

Kliničke i epidemiološke značajke hepatitisa A u bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine

Ferenčić, Valentina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:011877>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Valentina Ferenčić

KLINIČKE I EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE HEPATITISA A U BOLESNIKA LIJEČENIH U KLINICI ZA
INFEKTIVNE BOLESTI KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA U RAZDOBLJU OD 2010. DO
2019. GODINE

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Valentina Ferenčić

KLINIČKE I EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE HEPATITISA A U BOLESNIKA LIJEČENIH U KLINICI ZA
INFEKTIVNE BOLESTI KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA U RAZDOBLJU OD 2010. DO
2019. GODINE

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: dr. sc. Irena Slavuljica, dr. med., docent

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____, pred

povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Ivica Pavić, dr.med. (predsjednik Povjerenstva)
2. Prof. dr. sc. Biserka Trošelj-Vukić, dr.med. (članica Povjerenstva)
3. Prof. dr. sc. Maja Abram, dr. med. (članica Povjerenstva)

Rad sadrži 39 stranica, 6 slika, 1 tablicu, 29 literaturnih navoda.

Zahvala

Prvenstveno se zahvaljujem mentorici, doc. dr. sc. Ireni Slavuljici, dr. med., na savjetima i strpljenju te uloženom trudu i vremenu tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Posebno sam zahvalna i svome suprugu i obitelji na bezuvjetnoj podršci koju su mi pružali tijekom studiranja, svojoj kćeri na beskrajnoj motivaciji te svojim kolegicama i prijateljicama koje su upotpunile moje studentske dane.

Sadržaj

1. UVOD	1
1. 1. Etiologija	1
1. 2. Putevi prijenosa	2
1. 3. Epidemiologija	3
1. 4. Patogeneza	5
1. 5. Klinička slika i laboratorijske abnormalnosti	6
1. 6. Komplikacije.....	9
1. 7. Dijagnoza	11
1. 8. Liječenje.....	12
1. 9. Prevencija	12
2. SVRHA RADA.....	14
3. ISPITANICI I POSTUPCI	15
4. REZULTATI	16
4. 1. Kretanje broja oboljelih od hepatitisa A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine.....	16
4. 2. Demografska obilježja oboljelih od hepatitisa A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine.....	17
4. 3. Epidemiološka obilježja bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine	18

4. 4. Klinička obilježja oboljelih od hepatitisa A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine.....	19
4. 5. Laboratorijski nalazi u bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine.....	21
4. 6. Komplikacije u bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine.....	24
5. RASPRAVA	25
6. ZAKLJUČCI.....	31
7. SAŽETAK	32
8. SUMMARY	33
9. LITERATURA.....	34
10. ŽIVOTOPIS	39

Popis skraćenica i akronima

AF - alkalna fosfataza

ALT - alanin-aminotransferaza

AST - aspartat-aminotransferaza

CD8 - eng. *Cluster of Differentiation 8* (biljeg diferencijacije 8)

CMV - citomegalovirus

CRP - C-reaktivni protein

EBV - Epstein-Barr virus

ECDC - eng. *European Centre for Disease Prevention and Control* (Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti)

eHAV - eng. *quasi enveloped HAV* (kvazi inkapsulirana forma HAV-a)

GGT - gama-glutamil transferaza

GUK - glukoza u krvi

HAV - hepatitis A virus

HIV - eng. *Human Immunodeficiency Virus* (virus humane imunodeficijencije)

HAVCR1 - eng. *HAV Cellular Receptor 1 Protein*

IgG - imunoglobulin G

IgM - imunoglobulin M

INR - eng. *International Normalized Ratio* (međunarodni standardizirani omjer)

MSM - eng. *Man Sex Men* (muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima)

NCR - eng. *Non-Coding Regions* (nekodirajuće regije)

NIG - normalni humani imunoglobulin

NK - eng. *Natural Killer* (prirodno ubilačke stanice)

ORF - eng. *Open Reading Frame* (otvoreni okvir za čitanje)

PV - protrombinsko vrijeme

RNK - ribonukleinska kiselina

SE - sedimentacija eritrocita

VP - virusni protein

1. UVOD

1. 1. Etiologija

Hepatitis A je akutna zarazna bolest koja uglavnom zahvaća jetru, a uzorkovana je hepatitis A virusom (HAV) (1). HAV je RNK-virus koji pripada porodici *Picornaviridae* rod Hepatovirus (2). Prvi su ga izolirali i identificirali Feinstone i suradnici 1973. godine u uzorku iz bolesničkog materijala (3). HAV je mali virus veličine oko 28 nm sferične strukture. Građen je od kapside ikozaedarne simetrije i jednolančane pozitivne ribonukleinske kiseline (RNK). Neobavijena forma virusa, koja se nalazi u fecesu bolesnika, ne posjeduje vanjsku lipidnu ovojnicu i stoga je otporna na denaturaciju alkoholom ili drugim organskim otapalima, nizak pH, sušenje i izlaganje temperaturi do 56° C (2, 3). Ove osobine omogućuju HAV-u postojanost u probavnom sustavu domaćina kao i u vanjskoj sredini i olakšavaju feko-oralni put prijenosa. Nedavno je opisana i kvazi inkapsulirana forma HAV-a (eng. *Quasi Enveloped HAV*, eHAV) koju čine jedan do tri viriona obavijena lipidnom ovojnicom porijekla membrane stanice domaćina (3). Ova forma virusa može se naći u supernatantu inficiranih staničnih kultura te u krvi bolesnika. Zbog lipidnog sastava ovojnice, ova forma je osjetljiva na djelovanje okolinskih čimbenika, a njezina uloga je izbjegavanje neutralizirajućih protutijela usmjerenih na proteine virusne kapside (3, 4).

Kapsida HAV-a građena je od 12 pentamera sastavljenih od po 60 protomera (2). Svaka protomera građena je od po tri proteina VP1, VP2 i VP3 koji se nalaze s vanjske strane kapside, dok se s unutarnje strane nalazi protein VP4 (2, 3). Ovi proteini posreduju ulasku virusa u stanicu i nose antigena svojstva. Antigena struktura kapside je visoko konzervirana među izolatima HAV-a koji svi pripadaju istom serotipu (3, 5).

Genetski materijal HAV-a čini jednolančana, pozitivna RNK veličine oko 7,5 kPb koja se translacijom prevodi u proteine virusa (2, 4). Genom HAV-a, kao i kod drugih članova porodice *Picornaviridae*, podijeljen je u tri cjeline: (1) nekodirajuću regiju (eng. *Non-coding Region*, NCR) koja čini 10 % genoma i nalazi se na 5' kraju; (2) otvoreni okvir za čitanje (eng. *Open Reading Frame*, ORF) koji čini kod za sintezu svih virusnih proteina; (3) drugu, kratku nekodirajuću regiju na 3' kraju. Otvoreni okvir za čitanje može se podijeliti u tri funkcionalne regije P1, P2 i P3. Protein P1 se sekundarno cijepa u četiri proteina kapside VP1-VP4, dok P2 i P3 kodiraju nestrukturane proteine virusa uglavnom uključene u replikacijski ciklus (2, 4, 6).

Sekvencioniranjem VP1 regije genoma HAV-a razlikuje se šest genotipova virusa od kojih su genotipovi I-III humanog porijekla i dalje se dijele na subgenotipove A i B (1, 7). Ukupno najčešće izoliran je genotip I, pri čemu je subgenotip IA češći od subgenotipa IB, a genotip III prevladava u centralnoj Aziji. Genotip II se općenito rijetko izolira. U regijama niske endemičnosti virusa, kao što su Zapadna Europa i Sjedinjene Američke Države, dominira genotip IB (6, 7).

1. 2. Putevi prijenosa

Dominantan put prijenosa hepatitisa A je feko-oralni put (1, 8). Infekcija se najčešće prenosi direktnim kontaktom, a sredstvo prijenosa virusa mogu biti i kontaminirana voda ili hrana. U slučaju prijenosa infekcije vodom ili hranom javljaju se eksplozivne epidemije s velikim brojem oboljelih (8). Inficirana osoba već tijekom inkubacije (7 - 10 dana po infekciji) počinje izlučivati virus stolicom, količina uzročnika u fecesu je najveća koncem inkubacije, a zatim naglo opada razvojem simptoma bolesti. Većina oboljelih prestaje biti zarazna za okolinu tjedan dana nakon javljanja žutice, međutim dulje izlučivanje virusa (i do nekoliko mjeseci) zabilježeno je u dojenčadi i djece te bolesnika s rekurirajućim oblikom bolesti.

Kronično kliconoštvo se ne javlja (9). Feko-oralnom širenju virusa pridonosi otpornost neinkapsuliranog virusa na okolinske uvijete, velika količina virusa u stolici (10^5 - 10^9 viriona po gramu fecesa) i izlučivanje virusa već tijekom inkubacije (1, 2, 3).

Budući da se u bolesnika s hepatitisom A periodički javlja viremija infekcija se može prenijeti i parenteralno. Opisani su rijetki slučajevi hepatitisa A nakon transfuzije krvi ili krvnih derivata porijekla dobrovoljnih darivaoca s viremijom HAV-a. Također parenteralna infekcija moguća je i u intravenskih uživaoca droga iako u ovoj populaciji i drugi putevi prijenosa dolaze u obzir (4, 6, 8).

Posljednjih godina opisan je i „novi” spolni put prijenosa HAV-a oro-analnim spolnim odnosom. Ovaj, spolni put prijenosa opisan je ponajprije u MSM (eng. *Men Sex Men*, MSM) populaciji (4).

Genetski materijal HAV-a dokazan je u slini oboljelih i majčinom mlijeku no do sada nije dokazan prijenos infekcije ovim tjelesnim tekućinama (4, 5).

1. 3. Epidemiologija

Hepatitis A javlja se u cijelome svijetu. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da se godišnje HAV-om inficira 1,5 milijuna ljudi (6). Incidencija hepatitisa A u populaciji ovisi o socioekonomskim i higijenskim uvjetima i najveća je u najsiromašnijim, nerazvijenim zemljama svijeta. Na temelju prevalencije anti-HAV protutijela razreda IgG u populaciji razlikuju se zemlje niske (< 15 %), srednje (15 - 50 %) i visoke (> 50 %) endemičnosti hepatitisa A (7). Visok stupanj endemičnosti imaju zemlje subsaharske Afrike i područja južne Azije. U ovim zemljama najčešće obolijevaju djeca budući da je većina odrasle populacije

imuna na infekciju HAV-om. Iz istog se razloga rijetko javljaju epidemije. Asimptomatska infekcija u djece igra važnu ulogu u održavanju virusa u populaciji (4, 7, 9).

Vrlo nisku stopu endemičnosti imaju zemlje zapadne Europe, Sjedinjene Američke Države (SAD), Kanada, Australija, Novi Zeland, Japan, Republika Koreja i Singapur. U zemljama niske endemičnosti, poboljšavanjem higijenskih uvjeta zadnjih desetljeća, smanjena je cirkulacija HAV-a u populaciji, te je veći broj osoba osjetljiv na infekciju sve do odrasle dobi. Ovo ima za posljedicu pomicanje vršne incidencije hepatitisa A u adolescentnu i odraslu dob (4, 7). Budući da je klinička slika hepatitisa A teža u odrasloj nego u dječjoj dobi, veći broj hospitalizacija i komplikacija u tijeku infekcije HAV-om bilježi se u zemljama niske endemičnosti što je poznato kao „paradoksalni rizik hepatitisa A” (4). Iz istog razloga niskoendemske zemlje su podložne izbijanju epidemijama kada se virus pojavi u populaciji. U ovim zemljama bolest se najčešće prenosi direktnim kontaktom među ukućanima ili drugim bliskim kontaktima primjerice u dječjim kolektivima ili drugim zatvorenim kolektivima. Također, hepatitis A se javlja kao importirana infekcija u povratnika iz visokoendemskih krajeva. Epidemije, koje se javljaju obično nastaju sporo s obzirom na kontaktni put prijenosa, zahvaćaju široka zemljopisna područja i traju mjesecima. Rjeđe se javljaju epidemije kod kojih je izvor zajednički, poput kontaminirane hrane ili vode. Ove epidemije imaju eksplozivan nastup i zahvaćaju velik broj osoba u kratkom periodu (1, 4, 5, 9). Najveća epidemija hepatitisa A opisana je u Šangaju 1988. godine s 300 000 oboljelih nakon konzumiranja kontaminiranih školjki (10).

U Hrvatskoj je pedesetih i šezdesetih godina prošloga stoljeća bilo od pet do četrnaest tisuća oboljelih od hepatitisa A godišnje. Infekcija se javljala periodički u manjim epidemijama svake tri do četiri godine i većim epidemijama svakih šest do sedam godina, a

najčešće su oboljevala djeca predškolske i školske dobi. Zahvaljujući poboljšanju higijenskih i socioekonomskih uvjeta incidencija hepatitisa A od sredine sedamdesetih godina kontinuirano pada, tako da u zadnjem petnaestogodišnjem razdoblju u prosjeku imamo manje od petnaest hepatitisa A godišnje. Međutim, veći broj oboljelih od hepatitisa A zabilježen je 2017. i 2018. godine kada je oboljelo 47, odnosno 96 osoba. Ova epidemija dio je epidemije hepatitisa A u MSM populaciji koja je u to vrijeme bila prisutna u Europi, a što je dokazano genotipizacijom virusa. Provođenjem strogih epidemioloških mjera epidemija je uspješno suzbijena (12). U Hrvatskoj je prevalencija ukupnih anti-HAV protutijela u odraslog stanovništva oko 40 % i proporcionalna je s dobi ispitanika (9, 11).

1. 4. Patogeneza

HAV dospjeva u organizam kroz probavni sustav (4). Inicijalna replikacija virusa se vjerojatno događa već u epitelnim stanicama žlijezda slinovnica i tankoga crijeva nakon čega virus kroz M-stanice Pejerovih ploča dospjeva u cirkulaciju i portalnim optokom stiže do jetre. Hepatociti su primarno, i jedino nedvojbeno dokazano, mjesto replikacije HAV-a. Ulazak virusa u hepatocite odvija se endocitozom posredovanom receptorom HAVCR1 (eng. *HAV cellular receptor 1 protein*, HAVCR1), a moguće i dodatnim do sada nekarakteriziranim receptorom (4). U hepatocitima dolazi do translacije virusne RNK, sinteze virusnih proteina i formiranja novih viriona koje se necitolitički otpuštaju iz hepatocita. Sam HAV-a nema direktan citopatski učinak. Ako se virus otpusti na bazolateralnoj membrani hepatocita u sinusoide, odnosno krv, zadržat će lipidnu ovojnica (eHAV) koja će ga zaštititi od djelovanja neutralizirajućih protutijela. Ako se pak virus otpusti s apikalne membrane hepatocita u žučne kanaliće, djelovanjem žučnih soli izgubit će lipidnu ovojnica što će mu osigurati postojanost u probavnom sustavu domaćina i otpornost na djelovanje okolinskih čimbenika.

Sa žuči neinkapsuliran HAV dolazi u crijevo te se izlučuje fecesom u okolinu ili ponovno portalnom cirkulacijom dopijeva u jetru. Enterohepatički ciklus virusa se ponavlja dok se ne stvore specifična neutralizirajuća protutijela i drugi imunološki mehanizmi kojima se ovaj ciklus prekida. Viremija se u oboljelih od hepatitisa A može dokazati već nekoliko dana nakon infekcije i periodički se ponavlja dok se ne razviju virus-neutralizirajuća protutijela što vremenski odgovara početku simptoma bolesti (3, 4, 13). Fekalno izlučivanje virusa, koje je za razliku od viremije visokog stupnja, započinje 7 - 10 dana po infekciji, vrhunac doseže krajem inkubacije, a početkom simptoma bolesti naglo pada (13).

Činjenica da HAV nema direktan citopatogeni učinak te da replikacija virusa u jetri i fekalno izlučivanje virusa vrhunac dosežu prije kliničkog i laboratorijskog razvoja bolesti sugeriraju da je hepatocelularno oštećenje imunološki posredovano (13). Doista, razvoj imunološkog odgovora domaćina praćen je portalnom i periportalnom infiltracijom limfocita te različitim stupnjem oštećenja hepatocita. Virus specifični CD8 (eng. *Cluster of Differentiation 8*, CD8) limfociti T i stanice NK (eng. *Natural Killer*, NK) igraju ključnu ulogu u razvoju jetrene lezije, a eliminacija HAV-a iz hepatocita posreduje interferon gama izlučen od ovih stanica. Razvoj fulminantnog oblika bolesti objašnjava se neadekvatno augmentiranim imunološkim odgovorom domaćina na infekciju HAV-om (14). Opisana je i genetska dispozicija za razvoj teškog oblika bolesti vezana uz alel HLA-DRB1-1301 (15).

1. 5. Klinička slika i laboratorijske abnormalnosti

Inkubacija hepatitisa A iznosi 15 do 50 dana, prosječno 28 dana (1) . Klinička slika ovisi o infektivnoj dozi i osobinama domaćina poput dobi, imunološkog statusa i preegzistirajuće jetrene bolesti (npr. autoimuni ili kronični virusni hepatitis) (5, 16, 17). Bolest započinje nespecifičnim prodromalnim simptomima koji traju jedan do dva tjedna.

Najčešći prodromalni simptomi, koji se susreću u gotovo svih bolesnika, su umor i inapetencija, a rjeđe se javljaju febrilitet, mučnina, povraćanje, težina ili bolovi u epigastriju ili pod desnim rebrenim lukom. U djece može biti izražen proljev, a u nekim studijama se opisuju kašalj i hunjavica. Artralgije i osipi su u hepatitisu A rijetki. Ovaj stadij može ostati jedina manifestacija bolesti (anikterični oblik bolesti) ili prethoditi žutici (ikterični oblik bolesti). Omjer ikteričnih i anikteričnih oblika bolest najviše ovisi o dobi. U djece do šest godina oko 70 % bolesti prolazi subklinički (anikterično) i otkiva se slučajnim nalazom povišenih serumskih transaminaza ili testiranjem djece u bliskom kontaktu s oboljelima od hepatitisa A. U odraslih osoba oko 70 % razvija ikterični oblik bolesti. U ikteričnom stadiju koji obično traje četiri do 30 dana, najprije se javlja crvenosmeđi urin, a zatim žutilo sluznica i kože, aholična stolica i pruritus. U ovom stadiju dolazi do postupnog nestanka općih simptoma i bolesnik se bolje osjeća. Izuzev u najtežim oblicima bolesti, vrućica također prestaje. U kliničkom statusu uz žutu obojenost kože i vidljivih sluznica mogu se naći hepatomegalija, splenomegalija i cervikalna limfadenopatija (1, 5, 6, 16, 17).

U laboratorijskim nalazima susreće se značajan porast serumskih aminotransferaza aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT), obično praćen hiperbilirubinemijom (6). Porast aminotransferaza započinje u prodromalnom stadiju bolesti, vrhunac doseže početkom ikterične faze i prilično brzo pada tijekom oporavka. Uobičajen je osmerostruki ili veći porast aminotransferaza s vrijednostima ALT-a većim od AST-a. Iako su aminotransferaze osjetljiv biomarker hepatocelularnog oštećenja, njihova aktivnost u serumu ne korelira s težinom bolesti i nema prognostičku vrijednost (6). Dapače, pad aktivnosti aminotransferaza praćen kliničkim pogoršanjem i koagulopatijom javlja se kod masivne nekroze jetre i razvoja akutnog jetrenog zatajivanja. Ukupni serumski bilirubin

obično doseže vršne vrijednosti nakon što serumske transaminaze počinju opadati. Razina bilirubina je varijabilna, a korelira s hepatocelularnim oštećenjem i stupnjem kolestaze. Urobilinogenurija obično prethodi hiperbilirubinemiji, nestaje tijekom kolestatske faze i ponovno se javlja tijekom oporavka. Serumska alkalna fosfata (AF) obično je samo blaže povišena. Međutim, kod kolestatskog oblika bolesti vrijednosti AF i gama-glutamilttransferaze (GGT) su neproporcionalno povišene u odnosu na aminotransferaze uz pretežno konjugiranu hiperbilirubinemiju. Serumski albumini su kod nekomplikiranog tijeka bolesti uredni, serumski globulini povišeni, a može se javiti i krioglobulinemija. Iako akutni virusni hepatitis blokira glukoneogenezu, glukoza u krvi (GUK) je kod nekomplikirane bolesti uredna. Nalaz tvrdokorne hipoglikemije sugerira razvoj fulminantnog hepatitisa (16, 17).

U hematološkim nalazima koncentracija hemoglobina, broj leukocita i trombocita su uobičajeno uredni. Rano u tijeku bolesti, kao i kod drugih virusnih infekcija, mogu se javiti leukopenija s limfopenijom i atipičnim limfocitima te trombocitopenija. Brzina sedimentacije eritrocita (SE) je blaže ubrzana tijekom prodromalne faze bolesti i normalizira se nastupom ikterusa. Vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) su blaže povišene ili uredne. U nekomplikiranom obliku bolesti protrombinsko vrijeme (PV) i INR (eng. *International Normalised Ratio*, INR) su urednih vrijednosti. Fulminantni hepatitis karakteriziran je razvojem koagulopatije sa smanjenjem razine PV-a na manje od 40 % (16).

Slikovnom dijagnostikom, koja u većini slučajeva ipak nije potrebna, najčešće se prikaže hepatomegalija, zadebljanje stijenke žučnog mjehura, povećanje perihepatičnih limfnih čvorova i splenomegalija (6, 16). Zadebljanje stijenke žučnog mjehura povezano je s višim vrijednostima bilirubina i neovisan je prognostički čimbenik razvoja teške bolesti. Slikovna dijagnostika ima ulogu i u isključenju druge hepatobilijarne patologije.

U trudnica infekcija hepatitisom A uglavnom ima benignan tijek, a prijenos infekcije na novorođenče je vrlo rijedak (18, 19). Ipak, u dijela trudnica s hepatitisom A bilježe se prijevremene kontrakcije uterusa, prijevremeno prsnuće plodovih ovoja i fetalna patnja vjerojatno uzrokovano hiperbilirubinemijom i upalnim odgovorom. Iako se virusna RNK može dokazati u majčinom mlijeku dojenje nije kontraindicirano.

U djece je ukupno uzevši klinički tijek bolesti blaži i kraćeg trajanja nego u odraslih. Ikterus se razvija u samo 10 % djece mlađe od šest godina (16, 17).

U većine oboljelih do kliničkog i biokemijskog oporavka dolazi tijekom četiri do osam tjedana. Težina kliničke slike raste s dobi bolesnika te smrtnost u osoba starijih od 40 godina iznosi oko 2,1 % (16, 17).

1. 6. Komplikacije

Hepatitis A je samoograničavajuća bolest koja nikada ne dovodi do razvoja kroničnog hepatitisa (16, 17). Komplikacije u tijeku hepatitisa A se javljaju relativno rijetko, a češće su u odraslih nego u djece, osobito starijih od 40 - 50 godina, imunokompromitiranih bolesnika i osoba s preegzistirajućom bolesti jetre (npr. autoimuni hepatitis ili kronični virusni hepatitis).

Relapsirajući oblik bolesti obilježen je ponovnom pojavom simptoma bolesti i porasta serumskih transaminaza nakon inicijalnog kliničkog i laboratorijskog poboljšanja (6, 16). U serološkim nalazima obično se bilježi porast anti-HAV protutijela razreda IgM. Relaps najčešće nastupa četiri do sedam tjedana nakon vrhunca bolesti i u pravilu je blažeg tijeka od prve faze bolesti. Relapsirajući oblik bolesti se javlja u oko 10 % oboljelih i trajanja je obično do šest mjeseci. Relaps bolesti praćen je viremijom i fekalnim izlučivanjem virusa zbog čega su bolesnici zarazni za svoju okolinu (6, 16).

Rijetka varijanta hepatitisa A je i kolestatski oblik bolesti obilježen protrahiranim (duže od 4 tjedana) ikterusom i pruritusom. U laboratorijskim nalazima susreću se značajno povišene vrijednosti konjugiranog bilirubina i kolestatskih enzima AF i GGT. Ovaj oblik bolesti javlja se u 5 - 7 % oboljelih. Oporavak je duži i uobičajeno traje do šest mjeseci. (6)

Najteža komplikacija hepatitisa A je fulminantni oblik bolesti karakteriziranim masivnom nekrozom i akutnim zatajivanjem jetre koje, ako se ne učini hitna transplantacija jetre, prati visoka stopa smrtnosti. Klinički tijek karakteriziran je brzom progresijom ikterusa i febrilitetom, a u laboratorijskim nalazima porastom ukupnog bilirubina, hipoglikemijom i padom PV-a ispod 40 %. Uz jetrenu ozljedu i koagulopatiju fulminantni oblik bolesti karakterizira razvoj hepatalne encefalopatije sa smušenošću, nemirom, *flapping* tremorom, edemom mozga i konačno hepatalnom komom. Bolesnici umiru zbog edema mozga, hepatorenalnog sindroma, krvarenja ili kombinacije svih triju faktora. Fulminantni oblik bolesti javlja se u manje od 0,5 % oboljelih od hepatitisa A. Smrtnost fulminantnog hepatitisa A iznosi oko 50 %, a u slučaju dublje hepatalne kome i 80 %. Transplantacija jetre može dati odlične rezultate kod fulminantnog oblika bolesti ako se primjeni prije razvoja hepatalne kome (16, 17).

Ekstrahepatičke komplikacije hepatitisa A su rijetke i javljaju se u manje od 10 % bolesnika. Opisane ekstrahepatičke komplikacije mogu biti hematološke poput autoimune anemije, aplazije crvene loze, hemofagohistiocitnog sindroma ili neurološke poput Guillain-Barréova sindroma, transverznog mijelitisa i mononeuritisa. Od strane drugih tjelesnih sustava mogu se razviti akutna bubrežna ozljeda, miokarditis, pneumonitis, pleuralna ili perikardijalna efuzija, pankreatitis, akalkulozni kolecistitis, osip i artritis koje svojom težinom mogu nadmašiti osnovnu bolest (17). Iako etiopatogeneza ekstrahepatalnih manifestacija

hepatitisa A nije dokraja razjašnjena, najvjerojatnije su posredovane imunološkim odgovorom domaćina na infekciju.

U genetski disponiranih osoba infekcija hepatitisom A može potaknuti i razvoj autoimunog hepatitisa tipa 1 (4).

1. 7. Dijagnoza

Dijagnoza hepatitisa A najčešće se postavlja serološkim pretragama kojima određujemo specifična anti-HAV protutijela razreda IgM i ukupna anti-HAV protutijela (razred IgM i IgG zajedno) (13). Nalaz anti-HAV protutijela razreda IgM u bolesnika s kliničkom slikom i laboratorijskim nalazima akutnog hepatitisa potvrđuju dijagnozu hepatitisa A. U gotovo svih bolesnika, titar anti-HAV protutijela razreda IgM u vrijeme pojave specifičnih simptoma bolesti je dovoljno visok da ga možemo dokazati komercijalnim imunoenzimnim testovima. Specifična protutijela razreda IgM perzistiraju u krvi najčešće četiri do šest mjeseci. Nalaz ovih protutijela u osobe bez simptoma bolesti može označavati asimptomatsku infekciju koja je češća u djece, recentno preboljelu infekciju s dužom perzistencijom protutijela razreda IgM, rijetko (8 - 20 %) stanje nakon cijepljenja protiv HAV-a te lažno pozitivan nalaz. U 6 - 11 % oboljelih, posebice na samom početku bolesti, ne mogu se detektirati specifična anti-HAV protutijela, te je kod kliničke sumnje potrebno serološko testiranje ponoviti za dva do pet dana. Anti-HAV protutijela razreda IgG detektiraju se obično u trećem tjednu bolesti, rastu u fazi oporavka i u većine osoba perzistiraju doživotno osiguravajući trajni imunitet (4, 6, 13). Nalaz ukupnih anti-HAV protutijela u odsutnosti anti-HAV protutijela razreda IgM znak su preboljele infekcije ili uspješnog cijepljenja.

Dijagnoza hepatitisa A može se postaviti i imuno-elektronskom mikroskopijom ili molekularnom dijagnostikom za dokaz virusne RNK u fecesu ili krvi bolesnika (13). Zbog visoke cijene, ove metode se iznimno koriste u dijagnostičke svrhe već imaju ulogu u dokazu virusa u hrani i vodi, odnosno okolišnim uzorcima. Ključnu ulogu u epidemiološkim studijama ima sekvenciranje regije genoma VP1 koje omogućuje identifikaciju pojedinih genotipova hepatitisa A (13).

1. 8. Liječenje

Liječenje hepatitisa A je simptomatsko i suportivno budući da ne postoji specifično liječenje, a bolest je samoograničavajuća i, u većine bolesnika, nekompliciranog tijeka (1). Mirovanje, jetrena dijetalna ishrana bazirana uglavnom na ugljikohidratima te zabrana hepatotoksičnih supstancija čine osnovne postupke u bolesnika s hepatitisom A. Kod bolesnika s izraženom mučninom i povraćanjem primjenjuju se otopine glukoze. U slučaju razvoja fulminantnog hepatitisa neophodne su mjere intenzivnog liječenja usmjerene na korekciju hipoglikemije, koagulopatije, balansa tekućine i elektrolita te hitna transplantacija jetre. Transplantacija jetre ako se primjeni prije razvoja hepatalne kome može dati odlične rezultate. (1, 17, 20)

1. 9. Prevencija

U prevenciji hepatitisa A primjenjuju se opće mjere prevencije zaraznih bolesti, a prema epidemiološkim indikacijama i specifične preventivne mjere (4). U opće mjere prevencije spadaju postupci poput higijene ruku i osobne higijene, osiguravanje zdravstvene ispravnosti hrane, osiguravanje zdravstvene ispravnosti vode za piće, osiguravanje zdravstvene ispravnosti kupališnih, bazenskih voda i drugih voda od javno zdravstvenog

interesa te osiguravanje sanitarno-tehničkih i higijenskih uvjeta odvodnje otpadnih i balansnih voda (9).

Specifične mjere prevencije čine aktivna i pasivna imunoprofilaksa. Aktivna imunoprofilaksa provodi se mrtvim (inaktiviranim) ili rjeđe živim (atenuiranim) cjepivom koje se primjenjuje intramuskularno u dvije doze s razmakom od šest (do 12) mjeseci. Osim monovalentnog cjepiva protiv hepatitisa A dostupno je i kombinirano cjepivo protiv hepatitisa A i B. Cijepljenje protiv hepatitisa A nije u programu obavezne imunizacije u Republici Hrvatskoj, ali se preporučuje cijepljenje u osoba u kojih postoji povećan rizik infekcije kao što su putnici u endemska područja, intravenski uživaoci droga, osobe koje redovito primaju krvne pripravke, HIV bolesnici, MSM te osobe s kroničnom bolesti jetre. Cijepljenje je indicirano i u postekspozicijskoj profilaksi bliskih kontakata oboljelih od hepatitisa A, a mora se primijeniti unutar 14 dana. U imunokompromitiranih bolesnika, bolesnika s preegzistirajućom bolesti jetre te osoba starijih od 40 godina (posljednji prema kliničkoj procjeni) u postekspozicijskoj profilaksi je, uz cijepljenje, indicirana i pasivna imunoprofilaksa. Pasivna imunoprofilaksa provodi se normalnim humanim imunoglobulinima (NIG; 0,1 mL/kg), a može spriječiti pojavu bolesti ako se primjeni prije ekspozicije ili do 14 dana nakon ekspozicije. Zaštitni učinak pasivne imunoprofilakse traje oko šest mjeseci (1). Posljednjih godina zaštitna vrijednost normalnih humanih imunoglobulina opada jer ne sadrži dovoljno neutralizirajućih protutijela budući da je učestalost infekcije HAV-om u razvijenim zemljama niska (10).

2. SVRHA RADA

Svrha ovog retrospektivnog istraživanja je prikazati epidemiološke i kliničke osobitosti bolesnika s hepatitisom A liječenih na Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u desetogodišnjem razdoblju od 2010. do 2019. godine.

Incidencija hepatitisa A u našoj zemlji, kao i u ostalim razvijenim zemljama svijeta, je niska zahvaljujući poboljšanju socioekonomskog standarda i higijenskih uvjeta. Međutim, u razvijem zemljama svijeta posljednje desetljeće opisane su epidemije hepatitisa A vezane uz „novi” spolni put prijenosa infekcije, poglavito u MSM populaciji i u osoba s drugim spolno prenosivim bolestima. Budući da u razvijenim zemljama svijeta od hepatitis A češće obolijevaju osobe odrasle dobi, učestalost komplikacija je veća u odnosu na nerazvijene zemlje gdje je hepatitis A bolest dječje dobi, što je poznato kao „paradoksalni rizik hepatitisa A”. Svrha ovog istraživanja je karakterizirati epidemiološke osobitosti bolesnika s hepatitisom A liječenih u našoj Klinici u prošlom desetogodišnjem razdoblju, a u kontekstu novoopisanog spolnog puta prijenosa hepatitisa A i novih rizičnih skupina za stjecanje infekcije. Klinička slika i učestalost komplikacija u oboljelih analizirat će se u kontekstu epidemioloških osobitosti bolesnika (dob, spol i vjerojatan put prijenosa infekcije) i opisanog „paradoksalnog rizika” hepatitisa A.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

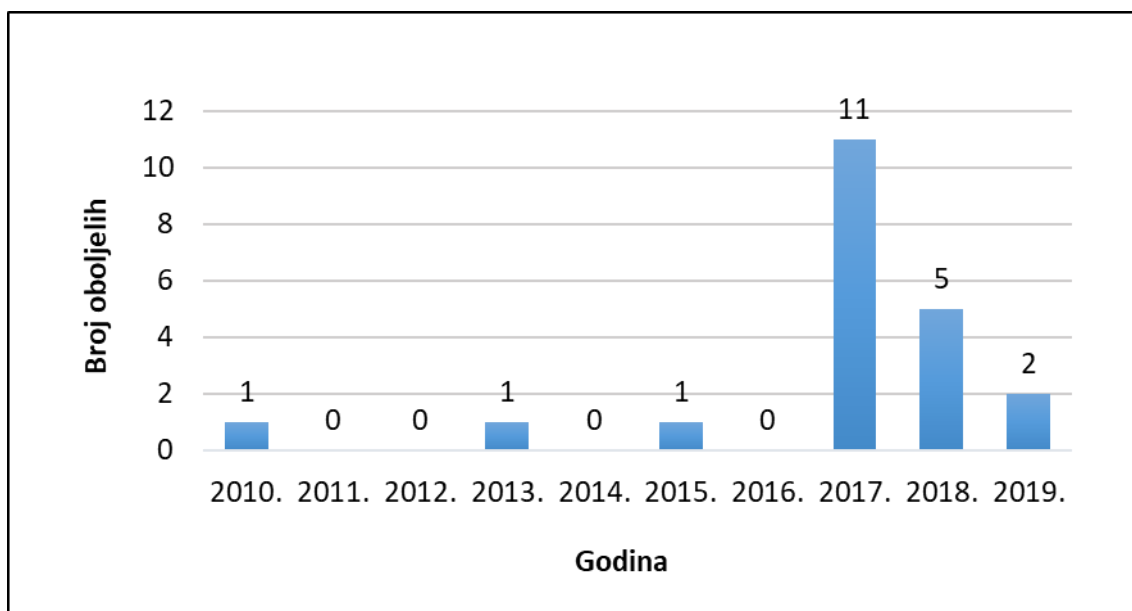
Istraživanjem je obuhvaćen 21 bolesnik s hepatitisom A liječen u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog Centra (KBC) Rijeka u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2019. godine.

Podatci o ispitanicima preuzeti su iz medicinske dokumentacije pohranjene u Integriranom bolničkom informacijskom sustavu (IBIS). Prikupljeni su demografski podatci (dob i spol ispitanika), epidemiološki podatci (vjerojatan put stjecanja infekcije), podatci o kliničkom tijeku bolesti (klinički simptomi i znakovi, dužina hospitalizacije) i liječenju. Preuzeti su i podatci o laboratorijskim nalazima (broj leukocita i trombocita, serumski bilirubin, AST, ALT, AF, GGT, CRP, PV i serološke pretrage na hepatotropne viruse). Rezultati analize podataka prikazani su deskriptivnom statistikom, tabelarno i grafički. Unos, obrada i analiza podataka obavljena je programom MS Excel 2016. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva KBC-a Rijeka.

4. REZULTATI

4. 1. Kretanje broja oboljelih od hepatitisa A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine

U Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 1.1.2010. do 31.12.2019. godine, liječen je 21 bolesnik s hepatitisom A. U svih bolesnika dijagnoza je postavljena serološki nalazom specifičnih anti-HAV protutijela razreda IgM. U razdoblju od 2010. do 2016. godine broj liječenih bolesnika godišnje bio je 0 - 1 (po jedan bolesnik s hepatitisom A liječen je 2010., 2013. i 2015. godine). Godine 2017. zabilježeno je 11 oboljelih. Epidemija je započela u svibnju 2017. godine i nastavila se do rujna 2018. godine kada je liječeno pet bolesnika. Godine 2019. liječena su dva bolesnika s hepatitisom A; radilo se o manjoj obiteljskoj epidemiji u kojoj su oboljeli otac i sin adolescentne dobi (Slika 1).

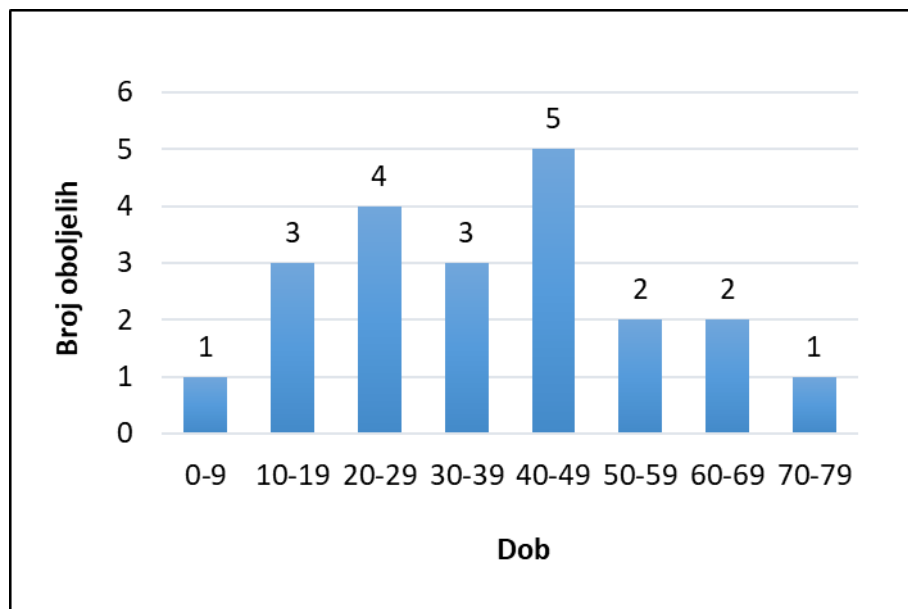


Slika 1. Kretanje broja oboljelih od hepatitisa A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine.

Od ukupnog broja oboljelih hospitalizirano je 18 bolesnika (85,7 %), a tri bolesnika (14,3 %) su liječena ambulantno.

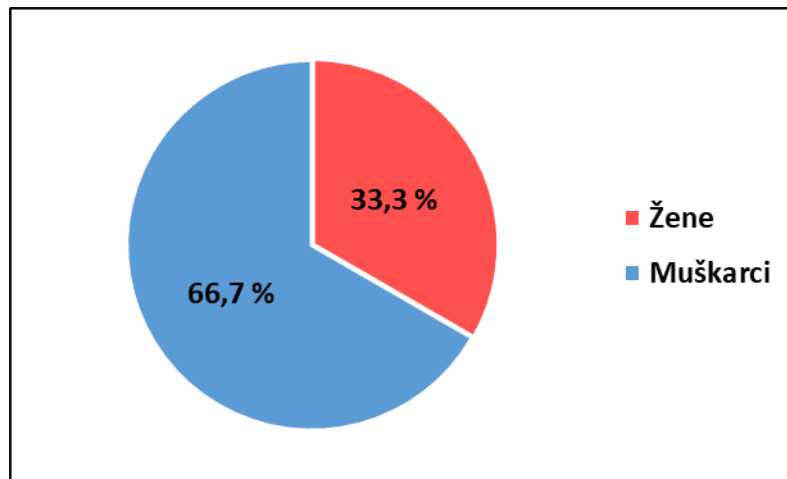
4. 2. Demografska obilježja oboljelih od hepatitisa A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine

Od ukupnog broja oboljelih, troje (14,3 %) su činila djeca, a 18 (85,7 %) oboljelih je bilo odrasle dobi. Najveći broj oboljelih bio je srednje životne dobi; pet oboljelih (23,8 %) pripadalo je dobnoj skupini od 40 - 49 godina, četiri (19,0 %) dobnoj skupini od 20 - 29 godina, po tri (14,3 %) dobnim skupinama 10 - 19 godina, odnosno 30 - 39 godina te po dva oboljela (9,5 %) dobnim skupinama 50 - 59 godina i 60 - 69 godina. Najmanje je oboljelih bilo u krajnjim dobnim skupinama; po jedan (4,8 %) u dobnoj skupini od 0 - 9 godina i 70 - 79 godina (Slika 2). Najmlađi bolesnik imao je šest godina, a najstariji 70 godina.



Slika 2. Dobna raspodjela bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine

S obzirom na spol, od dvadeset i jednog bolesnika s hepatitisom A 14 su činili muškarci (66,7 %), a sedam žene (33,3 %) (Slika 3). U razdoblju do 2016. godine oboljele su činile dvije žene i jedan muškarac, a od 2017. godine udio muškaraca među oboljelima iznosio je 72,2 %.



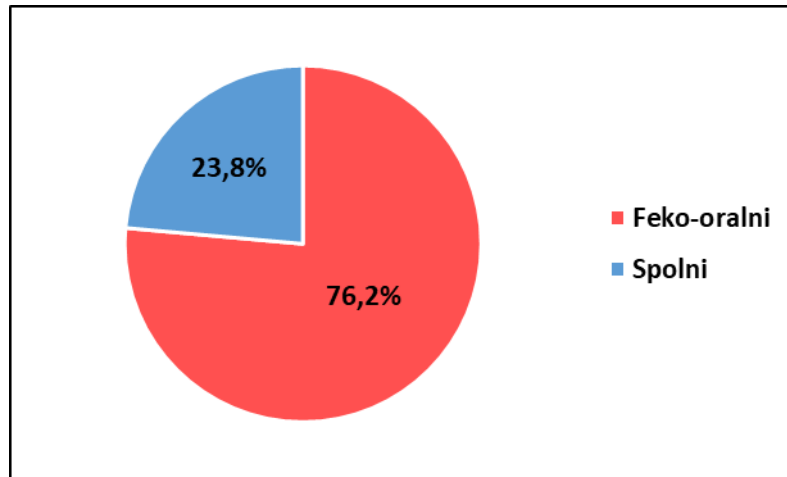
Slika 3. Spolna raspodjela bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine

4. 3. Epidemiološka obilježja bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine

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

S obzirom na vjerojatan put prijenosa infekcije, u 16 bolesnika (76,2 %) radilo se vjerojatno o feko-oralnom putu prijenosa. Rjeđe, u pet bolesnika (23,8 %) je infekcija vjerojatno stečena spolnim odnosom (Slika 4). U razdoblju od 2010. do 2016. godine sve

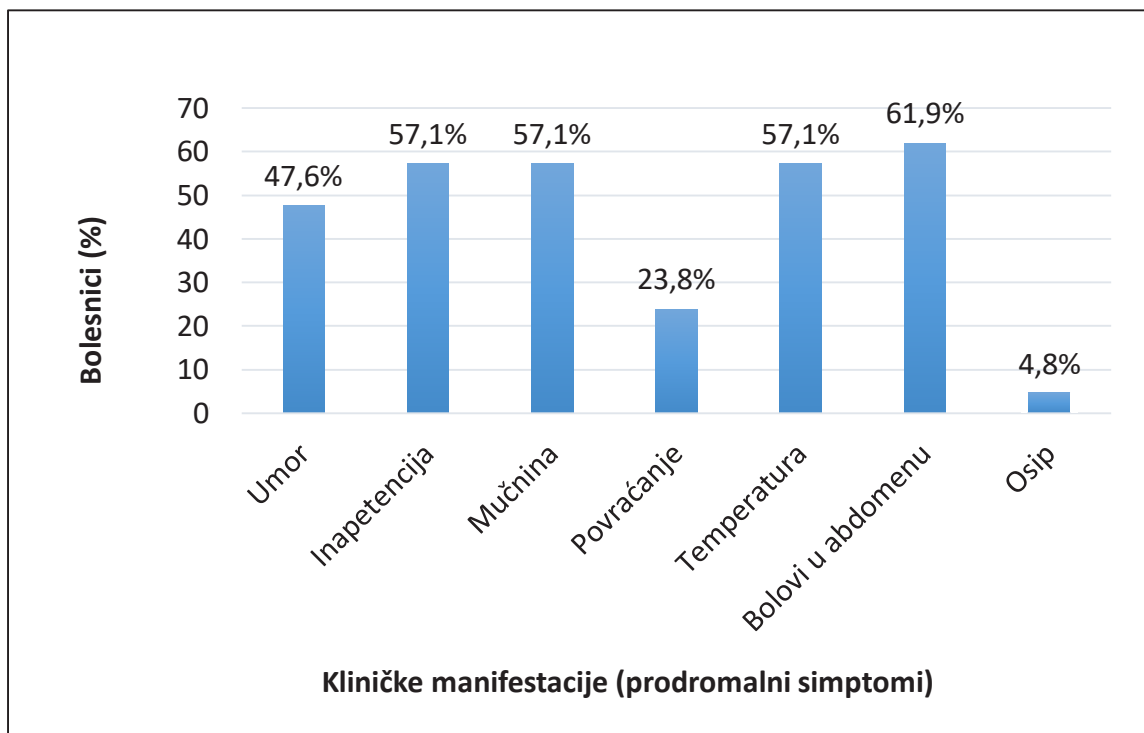
infekcije su vjerojatno stečene feko-oralnim prijenosom, dok se od 2017. spolni odnos javlja kao „novi” put prijenosa hepatitisa A. Svi bolesnici u kojih je vjerojatan put prijenosa hepatitisa A spolni put su se izjasnili kao MSM.



Slika 4. Najvjerojatniji put prijenosa hepatitisa A u bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine

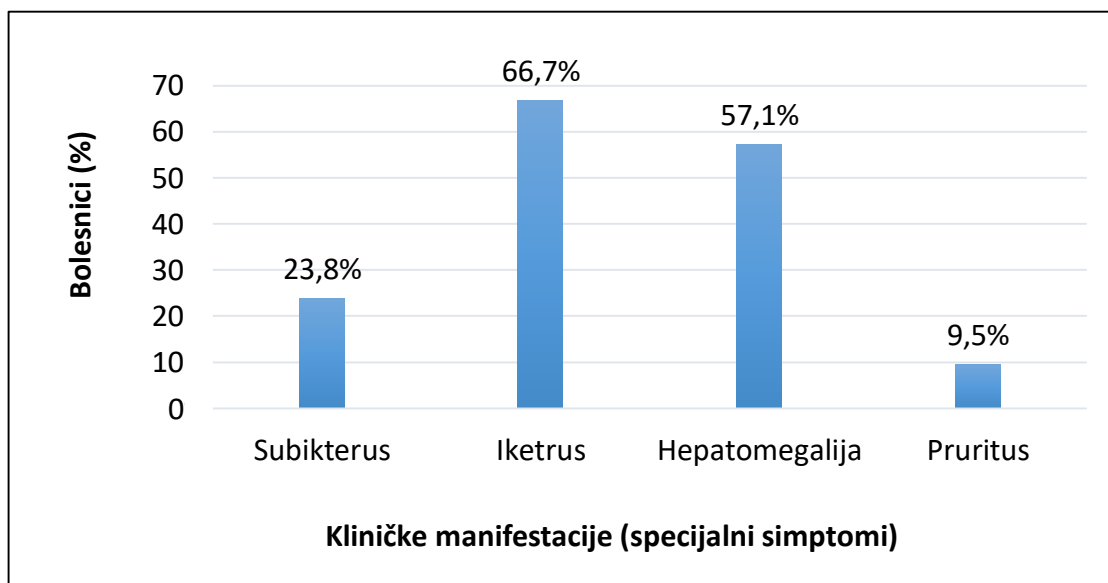
4. 4. Klinička obilježja oboljelih od hepatitisa A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine

Bolesnici s hepatitisom A su hospitalizirani nakon prosječno $8,0 \pm 3,2$ dana bolesti. U 13 (61,9 %) oboljelih bili su izraženi bolovi u abdomenu, a inapetencija, mučnina i temperatura u 12 (57,1 %) oboljelih (Slika 5). U oboljelih s povišenom temperaturom njezin je raspon iznosio $38,3 \pm 0,9$ °C. Umor je bio izražen u deset (47,6 %) oboljelih, a povraćanje u pet (23,8 %) oboljelih osoba. Po jedna (4,8 %) oboljela osoba imala je artralgijske i tranzitorni osip.



Slika 5. Kliničke manifestacije (prodromalni simptomi) u bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine

Od specijalnih simptoma i znakova bolesti, ikterus je bio zastupljen u 14 (66,7 %) oboljelih, a hepatomegalija u 12 (57,1 %). U manjem postotku bili su zastupljeni subikterus u pet (23,8 %) bolesnika te pruritus u dva (9,5 %) bolesnika (Slika 6). Jedan oboljeli imao je palmarni eritem.



Slika 6. Kliničke manifestacije (specijalni simptomi) u bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine

4. 5. Laboratorijski nalazi u bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine

Svi bolesnici s hepatitisom A imali su povišene vrijednosti serumskih transaminaza AST i ALT. Najviše vrijednosti ALT-a iznosile su $3093,6 \pm 1664,5$ U/L, a zabilježene su koncem prvog tjedna bolesti. U svih bolesnika vrijednosti AST-a pratile su povećanje ALT-a, ali su njihove najviše vrijednosti bile nešto niže ($1795,8 \pm 1205,9$ U/L). Od ostalih patoloških laboratorijskih nalaza najčešće je zabilježena hiperbilirubinemija u 18 (N=20, 90,0 %) oboljelih. Najviše vrijednosti ukupnog bilirubina iznosile su $164,7 \pm 101,2$ $\mu\text{mol/L}$. U bolesnika s hiperbilirubinemijom, vršne vrijednosti konjugiranog bilirubina bile su više ($107,9 \pm 75,4$ $\mu\text{mol/L}$) od vrijednosti nekonjugiranog bilirubina ($61,0 \pm 43,6$ $\mu\text{mol/L}$). Povišene vrijednosti AF-e i GGT-a imalo je 12 (N=20, 60,0 %) oboljelih. Vrijednosti GGT-a kretale su se u rasponu $232,9 \pm 156,4$ U/L, a AF-e u rasponu od $223,7 \pm 122,8$ U/L.

Tablica 1. Laboratorijski nalazi u bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine

Laboratorijski parametar (Jedinica)	Srednja vrijednost \pm SD	Referentni interval
Najviši ALT (U/L)	3093,6 \pm 1664,5	10 - 36
Najviši AST (U/L)	1795,8 \pm 1205,9	8 - 30
Najviši ukupni bilirubin (μ mol/L) (N=20)	164,7 \pm 101,2	3 - 20
Najviši konjugirani bilirubin (μ mol/L) (N=20)	107,9 \pm 75,4	< 5
AF (U/L) (N=20)	223,7 \pm 122,8	60 - 142
GGT (U/L) (N=20)	232,9 \pm 156,4	9 - 35
CRP (mg/L)	9,8 \pm 5,9	< 5
Protrombinsko vrijeme (N=18)	0,6 \pm 0,2	0,7 - 1,4
Leukociti ($\times 10^9/L$)	5,6 \pm 1,7	3,4 - 9,7
Trombociti ($\times 10^9/L$)	191,1 \pm 61,3	158 - 424
ALT, alanin-aminotransferaza; AST, aspartat-aminotransferaza; CRP, C-reaktivni protein; AF, alkalna fosfataza; GGT, gama-glutamil transferaza		

Povišene vrijednosti CRP-a imalo je 16 (76,2 %) oboljelih. Najviše vrijednosti CRP-a iznosile su 9,8 \pm 5,9 mg/L. Najčešći patološki nalaz hematoloških pretraga bila je trombocitopenija koja je zabilježena u osam (38,1 %) bolesnika. Vrijednosti trombocita kretale su se u rasponu 191,1 \pm 61,3 $\times 10^9/L$. Svi oboljeli imali su uredan apsolutan broj leukocita (5,6 \pm 1,7 $\times 10^9/L$) s urednom diferencijalnom krvnom slikom u većine oboljelih. Najčešće odstupanje u diferencijanoj krvnoj slici je bila monocitoza, a povišene apsolutne

vrijednosti monocita je imalo osam (38,1 %) oboljelih. Produženo protrombinsko vrijeme imalo je troje (N=18, 16,7 %) oboljelih (Tablica 1).

U djece su najviše vrijednosti ALT-a iznosile $895,0 \pm 231,9$ U/L, AST-a $424 \pm 97,5$ U/L te ukupnog bilirubina $129,5 \pm 140,7$ $\mu\text{mol/L}$.

U deset oboljelih učinjen je ultrazvučni pregled abdomena. Najčešći patološki nalaz činili su hepatomegalija i zadebljanje stijenke žučnog mjehura u četiri (N=10, 40,0 %) te splenomegalija u dvoje (N=10, 20,0 %) oboljelih.

U svih bolesnika dijagnoza je postavljena serološkim nalazom specifičnih anti-HAV protutijela razreda IgM. Bolesnicima su kod prijema učinjene i serološke pretrage na druge hepatotropne uzročnike. S izuzetkom jednog bolesnika u kojeg je dokazana ranije preboljela infekcija hepatitisom B i *T. pallidum*, u bolesnika je isključena infekcija hepatitis B virusom (HBV), hepatitis C virusom (HCV) i virusom HIV. U nekih bolesnika, uglavnom mlađe životne dobi, učinjena je i serologija na viruse EBV i CMV kojima je, osim u jednog oboljelog s pozitivnim anti-EBV protutijelima razreda IgM, isključena akutna infekcija ovim uzročnicima.

Bolesnici su liječeni simptomatski mirovanjem, hepatoprotektivnom dijetom i infuzijama 5 % glukoze. Trajanje hospitalizacije je prosječno iznosilo $9,3 \pm 4,7$ dana. U djece i mlađih odraslih osoba hospitalizacija je trajala $6,6 \pm 3,2$ dana, a u odraslih osoba $11,1 \pm 4,8$ dana.

4. 6. Komplikacije u bolesnika s hepatitisom A liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine

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

5. RASPRAVA

Hepatitis A se dominantno prenosi feko-oralnim putem zbog čega se ubraja u tzv. bolesti prljavih ruku (21). Poboljšanjem socioekonomskih i higijenskih uvjeta incidencija hepatitisa A u razvijenim zemljama svijeta posljednjih desetljeća je niska ili vrlo niska. Smanjenju incidencije hepatitisa A u nekim od ovih zemalja pridonosi i aktivna imunizacija djece (6). Ovakav pad incidencije hepatitisa A prati se i u našoj zemlji gdje je posljednja veća epidemija s oko 15 000 oboljelih zabilježena 1966. godine. U vrijeme Domovinskog rata zabilježena je manja epidemija čije se širenje zaustavilo procjepljivanjem osoba, prvenstveno djece, u izbjegličkim kampovima (22). Hrvatska s incidencijom od 0,12 oboljelih na 100 000 tisuća stanovnika 2016. godine spada u zemlje vrlo niske incidencije hepatitisa A (23). Prevalencija bolesti u populaciji pojedinih zemalja određuje se serološkim nalazom ukupnih anti-HAV protutijela. U Hrvatskoj je u 2008./2009. godine seroprevalencija u općoj populaciji iznosila 41,6 %. Ona je ovisna o dobi te je u osoba mlađih od 30 godina bila u rasponu od 4,8 do 9,1 % (24). S obzirom na to da većina osoba mlađe dobne skupine nema zaštitni titar HAV protutijela, podložne su infekciji (11).

U razvijenim zemljama svijeta s niskom incidencijom hepatitisa A posljednjih desetljeća opisane su epidemije koje su vezane uz nove trendove i stil života. Primjerice, 2018. godine epidemija hepatitisa A uzrokovana kontaminiranim zamrznutim jagodama iz zajedničkog izvora zabilježena je u Švedskoj i Austriji. Proizvod je uglavnom bio konzumiran bez termičke obrade u obliku zdravih *smoothieja* ili *dressinga* (25). U SAD-u je zabilježen porast oboljelih od hepatitisa A u razdoblju od 2016. do 2018. godine u populaciji beskućnika i intravenskih uživaoca droga. Infekcija se u ovim populacijama širila direktnim kontaktom zbog loših higijenskih i socioekonomskih uvjeta, a u posljednjih, moguće i parenteralno (8).

Cikličke epidemije hepatitisa A zabilježene su i u MSM populaciji. U lipnju 2015. godine zabilježen je povećan broj infekcija HAV-om na Tajlandu poglavito u MSM populaciji, u HIV pozitivnih bolesnika i oboljelih od drugih spolno prenosivih infekcija. Godine 2016. do 2018. u 22 zemlje Europske Unije zabilježena je epidemija hepatitisa A s 4 475 dokazana slučaja bolesti (i više od 1 000 vjerojatnih slučajeva). Infekcijom su predominantno bili zahvaćeni mlađi muškarci (18 - 33 godine) od kojih se 76 % izjasnilo kao MSM. Epidemija je bila uzrokovana trima različitim sojevima HAV-a od kojih je tzv. EuroPride soj genetski blizak TA-15 soju koji je uzrokovao epidemiju na Tajlandu. Epidemiju HAV-a u MSM populaciji pratilo je „prelijevanje” infekcije u opću populaciju bliskim kontaktom (26, 27). Slična epidemija zabilježena je 2017. godine u SAD-u, a izolirani virus je bio genetski srodan onima izoliranima u Europi te virusu koji je cirkulirao u Južnoj Americi u MSM populaciji (8).

U Hrvatskoj je 2016. godine bilo samo pet oboljelih od hepatitisa A. Međutim, već je sljedeće godine broj oboljelih značajno porastao prateći porast broja oboljelih od hepatitisa A u drugim europskim zemljama. Od ukupno 47 oboljelih 2017. godine 32 su činili muškarci, a 15 žene. Oboljeli muškarci većinom su pripadali MSM populaciji. Ovaj se je trend povećanog broja oboljelih nastavio i 2018. godine s 95 oboljelih osoba. Sekvenciranjem genoma HAV-a, epidemija u Hrvatskoj povezana je s epidemijom u drugim europskim zemljama (20, 21).

U razdoblju od 2010. do 2016. godine na našoj smo Klinici imali nula do jednog oboljelog od hepatitisa A godišnje što je u skladu s epidemiološkom situacijom u ostatku Hrvatske. Međutim, 2017. godine broj oboljelih je naglo porastao. Epidemija s ukupno 16 oboljelih započela je u lipnju 2017. godine i trajala je do rujna 2018. godine. Ovakvo povećanje broja oboljelih pratilo je epidemiju hepatitisa A u ostatku naše zemlje i u Europi.

Epidemija je uspješno obuzdana naporima epidemiologa i provođenjem protuepidemijskih mjera postekspozicijske profilakse. Izvršeno je cijepljenje bliskih kontakata oboljelih osoba i epidemiološki izvidi. Manja obiteljska epidemija zabilježena je 2019. godine s dvije oboljele osobe za koje je pretpostavljen feko-oralni put prijenosa bolesti.

S obzirom na dob bolesnika gotovo je jedna četvrtina svih oboljelih na našoj Klinici bila u dobi od 40 - 49 godina, a dvije trećine oboljelih bili su mlađe i srednje životne dobi. Svega 15 % oboljelih bila su djeca. Većinom se dakle, radilo o osobama srednje životne dobi što je očekivano s obzirom na pretpostavljeni put prijenosa infekcije (uz feko-oralni put i spolni put) i činjenicu da osobe rođene prije 1960. godine uglavnom imaju prirodno stečena protutijela nakon preboljele infekcije. Ovakva dobna raspodjela odgovara onoj u razvijenim zemljama svijeta i posljedica je opisane osjetljivosti odrasle populacije na virus.

U razdoblju od 2010. do 2017. godine na našoj je Klinici liječen mali broj bolesnika, svega tri, zbog čega nije moguće govoriti o statističkoj učestalosti obolijevanja po spolovima. Međutim, s obzirom na pretpostavljeni feko-oralni put prijenosa u ovih bolesnika očekivano je podjednako obolijevanje žena i muškaraca. S pojavom novog, „spolnog” načina prijenosa HAV-a javlja se značajna razlika u raspodjeli bolesnika po spolovima. Od 2017. do 2019. godine čak su dvije trećine oboljelih činili muškarci.

Dominantni pretpostavljeni put prijenosa infekcije je do 2016. godine bio je feko-oralni, a s porastom broja oboljelih tijekom epidemije 2017. godine, javlja se i spolni put prijenosa HAV-a. Ovakav put prijenosa bolesti zabilježen je u muškarca koji su se izjasnili kao MSM i dominantni je put prijenosa tijekom epidemijskih godina 2017. i 2018. „Prelijevanje” epidemije u opću populaciju, a koje je opisano i u drugim europskim zemljama, zabilježeno je i u naših bolesnika. Opisani slučajevi oboljelih žena i djece posljedica su „prelijevanja”

epidemije s feko-oralnim putem prijenosa infekcije iz MSM populacije na njihove kontakte unutar obitelji i poslovne kontakte.

Hepatitis A, osim kao autohtona infekcija, javlja se i kao importirana infekcija, najčešće u povratnika iz zemalja visoke incidencije bolesti. Putnici u ove zemlje su rizična skupina i njima se preporučuje cijepljenje protiv hepatitisa A. U našoj je studiji troje oboljelih imalo importiranu infekciju HAV-om. Dvije su infekcije importirane iz nerazvijenih zemalja svijeta (Maroko, Madagaskar), a jedna iz druge europske zemlje (Češka). U Češkoj je u vrijeme obolijevanja naše bolesnice također opisana epidemija hepatitisa A. Moguće je da su i prvi slučajevi hepatitisa A iz 2017. godine u MSM populaciji bili importirani iz drugih europskih zemalja s obzirom na epidemiološku anamnezu i kretanje naših bolesnika.

Zaraza hepatitisom A vezana uz zajednički izvor kontaminirane, termički neobrađene hrane na našoj Klinici nije zabilježena. Također, oboljelih iz drugih, novih rizičnih skupina poput beskućnika ili intravenskih uživaoca droge na našoj Klinici nije bilo.

S obzirom na opisane epidemije hepatitisa A u MSM populaciji, ova populacija je karakterizirana kao rizična skupina za obolijevanje te se preporučuje preekspozicijska profilaksa cijepljenjem uz provođenje drugih općih mjera za prevenciju zaraze spolnim putem (npr. kondomi). Nadalje, muškarcima kojima je dijagnosticiran hepatitis A preporučuje se učiniti testiranje na druge spolno prenosive bolesti (27, 28). Od oboljelih na našoj Klinici u jednog je oboljelog dokazana prethodna infekcija hepatitisom B i luesom.

Ponajprije u mlađim dobnim skupinama, diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze i infekcije virusima koje uzrokuju sindrom infektivne mononukleoze. Serološkim je nalazom specifičnih protutijela razreda IgM u jednog 15-godišnjaka na našoj Klinici potvrđena istovremena infekcija EBV-om iako se moguće radilo i o križno pozitivnom nalazu.

Najveći broj oboljelih (90,5 %) imao je ikteričan oblik bolesti s izraženim žutilom kože i sluznica. Ovakav rezultat je očekivan s obzirom na činjenicu da je većina oboljelih bila odrasle dobi. Najčešći patološki laboratorijski nalazi zabilježeni u svih naših bolesnika bile su povišene vrijednosti serumskih transaminaza ALT-a s vršnim vrijednostima oko 85 puta iznad referentnog intervala ($3093,6 \pm 1664,5$ U/L) i AST-a oko 60 puta iznad referentnog intervala ($1795,8 \pm 1205,9$ U/L). Vršne vrijednosti konjugiranog bilirubina bile su oko 22 puta iznad referentnog intervala ($107,9 \pm 75,4$ $\mu\text{mol/L}$), a upalni parametri su u većine oboljelih bili su diskretno povišeni što odgovara činjenici da se radi o virusnoj infekciji. Ovi podatci koreliraju s podacima iz literature.

Klinička slika hepatitisa A u dječjoj dobi je općenito blaža u odnosu na odrasle osobe, a često i asimptomatska. Djevojčica u dobi od šest godina liječena na našoj Klinici nije razvila simptome bolesti, a infekcija je otkrivena nalazom povišenih aminotransferaza i serološki kada je testirana kao kućni kontakt oboljelog. U dvoje starije djece bolest se prezentirala blažim, nespecifičnim simptomima, bez žutice. Osim blažih simptoma bolesti, u djece su i vršne vrijednosti bilirubina i serumskih transaminaza bile niže nego u bolesnika odrasle dobi. Suprotno očekivanome, u jednog oboljelog 19-godišnjaka vrijednosti ALT-a i AST-a bile najviše zabilježene od svih bolesnika (ALT 7460 U/L, AST 4496 U/L) koje su češće karakteristika ishemičnog ili toksičnog oštećenja jetre (29). Već desetog dana bolesti vrijednost ALT-a u ovog bolesnika iznosila je 358 U/L čime se prati brzo normaliziranje laboratorijskih nalaza. Također, u većine djece i mlađih odraslih trajanje hospitalizacije u prosjeku je bilo kraće nego u starijih bolesnika. Izuzev razlike s obzirom na dob, nismo uočili razlike u kliničkim manifestacijama i laboratorijskim nalazima s obzirom na spol bolesnika ili vjerojatan put prijenosa infekcije.

Komplikacije hepatitisa A češće se susreću u odraslih osoba, osobito u starijih od 40 godina, imunokompromitiranih i osoba s podležećim bolestima jetre. Iako rijetko, hepatitis A može rezultirati akutnim zatajivanjem jetre i smrću u manje od 0,5 % oboljelih. U naših je bolesnika hepatitis A bio blažeg tijeka. Najčešća komplikacija bolesti bio je kolestatski hepatitis koji se javio u dvoje oboljelih, a bio je karakteriziran povišenim vrijednostima konjugiranog bilirubina i kolestatskih enzima s potpunim oporavkom nakon 14 tjedana. Oboljeli od kolestatskog oblika bolesti bili su odrasle dobi.

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

6. ZAKLJUČCI

1. U desetogodišnjem razdoblju od 2010. do 2019. godine u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka liječen je 21 bolesnik s hepatitisom A.
2. U razdoblju od 2010. do 2016. godine liječen je 0 - 1 bolesnik s hepatitisom A godišnje. Od lipnja 2017. do rujna 2018. godine liječeno je 16 bolesnika s hepatitisom A, a 2019. godine dva bolesnika.
3. Raspon dobi oboljelih bio je od šest do 70 godina, a najviše bolesnika (23,8 %) je bilo srednje životne dobi (40 - 49 godina). Većinu oboljelih (66,7 %) činili su muškarci.
4. Uz feko-oralni put prijenosa, pretpostavljeni put prijenosa bio je spolni put u MSM populaciji.
5. Većina oboljelih (66,7 %) imala je ikterus. Ostali najčešći klinički simptomi znakovi bili su bolovi u abdomenu (61,9 %), hepatomegalija (57,9 %), inapetencija (57,1 %), mučnina (57,1 %) i temperatura (57,1 %).
6. Većina oboljelih imala je blagi oblik bolesti, a dva bolesnika (9,5 %) su razvila kolestatski hepatitis.

7. SAŽETAK

Retrospektivnom studijom provedenom na Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju od 2010. do 2019. godine obuhvaćen je 21 bolesnik s hepatitisom A. Infekcija je dokazana serološki prisutnošću protutijela razreda IgM specifičnih za HAV. Raspon dobi oboljelih bio je od šest do 70 godina, a najveći dio oboljelih osoba (otprilike četvrtina) bio je srednje životne dobi (40 - 49 godina). U razdoblju od 2010. do 2016. godine liječen je 0 - 1 bolesnik s hepatitisom A godišnje, dok je 2017. i 2018. godine liječeno 16 bolesnika od kojih su većinu činili muškarci. Uz feko-oralni put prijenosa glavni pretpostavljeni put prijenosa u naših bolesnika je bio spolni put u MSM populaciji. Epidemija 2017. i 2018. godine u naših bolesnika dio je epidemije hepatitisa A koja se javila u zemljama Europske unije s najvećim brojem oboljelih među mlađim muškarcima iz MSM populacije. Većina oboljelih imala je blaži oblik bolesti, a dva bolesnika (9,5 %) su razvila kolestatski hepatitis.

Ključne riječi: hepatitis A, epidemiologija, putevi prijenosa, klinička slika

8. SUMMARY

A retrospective study conducted at the Clinic for Infectious Diseases of the University Hospital Center Rijeka in the period from 2010 to 2019 included 21 patients with hepatitis A. The infection was proven serologically by the presence of IgM antibodies specific for the HAV. The age range of patients was six to 70 years, and the majority of patients (approximately one quarter) were middle-aged (40 - 49 years). In the period from 2010 to 2016, 0 - 1 patients with hepatitis A were treated annually, while in 2017 and 2018, 16 patients were treated, most of whom were men. In addition to the feco-oral route of transmission, the major assumed route of transmission in our patients was the sexual route in the MSM population. The epidemic of 2017 and 2018 in our patients is part of the hepatitis A epidemic that occurred in the countries of the European Union with the largest number of patients among younger men from the MSM population. Most patients had a milder form of the disease, and two patients (9.5 %) developed cholestatic hepatitis.

Key words: Hepatitis A, Epidemiology, Transmission routes, Clinical presentation

9. LITERATURA

1. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Barišić B, Schonwald S. Infektologija. Zagreb: Profil; 2006.
2. Kalenić S i sur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
3. McKnight KL, Lemon SM. Hepatitis A Virus Genome Organization and Replication Strategy. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 12.2018. [citirano 12.1.2020]; 3;8(12):a033480. Dostupno na: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/12/a033480>.
4. Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. Journal of Hepatology [Internet]. 5. 8.2017. [citirano 12.2020.]; 2018; 68(1):167-84. Dostupno na [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32278-X/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32278-X/fulltext).
5. Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC, Paula VS, Purdy MA, Xia G, Khudyakov YE. Hepatitis A virus: Host interactions, molecular epidemiology and evolution [Internet]. 5.11.2013. [citirano 12.1.2020.];2014;21:227-43. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.10.023>.
6. Lai M, Chopra S. Hepatitis A virus infection in adults: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. U: UpToDate, Baron EL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate;2019 [citirano 17.9.2019.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>.
7. Hussain Z. Genomic Heterogeneity of Hepatitis Viruses (A-E): Role in Clinical Implications and Treatment [Internet]. 8.2013. [citirano 12.1.2020.] Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/practical-management-of-chronic-viral-hepatitis/genomic-heterogeneity-of-hepatitis-viruses-a-e-role-in-clinical-implications-and-treatment>.

8. Foster MA, Hofmeister MG, Kupronis BA, Lin Y, Xia GL, Yin S, Teshale E. Increase in Hepatitis A Virus Infections – United States, 2013 – 2018 [Internet]. *Morbidity and Mortality Weekly Report* [citirano 12.1.2019.]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6818a2.htm?s_cid=mm6818a2_x.
9. Kaić B, Čavlek-Vilibić T, Kurečić Filipović S, Nemeteh-Blažić T, Pem-Novosel I, Višekruna Vučina V, Šimunović A, Zajec M, Radić I, Pavlić J, Glamočanin M, Gjenero-Margan. Epidemiologija virusnih hepatitisa. *Acta medica Croatica* [Internet]. 2013. [citirano 12.1.2020.]; 2013;67(4):273-8. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/113388>.
10. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of Hepatitis A Virus Infection: a Molecular Approach. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1.2006. [citirano 12.1.2020.]; 2006;19(1):63-79. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418523/>.
11. Civljak R, Kljakovic-Gaspic M, Kaic B, Brdaric N. Viral hepatitis in Croatia. *Viral Hepatitis Journal* [Internet]. 2014. [citirano 23.5.2020.]; 2014;20(2):58-64. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/276137371_Viral_Hepatitis_in_Croatia.
12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [citirano 23.5.2020.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/10/Ljetopis_Yearbook_2018-1.pdf.
13. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of Hepatitis A Virus Infection: a Molecular Approach. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1.2006. [citirano 12.1.2020.]; 2006;19(1):63-79. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418523/>.
14. Cullen JM, Lemon SM. Comparative pathology of Hepatitis A Virus and Hepatitis E Virus Infection. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 4.2019. [citirano 12.1.2020.]; 2019;9(4):a033456. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29712683/>.

15. Fainboim L, Cañero Velasco MC, Marcos CY, Ciocca M, Roy A, Theiler G, Capucchio M, Nuncifora S, Sala L, Zelazko M. Protracted, but not acute, hepatitis A virus infection is strongly associated with HLA-DRB1*1301, a marker for pediatric autoimmune hepatitis [Internet]. 2003. [citirano 12.1.2020.];2001;33(6):1347-8. Dostupno na: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/toc/15273350/2001/33/6>.
16. Shin EC, Jeong SH. Natural History, Clinical Manifestations and Pathogenesis of Hepatitis A. Cold Spring Harbor Laboratory Press [Internet]. 4.9.2018. [citirano 12.1.2020.];2018;8(9): a031708. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29440324/>.
17. Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: Clinical Manifestations and Management. Intervirology [Internet]. 5.1.2010. [citirano 12.1.2020.];2018;53:15-19. Dostupno na: <https://doi.org/10.1159/000252779>.
18. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, Adler R, Shouval D, Ackerman Z. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complication and preterm labor. Gastroenterology [Internet]. 4.2006. [citirano 12.1.2020.];2006;130:1129-34. Dostupno na: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.007>.
19. Cho GJ, Kim YB, Kim SM, Hong HR, Kim JH, Seol HJ, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ. Hepatitis A virus infection during pregnancy in Korea: Hepatitis A infection on pregnant women. Obstet Gynecol [Internet]. 15.11.2013. [citirano 12.1.2020.];2013;56(6):368-374. Dostupno na: <https://doi.org/10.5468/ogs.2013.56.6.368>.
20. Ntouva A, Sibal B, Balogun K, Mandal S, Harding N. Hepatitis A in Primary Care: Working in Partnership for Diagnosis, Management, and Prevention of Outbreaks. Br J Gen Pract [Internet]. 26.9.2019. [citirano 12.1.2020.];2019;(687):521-522. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558542/>.

21. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [citirano 12.1.2020.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2017/>.
22. Kaic B, Borcic B, Ljubici M, Brkic I, Mihaljevic I. Hepatitis A control in a refugee camp by active immunization. *Vaccine* [Internet]. 14.7.2001. [citirano 23.5.2020.];2001;19(27):3619-9. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(01\)00103-7](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00103-7).
23. ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. [Internet]. 2019. [citirano 23.5.2020.] Dostupno na: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=25>.
24. Vilibic_Cavlek T, Kucinar J, Ljubin-Sternak S, Kolraic B. Seroepidemiology of hepatitis A in the Croatian population. *Hepatitis Monthly* [Internet]. 20.12.2011. [citirano 23.5.2020.];2011;11(12):997-9. Dostupno na: <https://sites.kowsarpub.com/hepatmon/articles/70362.html>.
25. Cooksley WG. What Did We Learn From the Shanghai Hepatitis A Epidemic?. *J Viral Hepat* [Internet]. 25.9.2009. [citirano 12.1.2020.];2009;7(1):1-3. Dostupno na <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.13652893.2000.00021.x?sid=nlm%Apubmed>.
26. Chen WC, Chiang P-S, Liao Y-H, Huang L-C, Hsieh Y-J, Chiu C-M, Lo Y-C, Yang C-H, Yang J-Y. Outbreak of hepatitis A virus infection in Taiwan, June 2015 to September 2017. *Eurosurveillance* [Internet]. 4.4.2019. [citirano 23.5.2020.]; 2019;24(14):pii=1800133 Dostupno na: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.14.1800133>.
27. Epidemiological update: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. European Centre for Disease Prevention and Control. [Internet].

European Centre for Disease Prevention and Control. [citirano 12.1.2020.]. Dostupno na:
<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men-2>.

28. Staying healthy during Pride season: practice safer sex and check vaccination status.

European Centre for Disease Prevention and Control. [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citirano 12.1.2020.]. Dostupno na:
<https://ecdc.europa.eu/en/news-events/staying-healthy-during-pride-season-practice-safer-sex-and-check-vaccination-status>.

29. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Cmaj*

Jamc [Internet]. 1.2.2005. [citirano 23.5.2020.]; 2005;172(3):367-379 Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC545762/>.

10. ŽIVOTOPIS

Valentina Ferenčić rođena je 14. studenog 1994. u Puli. Školovanje započinje u Osnovnoj školi Vidikovac u Puli, a srednjoškolsko obrazovanje završava u Pazinskom kolegiju – klasičnoj gimnaziji. Godine 2013., na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina. Tijekom studija obnaša dužnost demonstratora na Katedri za medicinsku biologiju i genetiku te sudjeluje na kongresima kao aktivni i pasivni sudionik. Stipendistica je Grada Pazina i Istarske županije.