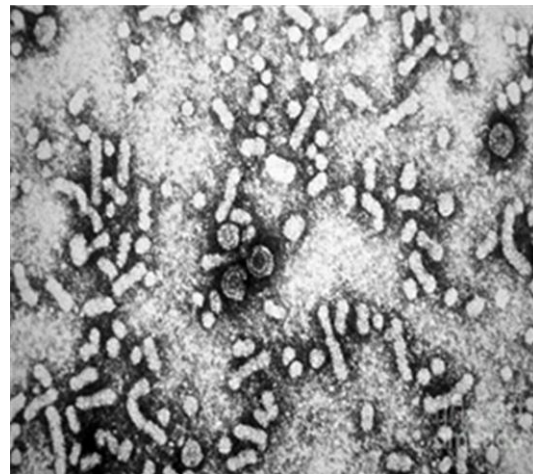


Slika 2. Mikroskopski izgled hepatocita
http://undergraduate.vetmed.wsu.edu/images/librariesprovider8/VPh308/lab1hepatocytes.jpg?sfvrsn=c9340538_3

KLASIFIKACIJA HEPATITIS B VIRUS

Tabela 1. Klasifikacija hepatitis B virusa

Porodica:	<i>Hepadnaviridae</i>
Rod:	<i>Orthohepadnavirus</i>
Vrsta:	<i>Hepatitis B virus (HBV)</i>
Virion:	42 nm ikozaedar
Oмотаč:	Lipoproteinski omotač
Genom:	Cirkularna, dvolančana, mjestimično jednolančana DNA
Veličina genoma:	3,2 kb
Osjetljivost:	Osjetljiv na 70% - 80% etilni alkohol i UV zračenje
Onkogenost:	+



Slika 3. EM Hepatitis B virus
<https://images.fineartamerica.com/images>



U serumu i hepatocitima (Slika 2.) inficirane osobe, uz kompletni virion, mogu se na slici EM vidjeti dvije forme subvirusnih partikula; male okrugle (sferične) partikule, veličine 22 do 24 nm i tubularne (filamentozne) čestice, veličine 22x200 nm. Ova dva oblike virusnih čestica su prazni i nisu infektivni, budući da ne sadrže virusnu DNA. Nekada su bili označavani kao "australia antigen". Izgrađeni su isključivo od virusnog površinskog (HBsAg) antigena, odnosno od proteina S i manjeg procenta proteina pre-S1 (L) i pre-S2 (M). Njihov nalaz u krvi ukazuje na HBV infekciju, odnosno aktivno virusno umnožavanje, kao i infektivnost same krvi i osobe. Ove forme virusa, pobuđuju organizam na produkciju imuniteta, što je u praktičnom životu primjenjeno za izradu odgovarajućih cjepiva. Kompletan virus ili Daneova čestica, sferičnog je oblika, prečnika 42 nm (Slika 3.). Virusno jezgro, veličine 27 do 28 nm, okruženo je kapsidom (HBcAg), sa kojom čini virusnu nukleokapsidu, koju obavlja vanjski lipoproteinski omotač (HBsAg), debljine 7 nm (4).

Hepatitis B predstavlja globalni zdravstveni problem jer oko 257 milijuna ljudi trenutno je zaraženo HBV-om. Broj ljudi koji su u prošlosti imali infekciju i razvili zaštitna protutijela, doseže čak 2 milijarde, što HBV čini jednom od najčešćih infekcija na svijetu (5).

Zahvaljujući metodama molekularne biologije filogenetski je analiziran genom od 10 različitih genotipova hepatitis B virusa koji su sistematizirani prema slovima abecede od A do J, kao i više od 40 podtipova koji se nalaze u svijetu.

Serovari su rezultat evolucijske prilagodbe. Genotip ima utjecaj na progresiju bolesti, pouzdanost dijagnostike i na izbor antivirusne terapije. Genotip C hepatitis B virusa uzrokuje stanja pacijenata sa težim kliničkim slikama (5-14).

U osnovnim laboratorijskim nalazima nađu se povišeni jetreni enzimi aspartat aminotransferaza (AST) i alanin aminotransferaza (ALT), alkalna fosfataza (AP) a kod kroničnog oblika i laktat dehidrogenaza (LDH). Vrijednosti enzima variraju od normalnih do povišenih. Bilirubin se metabolizira u jetri a njegovo određivanje indirektno određuje stupanj oštećenja jetre. Od povišenog bilirubina nastaje žuta boja kože i sluznica. Sintetska funkcija jetre ovisi od albumina i protrombinskog vremena (5,6,11).

Biljezi hepatitis B virusa:

1. HBsAg (engl.hepatitis B surface antigen) upućuje na osobu koja je nositelj virusa, odnosno potencijalno infektivnu osobu. Takvo stanje traje mjesecima sve do oporavka ili čak godinama kod kroničnih nositelja.
2. HBeAg (engl. hepatitis B envelope antigen) marker aktivne infekcije, antigen omotača hepatitisa B. Pokazatelj je aktivne infekcije i visoke infektivnosti. Dugotrajna prisutnost u serumu ukazuje na mogućnost kroničnog oštećenja jetre.
3. HBcAg (engl.hepatitis B core antigen) prisutan je u jetrenim stanicama, a ne u serumu bolesnika te se stoga rutinski ne određuje.



4. anti-HBs je protutijelo na površinski antigen, biljeg imunosti, pojavljuje se u serumu u stadiju oporavka. Ova protutijela su dugo nakon cijepljenja prisutna u serumu.

5. anti-HBc je protutijelo na jezgri antigen, biljeg sadašnje ili prošle infekcije.

6. anti-HBe je protutijelo na antigen omotača hepatitisa B, marker neaktivnosti virusa. Upućuje na djelomični oporavak i nisku razinu infektivnosti (12-14).

U akutnoj fazi infekcije nalaze se anti-HBc protutijela klase IgM (imunoglobulin M), dok klasa IgG (imunoglobulin G), kao i anti-HBs protutijela ostaju pozitivna dugo nakon preboljele infekcije 1-5).

Razvojem molekularne biologije dogodila se revolucija u dijagnostici koja je omogućila dokaz virusnih genoma i drastično skratila vrijeme od trenutka kad se posumnja na stjecanja infekcije i bolesti do dobivanja i potvrde dijagnoze (4,18,23). Molekularna dijagnostika virusnih hepatitisa je osobito korisna metoda za razlikovanje infektivnosti i neinfektivnosti, nedavne ili kronične infekcije i praćenje rezultata terapije. Marker virusne replikacije (HBeAg i HBV DNK) postaju detektibilni 6 sedmica nakon inokulacije, dakle prije kliničkih simptoma. U vrijeme akutne, ali i kronične faze bolesti u serumu možemo naći HBV DNK, dio virusnog genoma koji slobodno cirkulira. HBV DNK isto kao i HBeAg označuje aktivnu replikaciju virusa te infektivnost oboljele osobe prema okolini (4,15). Osim što se PCR metodom u serumu određuje kvalitativno prisustvo HBV-DNK,

određuje se broj kopija virusa po mililitru krvi te genotip virusa. Jedna od najvažnijih primjena molekularne dijagnostike je praćenje učinkovitosti terapije u liječenju kroničnih oblika B hepatitisa. U vrijeme primjene terapije se u određenim intervalima provjerava broj virusnih čestica u serumu pacijenta i time definira uspješnost terapije. Određivanje virusnog genotipa ima i veliku epidemiološku važnost jer može pomoći u otkrivanju mogućeg puta i izvora infekcije (16,17).

2. ISPITANICI I METODE

U istraživanju korištena je retrospektivna metoda u periodu od deset godina tj. od 2008. do 2018. godine. Dobiveni podaci obrađeni su statistički u periodu od deset godina, retrospektivno. Rad ima karakteristike epidemiološkog istraživanja.

Za istraživanje hepatitisa B kod pacijenata u Zeničko-dobojskom kantonu korišteni su podaci pacijenata po odobrenju Službe za epidemiologiju Zavoda za javno zdravstvo Zeničko-dobojskog kantona i Etičkog komiteta Kantonalne bolnice Zenica. Istraživanja su obuhvatila 557 ispitanika. Služba za epidemiologiju, Zavoda za javno zdravstvo Zeničko-dobojskog kantona je tražene podatke unijela u bazu podataka na osnovu bolesničko-statističkih listova, koji se dostavljaju Zavodu za javno zdravstvo. Potrebni podaci su dobiveni i od strane Odjela za infektivne bolesti Kantonalne bolnice Zenica.

U statističkoj obradi podataka korištene su standardne metode deskriptivne statistike, apsolutni brojevi i proporcije, zatim metode inferentne statistike.



Statistička značajnost atributivnih obilježja su testirane X^2 testom, obzirom da se radi o varijablama koje su opisne i izražavaju se frekvencijama. Izabrani nivoi značajnosti su: statistički značajno ($P < 0,05$), visoko statistički značajno ($P < 0,01$) i nema statističke značajnosti ($P > 0,05$); (19).

HBV je dokazana serološkim i molekularnim metodama. U serološkom testiranju hepatitisa B upotrebljavani su testovi za dokazivanje antigena i protutjela hepatitisa B. To su markeri ili biljezi hepatitisa B. Molekularnom metodom lančane reakcije polimeraze,

PCR (engl. Polymerase chain reaction), dokazana je virusna DNK.

3. REZULTATI

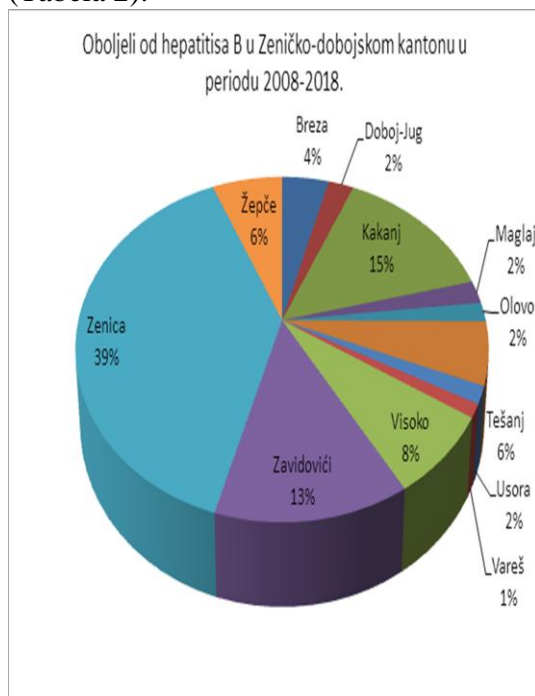
Na osnovu podataka iz registra pacijenata oboljelih od hepatitisa B na području Zeničko-dobojskog kantona, dobiven je uvid u brojno stanje oboljelih od hepatitisa B u posmatranom periodu od 2008-2018. godine, kao i broj kroničnih bolesnika, dužina i način liječenja, broj oboljelih od ciroze i kancera jetre, te broj smrtnih slučajeva kao posljedica infekcije hepatitis B virusom (Tabela 2).

Tabela 1. Zastupljenost pacijenata sa hepatitisom B po općinama u periodu 2008-2018.

Godina	BREZA	DOBOJ JUG	KAKANJ	MAGLAJ	OLOVO	TEŠANJ	USORA	VAREŠ	VISOKO	ZAVIDOVIĆI	ZENICA	ŽEPČE	UKUPNO
2018			1	1	1	1			1	3	5	1	14
2017			1			1		1			13		16
2016	1	1		1		1				1	15		20
2015	1	1	2			2	1		2	4	8	1	22
2014			15	2		2			4	6	33	8	70
2013	2		5	3					7	7	32	3	59
2012	2		13	1	1	3	1	2	9	13	36	3	84
2011	4		17	1		7			6	13	24	5	77
2010	2		8			5	1		6	9	26	8	65
2009	1	2	14		1	5			4	9	19	3	58
2008	11	9	5	3	7	6	6	4	3	8	6	4	72
UKUPNO	24	13	81	12	10	33	9	7	42	73	217	36	557

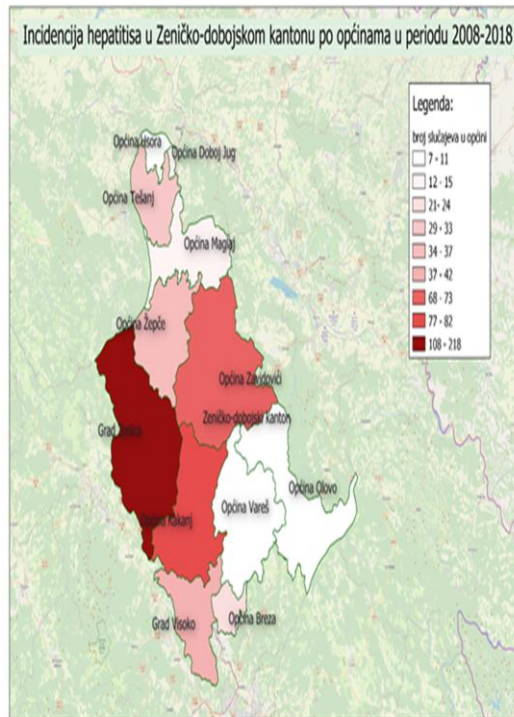


Hepatitis B je u periodu od 2008-2018. godine u Zeničko-dobojskom kantonu zabilježen u svim općinama sa ukupno 557 pacijenata. Na području Grada Zenice u svim proteklim godinama evidentirani su oboljeli, dok nisu evidentirani oboljeli u općini Zavidovići u 2017. godini, u općini Kakanj u 2016. godini i općini Tešanj u 2013. godini. Najviše oboljelih je bilo 2012. godine (84), a najmanje 2018. godine (14). (Tabela 2).



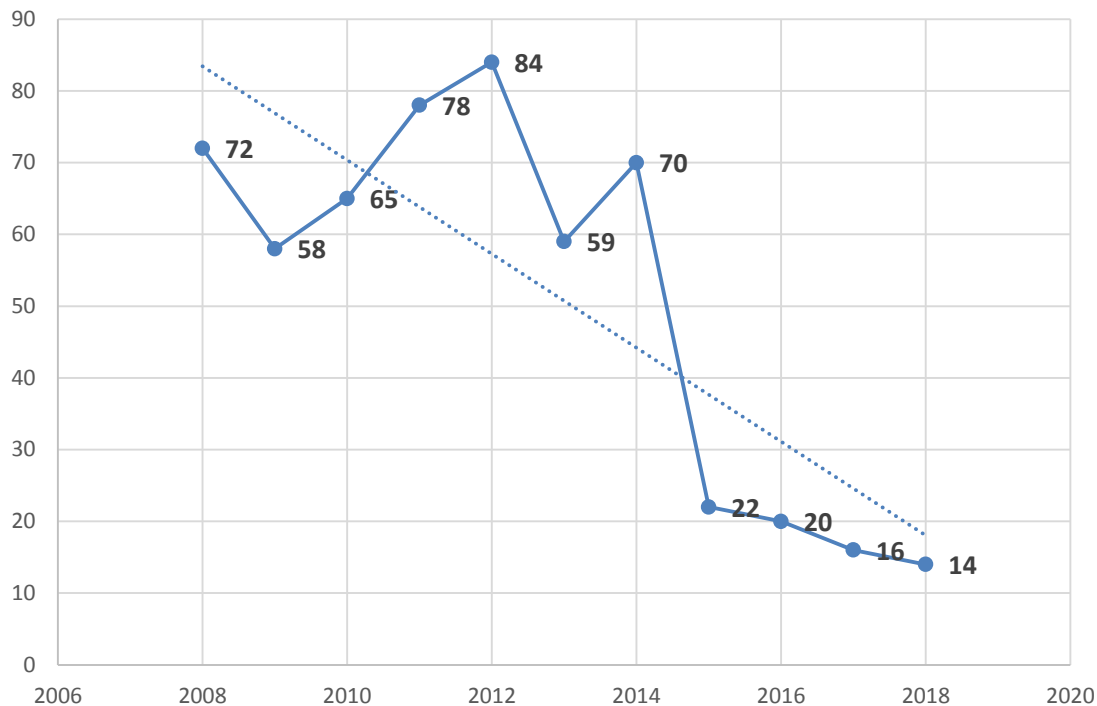
Grafikon 1. Zastupljenost prijavljenih pacijenata koji su oboljeli od hepatitisa B u periodu od 2008-2018.

U posmatranom periodu od 2008-2018. godine analizirajući zastupljenost oboljelih po gradovima, najveći postotak oboljelih zabilježen je u Zenici (39%), a najmanji u Varešu (1%). (Grafikon 1).



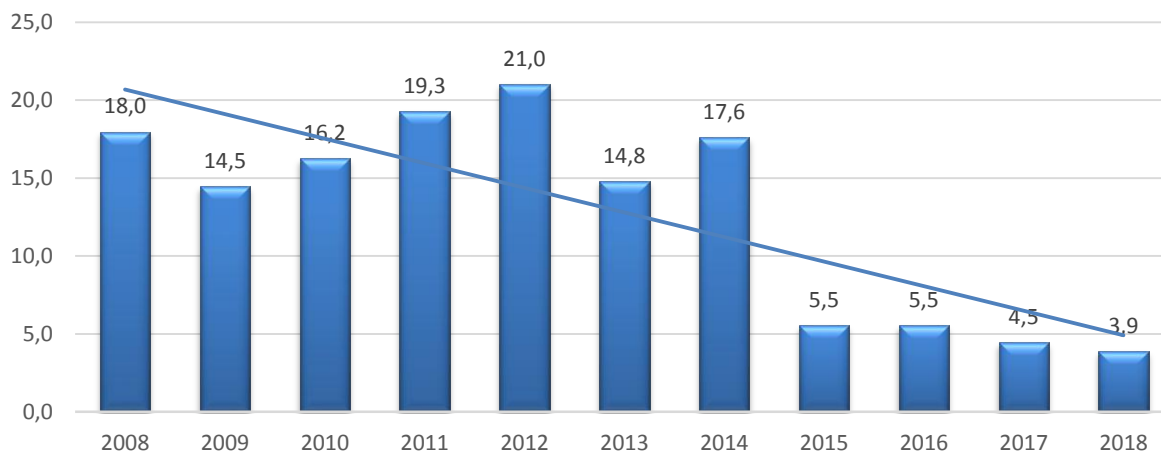
Slika 6. Kumulativna incidencija hepatitisa B u Zeničko-dobojskom kantonu po općinama u periodu 2008-2018. (Izvor podataka: Institut za zdravlje i sigurnost hrane Zenica)

Na slici broj 6. je prikazana kumulativna incidencija hepatitisa B na karti Zeničko-dobojskog kantona za posmatrani period od 2008-2018. godine. Tamnijim bojama su prikazane općine sa većim brojem prijavljenih slučajeva hepatitisa B.



Dijagram 1. Trend incidencije hepatitisa B u Zeničko-dobojskom kantonu u periodu 2008-2018.

Incidencija hepatitisa B u Zeničko dobojskom kantonu u periodu 2008-2018/100.000



Grafikon 2. Incidencija hepatitisa B u Zeničko-dobojskom kantonu u periodu 2008-2018. na 100.000 stanovnika



Trend incidencija hepatitisa B u Zeničko-dobojskom kantonu je negativan i u stalnom je opadanju što ilustrira podatak da je u 2018. godini bilo ukupno 14 prijavljenih slučajeva. (Dijagram 1).

Računato na 100.000 stanovnika, najviša incidenca hepatitisa B u Zeničko-dobojskom kantonu je bila 2012. godine (21%). Tendencija njenog znatnog snižavanja u odnosu na prethodni šestogodišnji period (2008-2014.), zabilježena je u posljednje četiri godine istraživanja (Grafikon 2).

U posmatranom periodu najmanji broj prijavljenih slučajeva hepatitisa B je kod djece starosti do 15 godina (1,3%) koja su najviše bila zastupljena u periodu od 2008-2013. U populaciji preko 65 godina života bilo je 14,2% prijavljenih slučajeva, sa rasponom od 4,6% u 2010. do 36,4% u 2015. godini (Tabela 3).

Radno aktivno stanovništvo u dobi od 15-49 godina je zastupljeno prosječno sa 50,1% slučajeva, a najviše je prijavljeno u 2010, 69,2% (Tabela 3), što je visoko statistički značajno ($X^2=39,8$, $df=10$, $p=0,000018$).

Starija dobna skupina od 50-64. godine života je prosječno zastupljena sa 34,5%, u rasponu od 44,3% 2014. do 55,0% 2016. godine, što je statistički značajno ($X^2=20,28$, $df=10$, $p=0,02669$).

Najmlađa dobna skupina plus radno aktivno stanovništvo (dobi od 0-49) godina imaju trend opadanja zastupljenosti u ukupno prijavljenim slučajevima hepatitisa B, što je visoko statistički značajno ($X^2=40,52$, $df=10$, $p=0,0000137$).

U periodu od 2011. do 2018. godine zabilježena su 362 slučaja oboljelih od hepatitisa B. Posmatrajući podatke, u periodu od 2011-2018. godine, može se reći da se muškarci češće inficiraju virusom hepatitisa B nego žene (Tabela 4).

Muškarci su najviše oboljevali u 2015. godini (77,3%), nego žene koje su najviše oboljevale u 2017. godini (56,3%), ali to nije statistički značajno ($X^2=9,39$, $df=7$, $p=0,22548$).

U dobnoj skupini od 0-14 godina zabilježena su četiri slučaja hepatitisa B kod dječaka, dok kod djevojčica nije zabilježen niti jedan slučaj hepatitisa B u istoj dobnoj skupini. Najugroženija dobna skupina su muškarci od 50-64 godine. Kod žena je taj broj znatno manji, te su u istoj dobnoj skupini zabilježena 53 slučaja hepatitisa B za posmatrani period, ali to nije statistički značajno (Tabela 5).

Također, kada se posmatra mlađa skupina od 15-24 godine uočava se mnogo manji broj oboljelih od hepatitisa B, naročito žena (8 slučajeva) što nije statistički značajno ($X^2=0,587$, $df=3$, $p=0,899$) (Tabela 5).

U dobnim skupinama od 25-49 i 50-64 godine izražena je veća razlika u broju slučajeva hepatitisa B posmatrano po spolu, gdje su muškarci mnogo više oboljevali nego žene, za razliku od skupine preko 65 godina života, gdje je ta razlika između spolova mnogo manja, ali to nije statistički značajno ($X^2=0,587$, $df=3$, $p=0,899$) (Tabela 5).

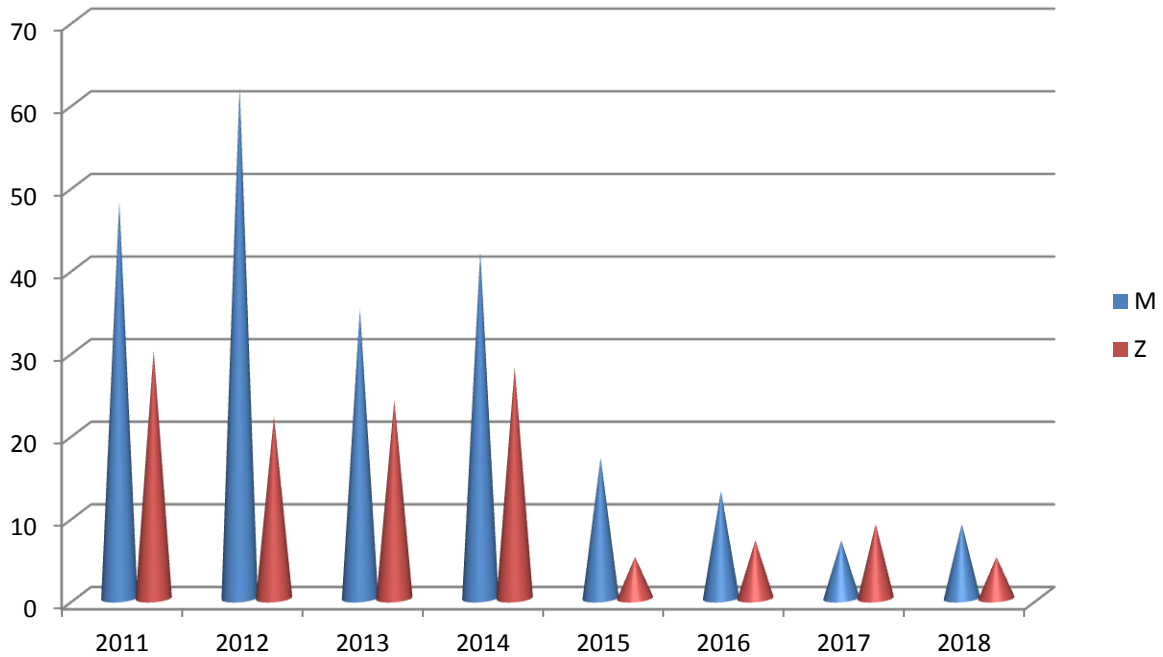


Tabela 2. Prijavljeni slučajevi hepatitisa B u Zeničko-dobojskom kantonu po dobnim skupinama u periodu 2008-2018. godine

godina	Dobne skupine (starost pacijenta)								
	0-14		15-49		50-64		65-		Ukupno
2018	0,0%	7	50,0%	6	42,9%	1	7,1%	14	
2017	0,0%	5	31,3%	7	43,8%	4	25,0%	16	
2016	0,0%	5	25,0%	11	55,0%	4	20,0%	20	
2015	0,0%	8	36,4%	6	27,3%	8	36,4%	22	
2014	0,0%	31	44,3%	31	44,3%	8	11,4%	70	
2013	1	1,7%	20	33,9%	26	44,1%	12	20,3%	59
2012	2	2,4%	41	48,8%	27	32,1%	14	16,7%	84
2011	1	1,3%	33	42,9%	29	36,4%	14	18,2%	77
2010		0,0%	45	69,2%	17	26,2%	3	4,6%	65
2009		0,0%	41	70,7%	11	19,0%	6	10,3%	58
2008	3	4,2%	43	59,7%	21	29,2%	5	6,9%	72
	7	1,3%	279	50,1%	192	34,5%	79	14,2%	557

Tabela 3. Prijavljeni slučajevi hepatitisa B u Zeničko-dobojskom kantonu po spolu u periodu 2011-2018. godine

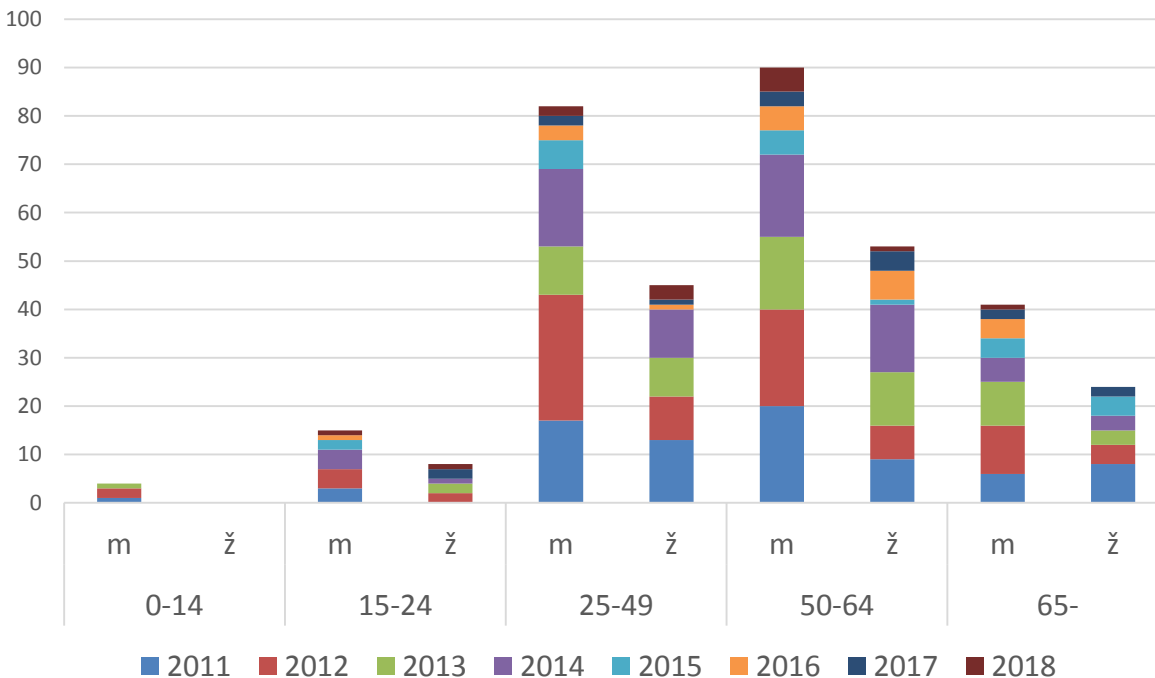
Period	Muškarci		Žene		Ukupno
2018	9	64,3%	5	35,7%	14
2017	7	43,8%	9	56,3%	16
2016	13	65,0%	7	35,0%	20
2015	17	77,3%	5	22,7%	22
2014	42	60,0%	28	40,0%	70
2013	35	59,3%	24	40,7%	59
2012	62	73,8%	22	26,2%	84
2011	47	61,0%	30	39,0%	77
Ukupno	232	64,1%	130	35,9%	362



Grafikon 3. Prikaz broja oboljelih od hepatitisa B po spolnoj strukturi u periodu od 2011-2018. Godine

Tabela 4. Prijavljeni slučajevi hepatitisa B u Zeničko-dobojskom kantonu po spolu i dobnim skupinama u periodu 2011-2018. godine

Period	0-14		15-24		25-49		50-64		65-	
	m	ž	m	ž	m	ž	m	ž	m	ž
2011	1		3		17	13	20	9	6	8
2012	2		4	2	26	9	20	7	10	4
2013	1			2	10	8	15	11	9	3
2014			4	1	16	10	17	14	5	3
2015			2		6		5	1	4	4
2016			1		3	1	5	6	4	
2017				2	2	1	3	4	2	2
2018			1	1	2	3	5	1	1	
Ukupno	4	0	15	8	82	45	90	53	41	24



Grafikon 4. Zastupljenost oboljelih od hepatitisa B po dobnim skupinama i spolu u Zeničko-dobojskom kantonu u periodu 2011-2018.

4. RASPRAVA

U zemljama s niskom prevalencijom (0,1-2%), a to su razvijene zemlje sjeverne Amerike, zapadne Europe, Australija i Novi Zeland najčešći načini prijenosa su seksualni kontakti sa zaraženom osobom, te korištenje istih igala kod intravenskih ovisnika o drogama (21). Svi registrirani hepatitisi u Federaciji BiH imaju neznatan udio (0,23%) u ukupnoj strukturi zaraznih bolesti (20). Zdravstveni radnici kao i radnici iz drugih uslužnih djelatnosti koji imaju neposredne kontakte sa inficiranim osobama u mogućnosti su da se inficiraju (20).

Da bi se izbjegao intrafamilijarni prijenos neophodno je profilaktičke mjere proširiti na sve članove porodice kronično inficiranog pacijenta. Profilaktičke mjere se prevashodno odnose na testiranje krvi na hepatitis B i provođenje cijepljenja članova porodice

čiji su krvni testovi negativni na hepatitis B (20).

Kemoterapija može biti uzrok reaktivacije hepatitisa B kod pacijenata sa spontanom preležanom HBV infekcijom u ranijem životnom periodu (22). Na osnovu podataka Svjetske zdravstvene organizacije, ciroza kao kronična bolest jetre dovodi do oštećenje jetrenog tkiva, tj. dolazi do progresije fibroznih ožiljaka i propadanje jetrene funkcije, pojavu ascitesa, krvarenja, povišen tlak u portalnim krvnim žilama (portalna hipertenzija) i nastanak hepatičke encefalopatije. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije oko 3 do 5% ljudi zaraženih virusom hepatitisa B razvije kronični oblik, a samo pola od njih će razviti cirozu. Ciroza jetre kao posljedica kroničnog hepatitisa B nije toliko česta



komplikacija, međutim zbog neadekvatnog i zakašnjelog liječenja ipak se može razviti i ozbiljno ugroziti život pacijenta. Ciroza je neizlječiva bolest i preteča je nastanka hepatocelularnog kancera. Uz adekvatno liječenje i strogi dijetalni režim propadanje jetrenog tkiva se može usporiti, a samim time i progresija ciroze i produžetak života. Transplantacija jetre bolesnika sa hepatocelularnim karcinom, kao moguće rješenje za produženje života, u našim uvjetima se rijetko dešava, jer mnogo košta, a duže preživljavanje je rijetko. Na osnovu istraživanja koja su provedena u Hrvatskoj ustanovljeno je da od 390 transplantiranih bolesnika, u 13 je izvršena transplantacija jetre zbog HBV-infekcije u periodu od 2007. godine do 2010 godine.. Kod 11 transplantiranih bolesnika utvrđeno je da žive 1 mjesec do 4 godine života bez drugih komplikacija (14).

Protiv hepatitisa B postoje efikasni lijekovi koji mogu doprinjeti smanjenju i potpunom izlječenju pacijenta, ali kod vrlo malog postotka pacijenata, od kojih se neki lijekovi teško podnose, a neki su uzrokovali rezistenciju. U periodu od 2008. do 2017. godine na osnovu istraživanja u Zagrebu liječeno je 210 bolesnika s kroničnom HBV infekcijom, od kojih je 14,5% imalo cirozu na samom početku liječenja. Funkcionalno izlječenje je bilo rijetko (5,5 % slučajeva), a kod većine bolesnika postignuto je usporavanje ili prekid razvoja fibroze. Bolesnici liječeni lamivudinom imali su visoku incidenciju razvoja rezistencije (32 % nakon 5 godina liječenja), te je terapija nastavljena tenofovirom uz većinom dobru podnošljivost i bez razvoja rezistencije. (13).

Upotreba lijeka *Tenofovir* u Zagrebu i u Zenici, koji je najviše zastupljen kao izbor lijeka u posljednjih nekoliko godina posmatranog perioda, riješili su se problemi podnošljivosti i što je najvažnije bez razvoja rezistencije.

Smjernice i lijekovi evoluiraju iz godine u godinu. Od sedam lijekova koji se koriste u liječenju hepatitisa B kao terapija izbora u bolnici u Zadru, selekcionirali su se *Entecavir* i *Tenofovir* iz skupine nukleoz(t)idnih analoga i *pegilirani interferon alfa-2a* za određene bolesnike (15). Obje vrste terapije pokazale su u velikom broju kliničkih ispitivanja dobre rezultate, prvenstveno zbog vrlo rijetkih rezistencija, a prema Moroviću i Hrstiću, rezistencija na *Tenofovir* nije dokazana.

U istraživanju u Hrvatskoj (24,27) je utvrđeno da je hepatitis B sveden na sporadičnu bolest, gdje veliku ulogu ima uvođenje obaveznog cijepljenja školske djece protiv hepatitisa B u Hrvatskoj od 1999. godine, što je dovelo do pada incidencije u Hrvatskoj. Rezultati u ovom istraživanju pokazuju na sličnu situaciju, gdje je incidencija hepatitisa B u Zeničko-dobojskom kantonu u stalnom opadanju, čemu je sigurno doprinijelo obavezno cijepljenje odmah po rođenju, tako da nema djece ispod šest godina kod kojih je registriran hepatitis B.

Za najbolje rezultate najvažnija je dijagnostika u pravo vrijeme. Najefikasnija zaštita od hepatitisa B je cjepivo. U cilju što kvalitetnijeg života sa kroničnim hepatitisom B, važno je informirati pacijente o toj bolesti i objasniti im način življenja sa kroničnim oblikom hepatitisa B.



Pacijenti bi trebali da se pridržaju uputa liječnika, ne konzumirati alkohol i gazirana pića, budući da alkohol može ubrzati nastanak ciroze i hepatocelularnog karcinoma.

Mjere profilakse se mogu podijeliti na opće i specijalne mjere zaštite. Opće mjere uključuju sprječavanje perkutanog kontakta s krvlju i drugim tjelesnim tekućinama u kojima je dokazan HBV, kontakt putem sluznica i prijenos kontaminiranog materijala putem vektora te onečišćenih predmeta (četkice za zube, bebine boce, igračke i sl.), uz nadzor nad oboljelima i prijavljivanje bolesti. Specijalne mjere zaštite podrazumijevaju cijepljenje koje ima tri cilja: prevenciju klinički manifestne bolesti, prevenciju razvoja kroničnog hepatitisa i prevenciju transmisije virusa. (25,26).

Mjere zaštite zdravstvenih djelatnika su veoma važne, a poznate su već duže vrijeme. Ali zdravstveni djelatnici nisu uvijek bili upoznati sa problemom hepatitisa i potrebnim mjerama zaštite, što je dokazano istraživanjem iz 1998. godine u zdravstvenim ustanovama u Zagrebu (27). U tom istraživanju je dokazano da među srednjim i višim medicinskim osobljem u obje zdravstvene ustanove, da su ispitanici pokazali nizak stupanj znanja u vezi s programom cijepljenja i komplikacijama cijepljenja, a cijepljenje se često odbija (od strane zdravstvenih radnika) zbog straha od komplikacija cijepljenja. Da bi se zdravstveni djelatnici upoznali i primjenjivali pravila zaštite, zdravstvene ustanove trebaju izraditi odgovarajuće pravilnike i provjeravati njihovu primjenu.

Prevalencija kroničnog hepatitisa B (CHB) se razlikuje globalno. CHB je odgovoran za 30% svih smrti od ciroze i 40% od hepatocelularnog karcinoma u svijetu. Svjetska zdravstvena organizacija je 2015. godine razvila smjernice za prevenciju, njegu i liječenje kronične HBV infekcije. Smjernice su namijenjene menadžmentu zdravstvenih ustanova, posebno u zemljama sa niskim i srednjim socioekonomskim standardom (27,28).

Nekoliko preporuka Svjetske zdravstvene organizacije se razlikuje od preporuka glavnih udruga za bolesti jetre, a smjernice se uglavnom odnose na bolje upravljanje prevalencijom kroničnog hepatitisa, sa ciljem uklanjanja kroničnog virusnog hepatitisa kao javno zdravstvenog problema do 2030. godine (29).

5. ZAKLJUČAK

Hepatitis B je globalni zdravstveni problem i vrlo mali broj inficiranih pristupa testiranju i liječenju, a posebice se odnosi na države sa nižim standardom življenja. Distribucija hepatitisa B značajno varira u različitim dijelovima svijeta. Prevalencija kronične HBV infekcije kategorizira se kao visoka, srednja ili niska. Prevalencija hepatitisa B u Bosni i Hercegovini spada u skupinu srednje prevalencije (2-7%) sa ostalim državama u okruženju. Rezultati u ovom istraživanju pokazuju na sličnu situaciju, gdje je incidencija hepatitisa B u Zeničko-dobojskom kantonu u stalnom opadanju, čemu je sigurno doprinijelo obavezno cijepljenje odmah po rođenju,



tako da nema djece ispod šest godina kod kojih je registriran hepatitis B. U godini 2018. registrirano je 14 seropozitivnih što je najmanji broj u desetogodišnjem (2008-2018) periodu u odnosu na 2012. godinu kada je registrirano 84 seropozitivnih pacijenata. Nisku prevalenciju imaju države Zapadne Europe i Skandinavije, dok visoku prevalenciju ima Moldavija. Antivirusna terapija koja se koristi u liječenju hepatitisa B, smanjuje replikaciju virusa i tako usporava progresiju ciroze i smanjuje rizik od hepatocelularnog karcinoma jetre. Prevencija se odnosi na provjeru donirane krvi, sterilne uvjete rada koje iziskuje prevencija protiv hepatitisa B. Najučinkovitija je zaštita provođenja kontinuirane imunizacije djece i odraslih osoba.

6. ZAHVALA

Zahvaljujemo se ustupljenim podacima na osnovu odluke Etičkog komiteta KB Zenica, Odjela za infektivne bolesti i Institutu za zdravlje i sigurnost hrane u Zenici.

7. LITERATURA

1. Junqueira, LC., Carneiro, J. (1999): Osnove histologije, urednici hrvatskog izdanja Bradamante, Ž., i Kostović-Knežević, Lj. Školska knjiga. Zagreb.
2. Krmpotič-Nemanić, J. i Marušić, A. (2004): Anatomija čovjeka, Medicinska naklada, Zagreb.
3. Včev, A. i Begić, I. (2008): Infekcija Hepatitis B virusom. Hrvatski časopis za javno zdravstvo.
4. Živanović, J., Lukić, S., Bogdanović, M. i Jončić, M. (2009): Mikrobiologija. Medicinski fakultet. Niš.
5. Svjetska zdravstvena organizacija. Globalno izvješće o hepatitisu, 2017. Ženeva, Švicarska: Svjetska zdravstvena organizacija; 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>
6. Šljivić, B. (1976): Sistematska i topografska anatomija. Naučna knjiga. Beograd.
7. Bašić, F. i Bešlagić, E. (1998): Mikrobiologija. Medicinski fakultet Sarajevo.
8. Vucelić, B. (2010). Hepatitis B– još uvijek najčešće spolno prenosivi hepatitis u Hrvatskoj, Infektološki glasnik, 30(3), str. 131-134. <https://hrcak.srce.hr/63718>
9. Zvizdić, Š. (2009): Virusologija. Medicinski fakultet. Sarajevo.
10. Živanović, J., Lukić, S., Bogdanović, M. i Jončić, M. (2009): Mikrobiologija. Medicinski fakultet. Niš.
11. www.hzjz.hr/aktualnosti/virusni-hepatitisi



12. Chevaliez S, Rodriguez C, Pawlotsky J-M. (2012): New virological tools for management of chronic hepatitis B and C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1303-13.
13. Poljak, M., Lepej-Židovec, S., Rode-Đaković, O. (2013): Novosti u serološkoj i molekularnoj dijagnostici hepatitisa B i C. *Acta Med Croatica* 2013;4:281-90.
<https://hrcak.srce.hr/file/168124>
14. Kurelac, I., i sur. (2017): Liječenje kroničnog hepatitisa B u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu od 2008. do 2017. godine, *Infektološki glasnik*, 37(1), str. 3-7.
<https://hrcak.srce.hr/216060>
15. Morović, M. i Hrstić, I. (2013): Liječenje kroničnog hepatitisa, *Acta medica Croatica*, 67(4), str. 319-323.
<https://hrcak.srce.hr/113718>
16. Lazarević, I. (2014): Clinical implications of hepatitis B virus mutations: Recent advances. *World J Gastroenterol*, 20(24), 7653-7664.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976703>
17. Numanović, F., Hukić, M., Aščerić, M., Delibegović, Z. i Nurkić, J. (2013): Medicinska mikrobiologija sa imunologijom i parazitologijom. *Medinski fakultet Tuzla*.
18. Horvat, J. i Mijoč, J. (2014): *Osnove statistike*, Ljevak, drugo izdanje. Zagreb
19. Somun-Kapetanović, R. (2014): *Statistika u ekonomiji i menadžmentu*, IV izdanje, Ekonomski fakultet, Sarajevo.
20. <https://www.zzjzfbih.ba/svjetski-dan-hepatitisa-2017/>
21. Bradarić, N. i Vucelić, B. (2006): Hepatitis B. *Medicus*. Vol.15 No 1.
22. Čolić-Cvrlje, V., i sur. (2011): Transplantacija jetre pri infekciji virusom hepatitisa B, *Medix*, 17(92/93), str. 183-186. <https://hrcak.srce.hr/85855>
23. Kaić, B., i sur. (2013): Epidemiologija virusnih hepatitisa, *Acta medica Croatica*, 67(4), str. 273-278.
<https://hrcak.srce.hr/113388>
24. Janković, N., Ljubičić, N., i Kovačić, N. (1998): Razlozi niske procijepljenosti zdravstvenih djelatnika protiv hepatitisa B, *Medicinski vjesnik*, 30((1-2)), str. 85-91.
<https://hrcak.srce.hr/192152>
25. Jindal, A., Kumar, M., i Sarin. S.K. (2013): Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B, *Liver International* ISSN 1478-3223.
<http://docshare01.docshare.tips/files/25169/251692857.pdf>
26. D'Souza, R. i Foster, GR. (2004): Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B. *JRSM*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1079522/>
27. Burek, V. (2008): Dijagnostika virusnih hepatitisa. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*. Vol 4. Broj 15.
<http://www.hcjz.hr/index.php/hcjz/article/download/977/935>.
28. Lee, WM. (1997): Hepatitis B Virus Infection. *New Engl J Med*, 337, 1733-1745.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199712113372406>
29. <http://www.hepatitis.rs.ba/2/hepatitis/Hepatitis>
30. Savić, M. (2005): *Poslovna statistika*, Minerva, Subotica



RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE FREQUENCY OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION ON THE BASIS OF SEROLOGICAL MOLECULAR DIAGNOSIS IN ZENICA-DOBOJ CANTON

Karić M¹, Ibrahimagić A², Hercegovac A³

¹Primary school „Hasan Kikić, Zenica, BiH

²Institute for Health and Food Safety, Zenica, BiH

³Faculty of Natural Sciences, University of Tuzla

Abstract

The aim of this research is to give a complete overview through a retrospective assessment of the situation in the area of Zenica-Doboj Canton when it comes to Hepatitis B over a ten-year period. This analysis could serve as a "foundation for health education of patients and informing the general public about the health significance of the HBV virus" in the Zenica-Doboj Canton, but also in Bosnia and Herzegovina. Hepatitis B is a contagious liver disease caused by Hepatitis B virus. It can be mild and last for just several weeks, but it can also be a serious life-threatening infection (chronic Hepatitis B). Acute Hepatitis B lasts up to 6 months and is usually milder, but it can cause complications and it requires hospitalization. If the organism fails to overcome viruses, the disease passes into a chronic form that can cause major consequences. Diagnostics is based on laboratory tests, serological and molecular tests. The survey includes registered patients with Hepatitis B in the past ten years (2008-2018.) in Zenica-Doboj Canton. All age groups and both sexes are covered. Data on the number of chronic and acute Hepatitis B patients in the Zenica-Doboj Canton. In the period of 2008-2018. Hepatitis B was recorded in all municipalities of Zenica-Doboj Canton with a total number of 557 positive patients.

Corresponding author:

Mirnes Karić

Primary school „Hasan Kikić“

Tetovska 391, 72000 Zenica

Bosnia and Herzegovina

e-mail address:

mirneskari czedo@hotmail.com

Phone: +38732/460-585