

**Tartu Ülikool  
Tervishoiu instituut**

**B-HEPATIIDI LEVIK SUGULISEL TEEL:  
JUHTKONTROLLUURING**

**Magistritöö rahvatervishoius**

**Gerli Paat**

**Juhendaja:**

**Anneli Uusküla, MS, PhD, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi  
epidemioloogia vanemteadur**

**Tartu 2007**

Magistritöö tehti Tartu Ülikoolis tervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervise kraadinõukogu otsustas 7. mail 2007.a. lubada väitekiri rahvatervise teadusmagistrikraadi kaitsmisele.

Oponent: Ljudmilla Priimägi, bioloogiadoktor, Tervise Arengu Instituut, Viroloogia osakonna osakonnajuhataja

Kaitsmine: 15. juunil 2007. a

© Tartu Ülikool, 2006  
Tartumaa Trükikoda  
Betooni 9 Tartu 51014

ISSN 1406-6017  
ISBN 978-9985-4-0515-4 (trükis)  
ISBN 978-9985-4-0516-1 (PDF)

## SISUKORD

|  |    |
|--|----|
| MAGISTRITÖÖ MATERJALIDE AVALDAMINE .....                 | 4  |
| KASUTATUD LÜHENDID .....                                 | 5  |
| LÜHIKOKKUVÕTE .....                                      | 6  |
| 1. SISSEJUHATUS .....                                    | 7  |
| 2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE .....                             | 9  |
| 2.1 Mõisted .....  | 9  |
| 2.2 HBV levik .....                                      | 9  |
| 2.2.1 HBV levik maailmas .....                           | 9  |
| 2.2.2 HBV levik Eestis .....                             | 11 |
| 2.3 HBV nakkuse ülekanne ja peamised riskifaktorid ..... | 12 |
| 2.4 B-hepatiidi genotüübid .....                         | 16 |
| 2.5 Ko-infektsioonid .....                               | 18 |
| 2.6 Vaktsineerimine .....                                | 19 |
| 3. TÖÖ EESMÄRGID .....                                   | 20 |
| 4. MATERJAL JA METOODIKA .....                           | 20 |
| 4.1 Uuritavad .....                                      | 20 |
| 4.2 Metoodika .....                                      | 21 |
| 4.2.1. HBV markerite levimus .....                       | 21 |
| 4.2.2 HBV nakkuse riskitegurid .....                     | 21 |
| 4.3 Andmete statistiline analüüs .....                   | 22 |
| 5. TULEMUSED .....                                       | 23 |
| 5.1 HBV markerite levimus .....                          | 23 |
| 5.2 HBV riskitegurid .....                               | 24 |
| 6. ARUTELU .....   | 27 |
| 7. JÄRELDUSED .....                                      | 30 |
| 8. KASUTATUD KIRJANDUS .....                             | 31 |
| SUMMARY .....  | 38 |
| TÄNU .....   | 40 |
| PUBLIKATSIOON .....                                      | 41 |
| CURRICULUM VITAE .....                                   | 53 |

## MAGISTRITÖÖ MATERJALIDE AVALDAMINE

Magistritöö materjalid on esitatud avaldamiseks teadusartiklina:

Paat G., Uusküla A., Tallo T., Tefanova V., Maimets M., Ringmets I. The trends and risk factors for hepatitis B occurrence in Estonia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. Esitatud 21.05.2007.

Ja on ilmunud järgmiste teaduskonverentside teesidena:

Paat, G. B-hepatiidi levik sugulisel teel: läbilõikeline uuring. Arstiteaduskonna aastakonverentsi üliõpilaste teesid: 13. oktoober 2006, Tartu.

## KASUTATUD LÜHENDID

|       |  |
|-------|--|
| AIDS  | – omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (ing <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> ) |
| HBcAb | – B-hepatiidi tuum antigeen  |
| HBeAb | – B-hepatiidi e antikeha   |
| HBsAg | – B-hepatiidi e antigeen   |
| HBsAb | – B-hepatiidi pinnaantikeha  |
| HBsAg | – B-hepatiidi pinnaantigeen  |
| HBV   | – B-hepatiit   |
| HCC   | – hepatotsellulaarne kartsinoom  |
| HCV   | – C-hepatiit   |
| CAGE  | – alkoholismi sõeltest   |
| HIV   | – inimese immuunpuudulikkuse viirus (ing <i>human immunodeficiency virus</i> )           |
| n     | – uuritavate arv   |
| p     | – olulisuse tõenäosus  |
| STLH  | – sugulisel teel levivad haigused  |
| OR    | – šansside suhe (ing <i>Odds ratio</i> )   |
| UV    | – usaldusvahemik   |
| WHO   | – Maaailma Tervishoiuorganisatsioon (ing <i>World Health Organization</i> )              |

## LÜHIKOKKUVÕTE

B-hepatiit on maailmas üks enamlevinumaid nakkushaigusi. HBV põhjustab sageli raskeid maksakahjustusi, sealhulgas vähki, mis võib lõppeda surmaga. HBV levib nakatunud vere, sperma, tupesekreedi, sülje ja pisarate kaudu. Peamised ülekandeteed on suguline, narkootikumide süstimine veeni, meditsiinilised protseduurid. HBV vastu on olemas efektiivne vaktsiin. 30-70%-l HBV nakatunutest kulgeb haigus asümptomaatiliselt. Umbes 10% jäävad kroonilisteks viiruse kandjateks. Euroopas (sealhulgas Eestis) on kõige enam levinud HBV genotüübid A ja D. Sereoloogilistest näitajatest ilmub kõigepealt verepilti pinnaantigeen HBsAg, seejärel anti-HBc antikehad ning HBeAg antigeen. Ko-infektsioon koos teiste viirushepatiitidega või HIV nakkusega on haiguse progressioonis tõsiseks riskifaktoriks. Ko-infektsiooni levimus maailmas on seotud nii geograafilise asukohaga kui ka HIVi levikuga. HBV ja HCV ko-infektsiooni levimus on HIV positiivsete seas 5-10%.

Antud töö eesmärgiks on analüüsida B -hepatiidi levikut Eestis, määrata kindlaks HBV markerite ja riskikäitumise levimus sugulisel teel levivaid haigusi põdevate isikute hulgas ning kirjeldada HBV nakkusega seotud riskitegureid. Tegemist on juhtkontrolluuringuga, millest võttis osa 301 uuritavat. Käesolevas uurimuses kasutame andmeid 1996-1998 läbiviidud juhtkontrolluuringust, mille eesmärgiks oli kirjeldada seksuaalsel teel levivatesse haigustesse nakatumise riskifaktoreid. Alge uuringu juhtudeks olid 189 suguhaiguse diagnoosiga inimest, kontrollideks olid 112 juhuvalimi alusel valitud regionaalse rahvastikuregistri elanikku. Lähtuvalt töö eesmärgist selekteeriti juhtude hulgast välja kõik HBsAg ja/või anti-HBc positiivse markeriga (n=23) ja kontrollideks olid HBV nakkuse vabad isikud (n=93) algse uuringu kontrollide hulgast.

Selgus, et suguhaigusi põdevate isikute hulgas oli HBV markerite levimus väiksem võrreldes kontrollidega. Olulisteks HBV leviku riskifaktoriteks osutusid juhuslike seksuaalpartnerite olemasolu (OR=4,4; 95% CI 1,5-13) ja rohkem kui 5 seksuaalpartneri omamine elu jooksul (OR=3,5; 95% CI 1,1-12). Uuritavate osakaal, kes alustasid seksuaalelu nooremana kui 16 aastat oli juhtude hulgas 48% ja kontrollide hulgas 28,3% (OR=2,32; 95% CI 0,81-6,55).

## 1. SISSEJUHATUS

Tänapäeval peetakse B-hepatiiti ja tema omadust progresseeruda akuutsest protsessist krooniliseks terviseprobleemiks. HBV on kõige levinum viiruslik hepatiit ja ta on globaalselt üks peamisi haigestumuse ja suremuse põhjustajaid, seega üks tõsisemaid rahvatervise probleeme maailmas (1). Maailma Tervishoiu Organisatsiooni (WHO) andmetel on hinnanguliselt maailmas ägedat B-hepatiiti põdenud üle 2 miljardi inimese ning neist umbes 350 kuni 400 miljonit on nakatunud krooniliselt (2,3), mille tõttu igal aastal sureb 0,5-1,2 miljonit inimest. Igal aastal lisandub ka üle nelja miljoni uue akuutse HBV juhu (1).

B-hepatiit levib seksuaalsel teel, vertikaalselt (emalt lapsele), parenteraalselt (nakatunud vere kaudu) ja horisontaalselt (lähikontaktis saastunud materjalidega) (4).

Eestis eelnes HIV epideemiale märkimisväärne tõus haigestumises B ja C hepatiiti, mis samuti oli arvatavalt seotud süstiva narkomaaniaga (5,6). 1997 aastal oli haigestumus B-hepatiiti 38,8 juhtu 100 000 inimese kohta, mis oli Euroopa keskmisest peaaegu neli korda kõrgem. Viimastel aastatel on see arv langenud ja 2005 aastal registreeriti Eestis Tervisekaitse andmetel 5,6 HBV juhtu 100 000 elaniku kohta ning 2006. aastal juba 3,5 HBV juhtu. Võrreldes varasemate aastatega on see arv seega oluliselt langenud.

Eestis läbiviidud uuringutes on kirjeldatud kõrge riskiga seksuaalkäitumist nii 10-29a vanuses üldrahvastikus (7) kui ka sugulisel teel levivaid haigusi põdevate isikute hulgas (8). Suguhaigustesse haigestumine tõusis Eestis oluliselt 1990-ndatel aastatel, sealhulgas B-hepatiit. 1997 aastal olid HBV-sse nakatunutest peaaegu pooled nooremad kui 20 aastat, mis viitab ka haiguse seksuaalsele levikule, kuna tegemist oli seksuaalselt aktiivsete inimestel.

Käesoleva magistritöö eesmärgiks on analüüsida B-hepatiidi levikut Eestis; anda ülevaade HBV haigestumisest, enamohustatud rahvastikurühmadest, HBV ennetamise võimalustest ning kirjeldada B-hepatiidi seksuaalse leviku riskifaktoreid.

Magistritöö teoreetiline osa annab ülevaate HBV epidemioloogiast Eestis ja mujal maailmas, ko-infektsioonidest ning HBV ennetamisest. Magistritöö uurimus on üles ehitatud HBV positiivsete (juhtude) ja HBV negatiivsete (kontrollide) uuritavate võrdlusele.

Käesolevas uurimuses kasutatakse andmeid 1996-1998 läbiviidud juhtkontrolluuringust, mille eesmärgiks oli kirjeldada sugulisel teel levivatesse haigustesse nakatumise riski tegureid (8). Meie uurimus võimaldab nimetatud uuringu tulemusi aluseks võttes keskenduda ennekõike seksuaalse käitumisega seotud riskifaktoritele HBV levikul Eestis.



## 2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

### 2.1 Mõisted

**Juhtkontrolluuring** (ing *case-control study*) on uuring, mille eesmärk on hinnata ohuteguri ja tagajärje (haiguse) vahelisi seoseid. Omavahel võrreldakse nt ühte kindlat haigestunute rühma (“juhud”) ja tema paariliseks on valitud omadustelt sarnased, kuid tervete rühm (“kontrollid”) (9).

**Sugulisel teel levivad haigused STLH** (ing *sexual transmission disease*) on haigused, mis kanduvad nakatunud inimeselt üle kaitsmata seksuaalvahekorra ajal nii suguti sisenemisel tuppe kui ka oraal- või anaalseksi kaudu (10).

### 2.2 HBV levik

#### 2.2.1 HBV levik maailmas

HBV on levinud üle kogu maailma. B-hepatiit ja HIV levivad mõlemad seksuaalsel teel ja samuti on neil ka teisi sarnased riskifaktorid. HBV-d loetakse 50-100 korda nakkusohtlikumaks kui HIV-i (11). Euroopas on ägedat HBV-d põdenud 950 000 inimest ja kroonilisi HBV kandjaid on umbes 90 000 juhtu. Igal aastal sureb Euroopas maksatsirroosi ja maksavähi tõttu umbes 20 000 inimest.

Enamikes Euroopa riikides on HbsAg kandluse levimus 2-8%. Rootsis oli 2005.aastal B-viirushepatiiti haigestumus 2,5 juhtu 100 000 elaniku kohta, Soomes 0,7 juhtu 100 000 elaniku kohta ja Taanis 0,5 juhtu 100 000 elaniku kohta. Erandiks on siin Baltimaad ja Ida-Euroopa riigid, kus vastav näitaja on 8-20% (11,12,13) (vt tabel 1). Lätis ja Leedus olid haigestumuse näitajad 2005.aastal vastavalt 7,2 juhtu 100 000 elaniku kohta ja 3,9 juhtu 100 000 elaniku kohta. Sama aasta haigestumuse näitajaks Venemaal oli 8,8 juhtu 100 000 elaniku kohta (12).

Aastas diagnoositakse üle 250 000 hepatotsellulaarse kartsinoomi (HCC). HCC kuulub kümne enamlevinud vähi hulka maailmas (2). Lääne-Euroopa maades ja Põhja-Ameerikas on HCC esinemissagedus 5-6 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas

(12), kuid Hiinas, Kagu- Aasias ja Aafrika Sahara-aladel on see üle 30 juhu 100 000 elaniku kohta aastas. HCC esineb rohkem meestel kui naistel, sagedamini diagnoositakse seda 30-50-aastaste vanusrühmas (14). Eestis haigestub igal aastal maksavähki umbes 70-80 inimest ja umbes 80% HCC juhtudest on põdenud eelnevalt B-hepatiiti. Aastatel 1997-2005 oli suremus maksavähki 100 000 elaniku kohta 6,1 (14,15). Jaapanis läbi viidud uurimuses leiti, et ainult 10% kõigist HCC juhtudest olid HBV negatiivsed (n=233). 90%-l uuritavatest osutus vähemalt üks HBV markeritest positiivseks (16).

B-hepatiidi haigestumust hinnatakse maailma erinevate piirkondade elanike seas HBsAg levimuse alusel ja vastavalt sellele on geograafilised piirkonnad jagatud kolmeks tsooniks (vt tabel 1).

Esimesse tsooni kuuluvad maad, kus HBV viiruskandjaid on üle 8% (Kesk-Aafrika, Hiina, Kesk-Aasia vabariigid, osa Ida-Euroopast), teise tsooni kuuluvad piirkonnad, kus viiruskandjate arv jääb 2-8% piiresse (Põhja-Aafrika, Ida- ja Lõuna-Euroopa) ning kolmandasse tsooni alad, kus viiruskandjaid on alla 2% elanikest (Lääne ja Põhja-Euroopa) (3,17).

**Tabel 1. Hepatiidi levimus piirkonniti**

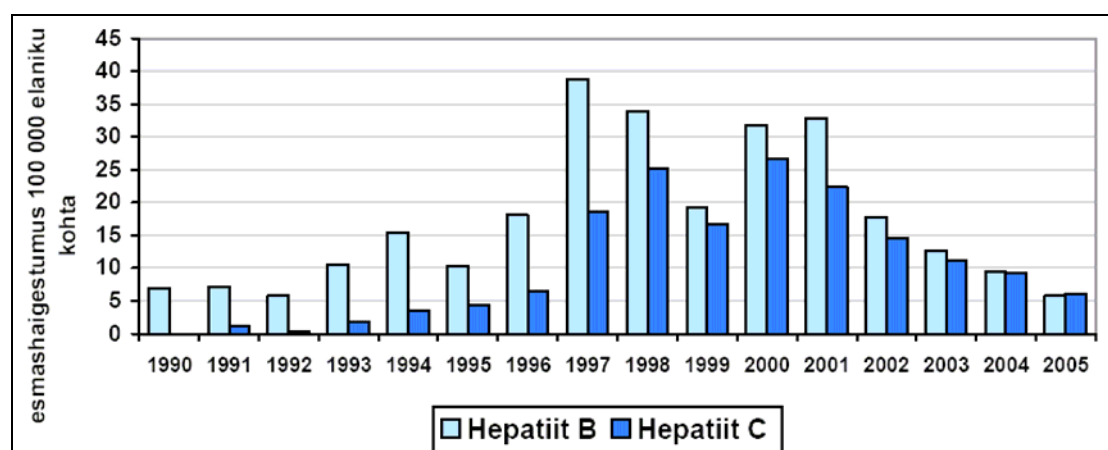
| <b>Endeemiline piirkond</b>              | <b>HBV kandjate levimus</b> | <b>Peamine ülekande tee</b>                      |
|--|-----------------------------|--|
| Kesk-Aasia vabariigid, osa Ida-Euroopast | Kõrge (>8%)                 | Perinataalne                                     |
| Lääne ja Põhja- Euroopa                  | Madal (<2%)                 | Lapseeas (horisontaalne)                         |
| Teised riigid                            | Keskmine (2-7%)             | Seksuaalne kontakt<br>Veeni süstivad narkomaanid |
|  |                             | Peamiselt lapseeas (horisontaalselt)             |

*Allikas: WHO*

## 2.2.2 HBV levik Eestis

### Esmashaigestumus.

1990ndate algul peale iseseisvumist suurenes Eestis järsult suguhaigustesse nakatumine. Aastatel 1992-1998 kasvas B-hepatiiti nakatumine 100 000 elaniku kohta kuuekordselt ning C-hepatiiti nakatumine ligi kuuekümne kordselt. HBV ja HCV esinemissagedust 1990-2005 kirjeldab joonis 1 (18). 90% kõigist B- ja C-hepatiidi juhtudest registreeriti 1996-1997 Põhja- ja Kirde-Eestis. B-hepatiiti nakutati kõige enam 1997 aastal- 38,8 inimest ja C-hepatiiti 1998, mil see näitaja oli 25,2 (19) 100 000 elaniku kohta. 60-75% haigestunutest Eestis on vanuses 15-30 eluaastat ja vähemalt pooled on veenisüstivad narkomaanid. Hinnanguliselt on Eestis praeguse seisuga 14 000 veeni süstivat narkomaani (20).



**Joonis 1. Hepatiit B ja C esinemissagedus Eestis 1990-2005**

### Levimus.

Tabelis 2 (lk 12) on esitatud andmed B- ja C-hepatiidi levimuse kohta erinevates rahvastikurühmades. Uurimused hepatiidide B ja C levimuse kohta on läbi viidud tervishoiu töötajate, narkomaanide, kinnipeetavate, anonüümsete kabinetide külastajate ja veredoonorite seas (vt tabel 2). Lisaks on tabelis ka toodud HIV positiivsete andmed. Selgus, et kõrgeim HBV (89,3%) ja HCV (97,5%) levimus on 122 kinnipeetavate seas (19). Väga kõrge HBV (82,3%) ja HCV (93,7%) levimus on ka narkomaanidest kinnipeetavate seas (n=237) (21). Doonorite hulgas on HVB ja HCV markerite levimus madal. Kõrge on hepatiidi markerite levimus

tervishoiutöötajate hulgas. Akuutse HBV esinemine oli kõige suurem veenisüstivatel narkomaanidel (18,8%) (20).

**Tabel 2. HBV levimus valitud rahvastiku rühmades**

| Author                   | Aasta     | Populatsioon                     | n     | HbsA  | HBCore | HCV   | HIV   |
|--------------------------|-----------|----------------------------------|-------|-------|--------|-------|-------|
| Priimägi L [ref]<br>(21) | 1995-1997 | Tervishoiu<br>töötajad           | 510   | 2,6%  | 22,3%  | 3,9%  | NA    |
| Priimägi L [ref]<br>(21) | 1996-2000 | Narkomaani-<br>dest vangid       | 237   | 10%   | 82,3%  | 93,7% | NA    |
| Tefanova V [ref]<br>(19) | 2004      | *1. Vangid                       | 122   | 9,8%  | 89,3%  | 97,5% | 100%  |
|                          |           | *2. Tln anon                     | 63    | 6,3%  | 68,2%  | 90,5% | 3,1%  |
|                          |           | *3. I-V anon                     | 37    | 5,4%  | 59,5%  | 89,2% | 40,5% |
| Uusküla A [ref]<br>(20)  | 2006      | Veeni<br>süstivad<br>narkomaanid | 159   | 18,8% | 29,5%  | 52,8% | 56,6% |
| Plahhova* [ref]<br>(22)  | 2006      | Veredoonorid                     | 32254 | NA    | 0,08%  | 0,22% | 0,03% |

\*1. 122 kinnipeetavat Tallinna keskvanglas (kõik HIV-positiivsed)

\*2. 63 anonüümse kabineti külastajat Tallinnas

\*3. 37 anonüümse kabineti külastajat Ida-Virumaal.

### 2.3 HBV nakkuse ülekanne ja peamised riskifaktorid

B-hepatiidi nakkuse ülekande teed on järgmised:

- seksuaalne kontakt – intiimkontaktide kaudu.

USA-s ja Kanadas diagnoositakse aastas umbes 240 000 uut HBV juhtu ja hinnanguliselt 30-60% nendest juhtudest on nakatunud seksuaalsel teel (23). Venemaal (Kaliningradis) on kirjeldatud seksuaalse leviku osakaalu B-hepatiidi levikul rohkem kui 50% juhtudest (24).

- Vertikaalne/perinataalne – emalt lapsele.

Loode võib nakatuda, kui rase on HBsAg positiivne või ta haigestub ägedasse B-hepatiiti raseduse ajal. Üldjuhul on Eestis B-hepatiit mitteendeemiline, st vertikaalset ülekannet on võrreldes teiste nakatumisviisidega tunduvalt vähem (25).

Suurbritannias sünnitab igal aastal 23 000 HbsAg positiivset ema (26). Kui ema on HbeAg positiivne, siis 90%-l juhtudest sünnib ka laps HBV kandjana (3).

- Parenteraalne – nakatumine vere ja vereproduktide vahendusel, mittesteriilsete instrumentidega, narkootikumide süstimiseks kasutatud süstlaga, tätoveerimisnõelaga, maniküüritarvete vm analoogsel viisil.

Eestis nakatuvad sellel teel kõige enam veenisüstivad narkomaanid (vt ka tabel 2, lk 14).

- Horisontaalne – sülje, vere või nahavigastuste kaudu levib pereliikmetele ja lähedastele. Lähikontaktil saastunud materjalidega (4,27).

Türgis viidi läbi uuring 2113 perekonnaliikme seas ja selgus et erinevate HBV markerite levimus oli 50,5% (28).

B-hepatiidi seksuaalse ülekande peamised riskifaktorid on järgmised (29):

- Sugu.

Haiguse ülekande heteroseksuaalse vahekorra ajal haigestunud mehelt naisele on kolm korda efektiivsem kui haigestunud naiselt mehele (30). Näiteks Tansaania läbiviidud uuringus leiti, et seksuaalselt teel olid omandanud HBV 7,2% meestest ja 3% naistest (31).

- Spetsiifilised seksuaalpraktikad. Anaalvahekord.

Erinevad uurimused näitavad, et nii aktiivne kui ka passiivne analvahekord on seotud HBV leviku kõrgenenud riskiga. Näiteks Rosenblum jt (32) leidsid naisprostituute uurides, et naised on analvahekorras olles samuti kõrgenenud riskiga HBV suhtes. Kõrgenenud riski peamiseks teguriks loetakse HBV infektsiooni suuremat tõenäosust vahekorra tuleneva võimaliku trauma ja veritsemise tõttu (32).

- Haigestumine teistesse suguhaigustesse.

Mitmed uurimused viitavad, et varasem STLH põdemine ning esinemine soodustavad HBV infektsiooni teket (29,31,36). Näiteks, süüfilise põdejad (31) või HIV nakatunud on oluliselt kõrgema HBV riskiga (32). Lisaks, seroloogiline tõendusmaterjal käesolevast või varasemast HBV infektsioonist võib olla markeriks teiste STD ning eriti HIV suhtes (33).

- Seksuaalse aktiivsuse perioodi kestus.

Seksuaalse aktiivsuse perioodi pikkus on seostatav kõrgenenud HBV riskiga nii heteroseksuaalsete isikute (ka naisprostituudid) ja homoseksuaalsete meeste hulgas (29). Romanowski jt (1994) leidsid Kanada näitel, et nii mees- kui ka nais

heteroseksuaalide hulgas, kelle seksuaalelu kogemus oli pikem kui 7 aastat, oli HBV infektsiooni markeri levimus 2 kuni 3 korda tõenäolisem, kui nendel kellel selline kogemus oli lühemaajalisem (34). Seksuaalse aktiivsuse perioodi kestvus on tihedalt seotud ka seksuaalpartnerite arvuga, mida pikem on periood, seda suurema tõenäosusega omatakse ka rohkem partnereid.

- Seksuaalpartnerite arv.

Nii homo kui ka heteroseksuaalide puhul on leidnud kinnitust fakt et kõrgenenud HBV haigestumine on seotud seksuaalpartnerite arvuga (35). Näiteks Kanadas läbi viidud uurimuses (34) leiti, et naiste hulgas kellel oli rohkem kui kümme seksuaalpartnerit, oli HBV infektsioon kaks korda tõenäolisem, kui nendel kel seksuaalpartnereid oli vähem. Brook jt (31) kirjeldasid HBV ülekannet homoseksuaalsel teel, mis korreleerus seksuaalselt aktiivse perioodiga, partnerite arvu ning erinevate seksuaalpraktikatega (oraalne, anaalne ja genitaalne seksuaalvahekord) (31).

- Seksuaalvahekord raha eest.

Venemaal (Moskvas) läbi viidud uuringust selgus, et inimestel, kellele makstakse seksuaalvahekorras olemise eest, kuuluvad hepatiidi riskigruppi. Uuritavatest leiti HBsAg marker 13,3%-l (n=45) (24).

- Seksuaalne orientatsioon.

Homoseksuaalsed mehed. Mitmed läbiviidud uurimused leiavad, et meeste homoseksuaalsed suhted viitavad kõrgenenud HBV riskile (29,33,36). Näiteks viidi Kanadas läbi kaks uuringut, kus osalesid homo- ja biseksuaalsed mehed, kes külastasid STLH kliinikuid. Leiti, et HBV leviku määr oli vastavalt 18% ja 39% mis on 3,6 ja 4,2 (vastavalt kahele uurimusele) korda kõrgem kui levimuse määrad heteroseksuaalsete meeste hulgas kes samuti külastasid kliinikut (29). Saksamaal läbiviidud uuringus leiti, et homoseksuaalsete meeste seas oli HBV levimus 5,9% (n=31) (37). Seega võib järeldada, et homoseksuaalsed mehed on palju riskeerivama seksuaalkäitumisega kui heteroseksuaalsed mehed.

- HBV haiguse kulg.

HBeAg või HBsAg markeri positiivsus seksuaalpartnerite seas. Peruu (Limas) viidi läbi uuring 1042 noore raseda naise seas ja selgus, et nendel naistel, kellele oli akuutse HBV-ga seksuaalpartner oli 2,37 korda suurem risk nakatuda HBV-sse kui neil, kelle partneritel ei olnud HBV-d (38).

- Madal teadlikkus STLH levikust ning väärarusaamad suguhaiguste ärahoidmisest.

Nimetatud loetelule võib lisada häirivalt madala teadlikkuse ning väärarusaamad suguhaiguste leviku ja ärahoidmise võimalustest. Sellekohane põhjalik uurimus, mis kinnitab antud seisukohta on muuhulgas läbi viidud ka Eestis (8). 301-st uuritavast uskusi 65%, et STLH aitab ära hoida genitaalide pesemine. Enamus vastanutest uskusi küll kondoomi efektiivsust suguhaiguste ärahoidmisel, kuid ainult 17% uuritavatest kasutasid pidevalt kondoomi (8).

Lisaks eelpool nimetatud teguritele võivad riskifaktoriteks olla veel (3):

- Narkootikumide kasutamine (veeni süstivad narkomaanid).

Diel jt (37) leidsid oma uuringus, et süstivatest narkomaanidest olid HBV-ga nakatunud 17,7 % (n=93) (37). Ka Eestis on oluliseks riskirühmaks HBV levikul veeni süstivad narkomaanid (vt tabelleid 2 ja 3).

- Vere ja vereproduktide retsiptendid ja vere analüüs (hemodialüüsi või vereülekanneid saavad inimesed).

Iraanis viidi hemodialüüsi saavate patsientide seas läbi uuring, kust selgus et akuutset B-hepatiiti omas 4,6% (n=324) uuritavatest (39).

- Doonorlus (vere ja organdoonorlus).
- Narkootikumide süstimine, tätoveeringute tegemine.
- Tervishoiutöötaja kutse.

Diel jt uuringu tulemustest selgus, et erinevaid HBV markereid omasid 3,8% (n=17) tervishoiutöötajatest (37). Eestis 510 tervishoiu töötaja seas läbiviidud uurimusest tuli välja, et anti-HBc markerit omasid 22,3% meedikute (vt ka tabel 2) (21).

- Päritolu kõrge HBV levimusega piirkonnast.

Suurbritannias läbiviidud uuringust selgus, et igal aastal lisandub umbes 7500 HBV juhtu ja peamiselt on nakatunud immigrandid, kes on pärit kõrge HBV levimusega piirkonnast (40). Samuti näitas Saksamaal Hamburgis läbiviidud uuring, et immigrantidel on 6,9 korda kõrgem risk nakatuda B-hepatiiti, kui sakslastel (37).

- Kinnipidamisasutuses viibimine.

Hamburgis läbiviidud uuringu põhjal olid akuutse HBV-ga nakatunud 4,2% (n=22) vangidest (37). Eestis on samuti läbi viidud hepatiiti nakatunute kohta uuringuid kinnipeetavate seas. Tefanova jt (2004) viisid läbi uurimuse 122 kinnipeetava seas

Tallinna keskvanglas ja selgus, et B-hepatiiti oli nakatunud neist 89,3% (anti-HBc) (vt tabel 3) (19).

Ülevaatlilikult on esitatud riskitegurid HBV-ga nakatumisel Eestis aastatel 1997-2003 tabelis 3. Alljärgnevas tabelis on ära toodud erinevad HBV ja HCV nakatumise teed, mis on Tervisekaitseinspeksioonis registreeritud. B- ja C-hepatiiti nakatamine võis toimuda vere ülekande, meditsiiniliste protseduuride, narkootikumide veeni süstimisel, seksuaalse kontakti ja tätoveerimise tulemusel (19). Kõige suuremaks riskifaktoriks HBV levikul osutus narkootikumide veeni süstimine.

**Tabel 3. Ägeda HBV ja HCV nakkuse riskitegurid Eestis 1997-2003 registreeritud juhtude põhjal (%)**

| Nakatamine      | 1997    | 1998      | 1999      | 2000      | 2001      | 2002      | 2003      |
|-----------------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Vere ülekanne   | 0,9/0*  | 0,2/0     | 0,4/0     | 0,5/0,8   | 0,9/0,3   | 0,8/0,5   | 1,2/0     |
| Med protsed     | 3,4/0,7 | 2,8/1,6   | 7,1/2,5   | 1,8/1,6   | 2,9/1     | 4,1/2,5   | 5,8/2,6   |
| TH töötajad     | 0/0     | 0,4/0     | 0,7/0,4   | 0/0       | 0/0,3     | 0/0       | 0,6/1,9   |
| Narkootikumid   | 46/51,8 | 33,9/62,7 | 50,4/54,9 | 50,1/48,8 | 57,2/52,9 | 43,4/49,2 | 39,3/48,7 |
| Seksuaalne kont | 4,2/3,7 | 4/1,1     | 3,9/2     | 4,1/3     | 5,1/5,9   | 9,8/7,5   | 5,8/6,5   |
| Tätoveerimine   | 0,3/-   | -/-       | -/-       | -/-       | 0,7/2,6   | 3,3/6     | 3,5/2,6   |

\*Äge HBV/HCV

Allikas: Tervisekaitseinspeksioon

## 2.4 B-hepatiidi genotüübid

B-hepatiidiviirus kuulub hepadnaviiruste gruppi, mis nakatab hepatotsüüte ja lüüsib oma elutsükli käigus maksarakke (41,42). HBV on mittetsütopatogeenne viirus, millele eritatakse seitset peamist genotüüpi, A-G. Euroopas on kõige enam levinud tüübid A ja D (3). Samamoodi on Eestis peamised HBV genotüübid D ja A. Infektsioon genotüübiga D on levinud peamiselt seksuaalsel teel, seotud teiste suguhaigustega ja nosokomiaalse nakkusena (meditsiiniliste protseduuride vahendusel) (21).



### Nakkuse kulg.

Kliiniliselt kulgeb HBV 1/3-l täiskasvanutest asümptomaatiliselt ning sellise kulu tagajärjel on oht jääda viiruse krooniliseks kandjaks. 1/3-l esinevad gripilaadsed sümptomid ilma ikteruseta ning 1/3-l on ainult selgesti väljendunud ikterus. Samuti esineb 1%-l fulminantne kulg (59). Erinevatel andmetel võivad need arvud olla erinevad, näiteks Aggarwal jt (2004) väidavad oma artiklis, et asümptomaatiliselt kulgeb haigus 70%-l haigetest. Tavaliselt paranetakse hepatiidist 3-6 kuuga, kuid 5-10% haigestunutest muutuvad kroonilisteks HBV kandjateks (sagedasti lapsed) (42-44).

Verepilti ilmub sereoloogilistest näitajatest esimesena pinnaantigeen HBsAg (ing *hepatitis B soluble antigen*), seejärel anti-HBc antikehad ning HBeAg (ing *hepatitis B soluble antigen*). HBsAg esineb veres ägeda hepatiidi korral ja peaks kaduma mõne nädalaga, kuid kui kestab juba üle kuu, võib see viidata kroonilisele B-hepatiidile. Esimesena on võimalik antikehadest eraldada anti-HBc IgM (tuumaantigeen- ing *hepatitis b core* vastu) ning see asendub 3-5 nädala jooksul vastava IgG-ga. Kui HBeAg muutub anti-HBe-ks, tähendab see akuutse infektsiooni lõppemist (43,44). HBV erinevatest genotüüpidest annab ülevaate alljärgnev kokkuvõtlik tabel, kus on toodud erinevad genotüübid ja nende tähendused.

**Tabel 4. HBV sereoloogilised markerid**

|                      |   |
|----------------------|---|
| HBsAg - pos          | Akuutne infektsioon või HBV viiruse kandja  |
| anti-HBc IgM - pos   | Akuutne infektsioon   |
| anti-HBc IgG - pos   | Läbipõetud HBV infektsioon või paranemisfaas  |
| HBeAg - pos          | Akuutne infektsioon   |
| anti-HBe - pos       | Paranemise staadium   |
| HBeAg/anti-Hbe - neg | Kui HBsAg ja anti-HBc on positiivne, võib olla tegu muteerunud viirusega. Haiguse kulg on raskem, tihti tugevate maksakahjustustega |
| anti-HBs IgG - pos   | Näitab läbipõetud infektsiooni või HBV vastast vaksineerimist   |
| HBV-DNA - pos        | Näitab viiruse DNA olemasolu ägeda või kroonilise infektsiooni puhul  |

*Allikas: Labori käsiraamat*

## 2.5 Ko-infektsioonid

Kliiniliselt ja epidemioloogiliselt olulisi HBV ko-infektsioone kirjeldatakse teiste hepatiidi viiruste ja HIV-ga. Ko-infektsioon koos teiste viirushepatiitidega on haiguse progressioonis tõsine riskifaktor. Hepatiitide B, C ja D nakatumisviis on sarnane, seega on ka suurem risk nende puhul ko-infektsiooniks (45).

Ko-infektsioonide levimus, eelkõige HBV/HCV, on kõrge HIV-positiivsete seas (46). HBV/HCV ko-infektsioon on levinud 5-10%-l HIV positiivsete seas (47). Ko-infektsiooni haigestumus maailmas on seotud nii geograafilise asukohaga kui ka HIV nakkuse levikuga ning üheks oluliseks riskirühmaks on süstivad narkomaanid (48). Li jt (2006) leidsid veenisüstivaid narkomaane uurides, et 27,8%-l (n=406) esines HBV/HCV ko-infektsioon (60). Oluliseks riskifaktoriks on ka seksuaalne riskikäitumine. Singh jt (2000) uurisid Indias suguhaiguste kliinikus 270 patsienti, kellest 3,7%-l leiti HBV/HCV/HIV ko-infektsioon (49). Austrias uuriti 200 STLH patsienti kellest 50%-l esines ko-infektsioon HCV koos HIV-iga (50).

Eestis on ko-infektsiooni levimust uurinud Tefanova jt (2004) kinnipidamisasutustes viibinute ning anonüümseid nõustamiskabinette külastavate uimastisüstijate seas. Kinnipeetavate seas oli HBV levimus koos HCV-ga 88,5% (n=122), Tallinna Anonüümse kabineti külastajate seas 69,8% (n=63) ja Ida-Virumaa Anonüümse kabineti külastajate seas oli see 56,8% (n=37) (vt ka tabel 2, lk 14) (19). Tervisekaitseinspektsioonis registreeriti 2006. aastal kokku 14 HBV ja HCV ko-infektsiooni juhtu (61).

Suremus on kõrgem neil HIV positiivsetel, kellel on veel lisaks HBV ja HCV. Salmon jt (2005) viisid Prantsusmaal läbi uuringu, kus uuriti retrospektiivselt 822 HIV positiivset patsienti. 29%-l oli veel lisaks HCV, 8%-l HBV ja 4% omasid nii HCV-d kui HBV-d. Peamised surmapõhjused olid maksahaigused, eelkõige maksatsirroos ja HCC (31%) ning AIDS (29%) (51).

## 2.6 Vaktsineerimine

HBV levikut on võimalik kontrolli alla saada vaktsineerimisega (52). Alates 1982. aastast on võimalik B-hepatiidi vastu efektiivselt vaktsineerida (3). Hepatiitidest on vaktsiin veel A-hepatiidi vastu (53). Vaktsineerimise programme on hinnatud nii kliiniliselt kui majanduslikult ja on leitud, et eriti efektiivne on vastsündinute vaktsineerimine (54). Ameerika Ühendriikides on HBV vastase vaktsineerimise tõttu esmanakatujate arv langenud 300 000-ndelt 79 000-le aastas (55).

Alates 1997. aastast alustati Eestis tervishoiutöötajate tasuta vaktsineerimist. Kõiki 13 aastaseid noorukeid hakati vaktsineerima alates 1999.aastast ja vastsündinuid 2003ndast aastast (57). Praeguseks on teismelistest vaktsineeritud peaaegu 95% (13).

Lisaks eelpool nimetatud isikutele soovitatakse vaktsineerida ka teised riskirühmadesse kuuluvad inimesed. Eelkõige on soovitatav süstivate narkomaanide, HBV-kandjate perekonnaliikmete, HIV-positiivsete, kinnipeetavate (21) pidevat hemodialüüsi saavate haigete ja meditsiinitöötajate vaktsineerimine (3,13).

Euroopas on B-hepatiidi vastane vaktsineerimine lülitatud 52-st riigist 43-s vaktsineerimiskalendrisse, sealjuures 23-s riigis vaktsineeritakse vastsündinud, 12-s riigis imikud ja 5-s riigis ainult teismelised (3,13).

### 3. TÖÖ EESMÄRGID

Käesoleva magistr töö eesmärgiks on analüüsida B-hepatiidi esinemist sugulisel teel levivaid haigusi põdevate isikute hulgas. Tulenevalt uurimiseesmärgist, püstitatakse järgmised ülesanded:

- Määrata kindlaks HBV markerite ja riskikäitumise levimus.
- Kirjeldada HBV-nakkusega seotud riskitegureid.

### 4. MATERJAL JA METOODIKA

#### 4.1 Uuritavad

1996 september kuni 1998 juuni viidi läbi Tartu Ülikooli Nahakliinikumis läbi uuring “Sugulisel teel levivad haigused: uskumused, käitumine, ja riskitegurid”(8). Tegemist oli juhtkontrolluuringuga, milles osales 301 meest ja naist, kes olid vanemad kui 18 aastat. Juhtudeks olid 189 inimest, kellel diagnoositi sugulisel teel leviv haigus (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* ja/või *Treponema pallidum* nakkused). Kontrollgrupp koostati juhuvalimina regionaalse rahvastikuregistri baasil. Juhuvallimisse kuulus 1100 isikut, kellele saadeti kirjalik kutse uuringus osalemiseks. Uuringus osales kontrollina 112 isikut.

Käesoleva magistr töö jaoks kasutati sama uuringu andmeid ja järgisime juhtkontrolluuringu kavandit.

## 4.2 Metoodika

### 4.2.1. HBV markerite levimus

HBV nakkuse olemasolu defineeriti markerite HBsAg, anti-HBc levimuse põhjal. Hindasime positiivsete HbsAg ja/või anti-HBc markerite osakaalu uuringugrupiti (juhud, kontrollid).

### 4.2.2 HBV nakkuse riskitegurid

#### Definitsioonid:

#### 1) JUHUD.

HBV nakatunud uuritavad (HBsAg, anti-HBc marker positiivsed) algandmestiku 189 juhu hulgast. N=23.

#### 2) KONTROLLID

HBV nakkuse vabad isikud (HBsAg, anti-HBc marker negatiivsed) algandmestiku 112 kontrolli hulgast. N=93.

#### Mõõtmised:

#### - Küsimustik:

Sisaldas küsimusi demograafiliste andmete kohta (sugu, vanus, rahvus, abielus haridus jne), varasemate suguhaiguste põdemise (sümptomid, aeg jne), seksi ostu/müümise (nii kodumaal kui reisil olles) ja narkootikumide tarbimise kohta. Alkoholiprobleemid selgitati välja CAGE küsimustikuga, kus neljast küsimusest vastates rohkem kui kahele jaatavalt, loeti probleemseks alkoholi kasutamiseks. Samuti vastasid uuritavad mitmele küsimusele viimase kolme kuu käitumise kohta, sealhulgas seksuaalne aktiivsus, seksuaalpartnerite arv, kondoomi kasutamine. Veel oli küsimusi alkoholi ja narkojoobes seksuaalvahekorra harrastamine, juhuslike seksuaalpartnerite olemasolu, anaalseksi harrastamine. Täiendavad küsimused keskendusid sellele, kas uuritavad uskusid, et nende praegused seksuaalpartnerid omasid veel teisi partnereid ja kas uuritavad olid reisinud välismaale ning nende seksuaalkäitumist välismaal.

- Laboratoorsed uuringud:

Laboratoorselt diagnoositi HBV, HCV, Süüfilis (RPR, FTAabs), *Neisseria gonorrhoeae* (külvi meetodil), *Chlamydia trachomatis* (külvi meetodil).

### 4.3 Andmete statistiline analüüs

Küsitluse tulemustel põhinevate statistiliste andmete analüüs viidi läbi andmetöötluspaketiga STATA 9.1 (56).

Statistiliste meetodite valikul lähtuti uuritavate tunnuste iseloomust ning sõltuvate ja sõltumatute muutujate vahelise seose ja juhtude ning kontrollrühma käitumise erinevuste hindamise vajadusest.

Kasutati standardseid kirjeldavaid analüüse (levimuse hinnang 95%-lise usaldusvahemikuga ning keskmise standardhälbega), näiteks demograafiliste tunnuste, seksuaalse riskikäitumise, seksuaalteadmiste ja erinevate ainete kuritarvitamise osas.

Statistiliste seoste hindamiseks arvutati šansisuhe (OR, ing *odds ratio*) ja selle 95% usaldusvahemik (UV), kusjuures võrdlusrühmaks võeti kontrollgrupp. Statistilise analüüsi meetodina kasutati kahemõõtmelisi võrdlevaid teste, mille eesmärgiks on hinnata kuivõrd erinevad faktorid mõjutavad B-hepatiiti haigestumise riski. Analüüsi hinnanguna kasutati riskisuhet (ing *odds ratio*), mis antud juhul iseloomustab šanssi olla eksponeeritud ning omada B-hepatiiti suhtena šanssi olla eksponeeritud kuid mitte omada B-hepatiiti. Täiendavalt analüüsiti B-hepatiidi riskifaktoreid mitmese logistilise regressioonimudeli alusel, mille eesmärgiks oli hinnata erinevate HBV riskifaktorite statistilist olulisust.

## 5. TULEMUSED

### 5.1 HBV markerite levimus

Tabel 5 annab ülevaate HBV markerite levimusest kõigi 301 uuritava seas. Tegemist on algse andmestikuga Wilson jt (2001) uuringust ja eesmärgiks on näidata HBV markerite levimust läbilõikeliselt kõigi suguhaigust põdevate (juhtude) ja juhuvalimi alusel valitud (kontrollide) seas. Kõige enam on levinud hepatiidi marker HBsAg ja/või anti-HBc. Mõlemad markerid iseloomustavad akuutset HBV-d. HBsAg püsib veres ainult kaks kuni kolm nädalat, kuid kauemal püsimisel kui kuu aega võib viidata kroonilisele hepatiidi vormile. Statistiliselt oluliseks ( $p=0.012$ ) osutus HBsAg esinemine, sealjuures esines seda kontrollide hulgas rohkem kui juhtudel (vt tabel 5).

**Tabel 5. HBV markerite levimus 301 uuritava seas**

| Marker                        | Juhud (n=189)<br>% | Kontrollid (n=112)<br>% | Statistiline olulisus<br>(p-väärtus) |
|-------------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| HBsAg<br>95% UV               | 1,6<br>-0,002–0,03 | 7,5<br>0.25–0.13        | 0,012                                |
| HBcore<br>95% UV              | 11,9<br>0,07–0,17  | 14,4<br>0.08–0.02       | 0,530                                |
| HBsAg ja/või HBcore<br>95% UV | 12,4<br>0,08–0,17  | 15,3<br>0.86–0.22       | 0,482                                |

Uuritavate vanus oli 18-43 (keskmine = 25,6; SD = 5,5). Kõigist uuritavatest olid 45,7% vanemad kui 30 aastat. Naisi oli 52,9% ja mehi 47,1%. Kõigist uuritavatest olid abielus/kooselus 58,6% ning enamus olid eestlased (vt tabel 6, lk 24). Juhtude keskmine vanus oli muuhulgas 27,0 aastat ja kontrollide oma 29,6 aastat. Nii vanuse kui ka mitmete teiste oluliste demograafiliste jms tunnuste alusel on nii kontrollid kui ka juhud statistilistele testidele tuginedes sarnased, mis vähendab segavatest faktoritest tingitud nihke (ing *bias*) võimalust (st viitab uuringu valiidsusele).

**Tabel 6. Uuritavate demograafilised andmed**

| Demograafilised tunnused | Juhud (n=23)<br>% | Kontrollid (n=93)<br>% | Statistiline olulisus<br>(p - väärtus) |
|--------------------------|-------------------|------------------------|--|
| Sugu (naiste osakaal)    | 56,5              | 64,5                   | 0,481                                  |
| Vanus (< 25 a)           | 47,8              | 70,9                   | 0,145                                  |
| Rahvus (eestlased)       | 86,7              | 79,8                   | 0,347                                  |
| Abielus/kooselus         | 56,5              | 59,1                   | 0,818                                  |

## 5.2 HBV riskitegurid

Analüüsi tulemused olulisemate riski (eksponeeritavate-) faktorite osas on esitatud tabelis 7 (vt lk 25).

Statistiliselt olulised erinevused juhtude ja kontrollide vahel ilmsid selliste seksuaalse riskikäitumise indikaatorite osas nagu juhuslike seksuaalpartnerite olemasolu (OR=4,4; 95% CI 1,5-13) ja elu jooksul enam kui 5 seksuaalpartneri omamine (OR=3,5; 95% CI 1,1-12) Uuritavate osakaal, kes alustasid seksuaalelu nooremana kui 16 aastat oli juhtude hulgas 48% ja kontrollide hulgas 28%, kuid nimetatud erinevus ei osutunud juhtude ning kontrollide lõikes statistiliselt oluliseks (p=0,085) tuginedes 5% olulisusnivoole. Samasoolise partneriga olid vahekorras olnud vaid 5% (kõigist) uuritavatest. Sealhulgas, homoseksuaalse suhte kogemus oli juhtude seas 3 korda sagedasem kui kontrollide hulgas (vastavalt 9,1% ja 3,3%; p=0,253), kuid võimalik, et väikese valimimahu tõttu ei osutunud ka see seos praeguses mudelis statistiliselt oluliseks.

Käesolevas uuringus osutus statistiliselt oluliseks riskifaktoriks seks raha eest (OR=13,7; 95% CI 1,0-723). Juhtude hulgas oli seksuaalvahekorra eest maksnuid 13% ja kontrollide hulgas vastavalt 1.1% (p=0,05). Lisaks eelnenule leiti, et juhuslike seksuaalpartnerite olemasolu suurendas B-hepatiidi riski 4,4 korda (95% CI 1,49-12,9) ning viis ja rohkem seksuaalpartnerit (OR=3,46; 95% CI 1,1-11,7). Küllaltki laiad usalduspiirid tulenevad jällegi üsna väikesest valimi mahust ning seetõttu väikesest statistiliste testide võimsusest.



**Tabel 7. HBV leviku riskifaktorid**

| Riskitegur                   |  | Juhud<br>(n=23) % | Kontrollid<br>(n=93) % | OR    | 95% CI    |
|------------------------------|--|-------------------|------------------------|-------|-----------|
| Seksuaalne<br>käitumine      | Vanus esimese<br>vahekorra ajal <=16,0 | 47,8              | 28,3                   | 2,32  | 0,81–6,55 |
|                              | Homoseksuaalsed<br>suhted              | 9,1               | 3,33                   | 2,9   | 0,22–26,7 |
| Seksuaalne<br>riskikäitumine | Varasemad<br>suguhaigused              | 52,2              | 34,8                   | 2,04  | 0,72–5,72 |
|                              | Seks raha eest                         | 13,04             | 1,1                    | 13,65 | 1,0–723   |
|                              | Juhuslikud<br>seksuaalpartnerid        | 52,2              | 19,8                   | 4,42  | 1,49–12,9 |
| Reisimine<br>välismaal       | 5 ja rohkem partnerit                  | 71,4              | 41,9                   | 3,46  | 1,1–11,7  |
|                              | Uus seksuaalpartner<br>reisi ajal      | 27,3              | 6,45                   | 5,43  | 0,50–71,9 |

Veel vaadeldi selliseid muutujaid nagu kondoomikasutamine, muutujaid mis hindasid teadmisi ning uskumusi suguhaiguste ärahoidmisel, seksuaalkäitumist viimase kolme kuu jooksul jpt. Nende tunnuste osas ei leidunud statistiliselt olulisi erinevusi juhtude ja kontrollide vahel. Lisaks B-hepatiidi levimuse statistilisele hinnangule analüüsiti andmestikku tuginedes mitmesele logistilisele regressioonile.

Mitmese logistilise regressiooni meetodil hinnati erinevate B-hepatiidi riskifaktorite statistilist olulisust mudelis mis sisaldas mitmeid sõltumatuid muutujaid (vt tabel 8).

**Tabel 8. HBV riskifaktorite mitmese logistilise regressiooni tulemused**

| Riskifaktor   | Šansside suhe OR | 95% UV    | p – väärtus |
|---|------------------|-----------|-------------|
| Maksnud seksi eest  | 12,4             | 0,98–157  | 0,052       |
| Juhupartnerid   | 9,3              | 2,31–37,2 | 0,002       |
| Partnerite arv (rohkem kui 5) elu jooksul                       | 2,0              | 0,46–8,8  | 0,349       |
| Vanus   | 0,88             | 0,78–0,99 | 0,049       |
| Sugu  | 10,1             | 1,08–94,4 | 0,043       |
| Haridus   | 0,71             | 0,53–0,96 | 0,025       |
| Homoseksuaalne suhe   | 10,1             | 0,88–116  | 0,063       |
| Kondoomi kasutamise efektiivsuse<br>teadmine STLH ärahoidmisel. | 0,40             | 0,13–1,25 | 0,115       |

Tabelis 8 on esitatud mitmese logistilise mudeli hindamise tulemused. Tabelis 8 loetletud sõltumatud riskitegurid olid aluseks binaarse tunnuse, milleks oli valitud markerite HBsAg ja/või anti-HBc esinemine või mitteesinemine vastavalt juhtude ja kontrollide puhul. Logistiline mudel tervikuna osutus statistiliselt oluliseks ( $\chi^2 = 32,9$ ;  $df = 8$ ;  $P < 0,01$ ). Sellised riskifaktorid nagu maksmine seksi eest ( $p = 0,052$ ), samuti osutusid statistiliselt olulisteks või olulisusnivoole lähedasteks teguriteks juhupartnerite olemasolu, vanus ja sugu. Näiteks leiti tuginedes hinnatud mudelile, et juhupartnerite olemasolu suurendas 9,3 korda tõenäosust olla juhtude hulgas ( $OR = 9,3$ ; 95% CI 2,3–37,2) kui teiste tegurite mõju jätta samaks. Veel leiti, et vanemad inimesed osalesid vähem tõenäolisemalt uuringu juhuna, juhul kui teiste riskifaktorite mõjuga juba arvestati. Seega saab väita et vanus (nooremad inimesed) on kindlasti üheks riskiteguriks ( $OR = 0,88$ ; 95% CI 0,78–0,99). Lisaks võib tuginedes mudelile järeldada, et juhtude hulgas oli 12 korda rohkem isikuid, kes kinnitasid et nad on maksnud seksi eest.

Täiendava kirjeldava muutujana lisati mudelisse ka haridus (mõõdetuna koolis käidud aastatega), mille lülitamine mudelisse võimaldab testida hüpoteesi, kas haridustase võimaldab täiendavalt juhte ning kontrole eristada. Antud mudelis lähtuti eeldusest, et haridustase on vähemasti osaliselt korreleerunud nii üldise teadmiste taseme (sh seksuaalkäitumise osas) kui ka majandusliku heaoluga, võimaldades seega täiendavalt kontrollida nimetatud tegurite mõju hepatiidi riskile. Kokkuvõttes leiti, et haridus on mudelisse lisatuna statistiliselt oluline ning suurem koolis käidud aastate arv vähendab tõepoolest B-hepatiidi riski.

Kuigi mitmene logistiline mudel osutus tervikuna statistiliselt oluliseks ning sisaldas ka mitmeid statistiliselt olulisi riskifaktoreid, peaks antud analüüsi tulemustesse suhtuma siiski teatava ettevaatusega. Nimelt on mõnede riskifaktorite parameetrite hinnangud küllalt kõrged (võttes aluseks esituse šansside suhte kaudu) ning kuigi riskitegurite mõju juhtudele on ootuspärane ei saa välistada multikollineaarsuse ohtu, sest mõned muutujad kirjeldavad sarnase nähtuse erinevaid aspekte (näiteks seksuaalne riskikäitumine). Lisaks on parameetrite hinnangute üsna suured usalduspiirid tingitud ilmselt üsna väikesest valimimahust.

## 6. ARUTELU

Eestis toimus suguhaigustesse haigestumise järsk tõus pärast iseseisvumist, 90ndate aastate keskpaigas. Samuti kujunes 1990-ndatel aastatel soodne pinnas HIV-nakkuse levikuks, sest sel ajal suurenes nii uimastite illegaalne kättesaadavus kui ka tarvitamine. HBV, HCV ja HIV epideemia on kujunenud välja just veeni süstivate narkomaanide seas (5,6,58).

Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli analüüsida B-hepatiidi markerite esinemist sugulisel teel levivaid haigusi põdevate isikute hulgas ning uurida selle riskifaktorid. Oma uuringus näitasime, et HBV markerite levimus suguhaigusi põdevate isikute hulgas oli 12,4% (n=189). Toon siin võrdluseks veeni süstivad narkomaanid, kelle seas oli HBV levimus 29,5% (n=159) ja meditsiinitöötajad, kelle HBV levimus oli 22,3% (n=510) (vt tabel 2, lk 12). Tervishoiu töötajate kõrge HBV levimus võib osaliselt olla tingitud sellest, et vastav uurimus viidi läbi aastatel 1995–1997, mil ka üldpopulatsioonis oli kõrge haigestumus. Siiski tõstatub ka ametialase töö käigus nakatumise võimalus olulise riskifaktorina.

Uuringus kirjeldatud riskitegurid on klassikalised sugulisel teel leviva infektsiooni riskitegurid. Antud uuringu tulemused vastasid paljuski mujal maailmas läbi viidud tulemustele (29,32,36). Näiteks seksuaalpartnerite arv, suguelu alustamise vanus, juhuslikud seksuaalpartnerid, seks raha eest ja kui uuritav on ise maksnud seksi eest on kriitilised riskitegurid mujalgi.

Teostatud uuringul on siiski mitmed puudused. Seoses sellega, et kasutati uuringuandmestikku, mis oli kavandatud klassikaliste bakteriaalsete suguhaiguste riskitegurite hindamiseks, ei osutunud võimalikuks kirjeldada ega ka analüüsi kohandada HBV teiste võimalike levikuteedega seotud riskitegureid (eelkõige ekspositsioonid meditsiinasutustes). Siiski, kuna tegemist oli noorte, muus osas tervete uuritavatega ja lähtudes Eesti meditsiini asutustes rakendatavatest haiguskontrolli meetmetest hindame nende ekspositsiooni riski HBV-le läbi meditsiinilise protseduuri madalaks. Ka ei olnud neil aastatel (1996–1998) veel Tartu linna ja maakonna elanike seas levinud tätoveerimine. Küsimus süstitavate narkootikumide kasutamise suhtes oli olemas ja sellele vastas jaatavalt vaid üks

uuritav 301-st. Seega ei ole meie uuringu tulemused otseselt ülekantavad populatsiooni kus nimetatud riskiteguri levimus on oluline.

Samuti on meie uuringu tulemuste üldistamine piiratud tingituna viisist, kuidas algandmed olid kogutud: lähtuti Nahakliinikusse pöördunud isikuist, kel diagnoositi mõni suguhaigus. Siiski, ka HBV üheks peamiseks levikuviisiks on ülekanne seksuaalvahekorra kaudu, mistõttu see haigus on käsitletav suguhaiguste kontekstis. Kontrollide hulgas madal oli vastanute määr ja kõrge haigestumus suguhaigustesse alguuringus viitab selgelt selektiivsele nihkele uuringurühmas. Oma analüüsi lülitasime ainult uuritavad kontrollisikud, kes olid HBV nakkuse vabad (vastavalt juht-kontrolluuringu põhiprintsiibile) kuid võisid omada mingisugust muud sugulisel teel levivat haigust.

Kuna kontrollidel esines HBsAg markerit palju enam, siis võiks siin arvata, et ka see võib olla üks iseselekteerimise põhjusi uuringu tarvis. Need uuritavad, kellel HBsAg marker akuutses perioodis esines, võisid omada teatud sümptomeid ja mõtlesid kindluse mõttes ennast kontrollida lasta.

HBV riskitegurite lisaanalüüsiks kasutatud valimi maht oli väike, mistõttu on võimalik, et mõnede oluliste riskitegurite hindamiseks oli uuringu võimsus (ing *power*) puudulik. Siiski, meie kirjeldatud tulemused seksuaalsete riskitegurite osas on heas kooskõlas varem teaduskirjanduses esitatuga.

Võimalik, et mitmed küsimused olid vastajatele delikaatsed, mistõttu on võimalik, et uuritavad kas jätsid vastamata või vastasid nendele endale sobival viisil.

B-hepatiiti haigestumist on vaktsiini abil võimalik efektiivselt ennetada. Paljud uurimused (36,54,57) on viidanud, et vaktsiin ei jõua riskigruppideni ning nendel gruppidel puudub ka juurdepääs tervishoiule. Väga oluline on, et vaksineerimine hõlmaks nii imikuid, noorukeid kui ka riskirühmi korraga, siis on tulemus palju efektiivsem. Sellise vaksineerimisprogrammi tulemusel suudeti Ameerika Ühendriikides haigestumus 300 000-lt viia 79 000 juhuni aastas.

Antud uuringu tulemustest lähtuvalt saame anda soovitusi lisamaks suguhaiguste testimiseks pöörduvad isikud ja isikud, kel diagnoositakse mõni suguhaigus rahvastikurühmade hulka, kellele aktiivselt soovitatakse vaktsineerimist HBV suhtes. Käesolev teema on aktuaalne ja vajab edaspidi kindlasti rohkem uurimist. Eelkõige võiks HBV-d edaspidi uurida koos teiste hepatiidide ja HIV-iga.

## 7. JÄRELDUSED

B-hepatiidi Eestis levik oli kõrgeim 1997. aastal, kui 100 000 elaniku kohta registreeriti 38,8 esmajuhtu. Eestis on kõige kõrgem HBV markerite levimus on süstivad narkomaanide ja kinnipeetavate hulgas. On oluline, et lisaks imikutele, teismelisele ja tervishoiutöötajatele, soovitada ning teostada vaktsineerimist ka nendes riskigruppides.

Sugulisel teel levivaid haigusi põdevate isikute hulgas oli HBV markerite levimus samuti kõrge (12,2%) mistõttu mõttekas oleks vaktsineerimist laiendada ka nimetatud isikutele. Tuginedes antud töös läbiviidud uuringule, osutusid põhilisteks riskifaktoriteks B-hepatiiti nakatumisel seksuaalsel teel: elu jooksul rohkem kui viie partneri ehk keskmisest rohkem seksuaalpartnerite omamine, juhuslikud seksuaalsuhted ja seks raha eest. Sugulisel teel levivaid haigusi põdevad ja STLH suhtes kontrollile pöörduvad isikud on üheks konkreetseks rahvastiku rühmaks, kellele on põhjendatud HBV vaktsinatsiooni soovitamine.

## 8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. World Health Organization. Hepatitis B. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. 05.03.2007.
2. Coffin CS, Lee SS. Chronic hepatitis B-who should be treated? *Med Gen Med* 2006;8(1):7-5.
3. World Health Organization. Eramova I, Matic S, Munz M. 7 Management of Hepatitis B and HIV Coinfection. Clinical protocol for the European region. Geneva: World Health Organization. [http://www.euro.who.int/Document/SHA/HEP\\_B.pdf](http://www.euro.who.int/Document/SHA/HEP_B.pdf). 17.02.2007.
4. Chin JE. Control of communicable diseases. 17th edition. American Public Health Association; 2000.
5. Priimägi L, Kremerman I, Tefanova V, Tallo T, Osadtsaja G. Study on hepatitis C and hepatitis B infected intravenous drug users. *Eesti Arst* 1998;6:521-23.
6. Tefanova V, Krupskaja L, Kikos G, Tallo T, Priimägi L. Study on hepatitis B and hepatitis C epidemiology in Tallinn. *Eesti Arst* 1998;6:552-23.
7. Trummal A, Lõhmus L. HIV/AIDS-i teemaatikaga seotud teadmised, hoiakud ja käitumine Eesti noorte hulgas. Tervise Arengu Instituut 2005. [http://www.tai.ee/failid/2005\\_raport\\_30.11.2005.pdf](http://www.tai.ee/failid/2005_raport_30.11.2005.pdf). 15.04.2007.
8. Wilson TE, Uusküla A, Feldman J, Holman S, Dehovitz J. A case-control study of beliefs and behaviors associated with sexually transmitted disease occurrence in Estonia. *Sex Transm Dis* 2001;28(11):624-29.
9. Ootsing S, Trapido L, editors. Meditsiinisõnastik. 2nd ed. Tallinn: Medicina; 2004.
10. Aral SO. Sexual behavior in sexually transmitted disease research. An overview. *Sex Transm Dis* 1994;21:59-64.

11. Trends in sexually transmitted infections and HIV in the European Region, 1980–2005. Technical briefing document 01B/06 Copenhagen, 12 September 2006. Available at: <http://www.euro.who.int/Document/RC56/etb01b.pdf>. 12. 02. 2007.
12. World Health Organization. *Data Analyser I*. Hepatitis B – Incidence (cases per 100 000 population). Available at: <http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=126822>. 11.04.07.
13. Meriste S, Oona M, Tamm E, Lutsar I. Immuniseerimisega välditavate nakkushaiguste levik ja preventatsioon Euroopas ja Eestis. *Eesti Arst* 2006;85(2):107-26.
14. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97–107.
15. Statistical Office of Estonia. *Deaths by cause of death, sex and age group*. Available at: [http://pub.stat.ee/pxweb.2001/I\\_Databas/Population/03Vital\\_events/06Deaths/06Deaths.asp](http://pub.stat.ee/pxweb.2001/I_Databas/Population/03Vital_events/06Deaths/06Deaths.asp). 23.03.2007.
16. Kusakabe A, Tanaka Y, Orito E, Sugauchi F, Kurbanov F, Sakamoto T et al. A weak association between occult HBV infection and non-B non-C hepatocellular carcinoma in Japan. *J Gastroenterol* 2007;42(4):298-305.
17. Herold, G. Sisehaigused. Loengutele orienteeritud käsitus. Tartu; 1999.
18. Rüütel K, Lõhmus L. HIV-nakkus ja AIDS arvudes 2006. Tervise Arengu Instituut 2006. [http://www.tai.ee/failid/HIVAIDS\\_arvudes\\_2006.pdf](http://www.tai.ee/failid/HIVAIDS_arvudes_2006.pdf). 12.03.2007.
19. Tefanova T, Priimägi L, Tallo T, Kutsar K, Krupskaja L, Lisitsina S, et al. B-ja C-viirushepatiitidid - aktuaalne epidemioloogiline probleem Eestis viimasel aastakümnel. *Eesti Arst* 2004;11:738 -43.



20. Uusküla A, Heimer R, Dehovitz J, Fischer K, McNutt LA. Surveillance of HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus in an Estonian injection drug-using population: sensitivity and specificity of testing syringes for public health surveillance. *Int J Infect Dis* 2006;193:455-57.
21. Priimägi L, Tefanova V, Tallo T. Emerging Viral Hepatitis B and C in Estonia. Berencsi G et al. editors. In: *Emerging Biological Threat*. IOS Press. 2005; p.20-25.
22. Plahhova T. Põhja-Eesti verekeskus, personaalne intervjuu. 01.03.2007.
23. Thomas DJ. Sexually transmitted viral infections: Epidemiology and treatment. *JOGNN* 2001;30 (3):316-23.
24. Mikhailov M I, Gomberg M A, Dolzhanskaya NA, Koubanova AA. Significance of sexual route of transmission of hepatitis B and C in Russia. *Int J of STD&AIDS* 2002;13:9-11.
25. Brilene T, Juhani A, Karki T, Kermes K, Krispin, T, Krüüner A et al. *Kliinilise mikrobioloogia käsiraamat*. 2nd ed. Tallinn: Medicina; 1998.
26. Shepard C W, Finelli L, Fiore A E, Bell B P. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis B virus Infection in United States children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24 (9):755-60.
27. Parm Ü, Parv V. Nakkushaigused ja epidemioloogia. Viirushepatiitid. Tartu; 2006. p.76-85.
28. Ucmak H, Kokoglu OF, Celik M, Ergun UG. Intra-familial spread of hepatitis B virus infection in eastern Turkey. *Epidemiol Infect* 2007;21:1-6.
29. Tepper M, Gully P. Lovers and Livers: Hepatitis B as and STD. *The Can J of Hum Sex* 1997;6 (2):1-10.

30. Roumelioutou-Karayannis A, Papaevangelou G, Tassopoulos N, Richardson S C, Krugman S. Post-exposure active immunoprophylaxis of spouses of acute viral hepatitis B patients. *Vaccine* 1985;3:31-34.
31. Brook MG. Sexually acquired hepatitis. *Sex Transm Inf* 2002;78:235-40.
32. Rosenblum L, Darrow W, Witte J, Cohen J, French J et al. Sexual practices in the transmission of hepatitis B virus and prevalence of hepatitis Delta virus infection in female prostitutes in the United States. *JAMA* 1992;267(18):2477-81.
33. Hart G. Factors associated with hepatitis B infection. *Int J of STD AIDS* 1993;4:102-6.
34. Romanowski B, Campbell P. Sero-Epidemiologic study to determine the prevalence and risk of hepatitis B in a Canadian heterosexual sexually transmitted disease population. *Can J Public Health* 1994;85(3):205-7.
35. Siegel D, Alter M J, Morse S. Hepatitis B virus infection in high-risk inner-city neighborhoods in San Francisco. *Hepatology* 1995;22:44-9.
36. Atkins M, Nolan M. Sexual transmission of hepatitis B. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(1):67-72.
37. Diel R, Helle J, Gottshalk R. Transmission of hepatitis B in Hamburg, Germany, 1998-2002: a prospective, population-based study. *Med Microbiol Immunol* 2005;194(4):193-9.
38. Vildozola H, Bazul V, Cambillo E, Torres J, Flores ME, Ramos E. Prevalence of Hepatitis B infection and risk factors in two groups of pregnant adolescents related to the number of sexual partners. *Rev Gastroenterol Peru* 2006; 26(3): 242-58.
39. Kheradpezhoh M, Taremi M, Gachkar L, Aghabozorgi S, Khoshbaten M. Presence and significance of transfusion-transmitted virus infection in Iranian patients on maintenance hemodialysis. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40(2):106-11.

40. Beecing NJ. Hepatitis B infections. *BMJ* 2004; 329: 1059 -60.
41. Prükk T, Maimets M. Viirushepatiidi etioloogiline diagnoosimine. Tartu; 1995.
42. Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabor. Ühendlabori käsiraamat 2006.  
[http://www.kliinikum.ee/yhendlabor/Kasiraamat/Käsiraamat%202006.doc#\\_Toc152401611](http://www.kliinikum.ee/yhendlabor/Kasiraamat/Käsiraamat%202006.doc#_Toc152401611). 10. 04.2007.
43. Aggarwal R, Ranjan P. Preventing and treating hepatitis B infection. *BMJ* 2004;329:1080-97.
44. Gholson CH, Bacon BR. Acute viral hepatitis. In: Essentials of clinical hepatology. Moby Year Book. 1993; p.55-64.
45. Li J, Wang J, Tian K, Wang Y, Zhang L, Huang H. Epidemiology of hepatitis B, C, D and G viruses and cytokine levels among intravenous drug users. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2006; 26(2): 221-24.
46. Lincoln D, Petoumenos K. HIV/HBV and HIV/HCV Coinfection, and Outcomes Following Highly Active Antiretroviral Therapy. *HIV Med* 2003;4(3): 241-49.
47. Matthews G. The management of HIV and hepatitis B coinfection. *Curr Opin in Infect Dis* 2007;20:15-21.
48. World Health Organization. Cilks C, Vitoria M. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access recommendations for a public health approach. 2006 revision. Geneva: World Health Organization. Available at:  
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHO%20Adult%20ART%20Guidelines.pdf>.  
11.04.2007.
49. Sing S, Thappa DM, Jaisankar TJ, Sujatha S. Sexual co-transmission of HIV, hepatitis B, and hepatitis C viruses. *Sex Transm Inf* 2000;76:317-18.

50. Stary A, Kopp W, Hoffmann H, Heller-Vitouch C, Kunz C. Seroepidemiologic study of hepatitis C virus in sexually transmitted disease risk groups. *Sex Transm Dis* 1992;19(5):252-58.
51. Salmon CD, Lewden C, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005; 42(6):799-05.
52. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis* 1991;1(2):84-92.
53. Zuckerman J. The place of accelerated schedules for hepatitis A and B vaccinations. *Drugs* 2003;6(17):1779-84.
54. Beutels P, Edmunds WJ, Antonanzas F, De Wit GA, Evans D, Feilden R, et al. Viral Hepatitis Prevention Board. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics* 2002;20(1):1-7.
55. Lin KW, Kirchner JT. Hepatitis B. *Am Fam Physician* 2004;69(1):75-82.
56. Statistical Software for Professionals. <http://www.stata.com/stata9/> 15.04.2007.
57. Tefanova V, Tallo T, Kutsar K, Priimägi L. Current Trends in the Epidemiology of Viral Hepatitis B and C in Estonia. *EpiNorth* 2005;3(6):57-61.
58. Kalikova N. The HIV epidemic in Estonia. Proceedings of the 3rd Congress of the Estonian Society of Sexually Transmitted Infections (EUSTI) 2005:14-5.
59. Koff RS. Hepatitis B and D. Infectious diseases. In: Gorbach S L, Bartlett JG, Blacklow Nreditors. Infectious diseases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 765-79.

60. Lin L, Verslype C, Pelt J F, Ranst M, Fevery J. Viral interaction and clinical implications of coinfection of hepatitis C virus with other hepatitis viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18 (12):1311-19.

61. Tervisekaitse server. Nakkushaigused Eestis 1999-2005.

[http://www.tervisekaitse.ee/documents/nakkushaigused/statistika/nakk1999\\_2005.pdf](http://www.tervisekaitse.ee/documents/nakkushaigused/statistika/nakk1999_2005.pdf).

## SUMMARY

### **Sexual Transmission of Hepatitis B: A Case-Control Study**

HBV is the most prevalent of viral hepatitis and globally one of the most serious causes of morbidity and mortality, hence being a critical issue for public health in the world. According to World Health Organization (WHO) over two billion people have been infected with HB virus and more than 350 million have chronic infections with 500,000 – 1,2 million deaths every year. Each year there are over four million new acute HBV cases. HBV spreads mainly with blood, sperm, vaginal secretion, saliva and tears. The main routes of transmission are sexual, injection drug use, medical procedures, injuries and traumas. An effective vaccine against HBV is available.

The epidemic of AIDS in Estonia was preceded with the increase in the incidences of B and C hepatitis, which has been generally associated with injection drug use. In 1997, the incidence of hepatitis B was as high as 38,8 per 100 000 people – four times higher than in Europe at that time. During last years, the rate of incidences has decreased considerable, with 5,9 cases in 2005.

The main aim of current thesis is to analyze the prevalence of hepatitis B in Estonia, to determine the occurrence of HBV markers and hazardous behaviors among the infected and to specify the risk factors associated with the spread of HBV. We conducted a case- control, study with 301 participants. The 189 case participants were persons with the confirmed diagnosis of sexually transmitted disease and 112 controls were acquired from a regional population registry.

Based on the aim of the research, positive cases of HbsAg were selected from case participants (n=23) and the controls without HBV were maintained (n=93). The main data comes from the broader case-control study (Wilson TE, 2001) that aimed at investigating the risk factors behind the transmission of sexually transmitted diseases conducted on 1996-1998

We found that the main risk factors of HBV prevalence were presence of casual sexual partners (OR=4.4 95% CI 1.5-13), more than five sexual partners (OR=3.5 95% CI 1.1-12). The case subjects who started their active sexual life at younger age (<16 years) were more likely to report HBV (OR=3.5 95% CI 1.1-12). We also found that sex for exchange of money was a significant risk factor of hepatitis B (OR=13.7 95% CI 1.0-723). In general, we found that the main results of the statistical analysis are similar and comparable to the findings in other countries.

## TÄNU

Minu siiras tänu kuulub:

- Juhendajale, Anneli Uuskülale väärtuslike nõuannete, kommentaaride ja abi ning kannatlikkuse eest magistritöö kirjutamisel.
- Inge Ringmetsale statistiliselt olulise panuse eest andmeanalüüsi tegemisel.
- Tervishoiu Instituudi töötajatele, kes olid abivalmid ja alati nõus aitama.
- Oma perekonnale mõistva suhtumise ja moraalse toe eest.



## **PUBLIKATSIOON**

Paat Gerli, Ringmets Inge, Tallo Tatjana, Tefanova Valentina, Uusküla Anneli.  
The trends and risk factors for hepatitis B occurrence in Estonia.  
Käsikiri on 21.05.2007 vastu võetud avaldamiseks ajakirjas the Scandinavian Journal  
of Infectious Diseases (SINF-2007-0336).  
Taylor & Francis Group.

## **The trends and risk factors for hepatitis B occurrence in Estonia**

Paat Gerli<sup>1</sup>, Ringmets Inge<sup>1</sup>, Tallo Tatjana<sup>2</sup>, Tefanova Valentina<sup>2</sup>, Uusküla Anneli<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Department of Public Health, University of Tartu, Estonia

<sup>2</sup> Department of Virology, National Institute for Health Development, Tallinn, Estonia

### **ABSTRACT**

Hepatitis B virus infection is prevalent worldwide and is a significant cause of morbidity and mortality. The current article presents an overview about the epidemiology of hepatitis B in Estonia. A rapid spread of HBV started in 1997–1998 when the rate of incidences approached 39 cases per 100 000 persons. The prevalence of HBV in Estonia has been studied among main risk groups, such as persons with verified sexually transmitted diseases, inmates, medical personnel, blood donors and injection drug users (IDUs). The prevalence of HBV is the highest among inmates co-infected with HIV and IDUs. Special vaccination programs introduced in Estonia have been successful in the prevention of HBV, however, we advise that the main risk groups identified in should also be targeted with such programs.

Keywords: HBV vaccination, hepatitis B, Estonia

## INTRODUCTION

The transition from command to market economy experienced in 1990s [1] is seen as a major catalyst of HIV crises in the countries of Eastern Europe. The social and economic transitions that followed in the Newly Independent States in Eastern Europe led to the creation of “risk environments” in which several overlapping epidemics (injection drug use, HIV, other infectious diseases, including hepatitis) are observed. Thus, a dramatic increase in sexual transmitted infection (STI) was reported during the mid 1990s [2]. Estonia is confronted with a dramatic expansion of the initially injection drug use driven HIV epidemic since 2000. In 2003, Estonia had the highest incidence of HIV in Europe with a rate of newly reported HIV cases of 620/1,000,000 inhabitants, which is more than twice the rate of 275 per million inhabitants in Russia.

Findings from studies conducted in Estonia describe high rates of sexual risk behaviour and inadequate knowledge regarding the prevention of disease transmission [3], emphasizing the threat of an impending sex-related and STI-facilitated HIV epidemic.

Hepatitis B virus (HBV) infection and its liver-related complications are a substantial health concern. Chronic infection with HBV constitutes a major public health problem with more than 350 million carriers worldwide that serve as source of infection [4].

HBV infection results in 500 000 to 1.2 million deaths per year caused by chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC); the last accounts for 320 000 deaths annually [5]. However, the remaining individuals clear their infection and develop a life-long immunity. The incidence of HBV infections can be substantially reduced with public health interventions and the implementation of universal vaccination programs. However, the individuals already chronically infected are subject to an increased risk for serious sequela, including cirrhosis, decompensated liver disease, and hepatocellular carcinoma.

Besides the data from passive surveillance system and limited number of studies looking at the prevalence of HBV markers among injection drug users, little systematic research has been conducted. The current study sought to review the

epidemiology of HBV infection in Estonia and to explain factors influencing hepatitis B prevalence and prevention, and to describe the prevalence of HBV markers among patients with sexually transmitted diseases.

## **METHODS**

First, we revised the published literature and routine data sources available:

- Nationwide passive surveillance system of infectious diseases

In Estonia, surveillance of selected HIV infection and STIs is based on the mandatory universal notification of newly identified cases to the Health Protection Inspectorate (HPI) (with the same reporting principles in use throughout the last decades) [6].

- Database of the Ministry of Social Affairs on health care statistics (morbidity data)

The Health Statistics Unit of the Department of Health Information and Analysis at the Ministry of Social Affairs of Estonia routinely collects health care statistics from all health care providers in the country [7].

- Database of State Agency of Statistics (mortality data)

Statistics Estonia is a government agency at the area of administration of the Ministry of Finance. The main task of Statistics Estonia is to provide the public institutions, business and research spheres, international organisations and individuals with reliable and objective information service (official statistics) on economic, demographic, social and environmental situation and trends in Estonia [8].

Secondly, we undertook an analysis to study the prevalence of HBV markers among persons with verified STI. In 1996–1998, 189 persons with verified STI were recruited into case-control study (3). In brief, the patients enrolled completed a self-administered questionnaire after providing informed consent for their participation. In addition, venous blood was collected from all the participants. For testing for HBV infection, the following tests were used: GenSys V2 (HBsAg) (Genetic Systems corporation, Seattle, WA, USA), ORTHO (anti-HBc and anti-HCV) (Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, USA).

## RESULTS

### Epidemiology

#### Incidence

Between the years 1992–1998, the occurrence of acute hepatitis B per 100 000 increased for more than six times. The highest number of registered incidences of hepatitis B reported for the year 1997 with 39/100 000 cases. Beginning from 1996–1997 up today, injection drug use is the most common risk factor identified, accounting for more than half of new hepatitis cases [10,15].

In Estonia, the share of incident HBV cases attributable to blood transfusion and medical procedures has declined significantly from 80% in 1980s to 9% in 1990s, and 3–4% in mid 2000s [9,10].

This increase in the incidences of hepatitis B was followed by the increase in the number of injection drug users (IDUs) in that region (mainly in Northern and North-Eastern regions of Estonia). The incidence rate of HBV was the highest among persons aged 15–19 and 20–29 years and was higher among men [9].

However, the numbers of HBV cases reported has declined from 2002 up today (Figure 1). Thus, the incidence of hepatitis B has decreased three times - from 17.8 in 2002 to 5.8 in 2005. As of the year 2006, this number was 3.4 per 100 000 [6].

The age distribution of the incidence of HBV infections for 2003 - 74% were younger than 30 years of age, 22% 30 to 45 years of age, and 0.3% percent 46 years of age or older.

#### Prevalence

In Estonia, donating blood is unpaid and blood donors are actively pre-screened, however the prevalence of HBV among donors has been below 0.1% [11]. Information on HBV seroprevalence in selected population groups is presented in the Table 1. The highest prevalence is described among injection drug users. In a study looking at risk behaviours among 162 IDUs visiting Syringe Exchange Points (SEPs)

and the association with blood borne infections documented high prevalence of HIV, anti-HBc, HBsAg and anti-HCV antibodies (56%, 85.1%, 21.3%, 96%, respectively) coupled with high levels of risky injection, unsafe sexual behaviour, and alcohol abuse [18].

HBV prevalence among STI patients.

Among the 189 study participants with verified sexually transmitted infection (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoea*, *T. pallidum*) 1.6% were positive for HBsAg, 11.7% for anti-HBc and 2.7% for anti-HCV. The age of all participants ranged from 18–43 years (with mean = 25.6, SD 5.5), the proportion of women was 53.4%. The average years of schooling among persons with STI was estimated as 12.8 years [3].

Liver cancer

In Estonia, every year 70–80 cases of liver cancer are diagnosed. During the years 1997–2005, the average mortality from common forms of liver cancer was (6.1/100 000), half of them older than 65 years [7,8].

Molecular epidemiology

The genetic analysis of Estonian hepatitis B virus strains revealed that genotype A, subtype *adw2* (14%) and genotype D, subtype *ayw3* (73%), subtypes *ayw2* (3%) and *ayw4* (9%) are circulating in Estonia [13]. Infection with genotype D was mainly associated with IDU, sexual contacts and medical procedures.

Prevention

In Estonia, the vaccination for HBV started with teenagers in 1999. The vaccination of newborns started in 2003, and by the end of the year the newborns vaccination coverage rate was 46%. Since 2006, the coverage of newborns up to the age of two has reached 96.3% [14].

HBV vaccination is free of charge for some groups including health-care workers (from 1997), adolescents at the age of 13 years (from 1999) and from 2003 - to all newborns throughout the country [15].

## **DISCUSSION**

Most HBV infection in developed countries result from sexual activity, injection drug use, or occupational exposure. Other, less frequent causes of infection include household contact, haemodialysis, transmission from a health care provider and receipt of organs or blood products [16].

The recent HIV, HBV and HCV epidemics have been attributed to the spread of injection drug use in Estonia [12,17]. According to estimates, the number of IDUs in Estonia is 14 000, and close to half of them HIV-infected [18,19]. Hepatitis B virus infection is common among patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection, because of shared routes of viral transmission. Liver disease due to chronic HBV and HCV infection is becoming a leading cause of death among persons with HIV infection worldwide [20]. New treatments for HBV (and HCV) infections have increased the opportunities to manage these infections and potentially prevent long-term sequela such as liver disease [21]. IDUs in Estonia should be reached with HBV testing and treatment if needed and vaccination.

Findings from studies conducted in Estonia describe high rates of sexual risk behaviour and inadequate knowledge regarding prevention of disease transmission [3], emphasizing the threat of an impending sex-related HIV and HBV epidemics. The groups under immediate threat are IDUs and their sexual partners.

In previous studies conducted in Estonia, a high prevalence of HBV has been reported among IDUs [12]. We report the prevalence of HBV markers among the patients with verified sexually transmitted infection. An interesting observation is that studies conducted in the same time period found higher prevalence of HBV and HCV markers among health care workers [9] than among patients with STIs. Acknowledging that the results of these two studies are not directly comparable, still



this draws an attention to the potential transmission of parenteral infection in the health care setting from patients to health care workers and, potentially, vice versa.

In conclusion, during the last years, the reported incidence of viral hepatitis has declined considerably. One possible reason for this trend are the newly introduced vaccination programs. However, in addition to infants and teenagers, the vaccination against hepatitis B should be targeted to particular risk groups. The highest risk of infection, and hence being the target groups, is bared by: 1) injection drug users, 2) their sexual partners and 3) family members. We also recommend that all patients with verified diagnosis of STIs and their sex partners should be considered as a target group for vaccination programs as they presumably exhibit increased risk behaviours and hence bear a higher risk of infection to HBV.

#### **AKNOWLEDGEMENT**

The authors would like to thank James Goedert, M.D. from the SUNY Downstate Medical Center, New York, USA for coordinating the hepatitis testing in the case-control study.

#### **REFERENCES**

- [1] Johnston T. Supporting A Healthy Transition Lessonsfrom Early World Bank Experience in Eastern Europe. The World Bank Washington, D.C. 2002.
- [2] Uusküla A, Plank T, Lassus A, Bingham J. Sexually transmitted infections in Estonia — syndromic management of urethritis in a European country? *International Journal of STI and AIDS* 2001;12:46893.
- [3] Wilson TE, Uusküla A, Feldman J, Holman S, Dehovitz J. A case-control study of beliefs and behaviors associated with sexually transmitted disease occurrence in Estonia. *Sexually transmitted diseases* 2001;28(11):624–29.
- [4] World Health Organization. Hepatitis B. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. 05.03.2007.

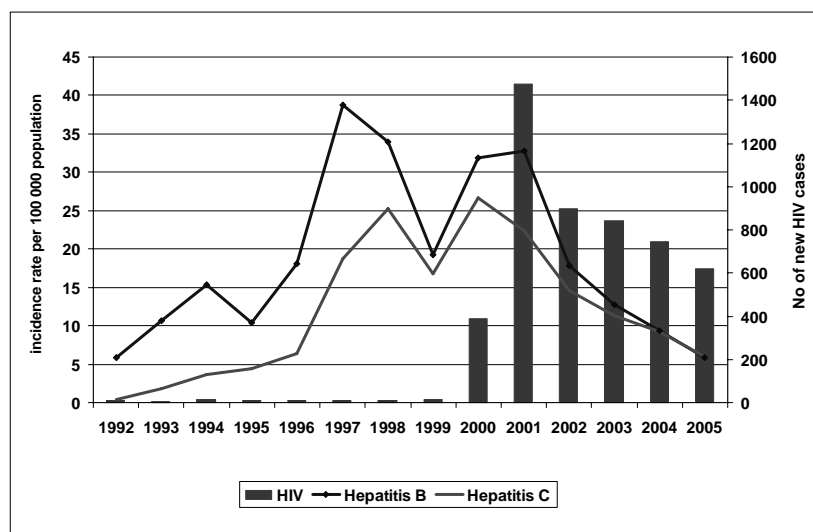
- [5] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97–107.
- [6] Server of Health Protection. Infection diseases in Estonia. Available at: <http://www.tervisekaitse.ee/?mid=210>. 17.03.2007.
- [7] Ministry of Social Affairs. Annual reports on Estonia as a whole. Available at: <http://www.sm.ee/eng/pages/index.htm>, 17.03.2007.
- [8] Statistical Office of Estonia. Deaths by cause of death, sex and age group. Available at: [http://pub.stat.ee/pxweb.2001/I\\_Databas/Population/03Vital\\_events/06Deaths/06Deaths.asp](http://pub.stat.ee/pxweb.2001/I_Databas/Population/03Vital_events/06Deaths/06Deaths.asp). 23.03.2007.
- [9] Priimägi L, Tefanova V, Tallo T. Emerging Viral Hepatitis B and C in Estonia. Berencsi G et al. editors. In: *Emerging Biological Threat*. IOS Press. 2005; p. 20–25.
- [10] Communicable Diseases Statistics in Estonia, 2001; Part 10:64–80.
- [11] Plahhova T. North-Estonian Blood Centre, 01.03.2007, personal communication.
- [12] Tefanova V, Tallo T, Kutsar K, Priimägi L. Current Trends in the Epidemiology of Viral Hepatitis B and C in Estonia. *EpiNorth* 2005;3(6):57–61.
- [13] Tallo T, Norder H, Tefanova V, Krispin T, Priimägi L, Mukomolov S, Mikhailov M, Magnusius LO. Hepatitis B virus genotype D strains from Estonia share sequence similarity with strains from Siberia and specify ayw4. *J Med Virol* 2004;74(2):221–27.
- [14] Meriste S, Oana M, Tamm E, Lutsar I. Overview of immunisation-preventable infectious disease in Europe and in Estonia. *Eesti Arst* 2006;2:107-126.
- [15] Tefanova T, Tallo T, Jaroslavtsev N, Kikoš G, Krupskaja L, Lisitsina S et al. Viral hepatitis B and C: an actual epidemiological problem in the last decade in Estonia. *Eesti Arst* 2004;11:73843.
- [16] Lee WM. Medical Progress: Hepatitis B Virus Infection. *NEJM* 1997;337:1733–45.
- [17] Kalikova N. The HIV epidemic in Estonia. Proceedings of the 3rd Congress of the Estonian Society of Sexually Transmitted Infections (EUSTI) 2001:14–15.
- [18] Uusküla A, Heimer R, Dehovitz J, Fischer K, McNutt LA. Surveillance of HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus in an Estonian injection drug-using population: sensitivity and specificity of testing syringes for public health surveillance. *Int J Infect Dis* 2006;193:455–57.

- [19] Uusküla A, Rajaleid K, Talu A, Abel K, Rüütel K, Hay G. Estimating injection drug use prevalence using state wide administrative data sources: Estonia, 2004. In press, *Addiction research and theory*.
- [20] Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632–41.
- [21] Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *NEJM* 2007;356:1445–54.

**Table 1.** HBV prevalence in selected populations groups

| Author            | YEAR      | Population          | N     | HBsAg | HBcore | HCV   | HIV   |
|-------------------|-----------|---------------------|-------|-------|--------|-------|-------|
| Priimägi L [9]    | 1995-1997 | Health care workers | 510   | 2.6%  | 22.3%  | 3.9%  | NA    |
| Priimägi L [9]    | 1996-2000 | Imprisoned IDUs     | 237   | 12.6% | 82.3%  | 93.7% | Neg   |
| Tefanova V ([15]) | 2004      | *1. Prisoners       | 122   | 9.8%  | 89.3%  | 97.5% | 100%  |
|                   |           | *2. Tln anon        | 63    | 6.3%  | 68.2%  | 90.5% | 1.6%  |
|                   |           | *3. I-V anon        | 37    | 5.4%  | 59.5%  | 89.2% | 40.5% |
| Uusküla A ([18])  | 2006      | IDUs                | 159   | 21 %  | 85 %   | 96 %  | 56%   |
| Plahhova T ([11]) | 2007      | Blood donors        | 32254 | NA    | 0.08%  | 0.22% | 0.03% |

- \*1. 122 - prisoners from Tallinn Central Prison (all HIV pos)
- \*2. 63 - visitors to anonymous consulting rooms, Tallinn, (1 HIV pos)
- \*3. 37 - visitors to anonymous consulting rooms, Ida-Virumaa County, (15 HIV pos)



**Figure 1.** Incidence of HBV and HCV infections and absolute numbers of HIV cases in Estonia in 1992-2005

## CURRICULUM VITAE

**Nimi:** Gerli Paat

**Sünniaeg:** 03. oktoober 1981

### **Haridus:**

1997 – 2000 Võru Kreutzwaldi Gümnaasium

2001 – 2005 Tartu Meditsiinikool, radioloogiatehniku eriala

2005 – 2007 TÜ arstiteaduskonna rahvatervishoiu magistriõpe

### **Erialased töökogemused:**

2005 - SA TÜK Hematoloogia – Onkoloogia kliinik, radio-ja onkoteraapia osakond, radioloogiatehnik.

### **Teadustegevus:**

Peamine uuringuvaldkond on B-hepatiidi levik ja nakatumise riskifaktorid.

## TARTU ÜLIKOOLI MAGISTRITÖÖD RAHVATERVISHOIUS

1. **Diva Eensoo.** Kehalise aktiivsuse seosed vaimse tervise ja isiksuse omadustega. Tartu, 2000.
2. **Karin Lilienberg.** Antropomeetrilised näitajad ja nende seosed vereplasma lipiidide ning arteriaalse vererõhuga Tallinna kooliõpilaste uuringute alusel aastatel 1984–86 ja 1998–99. Tartu, 2002.
3. **Liis Merenäkk.** Koolilaste alkoholi ja narkootikumide tarbimise seos isiksuseomaduste ning vereliistakute monoamiinoksüdaasi aktiivsusega. Tartu, 2002.
4. **Anneli Zirkel.** Ravimite ja rahvameditsiini meetodite kasutamine Eesti elanike poolt. Tartu, 2002.
5. **Valentina Orav.** Tartu linna siseujulate tervisekaitseline olukord ja vee kvaliteet. Tartu, 2002.
6. **Katrin Kiisk.** Muutuste käsitlemisorganisatsioonikultuuri, juhtide rolli, meeskonnatöö ja alternatiivide hindamise aspektist SA TÜK Kopsukliiniku asukoha muutuse näitel. Tartu, 2003.
7. **Mare Remm.** Helmintiaaside esinemine Tartu piirkonna lastepäevakodude lastel ja seda mõjutavad tegurid. Tartu, 2003.
8. **Liis Rooväli.** Haiglaravi kasutamine ja kättesaadavus Eestis: demograafilised erinevused ja kauguse mõju. Tartu, 2003.
9. **Krystiine Liiv.** Suitsetamise seotus isiksuseomadustega teismeliseas. Tartu, 2003.
10. **Svetlana Lissitsina.** B- ja C-viirushepatiitide haigestumuse epidemioloogiline uurimine Ida-Virumaal. Tartu, 2003.
11. **Tiiu Rudov.** Immuniseerimise järelevalves esinevad probleemid. Tartu, 2003.
12. **Natalja Zubina.** Solaariumiteenuse tervisekaitsealased aspektid. Tartu, 2003.
13. **Mihhail Muzotsin.** Fluoriidide sisaldus Pärnu alamvesikonna elanike joogivees, nende toksilisusest tulenevate terviseriskide analüüs ja võimalik juhtimine. Tartu, 2003.
14. **Mai Vaht.** Looduslik ultraviolettkiirgus Pärnu rannas ja selle mõju päevitajate lümfotsüütide alaklassidele. Tartu, 2004.
15. **Irina Filippova.** Patient dose survey in x-ray radiography. Tartu, 2004.
16. **Urve Eek.** Marutõve oht Eestis aastatel 1999-2003. Tartu, 2004.
17. **Natalia Kerbo.** Immunoprofülakтика mõju punetiste epideemiaprotsessile Eestis. Tartu, 2004.
18. **Leena Albreht.** Viru-Peipsi alamvesikonna joogivee tervisekaitseline hinnang. Tartu, 2004.
19. **Marina Karro.** Tallinna välisõhu saastumuse võimalik mõju tervisele. Tartu, 2004.

20. **Sigrīd Vorobjov.** Ravijärgimus juhuslikustatud hormoonasendusravi uuringus. Tartu, 2005.
21. **Oleg Novikov.** Kaitsevæeteenistuse mõju ajateenijate tervisele. Tartu, 2005.
22. **Eleri Lapsaniit.** Väikelaste infektsioonhaiguste ambulatoorne ravi antibiootikumidega. Tartu, 2005.
23. **Svetlana Rudenko.** Antibiootikumresistentsus Eestist isoleeritud haigustekitajatel. Tartu, 2005.
24. **Merike Sisask.** Suitsidaalsus ühiskonnas ning suitsiidikatse sotsiaal-demograafilised, meditsiinilised ja psüühilised mõjurid. Tartu, 2005.
25. **Kaire Vals.** Haiguskoormuse tõttu kaotatud eluaastad Eestis. Tartu, 2005.
26. **Monika Jürgenson.** Plii toime käitumisele ja aju neurogeneesile. Tartu, 2005.
27. **Külliki Siilak.** Muutused Eesti tervisekaitse korralduses viimase kahe aastakümne jooksul. Tartu, 2005.
28. **Katrin Vijar.** Astmahaigete laste ja nende vanemate hinnangud astmaalastele teadmistele ja infoallikatele. Tartu, 2005.
29. **Hans Orru.** Kütteturba kaevandamise ja kasutamisega seotud terviseriskid. Tartu, 2005.
30. **Katri Abel.** HIV-positiivsete riskikäitumine süstivate narkomaanide hulgas. Tartu, 2006.
31. **Kaja Rahu.** Tšernobõli veteranide Eesti kohortuuring: vähihaigestumuse ja suremuse uusanalüüs. Tartu, 2006.
32. **Sirje Sammul.** Hüpertooniatõve diagnoosiga patsientide tervisekäitumine ning perearsti ja pereõe osa selle kujundamisel. Tartu, 2006.
33. **Kristiina Kahur.** Tervishoiuteenuste kasutamine ravikindlustuseta isikute poolt. Tartu, 2006.
34. **Merilin Nurme.** Tartu linna kohviku- ja baaritõtõtajate terviseriskid seoses müra ja tubakasuitsuga. Tartu, 2006.
35. **Tiina Samm.** Proviisorite ja farmatseutide hoiakud käsimüügiravimite valikul ja nõustamisel apteegikülastajale Tartu näitel. Tartu, 2006.
36. **Jane Alop.** Tervishoiuteenuste kvaliteedi tagamine Eesti haiglates. Tartu, 2006.
37. **Rein Käsk.** Arstiabi kvaliteet ägeda müokardiinfarkti ravimisel Põlva Haiglas vastavalt ST-segmendi elevatsiooniga ägeda müokardiinfarkti Eesti ravijuhendile. Tartu, 2006.
38. **Merit Maala.** Patsientide ootused, ettevalmistus ja rahulolu rutiinsel kompuutertomograafia ja magnetresonantstomograafia uuringul sõltuvalt eelnevast informeeritusest. Tartu, 2006.
39. **Irma Nool.** Tõõga seotud kutseriskid, tõõtõtajate tervisekaebused ja ohutusvõtted operatsiooniosakondades. Tartu, 2006.

40. **Lya Mägi.** Rinnavähi sõeluuringul mitteosalenud naiste teadlikkus rinnavähist ja rinnavähi sõeluuringust. Tartu, 2006.
41. **Triin Kurrikoff.** Peresuhete seosed alkoholi tarbimise, riskeeriva liikluskäitumise, impulsiivsuse ja elamustejanuga. Tartu, 2006.
42. **Šeila Mündi.** Põhikoolist väljalangenud ja lõpetanud õpilaste riskikäitumine, haigestumine, sotsiaalmajanduslik taust ja toimetulek koolis. Tartu, 2006.
43. **Kristi Vahur.** Tartu ja Tallinna Meditsiinikooli töötajate töökeskkond. Tartu, 2006.
44. **Airi Unt.** Koolitervishoiuteenus Eestis. Tartu, 2006.
45. **Ene Palo.** Suicide among external causes of death in the Baltic States 1970-2004. Tartu, 2006.
46. **Helika Hermlin Özekinci.** Haiglate töökeskkonna, töö iseloomu ja töökorralduse mõju õendus- ja hoolduspersonali tervisele. Tartu, 2006.
47. **Janelle Käärt.** Kutsekiiritusele eksponeeritud töötajate kiiritusdooside ja tervisekäitumise hindamine ning kiirguskaitsealane seadusandlus. Tartu, 2006.
48. **Kadi Raju** Surrogaatide ja illegaalse alkoholi tarvitamine Tallinnas: kiirhinnangu meetod. Tartu, 2007.
49. **Küllli Uiho.** Taastusravi kättesaadavus Tartu Ülikooli Kliinikumis ravitud insuldihaigete hinnangul. Tartu, 2007.
50. **Marika Järveots.** Koksartroosiga patsientide elukvaliteedi ja toimetuleku hindamine enne ning kuus kuud pärast liigese endoproteesimist. Tartu, 2007.
51. **Sirje Bunder.** Laste väärkohtlemise esinemine Tartu koolides hariduslike erivajadustega lastele. Tartu, 2007.
52. **Helen Alavere.** Kiirtoidu ja gaseeritud jookide tarbimine ning seos insuliinresistentsusega Eesti koolilastel. Tartu, 2007.
53. **Kristel Ojala.** Laste väärkohtlemine esimesel eluaastal: probleemi kirjeldus ja riskitegurite uuring Tallinna Lastehaigla andmete näitel. Tartu, 2007.
54. **Katrin Kuusemäe.** Väikelaste väärkohtlemine Ida-Virumaal: millised on meditsiinilised andmeallikad probleemi tuvastamiseks? Tartu, 2007.
55. **Ülle Sildever.** Tervise enesehinnangu sotsiaalmajanduslikud erinevused Eestis: Euroopa Sotsiaaluuring 2004. Tartu, 2007.
56. **Hille Rätsep.** Teismeliste reproduktiiv- ja seksuaaltervis – teadmised ja käitumine. Tartu, 2007.
57. **Monika Haava.** Eesti patoloogialaborite töökeskkonna riskide ja töötajate tervises seisundi hindamine. Tartu, 2007.