

Dječja zarazna žutica na području Cetinske krajine

Sikirica, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:171:256004>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

MAJA SIKIRICA

DJEČJA ZARAZNA ŽUTICA NA PODRUČJU CETINSKE KRAJINE

DIPLOMSKI RAD

Akadska godina: 2014./2015.

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Prim. Mladen Smoljanović

Split, srpanj 2015.

Zahvaljujem mentoru Izv.prof.dr.sc.Prim. Mladenu Smoljanoviću i djelatnicima Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije na stručnoj pomoći i susretljivosti prilikom izrade diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. ANATOMIJA JETRE.....	6
1.2. FIZIOLOGIJA JETRE.....	7
1.3. TRBUŠNI TIFUS.....	8
1.4. BACILARNA DIZENTERIJA.....	9
1.5. VIRUSNI HEPATITIS.....	10
1.6. OSNOVNE KARAKTERISTIKE VIRUSNIH HEPATITISA.....	11
1.6.1. VIRUSNI HEPATITIS B.....	11
1.6.2. VIRUSNI HEPATITIS C.....	12
1.6.3. VIRUSNI HEPATITIS D.....	13
1.6.4. VIRUSNI HEPATITIS E.....	14
1.6.5. VIRUSNI HEPATITIS G.....	15
1.7. VIRUSNI HEPATITIS A.....	16
1.7.1. ETIOLOGIJA.....	17
1.7.2. PATOGENEZA.....	18
1.7.3. PUTOVI PRIJENOSA.....	18
1.7.4. KLINIČKA SLIKA.....	19
1.7.5. KOMPLIKACIJE.....	19
1.7.6. DIJAGNOZA	19
1.7.7. LIJEČENJE.....	20

1.7.8. PROGNOZA.....	20
1.7.9. PROFILAKSA.....	20
2. CILJ RADA.....	22
3. HIPOTEZA.....	24
4. MATERIJAL I METODE.....	26
5. REZULTATI.....	30
6. RASPRAVA.....	43
7. ZAKLJUČAK.....	48
8. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	50
9. SAŽETAK.....	54
10. SUMMARY.....	56
11. ŽIVOTOPIS.....	58

Žutica označava žutu obojanost tkiva, a obuhvaća žutilo kože, bjeloočnica i dubokih tkiva. Često je prvi, a katkad i jedini znak jetrene bolesti. Svaka pojava žutice (ikterusa) od uvijek je skretala pozornost oboljelog, njegove okoline i zdravstvenih djelatnika (1). Babilonski Talmud, Hipokratova pisma i stara kineska literatura od davnine spominju pojavu žutice među ljudima (2). Ona može biti posljedica prekomjerne hemolize eritrocita, opstrukcije žučnih vodova ili oštećenja hepatocita (1).

Virusi hepatitisa dovode do oštećenja hepatocita te na taj način uzrokuju pojavu žutice. Prvi slučajevi hepatitisa prenesenog parenteralnim putem opisani su 1885. god. u Bremenu među lučkim radnicima, koji su nekoliko mjeseci ranije primili cjepivo protiv velikih boginja, pripravljeno od limfne tekućine ljudi. Potom se vidjelo da se ovaj oblik hepatitisa može razviti i nakon upotrebe nesterilnih igala i šprica, posebno među bolesnicima sa spolnim bolestima. Termin hepatitis A i hepatitis B uveo je MacCallum 1947. godine (2).

Blumberg je otkrićem Australia antigena kod serumske žutice udario temelje laboratorijske dijagnostike Hepatitis B virusa i time učinio pouzdanim razlikovanje dječje zarazne žutice od serumskog hepatitisa, tada samo Hepatitisa B. Nerazvrstani oblici hepatitisa označavali su se Non A non B hepatitis (3).

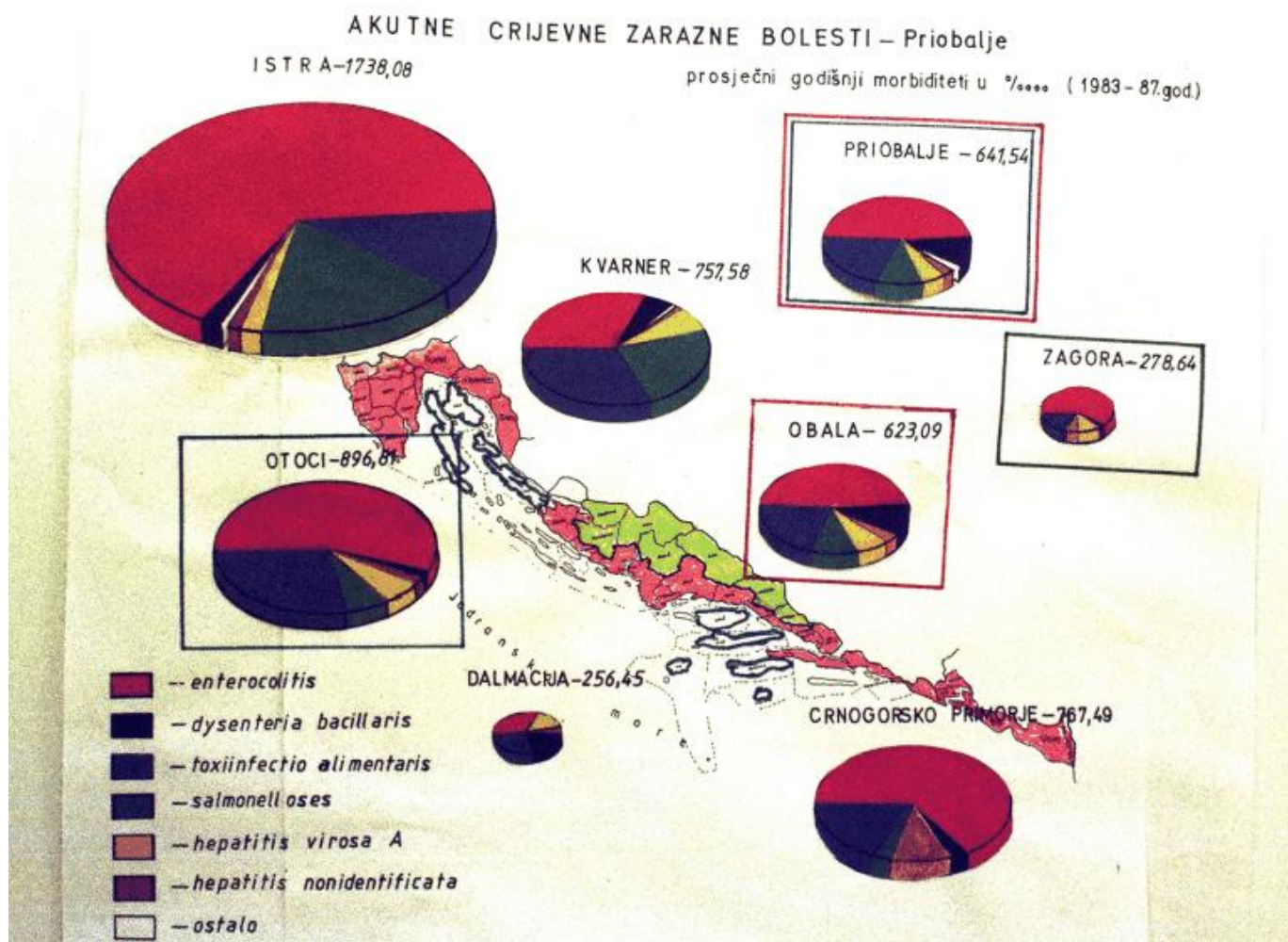
Do nedavno najčešći uzročnik žutice bio je hepatitis A virus (HAV) – uzročnik dječje zarazne žutice (hepatitis epidemica) (4,5,6). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) godišnje se klinički registrira 1,5 milijun HAV bolesnika, dok se serološki utvrdi više od deset milijuna inficiranih osoba, što znači da na jednog bolesnika s ispoljenom žuticom dolazi deset bolesnika bez žutila kože (4).

U nerazvijenim zemljama javlja se učestalije. Jedan je iz skupine „velike trojice” crijevnih infekcija: trbušni tifus, bacilarna dizenterija i HAV - „bolesti prljavih ruku”, fekalno-oralne antroponoze - indikatori loših higijensko-sanitarnih uvjeta – obvezni pratitelji ratova (7).

U visoko razvijenim zemljama svijeta broj bolesnika od HAV je u stalnom opadanju. Još do početka sedamdesetih godina prošlog stoljeća uz druge akutne crijevne zarazne bolesti (ACZB) HAV bio je endemičan u mnogim krajevima Hrvatske (8).

Cetinski kraj kao i cijela Dalmatinska zagora povijesno su bili endemično područje ACZB: dijarealnog sindroma, dječje zarazne žutice, bacilarne dizenterije, trbušnog tifusa i paratifusa te amebne dizenterije. Njihova učestalost ovisila je o prijavljivanju zaraznih bolesti koje nije bilo ujednačeno na svim područjima Hrvatske. Nejednako razvijena epidemiološka služba bez liječnika specijalista epidemiologa na područjima udaljenim od velikih gradova imala je za posljedicu podregistraciju i podprijavljivanje zaraznih bolesti te je izgledalo da su

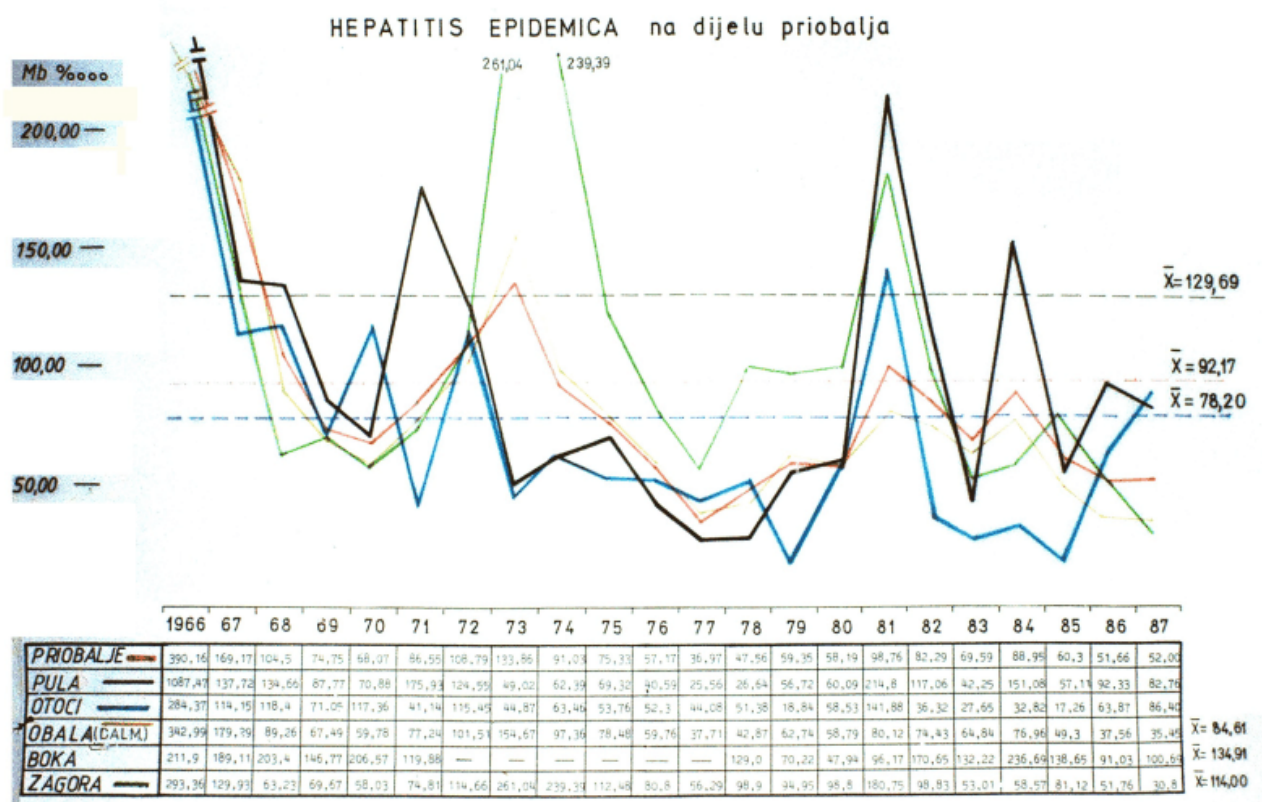
mnoga područja bez ACZB. Područje Istre imalo je objektivnih teškoća s većom učestalošću ACZB, pa tako i sa HAV, ali sigurno ne u većoj mjeri od Dalmatinske Zagore. Istra i Kvarner su zbog činjenice da je svaki dom zdravlja imao liječnika specijalistu epidemiologa imali bolju registraciju bolesti, a time i veće stope prijavljenih ACZB (Slika 1.) (8).



Slika 1. Incidencija akutnih crijevnih zaraznih bolesti na priobalju Hrvatske i Crnogorskom primorju prema Prijavama zaraznih bolesti, 1983.-1987. godina (preuzeto iz Smoljanović M. i suradnici)

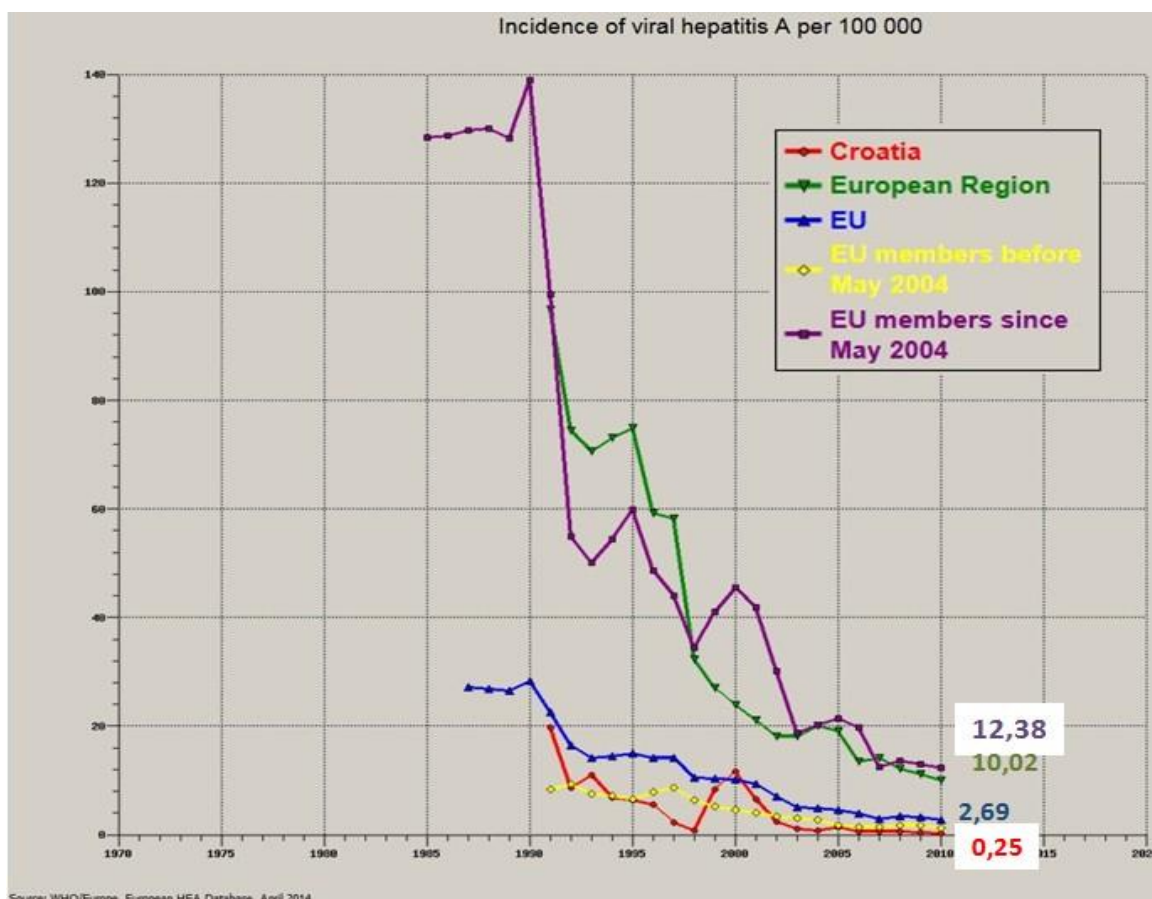
Pojava žutice obično fascinira laike, pa i zdravstvene radnike, te je registracija i prijava HAV bila primjerenija nego kod drugih ACZB. Visoke stope pobola HAV u Dalmatinskoj zagori prate visoke stope pobola u istarskom gradu Pula. Prije i nakon srednjoeuropske pandemije HAV 1965.-1967. godine svake tri do četiri godine događale su se manje epidemije HAV, a svakih sedam do deset godina velike epidemije. Na epidemijsku pojavnost najveći utjecaj imao je broj osjetljive, neimune djece na infekciju HAV. Dok su na pojavnost nekih salmoneloznih i šigeloznih bakterijskih bolesti mogli utjecati antimikrobni

lijekovi i cjeviva, za HAV tek se od skorijeg vremena primjenjuje specifična mjera prevencije bolesti cijepljenjem. Učinkovitih protuvirusnih lijekova još uvijek nema (Slika 2.).



Slika 2. Incidencija Hepatitisa A (epidemica) na dijelovima priobalja 1966.-1987. godine prema prijavama zaraznih bolesti (Zagora - zelena crta) (preuzeto iz Smoljanović M. i sur.)

U Republici Hrvatskoj incidencija HA je u stalnom padu (9, 10). Stope incidencije su među najnižima u Europi, niže od prosjeka Europske unije (EU) i od prosjeka starih članica EU prije 2004. godine. Stopa incidencije posljednje dostupne 2010. godine bila je 0,25/100.000 ili 2,5 bolesnika na milijun stanovnika što je deset puta manje od prosjeka zemalja EU (2,69/100.000), a pedeset puta manje od novih članica EU poslije 2004. godine (12,38/100.000) (Slika 3.).



Slika 3. Icidencija virusnog hepatitisa A u Hrvatskoj i skupinama europskih zemalja (preuzeto iz WHO Office for Europe Health for All Database, ažurirano lipanj 2015. <http://data.euro.who.int/hfad/>)

U tijeku Domovinskog rata u Hrvatskoj zabilježene su epidemije HAV i drugih crijevnih antroponoza u izbjegličkim kampovima kao i u susjednim državama (9,10). Poslije Domovinskog rata u Hrvatskoj se bilježe uglavnom sporadični, uneseni oblici HAV (11, 12). Veoma su rijetke pojave obiteljskih epidemija alimentarnog puta prijenosa HAV malih razmjera uglavnom kod manjinskih etničkih skupina kao što je to primjer i u razvijenim europskim zemljama (13, 14).

Na području Cetinske krajine, od ranije poznatom kao endemično područje dječje zarazne žutice, u posljednje vrijeme kroz više od dvije decenije zamjetan je stalni pad oboljelih, te je dječja zarazna žutica prestala biti javnozdravstveni problem (15).

U novonastalim okolnostima, kako u čitavom razvijenom svijetu, tako i u Hrvatskoj, u Splitsko-dalmatinskoj županiji i u Cetinskoj krajini, gdje su HAV infekcije gotovo potpuno

iščezle, važno je odgovoriti koje su to mjere najviše doprinijele takvom povoljnom stanju. Koliko su zaslužne specifične mjere, a koliko opće higijenske mjere (16).

Stoga je u takvim drastično izmijenjenim epidemiološkim okolnostima važno dalje pratiti stanje i kretanje HAV infekcija. Izrazito smanjena otpornost mladih naraštaja prema HAV može biti pogodnost za ponovno razbuktavanje infekcija HAV-om i njezinim epidemijskim razbuktavanjima bez pravovremenih protuepidemijskih mjera (17-19).

Cetinska krajina kao i čitava Hrvatska ima turističkih ambicija. Stoga je izuzetno važno kakve su higijensko-sanitarne prilike na turističkim imitivnim područjima. Gdje su prisutne crijevne antroponoze nema mogućnosti razvoja turizma (20, 21).

Suvremena događanja priliva velikog broja imigranata iz Afrike i Bliskog istoka u Europu također zahtijevaju mjere pojačanog nadzora nad crijevnim antropozama (22).

1.1. ANATOMIJA JETRE

Jetra (hepar) najveća je žlijezda u tijelu, te zaprema oko 2% tjelesne težine odraslog čovjeka, a 5% tjelesne težine u male djece. Teži oko 1500 grama. Najvećim je dijelom smještena u desnom hipohondriju i epigastričnoj regiji. Crvenkastosmeđe je boje.

Na jetri razlikujemo dvije površine, gornju (facies diaphragmatica) i donju (facies visceralis). Tradicionalno se jetra dijeli u dva režnja, svaki s jedne strane falciformne sveze- desni veći režanj, lobus hepatis dexter, i lijevi, manji režanj, lobus hepatis sinister. Klinički je važnija podjela jetre na dijelove (pars hepatis sinistra et dextra) i odjeljke (divisiones) jer se temelji na grananju krvnih žila i žučnih vodova u jetri. Jetrenih odjeljaka ima pet, četiri prava i peti lobus caudatus. Lijevi i desni dio jetre funkcioniraju potpuno odvojeno: svaki ima svoj arterijski i venski sustav krvnih žila, a žuč se odvodi lijevim ili desnim žučnim vodom. Lijevi jetreni režanj završava straga jednim nastavkom gustog vezivnog tkiva, appendix fibrosa hepatis, u kojem nema žljezdanog tkiva.

Osnovna građevna jedinica jetre jest jetreni režnjić, lobulus hepatis, koji je građen od jetrenih stanica, hepatocita. Ne vidi se golim okom, nego samo pod mikroskopom. U sredini svakog režnjića nalazi se ogranak hepatične vene, a u prostoru oko režnjića nalaze se ogranci jetrene arterije i portalne vene. U interlobularnim prostorima nalaze se i žučni vodovi. Osim jetrenih stanica, venske sinuse oblažu još dvije vrste stanica: 1) endotelne stanice i 2) velike Kupfferove stanice, vrsta tkivnih makrofaga koji oblažu sinuse i mogu fagocitirati bakterije i druge strane tvari u krvi jetrenih sinusa.

Facies diaphragmatica glatka je gornja površina jetre, okrenuta ošitu. Njezin konveksitet odgovara ošitnom svodu. Facies visceralis blago je konkavna i dodiruje različite utrobne organe. Na njenoj površini nalaze se jetrena vrata, porta hepatis, kroz koja prolaze krvne i limfne žile, živci te izvodni vodovi jetre. U prednjem je dijelu udubina za žučni mjehur, a u stražnjem je žlijeb donje šuplje vene (23).

1.2. FIZIOLOGIJA JETRE

Jetra je neparni visceralni organ uključena u portalni venski krvni optok, pa kroz nju prolazi venska krv iz probavne cijevi, gušterače i slezene te u jetru dovodi probavljene ili druge tvari. Jetra sudjeluje u izmjeni ugljikohidrata, bjelančevina, masti, vitamina i minerala. Proizvode izmjene tvari jetra izlučuje djelomice u krv, pa je možemo shvatiti i kao žlijezdu s unutarnjim izlučivanjem (24).

Jetra služi i kao spremnik krvi. U jetrenim krvnim žilama može se pohraniti velika količina krvi jer se volumen jetara može povećati. Normalno se u jetrenim venama i jetrenim sinusima nalazi oko 450 mL krvi, što je gotovo 10% ukupne količine krvi u tijelu. U slučaju kada se krvni volumen pretjerano poveća jetra se može proširiti i tako poslužiti kao spremnik krvi, ili pak može osigurati dodatnu količinu krvi kada se krvni volumen smanji.

Jetra također služi i za pohranu različitih tvari, posebice vitamina A, vitamina D i B12, te željeza i feritina. Ona ima i hematološku ulogu: stvara krv u embriju, eliminira eritrocite koji su afunkcionalni ili dotrajalog životnog vijeka, stvara velik dio krvnih sastojaka potrebnih za zgrušavanje krvi te bjelančevine plazme.

Njena važna uloga je detoksikacija s pomoću oksidacije, inaktivacija hormona, odstranjivanje amonijaka iz krvi, fagocitoza stranih čestica u Kupfferovim stanicama.

Jetra secernira žučne soli u probavni sustav te na taj način olakšava apsorpciju masti. Njena uloga je i ekskrecija tvari stvorenih u jetri (kolesterol), kao i ekskrecija tvari, kao na primjer droga i lijekova, dospjelih u jetru tzv. čišćenjem krvi (25).

1.3. TRBUŠNI TIFUS

Trbušni tifus je akutna generalizirana zarazna bolest čovjeka s bakterijemijom i septicemijom, a uzrokovana je bacilom tifusa (*Salmonella typhi*). Pripada skupini fekalno-oralnih infekcija, a prenosi se kontaktom, vodom i hranom. Pojavljuje se sporadično i endemoepidemijski. Glavne patološkoanatomske promjene odigravaju se u limfatičnom aparatu crijeva.

U današnje vrijeme tifus nije problem u razvijenim zemljama, pa tako ni u Hrvatskoj, ali u nerazvijenim zemljama i dalje se održava u endemoepidemijskom obliku i značajni je javnozdravstveni problem. Tifus je također bio poznat kao vrlo česta ratna zaraza, napose u doba rovovskog načina ratovanja, pa je uz dizenteriju i pjegavac bio veliki problem svih vojska do Drugog svjetskog rata. Za vrijeme Domovinskog rata zabilježena je samo jedna epidemija trbušnog tifusa, i to na području Lipika. Oboljelo je 20 osoba prognanika. Možemo biti ponosni na činjenicu da među hrvatskim vojnicima ni prognanicima nije bilo oboljelih od tifusa koji bi izvor zaraze imali na području Republike Hrvatske.

Salmonella typhi je patogena isključivo za čovjeka. U vanjskoj sredini dosta je otporna. U izmetu može preživjeti od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Izložena suhoći i Sunčevom zračenju ugiba već za nekoliko minuta ili sati.

Inkubacija kod tifusa najčešće je od 1 do 3 tjedna, iako često varira, i to u rasponu od 3 dana do 3 mjeseca. Početak je bolesti postupan, očituje se slabošću, glavoboljom, laganim povišenjem temperature. Tek nakon nekoliko dana bolesnici ne mogu ustati iz kreveta. Temperatura potkraj prvog tjedna doseže svoj vrhunac od 39-40°C i kao kontinua ostaje daljnjih tjedan dana. U ovoj fazi se kod polovine bolesnika na trbuhu i trupu pojavljuju rozeole. Jezik je suh i obložen, a jetra i slezena povećane. Na početku bolesti bolesnici su obično opstipirani, a u drugom se tjednu pojavljuju proljevi. Tipični oblik tifusa traje od 2 do 5 i više tjedana, ali postoje i sasvim laki, jedva prepoznatljivi oblici, kao i teški munjeviti oblik koji brzo dovodi do smrti. Za laboratorijsku dijagnostiku primjenjuju se mikrobiološke pretrage i to hemokultura, koprokultura i urinokultura. Oko 3 do 5% bolesnika ostaju trajni kliconoše, bez obzira na to jesu li liječeni ili nisu.

Opće mjere prevencije trbušnog tifusa su: opskrba stanovništva higijenski ispravnom vodom za piće preko vodovodnih sustava, pravilna higijenska dispozicija ljudskih fekalnih masa, poučavanje pučanstva o važnosti pranja ruku, uklanjanje svake mogućnosti onečišćenja hrane, pasterizacija ili kuhanje mlijeka, te sprečavanje prikupljanja i prodaje školjaka iz

nesigurnih ili onečišćenih voda. Kao specifična preventivna mjera u obzir dolazi aktivna imunizacija stanovništva (26).

1.4. BACILARNA DIZENTERIJA

Šigeloza (*dysenteria bacillaris*, akutna bacilarna dizenterija, srdobolja, griža) akutna je crijevna zarazna bolest uzrokovana raznim tipovima šigela, a lokalizirana je na sluznici debelog crijeva. Šigeloze su tipična feko-oralna infekcija. Prenose se preko onečišćenih ruku u izravnom dodiru s izlučivačem klica. Posredan način prijenosa nastaje kad se izmetom onečiste predmeti u bolesnikovoj okolini s kojih šigele mogu biti unesene u usta zdravih osoba. Namirnice su česti prijenosnik šigela. Voda za piće ima također važnu ulogu u širenju dizenterije, osobito u područjima gdje postoje sanitarno- higijenski nedostaci.

Dizenterija je poznata još iz antičkih vremena. Šigeloze su u prošlosti bile teške i smrtonosne bolesti. I danas se povremeno pojavljuju sa žestokim simptomima i u epidemijama, no ipak su laganije i kratkotrajnije zahvaljujući ponajprije nestanku *Sh. shigae*. Šigele su patogene isključivo za čovjeka. Njihova otpornost na vanjsku sredinu nije velika. Suhoću teško podnose i bez vlage ugibaju vrlo brzo. Infektivna doza, potrebna za nastanak bolesti, izrazito je mala i kod nekih sojeva iznosi samo 10-100 bakterija.

Inkubacija kod dizenterije je kratka i traje od jedan do najdulje sedam dana. Dizenterični sindrom uključuje pojavu grčeva u trbuhu, lažnih poziva na defekaciju, tenezmi i stolica koje su male po količini ali sa sluzi i krvi. Broj stolica kreće se od 5 do 6 pa i 20 tijekom 24 sata. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, dokazivanju šigela u stolici, dok serološka dijagnoza nije pouzdana i nema veće značenje.

Čovjek je jedini rezervoar šigela. Izvor su zaraze akutni bolesnici, rekonvalescenti kliconoše i oni koji su postali izlučivači klica zbog klinički latentne infekcije. Kroničnih kliconoša šigela zapravo nema. U razvijenim zemljama dizenterija je postala rijetka bolest, a u zemljama u razvoju i dalje prevladava među crijevnim zarazama. Epidemije se pojavljuju tamo gdje su opći i osobni uvjeti higijene loši. Uz ostale opće mjere, u prevenciji dizenterije najvažnije je održavanje osobne higijene, posebice dobro pranje ruku sapunom uz uporabu papirnatih ručnika (26).

U posljednje vrijeme šigeloze ponovno postaju aktualne. Ne toliko same za sebe već kroz epidemiologiju druge enterobacteriaceae *Escherichiae coli*. Neki tipovi *Esch. coli*, poput EC O104, hibridizacijom su poprimili svojstva najpatogenijih tipova *Shigella* (*Sh. Shige*, *Sh.*

Dysenteriae tip 1) sa teškim često smrtonosnim oblicima enteroinvazivnih, enterohemoragičnih, enterotoksičnih i uremičnih kliničkih slika bolesti (27).

1.5. VIRUSNI HEPATITIS

Jetra je kao i druge žlijezde podložna različitim promjenama i bolestima, a jedno od njih je virusni hepatitis (Hepatitis virosa).

Virusni hepatitis je zarazna bolest, a da bi se neka zarazna bolest mogla pojaviti i potom širiti moraju biti ispunjeni uvjeti koji su međusobno povezani u takozvani epidemiološki ili Vogralikov lanac - mora postojati izvor zaraze, put prijenosa i širenja zaraze, ulazno mjesto kao i dostatna količina i virulencija uzročnika, te domaćin mora biti osjetljiv. Ako bilo koja od ovih karika lanca izostane, zarazna bolest se može spriječiti (26).

Virusni hepatitis ili zarazna žutica, neovisno o tipu uzročnika i obliku bolesti, bilo da se radi o kroničnom asimptomatskom nositeljstvu virusa, akutnoj ili kroničnoj bolesti jetre ili povezanosti s hepatocelularnim karcinomom, predstavlja jedan od najvećih javnozdravstvenih problema u ljudi širom svijeta (28).

Područje virusnog hepatitisa zahvaljujući velikom napretku znanosti postalo je jedno od najdinamičnijih u modernoj medicini. Posljednjih tridesetak godina koordiniranim radom virusologa, imunologa i kliničara postignut je golem napredak u identifikaciji uzročnika, razumijevanju patogeneze bolesti te u terapiji. Na osnovi epidemioloških karakteristika, kliničke slike, a dijelom i seroloških testova, smatra se da postoji najmanje pet virusa koji uzrokuju jetrenu bolest kao primarnu manifestaciju infekcije. To su virusni hepatitis A (VHA), virusni hepatitis B (VHB), virusni hepatitis C (VHC), virusni hepatitis D (VHD) i virusni hepatitis E (VHE). Novootkrivena hepatotropna infektivna čestica je virus hepatitisa G (VHG) (29).

1.6. OSNOVNE KARAKTERISTIKE VIRUSNIH HEPATITISA

1.6.1. VIRUSNI HEPATITIS B

Hepatitis B virusna infekcija je velik javnozdravstveni problem i jedan od najvećih uzroka smrtnosti od zaraznih bolesti širom svijeta. Prevalencija infekcije virusom hepatitisa B je osobito visoka u jugoistočnoj Aziji i Africi gdje čak 10% populacije trajno nosi virus. U tim zonama su perinatalni prijenos infekcije od majke na novorođenče i horizontalni prijenos od oca na dijete u ranom djetinjstvu glavni razlozi za tako visok stupanj kronične infekcije. U visoko razvijenim zemljama i srednje razvijenim zemljama (Hrvatska) seksualni put prijenosa i parenteralna ekspozicija (primjerice kod intravenoznih uživatelja droga) predstavljaju najvažnije putove unosa virusa hepatitisa B (28).

Hepatitis B virus je okrugla čestica promjera 42nm, a pripada skupini hepatotropnih DNK virusa. Ubraja se u porodicu HEPADNA- virusa (28) .

U akutnoj fazi ga je teško razlikovati od drugih hepatitisa. Kod određenog postotka oboljelih prelazi u kronični oblik, pa čak i u trajno vironoštvo. Te osobe mogu oboljeti od ciroze jetre ili primarnog karcinoma jetre. U prirodnim uvjetima čovjek je jedini rezervoar bolesti (26).

Vrijeme inkubacije traje od 45 do 180 dana. U 10-20% bolesnika, prije razvoja žutila kože, pojavljuju se nespecifični simptomi u obliku makulopapuloznog osipa, urtikarije, artralgija i artritisa te povišene temperature, koji traju do 10 dana i prolaze bez posljedica. U 10% oboljelih prelazi u kronični oblik. Kao i kod hepatitisa A, kod djece je bolest blaža, katkad i asimptomatska. Konačna dijagnoza hepatitisa B postavlja se dokazivanjem hepatitis B virusnih markera (26).

Da bi se spriječio prijenos bolesti tzv. medicinskim putem, potrebno je provoditi i trajno nadzirati kvalitetu sterilizacije medicinskih instrumenata. Da bi se spriječio prijenos krvlju i krvnim derivatima, kontinuirano se obavlja testiranje svih davaoca i uzoraka krvi, tkiva i organa. Od 2000. godine, u Hrvatskoj je cijepljenje protiv hepatitisa B uvedeno u kalendar obveznih cijepljenja (26).

1.6.2. VIRUSNI HEPATITIS C

Virusni hepatitis C je virusna bolest vrlo slična hepatitisu B. Vjerojatno najmanje 150 do 200 milijuna ljudi diljem svijeta ima kroničnu HCV infekciju. Postoje značajne zemljopisne varijacije, kao i demografske varijacije unutar iste zemljopisne regije u prevalenciji HCV infekcije. Incidencija novih infekcija opada u razvijenim zemljama, ali je i dalje visoka u siromašnim zemljama, uglavnom kao posljedica upotrebe ne-testiranih transfuzija i derivata krvi te nepropisno provođenih parenteralnih jatrogenih postupaka (28).

Hepatitis C uzrokuje mali RNK virus, ubrojen u obitelj Flavivirusa, klasificiran kao samostalni član hepacirusa. Postoji 6 genotipova i više od 50 podtipova (28).

Virus hepatitisa C se prenosi krvnim produktima, ubodnim incidentima, spolnim kontaktom te vertikalnom transmisijom s majke na dijete. Vjerojatnost vertikalnog prijenosa povećava se pri koinfekciji HIV-om. Čovjek je jedini rezervoar virusa. Vrijeme inkubacije je dva tjedna do šest mjeseci. Klinička se slika od drugih hepatitisa razlikuje lakšim tijekom bolesti, tek možda naglašenijom pojavom anoreksije, gađenja i razvojem progresivnog žutila kože. Kod tih bolesnika se stalno nalaze povišene aminotransferaze, pozitivna anti-HCV i HCV RNA. Laboratorijska dijagnostika bolesti obavlja se dokazivanjem prisutnosti virusa u serumu i serološkim testovima za dokazivanje protutijela protiv virusa (26).

U oko 20-30% bolesnika razvije se ciroza jetre, ali je često i nakon niza godina (više od 20) tijekom bolesti asimptomatski. Svi bolesnici s cirozom jetre imaju veći rizik od razvoja hepatocelularnog karcinoma (26).

Najznačajniji i u ovom trenutku jedini mogući preventivni postupak jest testiranje krvi, krvnih preparata, tkiva i organa davaoca. Važan je i stalan nadzor sterilnosti medicinskih instrumenata (26).

1.6.3. VIRUSNI HEPATITIS D

Hepatitis D ili delta virus (HDV) je defektni RNK virus koji uzrokuje infekciju koristeći se pomoćnim funkcijama hepatitis B virusa. Hepatitis D može se razviti samo u pojedinaca koji u krvi nose HBsAg. Za početak HDV infekcije nije potrebna pomoć HBV-a, posebno u imunosuprimiranih bolesnika, ali je nužna u daljnjem tijeku infekcije. HDV infekcija je proširena širom svijeta. Pad incidencije u Mediteranskoj regiji posljedica je cijepljenja protiv hepatitisa B, ali i poboljšanja javnozdravstvenog standarda (28).

Epidemijski i endemično pojavljuje se u populaciji koja je visokorizična za infekciju virusom hepatitisa B, što je izraženo u Rusiji, Rumunjskoj, južnoj Italiji, Africi i južnoj Americi. Većom učestalošću pojavljuje se u hemofilicima, narkomana te kod homoseksualaca. Rezervoar infekcije je čovjek. Putovi su prijenosa istovjetni hepatitisu B (26).

Period inkubacije kod hepatitisa D je između 15 i 50 dana. Klinički znakovi bolesti slični su ili gotovo identični hepatitisu B. Na hepatitis D se može posumnjati u slučajevima pogoršanja hepatitisa B, te kod teških fulminantnih oblika. Dijagnoza se postavlja serološkim testovima (26).

Jedina djelotvorna i efikasna mjera protiv nastanka hepatitisa D je preveniranje infekcije hepatitisa B cjepivom (26).

1.6.4. VIRUSNI HEPATITIS E

Hepatitis E je samoograničen, enteralno prenosiv akutni virusni hepatitis koji se većinom pojavljuje epidemijski u endemskim zonama, a uzrokuje ga hepatitis E virus (HEV). Zbog mnogih oboljelih u zemljama u razvoju te visoke smrtnosti trudnica, značajan je uzrok morbiditeta i mortaliteta u ljudi (28).

Prva spoznaja da postoji još jedan primarno hepatogeni virus koji se prenosi feko-oralnim putem bila je kada se pojavila epidemija hepatitisa 1955./56. s 20.000 oboljelih, kod koje su klinička slika i putovi širenja odgovarali hepatitisu A, ali se nisu uspjeli dokazati ni virus hepatitisa A ni protutijela na njega (26).

Rezervoar i izvor infekcije je čovjek, premda se čini da postoji mogućnost postojanja životinjskog rezervoara (primjerice svinje i čimpanze). Putovi prijenosa identični su hepatitisu A, fekalno-oralni i hidrični (26).

Inkubacija iznosi od dva do devet tjedana. Kliničke manifestacije su slične onima kod hepatitisa A. Lakši anikterični oblici su češći. U ikteričnom obliku postoji inicijalna faza, faza žutice i rekonvalescentna faza. Nisu malobrojni kolestatski oblici, a ni teži oblici bolesti. Hepatitis E u trudnoći, posebno u trećem tromjesečju, često rezultira fulminantnim oblikom bolesti, što uzrokuje visok majčin i fetalni mortalitet. Ukupni mortalitet varira od 0 do čak 12%. Bez obzira na klinički oblik bolesti nije zapažen razvoj kronične bolesti jetre, niti kroničnog nositeljstva HEV-a (28).

Osnovna mjera prevencije je kao kod Hepatitisa A podizanje stupnja socioekonomskog razvoja, uključujući pitanje vodoopskrbe i odvodnje (26).

1.6.5. VIRUSNI HEPATITIS G

Novootkrivena hepatotropna infektivna čestica (1995. godine) nazvana je virusom hepatitisa G. Svrstan je u rod Hepacivirus obitelji Flaviviridae (30).

Hepatitis G virus spada u grupu krvlju prenosivih virusa poput HCV-a. Prenosi se i seksualnim kontaktom te vertikalnom transmisijom s majke na dijete. Raširen je po čitavom svijetu s prevalencijom od 1 do 2% u općoj populaciji (2,8% u Zagrebu). Infekcija HGV-om je obično prisutna sama, bez koinfekcije s drugim virusima poput HCV-a i HBV-a. Unatoč mnogobrojnim epidemiološkim istraživanjima, uzročna povezanost virusa hepatitisa G i bolesti jetre još je nejasna (29).

Kliničke manifestacije infekcije HGV-om nisu poznate. Virus može biti prisutan u bolesnika s raznim oblicima bolesti poput fulminantnog hepatitisa i teške aplastične anemije, no isto tako i u zdravih osoba. Dijagnoza se bazira na virološkim metodama (PCR) jer nema dobrih seroloških testova (29).

Liječenjem α -interferonom u serumu i mononuklearnim stanicama periferne krvi razine virusne RNK smanjuju se do nemjerljivih vrijednosti, ali ubrzo nakon prestanka terapije vraćaju se na prijašnje vrijednosti (30).

1.7. VIRUSNI HEPATITIS A

Babilonski Talmud, Hipokratova pisma i stara kineska literatura od davnine spominju pojavu žutice među ljudima. Ipak tek od 17. stoljeća slijede češća izvješća o masovnoj pojavi žutice među raznim skupinama u populaciji (28). Na virusnu etiologiju upozorio je McDonald još 1908. godine. Voegt je 1942. godine utvrdio da se bolest prenosi fecesom. Dugogodišnji naponi da se uzročnik hepatitisa A kultivira urodili su plodom tek godine 1966., kad je uspjelo prenošenje virusa na određene vrste primata (26).

Hepatitis A sustavna je virusna infekcija koja uglavnom zahvaća jetru. Primoinfekcija može proteći asimptomatski ili se razvije bolest, odnosno zarazna žutica. Bolest se najčešće očituje anikteričnim oblikom, rjeđe klasičnim ikteričnim oblikom, rijetko teškim, a iznimno rijetko fulminantnim oblikom. U otprilike 10% oboljelih ima relapsirajući tijek, no bez obzira na oblik ne slijedi razvoj kronične bolesti jetre (28).

Hepatitis A virus je raširen u svijetu, posebno u zemljama niskog socioekonomskog statusa, a prenosi se gotovo isključivo fekalno-oralnim putem. Moguć je spolni prijenos koji se češće bilježi kod muških koji imaju spolni odnos s muškima (31). Bolest se može pojaviti sporadično ili, posebice u uvjetima pogoršanja sanitarnih prilika, poplava i drugih prirodnih katastrofa, epidemijski. U visoko razvijenim zemljama posebno su ugroženi putnici u endemska područja hepatitisa A, profesionalni vojnici, radnici na kanalizaciji tj. oni koji su izloženi ljudskim fekalijama, pomoćno osoblje koje obavlja poslove čišćenja u bolnicama, osoblje u jaslicama i medicinsko osoblje koje radi na dječjim odjelima. U tom području postoji rizik većih epidemija hranom (preko uvezene salate) zbog velikog broja prijemljivih osoba. Na svjetskoj razini izvješćuje se o 1,4 milijuna slučajeva klinički manifestnog hepatitisa A svake godine, no prava incidencija može biti 3-10 puta veća zbog neprepoznatih slučajeva bez žutice. Hepatitis A je 1.000 puta češći od kolere i 100 puta češći od trbušnog tifusa (28).

Premda je tijekom akutne infekcije virus prisutan u krvi, za širenje infekcije najvažnije je njegovo izlučivanje fecesom. Inficirane osobe su najinfektivnije tjedan dana nakon pojave simptoma. Virus se u stolici nalazi u visokim koncentracijama i nakon izlučivanja se lako širi jer je otporan na degradaciju od čimbenika okoliša. Stoga su virusom kontaminirani voda i hrana važan izvor infekcije. Rizik infekcije se može smanjiti izbjegavanjem kontakta s inficiranim osobama te pridržavanjem strogih higijenskih mjera i ispravnim uklanjanjem ljudskih izlučevina (28).

1.7.1. ETIOLOGIJA

Feinstone i suradnici 1973. godine su otkrili HAV virione u fecesu dobrovoljno inficiranih bolesnika pomoću imunoelektronske mikroskopije (IEM). Hepatitis A virus, promjera 27-32 nm, jednočlan je RNK virus bez ovojnice, rezistentan na toplinu (60° tijekom jednog sata), kiselinu i eter, klasificiran kao član enterovirusa, u obitelji Pikorna-virusa, odnosno kao enterovirus tip 72 (28). Za sada je otkriven jedan serotip virusa hepatitisa A, ali postoji nekoliko genotipova. Genske varijante HAV su identificirane sekvencioniranjem određenih genomskih regija, uključujući VP3 C kraj, VP1 amino kraj i VP1/2A spoj. Ove tri regije predstavljaju zapravo genske varijacije. Na temelju genske varijabilnosti unutar VP1/2A spoja, identificirano je sedam genotipova HAV, označenih brojevima od I do VII, od kojih su četiri povezana s bolestima kod ljudi (I, II, III i VII). Na temelju analize VP1 regije identificirano je još pet genskih grupa, ali nije sa sigurnošću dokazano jesu li one povezane sa već otkrivenim genotipovima unutar VP1/2A spoja, te je potrebno provesti daljnja istraživanja (32).

Virusna infektivnost prestaje kuhanjem na 100°C tijekom 5 minuta, izlaganjem formalinu, kloriranjem i izlaganjem ultraljubičastom zračenju i ozonu. HAV je vrlo otporan na utjecaj okoline, infektivnost se smanjuje samo 20% nakon 16 tjedana inkubacije na +4°C, a samo 1 % nakon 4 tjedna na sobnoj temperaturi (28).

Klor inaktivira većinu patogena koji uzrokuju dijarealne simptome kod ljudi. Učinkovitost dezinfekcije klorom ovisi ne samo o vrsti patogena nego i o temperaturi vode kao i o njenoj pH vrijednosti. Općenito, dezinfekcija klorom je puno učinkovitija pri višim temperaturama i nižim pH vrijednostima. Osjetljivost HAV na natrijev hipoklorit je umjerena. Inaktivacija virusa je 99,9% pri izloženosti koncentracijama klora od 0.41 mg/L tijekom jedne minute uz temperaturu vode od 25 °C i pH 8.0. Za razliku od HAV, *Shigella dysenteriae* ima još manju otpornost prema natrijevu hipokloritu. Njena inaktivacija je 99.9% pri koncentracijama klora od 0.05 mg/L tijekom jedne minute uz temperaturu vode od 20-25 °C i pH 7.0. *Salmonella typhi* također ima malu otpornost prema kloru. Njena inaktivacija je 99.2% pri koncentracijama klora od 0.05 mg/L tijekom dvadeset minuta uz temperaturu vode od 20-25 °C i pH 7.0 (33).

1.7.2. PATOGENEZA

Virus hepatitisa A dospijeva u organizam kroz probavni sustav, umnožava se u orofarinksu i epitelnim stanicama crijeva, a zatim prodire u krvni optjecaj (viremija). Virus dospijeva krvlju u jetru. U hepatocitima i Kupfferovim stanicama virus se umnožava i oslobađa u žuč, a potom se širi u stolicu. Virus se izlučuje stolicom približno 10 dana prije pojave simptoma ili detekcije specifičnih protutijela. Umnožavanje virusa u jetri vrlo je polagano i bez pojave citopatičnog učinka. Žutica, posljedica oštećenja jetre, pojavljuje se istodobno s mogućom detekcijom specifičnih protuvirusnih protutijela. Mononuklearne stanice infiltriraju područja jetre inficirana virusom u isto vrijeme kada su jetreni enzimi prisutni u serumu (30).

1.7.3. PUTOVI PRIJENOSA

U prenošenju virusa hepatitisa A i održavanja epidemijskoga procesa osnovnu ulogu ima kontaktni (fekalno-oralni) put prijenosa. Čovjek je jedini rezervoar virusa hepatitisa A (oboljeli može zaraziti druge osobe u fazi inkubacije i u akutnoj fazi bolesti). Zato je hepatitis A bolest koja spada u skupinu antroponoza.

Kontaktni put prijenosa uvjetovan je prisutnošću svježe fekalne kontaminacije na jagodicama prstiju. Olakšan je u onih kategorija ljudi koji ne peru ruke sapunom u tekućoj vodi koja mora otjecati. Pojavljuje se najčešće u dječjoj dobi uz sezonsku pojavu u jesensko-zimskim mjesecima u umjerenom zemljopisnom području. Pojavnost ovisi o sanitarnom stanju okoline, higijenskim navikama i veličini skupina u bliskom kontaktu. Visoka otpornost uzročnika omogućuje i posredni prijenosa preko predmeta opće uporabe. Hidrični put prijenosa bio je dugo porican. Danas se zna da po važnosti dolazi iza fekalno-oralnog. Hidrične epidemije obično su eksplozivne, masovne s morbiditetom većim od 5%, a često i više od 20% eksponiranih. Epidemijama HAV prethode epidemije akutnih crijevnih infekcija kraćeg vremena inkubacije. Te prethodne epidemije su epidemije gastroenterokolitisa poznate kao „Water diseases“. Zahvaćene su sve dobne skupine. Topografija oboljelih poklapa se s vodovodnom mrežom onečišćene vode. Opisano je više epidemija hepatitisa A alimentarnog podrijetla najčešće sirovom hranom iz ušća rijeka (školjke), kao i rijetki slučajevi preneseni parenteralnim putem prijenosa i spolnim kontaktom (26).

1.7.4. KLINIČKA SLIKA

Inkubacija iznosi od 15 do 45 dana, prosječno mjesec dana. Prodromalni simptomi HA opći su simptomi koji počinju naglo, a konstantni su umor i gubitak apetita. Ostali su varijabilni, poput mučnine, povraćanja, osjećaja težine ili muklih bolova u epigastriju, rjeđe pod desnim rebrenim lukom, zimice i umjereno povišene temperature. U djece može biti izražen proljev, a u nekim epidemijama izraženi su kašalj, hunjavica i grlobolja. Artralgije i prolazni osipi malokad su izraženi. Ovaj stadij može ostati jedina manifestacija HA ili prethodi otprilike tjedan dana pojavi žutice. U ikteričnom stadiju prvo se pojavljuje crvenosmeđ izgled mokraće, a zatim slijedi žutilo bjeloočnica i kože, najčešće uz postupan prestanak općih simptoma. Febrilitet prestaje osim kod najtežih oblika. Kod kolestatskih oblika izražen je svrbež kože. Pregledom se može naći hepatomegalija, a rjeđe splenomegalija i cervikalna limfadenopatija, te kod ikteričnih oblika žutilo bjeloočnica i kože. Većina oboljelih od HA klinički i biokemijski ozdravljuje u roku od 4 do 8 tjedana. Ozdravljenje je pretežito u potpunosti i bez trajnih posljedica. U djece je općenito bolest blaža i kraćeg trajanja (28).

1.7.5. KOMPLIKACIJE

U otprilike 10% svih oboljelih od HA razvija se relapsirajući oblik bolesti trajanja od tri mjeseca do godinu dana s povišenim vrijednostima ALT-a u serumu i povremenim fekalnim izlučivanjem HAV-a. Rijetka varijanta HA kolestatski je oblik bolesti s protrahiranom žuticom i svrbežom kože. Oba navedena oblika ne prelaze u kroničnu bolest jetre. Najteži klinički oblik HA je fulminantni oblik, patoanatomski karakteriziran masivnom ili submasivnom nekrozom jetre, a patofiziološki razvojem akutne insuficijencije jetre. Učestalost je oko 0,1%, a najviše slučajeva u drugom i trećem deceniju života (28).

1.7.6. DIJAGNOZA

Dijagnoza hepatitisa A temelji se na pomno uzetoj anamnezi, fizikalnom pregledu, epidemiološkim podacima te standardnim laboratorijskim nalazima (posebice serumskim transaminazama).

U preikteričnoj fazi bolesti teže je postaviti dijagnozu, no jača inapetencija, epigastralna i subkostalna bol, povećanje i bolnost jetre usmjeravaju na postavljanje dijagnoze. Epidemiološki podaci o kontaktu s oboljelim osobama osobito su značajni diferencijalno-

dijagnostički u odnosu prema drugim virusima. Serumske transaminaze vrlo su osjetljiv pokazatelj oštećenja jetrenog parenhima, posebice kod anikteričkih slučajeva. Za dokazivanje HAV-a može se rabiti nalaz HAVAg iz stolice imunoelektronskom mikroskopijom, odnosno imunoelektroosmoforezom, a u serumu, jetri i fecesu HAV RNK. Uobičajeno je i jeftinije pa i jednostavnije dokazivati prisustvo i porast titra protutijela za virus A(anti-HAV IgM) (26).

1.7.7. LIJEČENJE

Mirovanje i tzv. jetrena dijetalna prehrana temeljena uglavnom na ugljikohidratima tradicionalni su postupci u bolesnika s HA. Ovi postupci ne utječu bitno na tijek i prognozu HA, znatno je važnija potpuna apstinencija od alkohola i izbjegavanje potencijalno hepatotoksičnih lijekova. U bolesnika sa jače izraženom mučninom i povraćanjem indicirana je primjena infuzija glukoze. Kod kolestatskih oblika HA ponekad je nužno upotrijebiti kortikosteroide. U bolesnika s fulminantnim oblikom HA mjere intenzivne skrbi usmjerene na korekciju unosa tekućina, hipoglikemije, balansa elektrolita, smanjivanje edema mozga te primjena svježe smrznute plazme, uz pomaganje respiracije i cirkulacije, parenteralnu prehranu bez bjelancevina i primjena antibiotika s lokalnim ili sustavnim djelovanjem, mogu biti uspješne. Primjena parenteralnog interferona ili prostaglandina E u nekih je bolesnika dala određene rezultate, a transplantacija jetre prije pojave dublje kome daje najbolje rezultate (28).

1.7.8. PROGNOZA

Prognoza HA je dobra osim kod vrlo rijetkih fulminantnih oblika HA, kad je smrtnost kod bolesnika s dubljom komom preko 80%. Srećom ti oblici su izuzetno rijetki. Dosad nije utvrđen ni jedan slučaj HAV infekcije koja bi se nastavila razvojem kroničnog hepatitisa (28).

1.7.9. PROFILAKSA

Normalni ljudski imunoglobulin dobiven u zonama veće ili umjerene prevalencije HAV infekcije može spriječiti manifestni oblik HA kod 70-90 % primaoca, jer sadrži dostatno neutralizirajućih antitijela, ako se primjeni prije ekspozicije ili čak do 2 tjedna nakon ekspozicije u dozi od 0,02-0,05 ml/kg. Primjenjuje se poglavito u imunokompromitirane djece i odraslih. Može se primijeniti u putnika koji odlaze u endemska područja HA, ako nemaju otprije anti-HAV u serumu. Takva zaštita traje do 6 mjeseci.

Za aktivnu imunoprofilaksu postoji nekoliko inaktiviranih cjepiva. U usporedbi s imunoglobulinom aktivna zaštita putem cjepiva postiže visoku i trajnu razinu zaštitnih antitijela u preko 90% cijepljenih, nema značajnijih nuspojava i primjenjuje se bez teškoća u kombinaciji s drugim cjepivima. Zaštita traje najmanje 20 godina.

Programi cijepljenja trebaju prevenirati epidemije HA u zemljama u razvoju, a spriječiti pojave sporadičnih slučajeva u razvijenim zemljama.

Mjere osobne higijene, poput redovitog pranja ruku sapunom u tekućoj vodi koja otječe, najvažnije su za sprječavanje širenja HAV infekcije. Komunalna higijena treba spriječiti zagađenje pitke vode fekalijama, a pravilno rukovanje i obrada namirnica prijenos HAV infekcije hranom (28).

HAV epidemiološki ima sličnosti samo sa Hepatitisom E. Sa svim drugim vrstama hepatitisa nema nikakvih epidemioloških ni kliničkih poveznica osim žutice.

Osnovni cilj ovog rada je utvrditi koji su razlozi drastičnog smanjenja učestalosti HAV infekcije kao i drugih antroponoza trbušnog tifusa i bacilarne dizenterije na povijesno endemičnom području Cetinske krajine u tolikoj mjeri da je ono postalo područje gdje se HAV infekcija bilježi samo sporadično i to izuzetno rijetko unosom infekcije pretežito iz susjednih područja bivše države. Koje su to mjere doprinijele takvom povoljnom stanju kada je poznato da nisu primijenjene nikakve specifične mjere zaštite (cijepljenje, imuno i kemoprofilaksa).

Naknadni cilj je pokušati odgovoriti može li se ovakvo stanje održati u budućnosti. Koji su i koliki su rizici ponovnog porasta incidencije kao i epidemijske pojavnosti HAV i drugih gotovo iščezlih crijevnih antroponoza trbušnog tifusa i bacilarne dizenterije?

3. HIPOTEZA

Posljednjih godina u razdoblju 2003.-2013. godine nema statističkih značajnosti razlika u pojavnosti HAV infekcija, Trbušnog tifusa i Bacilarne dizenterije između Cetinske krajine i priobalja Splitsko-dalmatinske županije.

Predmet ovog rada je pojavnost Hepatitisa A (B15, MKB-10) na području Cetinske krajine od najranijih dostupnih podataka 1972. godine do 2013. godine. Uz HAV istraženo je kretanje crijevnih antroponoza Trbušnog tifusa (A01, MKB-10) i Bacilarne dizenterije (A03, MKB-10), bolesti koje su epidemioloških obilježja sličnih HAV-u. Kontrolna skupina je područje priobalja SDŽ.

Podaci o pobolu preuzeti su iz rutinske zdravstvene statistike Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti i Službe za javno zdravstvo Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije (NZJZ SDŽ).

Osnovni demografski pokazatelji preuzeti su iz elektronske baze podataka Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske (DZS RH).

Cetinsku krajinu čine tri grada i tri općine uz rijeku Cetinu između planina Dinare i Kamešnice na sjeveru, te Svilaje i Mosora sa južne strane. To su gradovi Sinj, Trilj i Vrlika, te općine Dicmo, Hrvace i Otok.

Iz popisa stanovništva 1953.-2011. godine razvidno je povećanje broja stanovnika Cetinske krajine do Popisa 1991. godine iza kojeg slijedi smanjenje broja stanovnika te po posljednjem Popisu 2011. godine Cetinska krajina ima 48.005 stanovnika (Tablica 1.).

Tablica 1. Stanovnici Cetinske krajine po popisima stanovništva 1953.-2011.

	Grad SINJ	Grad TRILJ	Grad VRLIKA	Općina Dicmo	Općina Hrvace	Općina Otok	Cetinska krajina
1953.	16.864	13.338	8.854	3.783	8.212	5.272	56.323
1961.	18.687	13.507	7.366	3.990	7.137	5.426	56.113
1971.	20.598	13.529	6.458	3.668	6.692	5.988	56.933
1981.	23.894	13.394	6.262	3.331	6.206	6.256	59.343
1991.	25.985	13.894	5.621	2.840	5.296	6.574	60.210
2001.	25.373	10.799	2.705	2.657	4.116	5.782	51.432
2011.	24.826	9.109	2.177	2.802	3.617	5.474	48.005

Izvor: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske

U dobnoj strukturi stanovnika Cetinske krajine zamjetni su utjecaji depopulacije. Premda je Domovinski rat 1991.-1995. godine imao najveći utjecaj na smanjenje broja stanovnika zamjetni su utjecaji suvremenih zbivanja uvjetovani sve kasnijim sklapanjem braka i sve manjim rađanjem, a sve većim iseljavanjem radno sposobnog stanovništva. Udio mladih od 20 godina od 25,2% ukupnog stanovništva povoljniji je nego u drugim područjima SDŽ. Broj mladih se kroz četiri posljednja petogodišta stalno smanjuje (Tablica 2.).

Tablica 2. Dobna struktura stanovnika Cetinske krajine, Popis 2011.

	SINJ	TRILJ	VRLIKA	Dicmo	Hrvace	Otok	Cetinska krajina	
							broj	%
0-4	1.372	515	72	182	172	354	2.667	5,6
5-9	1.362	580	87	199	191	352	2.771	5,8
10-14	1.722	699	109	190	249	383	3.352	7,0
15-19	1.783	599	101	154	209	436	3.282	6,8
20-24	1.791	609	117	141	212	377	3.247	6,8
25-29	1.684	529	131	177	214	355	3.090	6,4
30-34	1.582	527	115	204	214	343	2.985	6,2
35-39	1.674	627	123	187	212	335	3.158	6,6
40-44	1.694	674	122	161	228	392	3.271	6,8
45-49	1.879	623	139	175	250	411	3.477	7,2
50-54	1.925	616	171	193	257	390	3.552	7,4
55-59	1.511	490	161	181	205	340	2.888	6,0
60-64	1.305	432	134	177	240	230	2.518	5,2
65-69	920	349	95	111	168	135	1.778	3,7
70-74	1.053	455	173	158	185	198	2.222	4,6
75-79	846	381	173	119	172	217	1.908	4,0
80-84	464	265	106	64	143	145	1.187	2,5
85-89	198	103	37	23	74	62	497	1,0
90-94	49	29	9	6	18	15	126	0,3
95+	12	7	2	0	4	4	29	0,1
sve dobi	24.826	9.109	2.177	2.802	3.617	5.474	48.005	100,0

Priobalje SDŽ čine gradovi i općine uz more: gradovi Split, Solin, Kaštela, Trogir, Makarska i Omiš, te općine Podstrana, Dugi Rat, Baška Voda, Brela, Tučepi, Podgora, Seget i Marina. Stalni porast broja stanovnika poslije Drugog svjetskog rata prekinut je 2011. godine kada je popisano manji broj stanovnika nego 2001. godine (Tablica 3.).

Tablica 3. Stanovnici priobalja SDŽ prema popisnim godinama

godina popisa	1953.	1961.	1971.	1981.	1991.	2001.	2011.
broj stanovnika	130.214	158.874	215.720	275.521	315.808	321.269	320.515

Izvor: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske

U prikazima pobola od trbušnog tifusa i bacilarne dizenterije korišteni su podaci bolničkih otpusta iz Kliničkog bolničkog centra Split gdje je zabilježen veći broj otpusta nego u prijavama zaraznih bolesti.

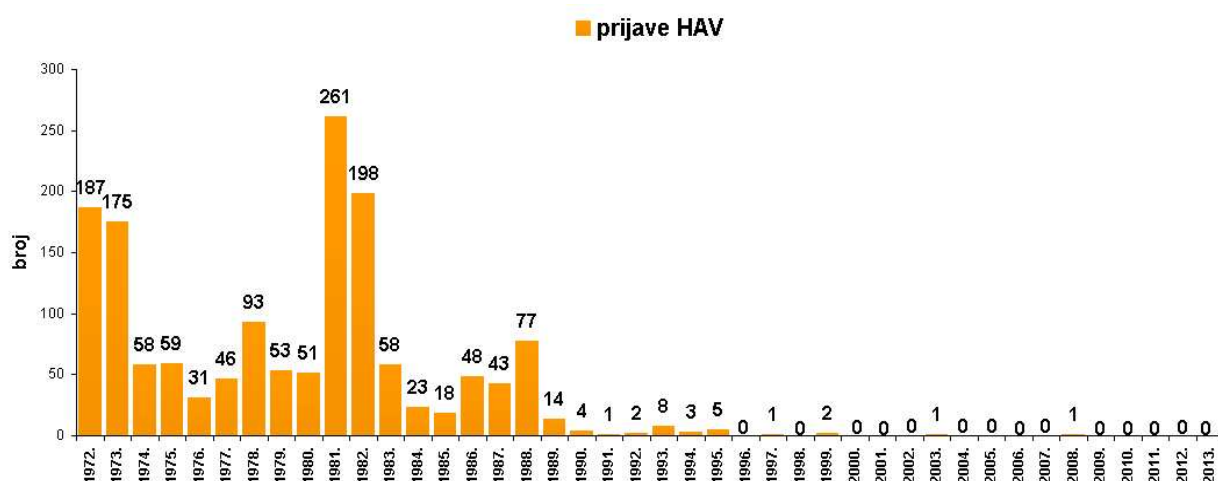
U ovom radu oblika retrospektivne studije korištena je epidemiološka komparativna metoda.

Statistička značajnost razlika izračunata je programom STATISTICA 7 za χ^2 - test i analitičkim programom ANOVA SPSS 15.0 (*SPSS Inc., Chicago, IL, SAD*) za Student t-test i neparametrijski Mann-Whitney test.

5. REZULTATI

Broj oboljelih od HAV po mjesecima od 1972.–2013. godine u Cetinskoj krajini zabilježen po Prijavama zaraznih bolesti u Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti NZJZ SDŽ prikazan je u Tablici 4.

Grafički prikaz pokazatelja iz Tablice 4. zorno predočava da je nakon 1988. godine, posljednje godine epidemijske pojavnosti HAV, kada je prijavljeno 77 bolesnika, ukupni broj prijava kroz narednih 25 godina bio 42 bolesnika. Nakon Domovinskog rata kroz posljednjih 18 godina od 1996.-2013. godine prijavljeno je svega pet bolesnika. Posljednjih deset godina od 2004.-2013. prijavljen je samo jedan bolesnik. U godinama većeg broja prijava HAV do 1988. godine uočava se da je svake 4.-5. godine bila po jedna manja epidemijska pojavnost, a svakih 8-10 godina veća epidemija HAV (Slika 4.).



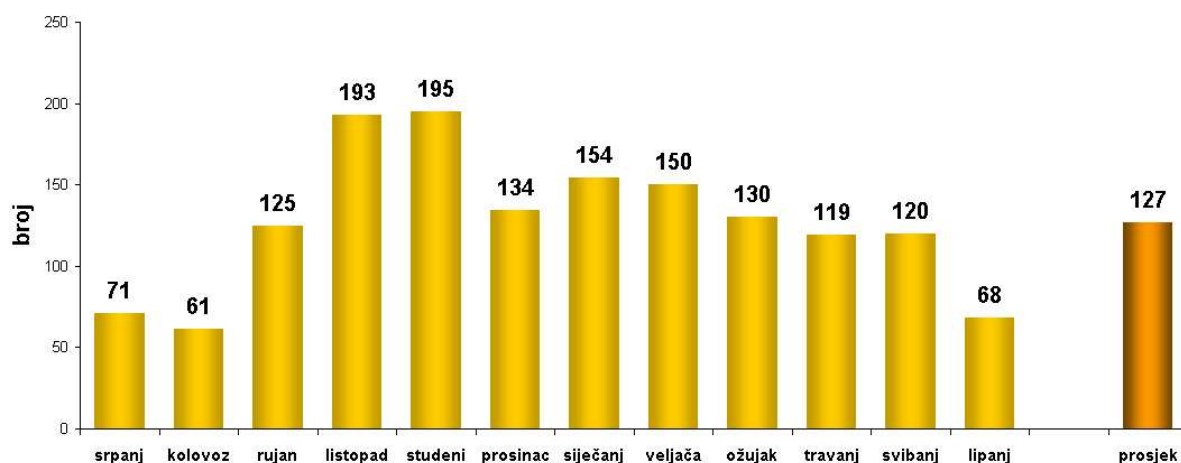
Slika 4. Bolesnici od HAV u Cetinskoj krajini u razdoblju 1972.-2013. godine prema Prijavama zaraznih bolesti

Tablica 4. Oboljeli od HAV u Cetinskoj krajini po mjesecima prema Prijavama zaraznih bolesti,

1972.-2013.

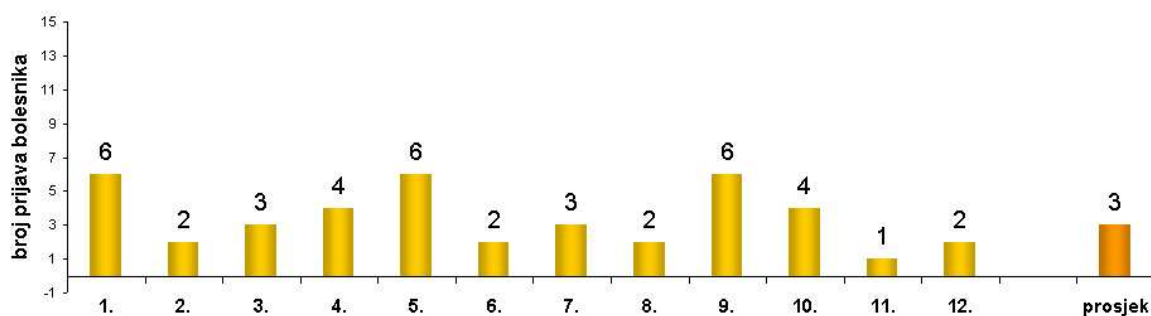
mjeseci	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.		ukupno
1972.	12	21	22	16	8	8	0	4	21	30	27	18		187
1973.	13	12	31	25	20	9	2	3	14	20	20	6		175
1974.	7	6	6	3	4	2	0	0	6	10	9	5		58
1975.	4	3	8	3	3	0	0	1	8	14	7	8		59
1976.	6	7	3	7	2	1	0	0	1	2	1	1		31
1977.	4	8	2	6	3	1	0	0	3	3	11	5		46
1978.	8	8	12	12	10	2	0	3	12	11	9	6		93
1979.	17	14	4	1	5	1	0	0	5	2	4	0		53
1980.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27	24	0		51
1981.	5	25	4	7	9	18	23	20	19	27	43	61		261
1982.	46	31	8	16	14	7	18	7	13	10	20	8		198
1983.	8	0	7	6	3	2	5	6	1	10	8	2		58
1984.	6	5	3	4	1	3	0	0	0	1	0	0		23
1985.	0	0	0	0	1	1	2	1	6	4	2	1		18
1986.	1	0	5	2	7	4	4	2	4	10	8	1		48
1987.	10	6	12	0	6	0	5	2	0	0	0	2		43
1988.	1	2	0	7	18	7	9	10	6	8	1	8		77
1989.	3	0	3	2	2	0	0	0	2	1	0	1		14
1990.	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0		4
1991.	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		1
1992.	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1		2
1993.	1	0	0	1	4	1	0	0	0	0	1	0		8
1994.	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0		3
1995.	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0		5
1996.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
1997.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		1
1998.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
1999.	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0		2
2000.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2001.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2002.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2003.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		1
2004.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2005.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2006.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2007.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2008.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		1
2009.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2010.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2011.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2012.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2013.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
SVEGA	154	150	130	119	120	68	71	61	125	193	195	134		1.521

Sezonska raspodjela bolesnika za razdoblje 1972.-2013. godine ima klasično obilježje veće pojavnosti bolesnika u jesensko-zimskim mjesecima što je tipično za epidemije HAV. Veći broj bolesnika nakon ljetnog zatišja javlja se već u mjesecu rujnu. Skok i vršni broj bolesnika je u mjesecu listopadu, mjesec dana od početka školske godine, koji traje dva mjeseca do kraja studenog da bi iza toga uslijedio postupni pad broja bolesnika do mjeseca lipnja. Broj bolesnika u ljetnom razdoblju još uvijek ostaje visok, gotovo jedna trećina od najveće pojavnosti u listopadu i prosincu, što potvrđuje visoku endemičnost HAV u Cetinskoj krajini. Sezonska distribucija bolesnika ukazuje na školu kao mjesto početka primarnih epidemijskih zbivanja, a poslije se zbivanja nastavljaju kroz „epidemijski rep“ sekundarnih širenja do ljetnih mjeseci (Slika 5.).



Slika 5. Sezonska raspodjela bolesnika od HAV u Cetinskoj krajini prema Prijavama zaraznih bolesti, 1972.-2013.

Od 1989. godine, od kada nema epidemijskih pojavnosti HAV, nema ni razlika pojavnosti HAV po mjesecima. Klasična sezonska raspodjela bolesnika je nestala (Slika 6).



Slika 6. Sezonska raspodjela bolesnika od HAV u Cetinskoj krajini prema Prijavama zaraznih bolesti, 1989.-2013.

Dobno-polna raspodjela bolesnika od HAV mogla se uraditi samo za razdoblje 1993.-2013. godine za ukupno 17 bolesnika. Prosječna dob bolesnika je 20,9 godina, standardna devijacija 12,1, median 23 godine. Najmlađa dob bila je 2 godine, a najstarija 37 godina. Više bolesnika bilo je u dobi iznad 20 godina – 10, a u dobi do 20 godina 7 bolesnika. Jednaki broj bolesnika je u dobi do 10 godina kao i dobi 30-39 godina. Između broja muškaraca i žena nema statističke značajnosti razlika (Student t-test=0,125; $p>0,902$) (Tablica 5.).

Tablica 5. Dobno-polna raspodjela bolesnika od HAV u Cetinskoj krajini prema Prijavama zaraznih bolesti, 1993.-2013. godine

	muški	žene	oba
0-9	3	3	6
10-19	1	0	1
20-29	3	1	4
30-39	3	3	6
40+	0	0	0
ukupno	10	7	17

Za područje priobalja SDŽ dostupni su podaci o prijavama HAV od 1996. do 2013. godine. I ovdje je uočljiv stalni pad broja prijave. Prvi put 2003. godine nije prijavljen nijedan bolesnik. Posljednjih deset godina od 2004. godine prosječno godišnje prijavljuje se 1 bolesnik (Tablica 6.).

Tablica 6. Bolesnici od HAV na priobalju SDŽ prema Prijavama zaraznih bolesti

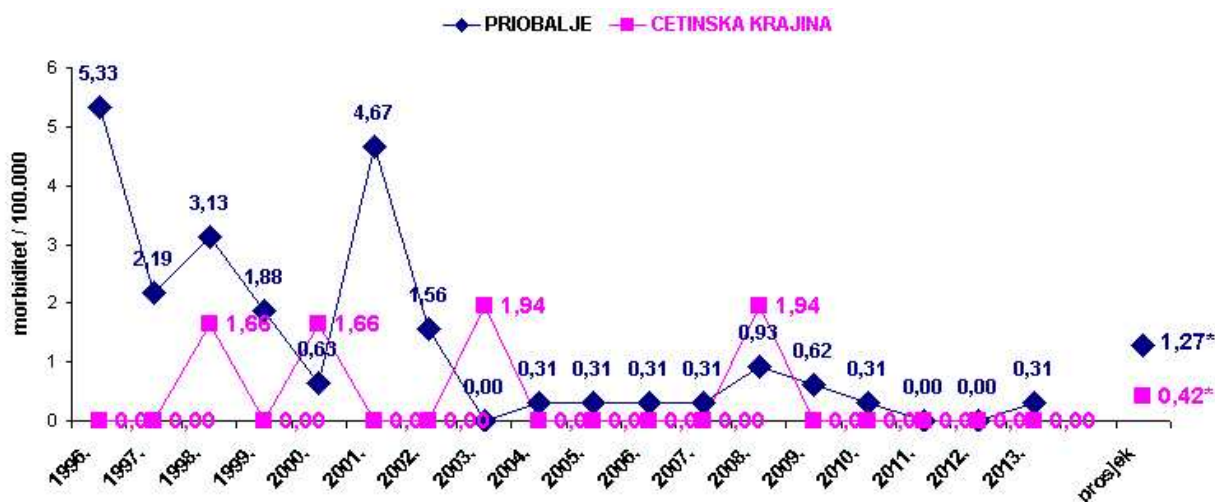
	MAKARSKA	Baška Voda	Brela	Podgora	Gradac	Tučepi	OMIŠ	Dugi Rat	SPLIT	SOLIN	Podstrana	KAŠTELA	TROGIR	Seget	Marina		PRIOBALJE
1996.	1	0	0	0	0	0	0	0	10	1	0	3	2	0	0		17
1997.	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0	0		7
1998.	2	0	0	0	0	0	0	0	7	1	0	0	0	0	0		10
1999.	0	0	0	1	0	0	1	0	3	0	0	0	1	0	0		6
2000.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0		2
2001.	0	0	0	0	0	0	1	0	8	0	0	1	5	0	0		15
2002.	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	1	0	0	0		5
2003.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2004.	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1
2005.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		1
2006.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		1
2007.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		1
2008.	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0		3
2009.	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		2
2010.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		1
2011.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2012.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
2013.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		1
ukupno	5	0	0	1	0	0	4	0	41	6	2	6	8	0	0		73

Usporedba stopa pobola utvrđenog temeljem prijave zaraznih bolesti između Cetinske krajine i priobalja SDŽ pokazuje da je prosječni godišnji pobol u razdoblju 1996. do 2013. godine u Cetinskoj krajini bio statistički značajno manji od pobola na području priobalja (Mann-Whitney test $P < 0,0059$) (Tablica 7.).

Tablica 7. Usporedba bolesnika od Hepatitis A virusa (HAV) na području Cetinske krajine i priobalja SDŽ prema Prijavama zaraznih bolesti

	CETINSKA KRAJINA				PRIOBALJE SDŽ		
	broj stanovnika	HAV	na 100.000		broj stanovnika	HAV	na 100.000
1996.	60.210	0	0,00		319.132	17	5,33
1997.	60.210	0	0,00		319.132	7	2,19
1998.	60.210	1	1,66		319.132	10	3,13
1999.	60.210	0	0,00		319.132	6	1,88
2000.	60.210	1	1,66		319.132	2	0,63
2001.	51.432	0	0,00		321.269	15	4,67
2002.	51.432	0	0,00		321.269	5	1,56
2003.	51.432	1	1,94		321.269	0	0,00
2004.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2005.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2006.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2007.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2008.	51.432	1	1,94		321.269	3	0,93
2009.	51.432	0	0,00		321.269	2	0,62
2010.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2011.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
2012.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
2013.	48.005	0	0,00		320.532	1	0,31
1996-2013	959.385	4	0,42		5769946	73	1,27

Linijski dijagram pokazuje trendove pada stopa utvrđenog pobola od HAV na području priobalja SDŽ i Cetinske krajine. Prosječna stopa pobola za Cetinsku krajinu 0,42/100.000 je statistički značajno manja od prosječnog pobola na priobalju SDŽ 1,27/100.000 ($\chi^2=4,46$; $P<0,05$) (Slika 7.).



Slika 7. Usporedbe morbiditeta od HAV priobalja SDŽ i Cetinske krajine prema Prijavama zaraznih bolesti (*- $\chi^2=4,46$; $P<0,05$)

Iz skupine akutnih crijevnih zaraznih bolesti dvije bakterijske antropozoze imaju epidemiološke osobine slične HAV infekciji i često se zajedno pojavljuju. To su Dysenteria bacillaris (A03, MKB-10) i Typhus abdominalis (A01, MKB-10).

Bacilarna dizenterija prema prijavama zaraznih bolesti u NZJZ SDŽ kroz osamnaestgodišnje razdoblje iza Domovinskog rata od 1996.-2013. godine, osim u 1998. godini, imala je isključivo sporadično pojavljivanje. Od 2001. do 2013. godine prijavljena je samo jedna bolest bacilarne dizenterije na području Cetinske krajine, dok je na području priobalja SDŽ u istom razdoblju bilo 10 prijava (Tablica 7.).

Tablica 7. Dysentaria bacillaris (A03, MKB-10) prema Prijavama zaraznih bolesti na području Cetinske krajine i priobalja SDŽ, 1996.-2013.

	CETINSKA KRAJINA				PRIOBALJE SDŽ		
	broj stanovnika	Dysentaria bacillaris	na 100.000		broj stanovnika	Dysentaria bacillaris	na 100.000
1996.	60.210	1	1,66		319.132	1	0,31
1997.	60.210	0	0,00		319.132	2	0,63
1998.	60.210	14	23,25		319.132	36	11,28
1999.	60.210	0	0,00		319.132	6	1,88
2000.	60.210	2	3,32		319.132	4	1,25
2001.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2002.	51.432	0	0,00		321.269	8	2,49
2003.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2004.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2005.	51.432	1	1,94		321.269	1	0,31
2006.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2007.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2008.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2009.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2010.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2011.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
2012.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
2013.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
1996-2013	959.385	18	1,88		5.769.946	59	1,02

Akutna crijevna zarazna bolest Trbušni tifus (*Typhus abdominalis*) (A01, MKB-10) posljednjih 18 godina nije nijednom prijavljena dok su u istom razdoblju na priobalju SDŽ prijavljene dvije sporadične bolesti. U oba slučaja radilo se o unesenim oblicima bolesti (Tablica 8.).

Tablica 8. Typhus abdominalis (A01, MKB-10) prema Prijavama zaraznih bolesti na području Cetinske krajine i priobalja SDŽ, 1996.-2013.

	CETINSKA KRAJINA				PRIOBALJE SDŽ		
	broj stanovnika	Typhus abdominalis	na 100.000		broj stanovnika	Typhus abdominalis	na 100.000
1996.	60.210	0	0,00		319.132	0	0,00
1997.	60.210	0	0,00		319.132	0	0,00
1998.	60.210	0	0,00		319.132	0	0,00
1999.	60.210	0	0,00		319.132	0	0,00
2000.	60.210	0	0,00		319.132	0	0,00
2001.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2002.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2003.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2004.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2005.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2006.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2007.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2008.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2009.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2010.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2011.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
2012.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
2013.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
1996-2013	959.385	0	0,00		5.769.946	2	0,03

BOLNIČKI OTPUSTI IZ KBC SPLIT

U dostupnim elektroničkim podacima NZJZ SDŽ o bolničkim otpustima iz KBC Split od 2003.-2013. godine zabilježeno je troje bolesnika liječenih zbog Hepatitisa A virusa (HAV) sa područja Cetinske krajine. Po jedan bolesnik bio je iz gradova Sinj i Trilj i jedan iz Općine Dicmo. Istovremeno sa područja priobalja SDŽ bilo je hospitalizirano devet bolesnika. Svi bolesnici oboljeli su za vrijeme boravka izvan Republike Hrvatske (Tablica 9.).

Tablica 9. Otpusti iz KBC Split zbog Hepatitis A virusa (HAV) (B15, MKB-10) bolesnika s područja Cetinske krajine i priobalja SDŽ, 1996.-2013.

	CETINSKA KRAJINA				PRIOBALJE SDŽ		
	broj stanovnika	HAV	na 100.000		broj stanovnika	HAV	na 100.000
2003.	51.432	1	1,94		321.269	1	0,31
2004.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2005.	51.432	0	0,00		321.269	2	0,62
2006.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2007.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2008.	51.432	2	3,89		321.269	3	0,93
2009.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2010.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2011.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
2012.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
2013.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
1996-2013	959.385	3	0,31		5.769.946	9	0,16

Iz istih izvora podataka o bolničkim otpustima iz KBC Split od 2003.-2013. godine nije zabilježen nijedan bolesnik liječen zbog Bacilarne dizenterije sa područja Cetinske krajine, dok su istovremeno dvojica bolesnika sa područja priobalja SDŽ bili hospitalizirani. Isti hospitalizirani bolesnici nisu navedeni među bolesnicima po prijavama zaraznih bolesti u Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti NZJZ SDŽ (Tablica 10.).

Tablica 10. Otpusti iz KBC Split zbog Dysentaria bacillaris (A03, MKB-10) bolesnika s područja Cetinske krajine i priobalja SDŽ, 1996.-2013.

	CETINSKA KRAJINA				PRIOBALJE SDŽ		
	broj stanovnika	Dysentaria bacillaris	na 100.000		broj stanovnika	Dysentaria bacillaris	na 100.000
2003.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2004.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2005.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2006.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2007.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2008.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2009.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2010.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2011.	48.005	0	0,00		320.532	1	0,31
2012.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
2013.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
1996-2013	959.385	0	0,00		5.769.946	2	0,03

Kroz posljednjih jedanaest godina od 2003.-2013. godine sa područja Cetinske krajine nije bilo bolničkih otpusta zbog Trbušnog tifusa kao što to nije bilo niti zbog Bacilarne dizenterije. Istovremeno sa područja priobalja SDŽ bilo je pet bolesnika. U svim slučajevima radilo se o bolesnicima koji su se zarazili boraveći izvan Republike Hrvatske (Tablica 11.).

Tablica 11. Otpusti iz KBC Split zbog Typhus abdominalis (A01, MKB-10) bolesnika s područja Cetinske krajine i priobalja SDŽ, 1996.-2013.

	CETINSKA KRAJINA				PRIOBALJE SDŽ		
	broj stanovnika	Typhus abdominalis	na 100.000		broj stanovnika	Typhus abdominalis	na 100.000
2003.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2004.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2005.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2006.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2007.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2008.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2009.	51.432	0	0,00		321.269	0	0,00
2010.	51.432	0	0,00		321.269	1	0,31
2011.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
2012.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
2013.	48.005	0	0,00		320.532	0	0,00
1996-2013	959.385	0	0,00		5.769.946	5	0,09

Drastičnim smanjenjem akutnih crijevnih antroponoza u koje spada HAV u cijeloj Hrvatskoj pa tako i Cetinskoj krajini postignut je zavidan uspjeh. Hrvatska je postala turističko odredište najveće sigurnosti po mišljenju najvećih turističkih agencija europskih i svjetskih emitivnih područja. To je zasluga brojnih generacija stručnjaka i znanstvenika koji su dobili podršku tadašnjih vlasti u unapređenju i poboljšanju higijenskog stanja, poglavito vodoopskrbe (34-39). Postignuti su rezultati po kojima bi se moglo zasnovano govoriti o eliminaciji bolesti HAV, Bacilarne dizenterije i Trbušnog tifusa. Studenti medicine tijekom svog studija nemaju mogućnosti vidjeti kliničku sliku bolesnika od ovih bolesti.

U Cetinskoj krajini, povijesno visoko endemičnom području crijevnih antroponoza, nakon nešto manje od trideset godina HAV je potpuno iščeznuo kao autohtona bolest. Pored njega nema više ni Bacilarne dizenterije i Trbušnog tifusa. Bilježe se izuzetno rijetki primjeri unesenih oblika bolesti pretežito iz susjednih zemalja.

Domovinski rat koji je u Splitsko-dalmatinskoj županiji najviše pogodio Cetinsku krajinu gdje su od 1991. do 1995. godine bila okupirana područja Grada Vrlike i Općine Hrvace, a sam Grad Sinj izložen neposrednim ratnim napadima neprijateljskog topništva, nije se odrazio pogoršanjem postignutog povoljnog higijensko-epidemiološkog stanja. Nije bilo povećanja sporadičnih oblika, niti ikakve epidemijske pojavnosti crijevnih antroponoza.

Jedina ugroza takvog povoljnog stanja zbila se nakon Domovinskog rata 1998. godine kada je naglo porastao broj prijava Bacilarne dizenterije bez epidemijskih grupiranja, ne samo u Cetinskoj krajini već na cijelom području Dalmacije. To je bila posljedica nekontroliranog uvoza voća i povrća iz nekih država ex Jugoslavije gdje je postojala visoka endemičnost Bacilarne dizenterije. Napadom NATO snaga na Srbiju 1999. godine prekinut je uvoz iz tih područja, a time je prestala pojavnost Bacilarne dizenterije u cijeloj SDŽ pa tako i Cetinskoj krajini.

Nakon 1998. godine po Prijavama zaraznih bolesti prijavljena su tri bolesnika od HAV, tri bolesnika od Bacilarne dizenterije i nijedan bolesnik od Trbušnog tifusa.

Kako iznenadna pojavnost nekih bolesti, bilo novih bolesti (emerging diseases) ili povratak ranijih već zaboravljenih bolesti (Kolera), zahtijeva objašnjenje nastanka, tako iščezavanje bolesti poput HAV i drugih crijevnih antroponoza, zahtijeva stručno-znanstvenu raščlambu

uzroka njihovog nestanka. Koje su to promjene koje su dovele do stanja da endemično područje Cetinske krajine postane područje bez crijevnih antroponoza?

Poznato je da nikakve medicinske specifične mjere zaštite (imunoprofilaksa, cijepljenje, kemoprofilaksa) nisu sustavno primijenjene. U tu svrhu nije utrošena nijedna doza nijednog cjepiva. Premda je Cetinska krajina u usporedbi s područjem priobalja SDŽ gospodarski slabije razvijeno područje, gradovi Sinj, Trilj i Vrlika imali su zasade komunalne higijene kao i gradovi u priobalju još od početka 20. stoljeća.

Što se to posebno promijenilo da je od 1988. godine naglo prestala pojavnost crijevnih antroponoza u jednom endemičnom području?

Jedino objašnjenje je da se te godine uvelo neprekidno kloriranje vodovodne vode za piće ugradnjom automatskih plinskih klorinatora na dva najveća vodozahvata Kosinac i Ruda, a kasnije i na vodozahvat Šilovka za Općinu Hrvace te vodozahvat Vukovića Vrelo za Grad Vrliku. Na taj način postignuto je da su uklonjeni uvijek mogući propusti subjektivne prirode pri dezinfekciji vode za piće. Tim načinom dezinfekcije prekinut je dominantni put prijenosa crijevnih zaraznih bolesti, pogotovo antroponoza čiji su uzročnici veoma osjetljivi na dezinficijens natrijum hipoklorit. Tom izmjenom u osiguranju dovoljnih količina neprekidno zdravstveno ispravne vode za preko 95% stanovništva Cetinske krajine postiglo se da se Cetinska krajina izjednačila sa priobaljem po pitanju sigurnosti vodoopskrbe. Danas Cetinska krajina ima pobol od HAV i drugih crijevnih antroponoza ravan, a u nekim dijelovima manji od priobalja SDŽ. Pobol je manji nego u razvijenim zemljama svijeta poput SAD gdje iznosi 0,40/100.000.

Kako se radi o izrazito malim brojevima zabilježenih bolesnika u Cetinskoj krajini i na priobalju SDŽ statistička značajnost tih razlika nije bitna. Ispravno je stoga govoriti da nema razlika u stopama pobola između ovih područja. Uostalom, na oba područja bilježe se samo bolesnici koji su se inficirali izvan područja Republike Hrvatske, a njihov broj je u pozitivnoj sprezi s brojem putnika u endemična područja.

Kako i koliko dugo se ovakvo povoljno higijensko-epidemiološko stanje HAV i drugih crijevnih antroponoza može održati u budućnosti?

Brojni autori poput Nelsona iz SAD navode primjere iz svojih zemalja gdje uspjeh suzbijanja HAV pored poboljšane sanitacije pripisuju specifičnoj mjeri cijepljenja protiv

HAV. Na primjeru Cetinske krajine može se prihvatiti da je poboljšanje posljedica bolje sanitacije dok se specifičnoj mjeri cijepljenju ne može pridati nikakav značaj jer ista nije primijenjena. Za Cetinsku krajinu zasnovano se može smatrati da je „cijepivo“ protiv HAV i drugih antroponoza bio dezinficijens vodovodne vode za piće natrium hipoklorit! Njegova je nepobitna zasluga u prekidanju dominantnog puta prijenosa infekcije HAV vodovodnom vodom za piće.

Može li natrium hipoklorit zaštititi stanovništvo u budućnosti bez uvođenja specifičnih mjera?

Odgovor je samo jedan - može! Ta tvrdnja temelji se na činjenici da unatoč stalnom unosu infekcije HAV i još više unosu Bacilarne dizenterije kroz gotovo tri desetljeća nije uslijedilo sekundarno širenje bolesti drugim putovima prijenosa (dodir, hrana) niti među ukućanima, a kamo li da je uslijedila epidemijska pojavnost kod izrazito osjetljive populacije mladih koji nisu aktivno prokužavani već blizu trideset godina od kada je prestala epidemijska pojavnost. Iz rezultata ovog retrospektivnog rada, bez terenskih seroepidemioloških istraživanja, samo koristeći komparativnu epidemiološku metodu, pouzdano se može smatrati da su sada jednako osjetljivi na infekciju desetogodišnjaci kao i stariji u dobi od 20 do 30 godina. Bolesnika u dobi iznad 40 godina nema. Iz ove činjenice dobne distribucije, bez obzira na male brojeve bolesnika, može se zaključiti da su se boravkom u endemičnim područjima mogli zaraziti samo neimuni, mlađi od 40 godina, a da isti infekciju nisu prenijeli na osjetljive u svom okruženju premda nisu primijenjene specifične mjere zaštite izloženih. Za sekundarno širenje HAV bili su raspoloživi svi putovi fekalno-oralnog mehanizma prijenosa osim preko vode za piće, a sekundarni oblici infekcija nisu uslijedili niti u sporadičnom obliku.

Sve ovo zajedno potvrđuje da se u prošlosti neutemeljeno preveliki značaj u prijenosu HAV infekcija, kao i drugih crijevnih antroponoza s fekalno-oralnim mehanizmom prijenosa, pridavao kontaktnom i alimentarnom putu prijenosa te provedbi osobne higijene, pri tome ne uviđajući da je hidrični put vodom za piće bio dominantni put prijenosa, isključivo odgovoran za epidemijsku pojavnost i visoku endemičnost.

Iz razloga sprječavanja dominantnog puta prijenosa uzročnika infekcije strategija suzbijanja HAV i drugih crijevnih antroponoza treba biti usmjerena na sigurnost vodoopskrbe i opću komunalnu higijenu uklanjanja ljudskih izlučevina. Opće mjere komunalne higijene trebaju imati prednost pred specifičnim medicinskim mjerama koje treba primjenjivati samo kod skupina u većem riziku nastanka crijevnih antroponoza, pa tako i HAV.

Infekcije HAV, Bacilarne dizenterije i Trbušnog tifusa u Cetinskoj krajini su suzbijene do eliminacije. Iskorijenjene nisu iz razloga postojanja njihovih uzročnika u okruženju ali i zbog mogućnosti postojanja latentnog kliconoše, osobito Trbušnog tifusa. Kako je poznato za HAV i Bacilarnu dizenteriju nema kroničnog kliconoštva.

Zaključno se može tvrditi „Velika trojica“: Dječja zarazna žutica, Bacilarna dizenterija i Trbušni tifus više nisu stalni stanovnici Cetinske krajine! Oni mogu biti tek izuzetno rijetki, povremeni i privremeni neželjeni gosti, bez mogućnosti zadržavanja i širenja Cetinskom krajinom.

Hipoteza rada je potvrđena. Komparativnom epidemiološkom metodom potvrđeno je da nema razlike u pobolu od HAV i drugih crijevnih antroponoza između Cetinske krajine i priobalja Splitsko-dalmatinske županije kao što je to bilo u doskorašnjoj povijesti.

7. ZAKLJUČAK

Na visoko endemičnom području crijevnih antroponoza, Cetinskoj krajini do 1988. godine, kroz posljednja gotovo tri desetljeća Hepatitis A virusne infekcije, kao i druge crijevne antroponoze bilježe se isključivo sporadično i to samo uneseni oblici bolesti bez sekundarnog širenja među domicilnim stanovnicima. To je rezultat prekida fekalno-oralnog mehanizma prijenosa crijevnih infekcija prekidom dominantnog puta prijenosa – vodom za piće. Ugradnjom automatskih plinskih klorinatora osigurana je neprekidno zdravstveno ispravna klorirana vodovodna voda koja je zapriječila ikakvu mogućnost hidričnog prijenosa HAV i drugih crijevnih antroponoza. Tom općom komunalnom mjerom broj bolesnika od HAV u Cetinskoj krajini postao je jednak priobalju SDŽ s prosječnom godišnjom stopom manjom od stopa u najrazvijenijim zemljama Europe i Svijeta.

U daljnjem nadzoru nad HAV i drugim crijevnim antroponozama prednost treba dati općim mjerama higijene vodoopskrbe i dispoziciji fekalnih izlučevina pred specifičnim mjerama.

Specifične mjere primijeniti samo u slučaju ukazane potrebe kod izlaganja većim rizicima od infekcije kod ciljanih skupina stanovništva.

1. Mardešić D. i suradnici. Pedijatrija, Zagreb, Školska knjiga, 2003; 304-94.
2. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. Infektologija, Zagreb, Profil International, 2006; 300-07.
3. Blumberg B.S, Harvey J.A, Visnich S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. The Journal of the American Medical Association, 1965; 191(7): 541-46.
4. World Health Organization. Hepatitis A vaccines. The Weekly Epidemiological Record, 2000; 75: 38-44.
5. Wasley A, Fiore A, Bell P.B. Hepatitis A in the Era of Vaccination. Epidemiologic Reviews: Oxford Journal, 2006; 28: 101-11.
6. Wasley A, Miller T.J, Finelli L. Surveillance for Acute Viral Hepatitis-United States. Surveillance Summaries, 2005; 1-2.
7. Arsić B. Vojnoepidemiološka karakteristika crevnih zaraznih bolesti. Beograd, Medicinska knjiga, 1978; 186-89.
8. Smoljanović M, Smoljanović A, Zorica M. Akutne crijevne zarazne bolesti na dijelu priobalnog područja SFRJ kroz razdoblje 1966.-1987. godine. Prvi jugoslavenski simpozij– Medicinski problemi u turizmu-Crikvenica. Zbornik radova, 1988; 57-62.
9. Bradarić N, Smoljanović M, Pavić S, Ivić I, Kalajdžić M. Epidemiological and clinical characteristics of a typhoid fever outbreak in the Lasva Valley Central Bosnia spring 1994. Croatian Medical Journal, 1994; 35(3), pp. 177-82.
10. Kaić B, Borčić B, Ljubičić M, Brkić I, Mihaljević I. Hepatitis A control in a refugee camp by active immunization. Vaccine Journal, 2001; 3615–19.
11. Kaić B. Epidemiologija virusnih hepatitisa. Acta Med Croatica, 2013; 273-79.
12. Čivljak R, Kljaković-Gašpić M, Kaić B, Bradarić N. Viral Hepatitis in Croatia. Viral Hepatitis Journal, 2014; 20(2): 49-56.
13. Harries M, Monazahian M, Wenzel J, Jilg W, Weber M, Ehlers J, et al. Foodborne hepatitis A outbreak associated with bakery products in northern Germany. Euro Surveill, 2014; 19(50). Dostupno na:
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20992>
14. Hrivniaková L, Sláčiková M, Kolcunová S. Hepatitis A outbreak in a Roma village in eastern Slovakia. Euro Surveill, 2009; 14(3). Dostupno na:
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19093>

15. Ninčević J, Smoljanović M, Petrić I, Smoljanović A, Marić D, Ropac D. Hepatitis A virus više ne stanuje u Sinju! XI znanstveno-stručni skup «Voda i javna vodoopskrba», Bol na Braču 3.-6. listopada 2007; p. 93-104.
16. Gossner CM, Severi E, Danielsson N, Hutin Y, Coulombier D. Changing hepatitis A epidemiology in the European Union: new challenges and opportunities. *Euro Surveill*, 2015; 20(16). Dostupno na:
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21101>
17. Nelson E.K. The Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus Infections in the United States. *Journal of Infectious Diseases*, 2015. Dostupno na:<http://jid.oxfordjournals.org/>
18. Vilibić-Čavlek T, Kućinar J, Ljubin-Sternak S, Kolarić B. Seroepidemiology of Hepatitis A in the Croatian population. *International Monthly Journal in the Field of Hepatology*, 2011; 11(12): 997-9.
19. Mićović V. Emerging risk for viral hepatitis A in Croatian adults. *Med Glas, Zenica*. 2010; 7(2): 169-72.
20. Serdarević S. Utjecaj turizma na higijensko-sanitarne prilike priobalnog područja, doktorska dizertacija. Zagreb, Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu. 1979.
21. Smoljanović M. Epidemiološke osobitosti zaštite zdravlja turista. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, 2007; 3(10). Dostupno na: <http://www.hcjz.hr/clanak.php?id=13338>
22. Riccardo F, Napoli C, Bella A, Rizzo C, Rota MC, Dente MG, et al. Syndromic surveillance of epidemic-prone diseases in response to an influx of migrants from North Africa to Italy. *Euro Surveill*, 2011; 16(46). Dostupno na:
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20016>
23. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka, 2. Izdanje, Zagreb, Medicinska naklada, 2007; 334-38.
24. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I. i suradnici. *Kirurgija*, Zagreb, Ljevak, 2007; 536-50.
25. Guyton A.C, Hall J.E. *Medicinska fiziologija*, 11. izdanje, Zagreb, Medicinska naklada, 2006; 859-64.
26. Ropac D. i suradnici. *Epidemiologija zaraznih bolesti*. Zagreb, Medicinska naklada, 2003; 135-60.
27. Rasko D.A. Origins of the E. coli Strain Causing an Outbreak of Hemolytic–Uremic Syndrome in Germany. *The New England Journal of Medicine*, 2011; 365: 709-17.
28. Palmović D. *Virusni hepatitis*. 2. Izdanje, Zagreb, Školska knjiga, 2004; 15-140.

29. Vucelić B. i sur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2002; 1147-81.
30. Presečki V. i sur. Virologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2002; 282-99.
31. Sfetcu O, Irvine N, Ngui S.L, Emerson C, McCaughey C, Donaghy P. Hepatitis A outbreak predominantly affecting men who have sex with men in Northern Ireland. Euro Surveill, 2011; 16(9). Dostupno na:
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19808>
32. Costa-Mattioli M, Cristina J, Romero H, Perez-Bercof R, Casane D, Colina R, et al. Molecular Evolution of Hepatitis A Virus: a New Classification Based on the Complete VP1 Protein. Journal of virology, 2002; 76(18) p. 9516–25.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Effect of Chlorination on Inactivating Selected Pathogen, 2012. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/safewater/effectiveness-on-pathogens.html>
34. Emili H, Sindik A. Sprečavanje i suzbijanje akutnih zaraznih bolesti u Hrvatskoj, Epidemiološki odjel Centralnog higijenskog zavoda, Zagreb, 1956.
35. Suić M. Poslijeratne hidrične epidemije u Dalmaciji, 6. Izdanje, Beograd, Krš Jugoslavije, 1969; 469-89.
36. Suić M. Hidrična epidemija tifusa u Omišu 1969. Beograd, Narodno zdravlje, 1969; 281-97.
37. Petrić I. Epidemije na području Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od 1994. do 2004. godine (Epidemics between 1994 and 2004 in the Splitsko-Dalmatinska County), Hrvatski časopis za javno zdravstvo, 2006; 2(6). Dostupno na:
<http://www.hcz.hr/clanak.php?id=12789&>
38. Smoljanović M. Hidrične epidemije – osobna saznanja, XI znanstveno-stručni skup «Voda i javna vodoopskrba». Bol na Braču 3.-6. listopada 2007; p. 31-51.
39. Dadić Ž, Lovrić E, Ujević M, Ambrenac J, Gereš D. Mali vodovodi - javnozdravstveni rizik, XI znanstveno-stručni skup «Voda i javna vodoopskrba», Bol na Braču 3.-6. listopada 2007; p. 5-16.

Dječja žutica, Virusni A hepatitis (VAH), predstavnik „velike trojice“- bolesti prljavih ruku- uz Trbušni tifus i Bacilarnu dizenteriju, tipična je virusna bolest fekalno-oralnog puta širenja koja je na području Cetinske krajine od visoko endemičnog područja u posljednjih tridesetak godina u potpunosti eliminirana.

Povremeno se registriraju samo izuzetno rijetki importirani oblici bolesti, uneseni iz udaljenih područja bez daljnjeg širenja.

Koje su to promjene koje su dovele do stanja da je endemično područje Cetinske krajine postalo područje bez crijevnih antroponoza?

Poznato je da nikakve medicinske specifične mjere zaštite (imunoprofilaksa, cijepljenje, kemoprofilaksa) nisu sustavno primijenjene.

Postignuto povoljno stanje rezultat je opće higijenske mjere kada se 1988. godine uvelo neprekidno kloriranje vodovodne vode za piće ugradnjom automatskih plinskih klorinatora te ispravna dispozicija ljudskih izlučevina izgrađenom kanalizacijskom mrežom.

Općom higijenskom mjerom dezinfekcijom vode za piće sustava javne vodoopskrbe Cetinske krajine prekinut je dominantni put prijenosa crijevnih zaraznih bolesti, pogotovo antroponoza, čiji su uzročnici veoma osjetljivi na dezinficijens natrijum hipoklorit.

„Velika trojica“: Dječja zarazna žutica, Bacilarna dizenterija i Trbušni tifus više nisu stalni stanovnici Cetinske krajine!

Strategija sprječavanja mogućih epidemijskih pojavnosti HAV, Bacilarne dizenterije i Trbušnog tifusa u budućnosti, kod sada izuzetno osjetljive, neprokužene populacije stanovnika Cetinske krajine mlađih od trideset godina, mora se zasnivati na općim higijenskim mjerama, a specifične mjere zaštite primijeniti samo izuzetno kod osoba u povećanom riziku od infekcije.

Child jaundice, known as Viral hepatitis A, represents one of „big three“ acute intestinal diseases, which are known as „dirty hands diseases“ (thyphus abdominalis, dysentery bacillaris and viral hepatitis A). It is typical viral disease with fecal-oral transmission.

District of Cetina was known as endemic region for VAH, but during last decade we have achieved elimination of VAH.

Today we are reporting only imported form of disease, without further secondary disease spreading.

What are those important changes that have led to a situation in once endemic area of the Cetina region to become an area without intestinal antropozoa?

It is well known that any medical specific protection measures (immunoprophylaxis, vaccinations , chemoprophylaxis) are not systematically applied.

Achieved desirable situation is the result of that 1988. was installed automatic gas chlorinator with chlorination of drinking water, and new sewage system with proper sanitary disposition of human fecal excreta.

This method of disinfection interrupted the dominant route of transmission of intestinal infectious diseases, especially antropozoa whose causes are very sensitive to sodium hypochlorite disinfectant.

„Big three“: child jaundice, dysentery bacillaris and thyphus abdominalis are no longer permanent residents of Cetina Region!

In the future, strategy of prevention of possible epidemic incidence of HAV, bacillary dysentery and typhoid among extremely sensitive population under the age of thirty, should be based on the general measures. However, specific measures should be applied only in exceptional cases in people at increased risk of direct infection.

OSOBNİ PODACI

IME I PREZIME: Maja Sikirica

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 03.rujna 1990. u Sinju

ADRESA STANOVANJA: Bazana 4, 21230 Sinj

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

TELEFON: 095/543-5422

E-ADRESA: maja.sikirica@hotmail.com

OBRAZOVANJE

01/09/1997–05/06/2005 Osnovna škola Ivana Lovrića

01/09/2005–15/05/2009 Opća gimnazija Sinj

15/09/2009- 15/07/2015 Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, studij medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Vozač B kategorije

Aktivno služenje engleskim jezikom

Aktivno služenje talijanskim jezikom

Brzo učim, komunikativna sam i sposobna za timski rad.

NAGRADE

Dobitnica stipendije Nacionalne zaklade za potporu učeničkom i studentskom standardu kategorije za deficitarna zanimanja.

STUDENTSKE RAZMJENE

Plovdiv, Bugarska, Odjel za opću kirurgiju od 05.09.-25.09.2013.