

**UNIVERZITET U NOVOM SADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**



**SEROPREVALENCIJA I EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**VARIČELE I HERPES ZOSTERA U AP VOJVODINI**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Mentor**

**Prof. dr Vladimir Petrović**

**Kandidat**

**Snežana Medić**

**Novi Sad, 2016.**

# UNIVERZITET U NOVOM SADU

## MEDICINSKI FAKULTET

### KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

<b>Redni broj:</b> RBR	
<b>Identifikacioni broj:</b> IBR	
<b>Tip dokumentacije:</b> TD	Monografska dokumentacija
<b>Tip zapisa: TZ</b>	Tekstualni štampani materijal
<b>Vrsta rada (dipl., mag., dokt.):</b> VR	Doktorska disertacija
<b>Ime i prezime autora:</b> AU	Snežana Medić
<b>Mentor (titula, ime, prezime, zvanje):</b> MN	Prof. dr Vladimir Petrović vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
<b>Naslov rada:</b> NR	Seroprevalencija i epidemiološke karakteristike varicele i herpes zostera u AP Vojvodini
<b>Jezik publikacije:</b> JP	Srpski (latinica)
<b>Jezik izvoda:</b> JI	Srpski/Engleski
<b>Zemlja publikovanja:</b> ZP	Republika Srbija
<b>Uže geografsko područje:</b> UGP	AP Vojvodina
<b>Godina:</b> GO	2016.
<b>Izdavač:</b> IZ	Autorski reprint
<b>Mesto i adresa:</b> MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

<b>Fizički opis rada:</b> <b>FO</b>	(8 poglavlja/211 stranica/2 slike/7 kartograma/14 grafikona/44 tabele/192 reference/8 priloga)
<b>Naučna oblast:</b> <b>NO</b>	Medicina
<b>Naučna disciplina:</b> <b>ND</b>	Epidemiologija zaraznih bolesti
<b>Predmetna odrednica, ključne reči:</b>	zarazne bolesti; varičela; herpes zoster; vakcina protiv herpes zoster; vakcina protiv varičele; imunizacija; seroepidemiološke studije
<b>UDK</b>	616.914+616.834-002.152]-036.22:615.37(497.113)
<b>Čuva se:</b> <b>ČU</b>	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21 000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3.
<b>Važna napomena:</b> <b>VN</b>	
<b>Izvod:</b> <b>IZ</b>	<p><u>Izvod:</u> Varičela (<i>Varicella</i>, Ovčije boginje) i herpes zoster (<i>Herpes Zoster</i>) su bolesti koje izaziva virus <i>varicella - zoster</i>. Varičela spada u najčešće dečje osipne groznice. Herpes zoster je bolest ljudi starijeg životnog doba. Imunizacija protiv varičele i herpes zoster je dala značajne rezultate u prevenciji ovih bolesti. Raspoloživi epidemiološki pokazatelji nisu dovoljni za uvođenje adekvatnog programa imunizacije protiv ovih bolesti u našoj zemlji.</p> <p><u>Cilj</u> istraživanja bio je da se na teritoriji Vojvodine utvrde: seroprevalencija <i>varicella-zoster</i> virusnih antitela, epidemiološke karakteristike obolelih od varičele u periodu 1994–2014. godine i obolelih od herpes zoster u periodu 1997–2005, uzrasno specifične incidencije i udeo hospitalizovanih u ukupnom broju obolelih od varičele odnosno herpes zoster u periodu 2010–2014. godine.</p> <p><u>Materijal i metode:</u> Istraživanje epidemioloških karakteristika varičele i herpes zoster je sprovedeno retrospektivno, analizom podataka iz epidemiološkog nadzora. Seroepidemiološko istraživanje je sprovedeno prospektivno (april 2015–februar 2016). Prikupljeno je 3.570 rezidualnih seruma uz prethodno informisanje i pisanu saglasnost pacijenata. Uzorak je reprezentativan za populaciju Vojvodine, prema mestu stanovanja, polu i uzrastu. Imunokompromitovani i primaoci transfuzije krvi u poslednjih šest meseci su izuzeti iz istraživanja. Testiranje seruma je sprovedeno ELISA testom u Centru za virusologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine. Referentna evropska laboratorija prosledila je referentni panel seruma koji je testiran pre i tokom testiranja banke seruma. Standardizacija rezultata je sprovedena na osnovu jednačine koju je prosledio <i>Public Health England</i> (PHE). Izračunata je i analizirana seroprevalencija antitela u odnosu na uzrast, pol i područje stanovanja. Istraživanje incidencije hospitalizovanih slučajeva varičele i herpes zoster sprovedeno je retrospektivno prikupljanjem podataka o hospitalizacijama. Statistički značajnim smatrane su vrednosti na</p>

	<p>nivou značajnosti <math>p &lt; 0,05</math> a visoko statički značajnim <math>p &lt; 0,01</math>.</p>
	<p><u>Rezultati:</u> Seroprevalencija antitela protiv virusa <i>varicella-zoster</i> u testiranom uzorku populacije Vojvodine je 84%. Utvrđen je očekivano visok procenat seropozitivne dece do navršenih devet godina života (73,3%). Osim u uzrasnim grupama <math>&lt; 1</math> i 1–4 godine, seroprevalencija raste sa uzrastom. Varičela se u Vojvodini održava endemo-epidemijski sa visokim incidencijama. U posmatranom periodu, najviša uzrasno specifična incidencija varičele se registruje u uzrastu 5–9 godina (5.824,6/100.000 stanovnika) i 0–4 godine (5.000,7/ 100.000 stanovnika). Od varičele su češće obolevali muškaraci dok su žene značajno češće obolevale od herpes zoster (p = 0,000 &lt; 0,01). Incidencije varičele i herpes zoster se značajno razlikuju u odnosu na mesto stanovanja. Udeo hospitalizovanih u ukupnom broju obolelih od varičele bio je od 0,7 do 0,9%. Najviša uzrasno specifična incidencija hospitalizovanih sa varičelom registrovana je u uzrastu 0–4 godine i opada sa uzrastom. Incidencija herpes zoster najviša je kod starijih od 60 godina života (970,2/100,000 stanovnika), dok je incidencija hospitalizovanih slučajeva herpes zoster najviša kod starijih od 65 godina (105,7/100.000). Udeo hospitalizovanih slučajeva herpes zoster u ukupnom broju obolelih od herpes zoster se kretao u rasponu od 2,2 do 3,6 % (<math>\geq 2\%</math>).</p> <p><u>Zaključak:</u> Rezultati ovog istraživanja ukazuju da varičela i herpes zoster značajno opterećuju zdravstveno stanje našeg stanovništva zbog čega postoji osnov za uspostavljanje epidemiološkog nadzora i kreiranje adekvatnog programa imunizacije.</p>
<p><b>Datum prihvatanja teme od strane Senata:</b></p>	<p>09.07 2015.</p>
<p><b>Datum odbrane: DO</b></p>	
<p><b>Članovi komisije: (ime i prezime /titula/zvanje/ naziv organizacije / status) KO</b></p>	<p><b>Predsednik:</b> _____          _____</p> <p><b>Član:</b> _____          _____</p> <p><b>Član:</b> _____          _____</p> <p><b>Član:</b> _____          _____</p> <p><b>Član:</b> _____          _____</p>

**UNIVERSITY OF NOVI SAD  
MEDICAL FACULTY  
KEY WORD DOCUMENTATION**

<b>Accession number:</b> ANO	
<b>Identification number:</b> INO	
<b>Document type:</b> DT	Monograph documentation
<b>Type of record:</b> TR	Textual printed material
<b>Contents code:</b> CC	Ph.D.Thesis
<b>Author:</b> AU	Snežana Medić
<b>Mentor:</b> MN	Prof. dr Vladimir Petrović, MD, PhD Medical Faculty, University of Novi Sad
<b>Titl:</b> TI	Seroprevalence and epidemiological characteristics of varicella and herpes zoster in AP Vojvodina
<b>Language of text:</b> LT	Serbian (latin)
<b>Language of abstract:</b> LA	eng. / srp.
<b>Country of publication:</b> CP	Serbia
<b>Locality of publication:</b> LP	AP Vojvodina
<b>Publication year:</b> PY	2016.
<b>Publisher:</b> PU	Author Reprint
<b>Publication place:</b> PP	21 000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

<b>Physical description: PD</b>	(8 chapters / 211 pages / 2 photos, 7 diagrams / 14 graphs/ 44 tables /192 references / 8 contributions)
<b>Scientific field SF</b>	Medicine
<b>Scientific discipline SD</b>	Epidemiology of communicable diseases
<b>Subject, Key words SKW</b>	Communicable Diseases; Chickenpox; Herpes Zoster; Herpes Zoster Vaccine; Chickenpox Vaccine; Immunization; Seroepidemiological Studies
<b>UC</b>	616.914+616.834-002.152]-036.22:615.37(497.113)
<b>Holding data: HD</b>	Library of Medical Faculty in Novi Sad, 21 000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
<b>Note: N</b>	
<b>Abstrat: AB</b>	<p><u>Introduction:</u> Varicella (<i>Varicella, Chicken pox</i>) and herpes zoster (<i>Herpes Zoster</i>) are diseases caused by the <i>Varicella-zoster</i> virus. Varicella is the most common children's rash-causing fever. Herpes zoster is mainly a disease of elderly people. Immunisation against varicella and herpes zoster have led to significant results in the prevention of these diseases. Available epidemiological indicators are not sufficient for introduction of an adequate program of immunization against these diseases in our country.</p> <p><u>The aim</u> of the research was to establish: seroprevalence of <i>varicella-zoster</i> virus antibodies, the epidemiological characteristics of patients with varicella in the period 1994-2014. and patients with herpes zoster in the period 1997-2005, age-specific incidence and share of hospitalized patients in the total number of patients with varicella and herpes zoster in the period 2010-2014, in Autonomous Province of Vojvodina.</p> <p><u>Material and methods:</u> The study of epidemiological characteristics of varicella and herpes zoster was conducted retrospectively by analyzing data from epidemiological</p>

surveillance. Seroepidemiological study was conducted prospectively (April 2015- February 2016). The total of 3.570 residual sera were collected with previously taken written informed consents of patients. Immunocompromised patients and recipients of blood transfusions in the last six months were not included in the survey. The sample was representative by residence, sex and age for population of Vojvodina. Testing of sera was conducted by ELISA tests at the Center for virusology, Institute of Public Health of Vojvodina. Reference European laboratory forwarded the reference panel serum which was tested before and during the testing of serum bank. Standardization of the results was based on the equation previously sent by *Public Health England* (PHE). Seroprevalence of antibodies was calculated in relation to the age, sex and area of residence. Incidence of hospitalized cases of varicella and herpes zoster was determined by retrospective collection of hospitalization data. Statistically significant was considered values at a significance level of  $p < 0,05$  and highly statistically significant at  $p < 0,01$ .

Results: The seroprevalence of antibodies against *Varicella-zoster* virus in the sample of the population of Vojvodina was 84%. High percentage of seropositive children under the age of nine years of age (73,3%) was determined, as expected. The seroprevalence increases with age, except in the age groups <1 and 1-4. Varicella in Vojvodina maintains endemo-epidemic mode with high incidence. In the observed period, the highest age-specific incidence of varicella is registered in the age group 5-9 years (5.824,6/100.000 inhabitants) and at the age of 0-4 years (5.000,7/100.000 inhabitants). Varicella was found significantly more often in men while herpes zoster was more often in women ( $p= 0,000 <0,01$ ). Incidence of varicella and herpes zoster significantly varied among the population of certain municipalities in Vojvodina. The share of hospitalized patients in the total number of patients with varicella ranged from 0,7 to 0,9%. The highest age-specific incidence of hospitalized patients with varicella was registered in the age of 0-4 years and decreases with age. The incidence of herpes zoster is highest in people over 60 years of age (970,2/100.000 inhabitants), whereas the incidence of hospitalized cases of herpes zoster was highest in patients over 65 years (105,7/100.000). Proportion of hospitalized cases in the total number of patients with herpes zoster ranged from 2,2 to 3,6% .

	<p><u>Conclusion:</u> The results of this study suggest that varicella and herpes zoster are significant burden of the health status of our population and there is a basis for the establishment of epidemiological surveillance and creation of an adequate program of immunization.</p>
<p><b>Accepted on Senate on: AS</b></p>	<p><b>09. 07 2015.</b></p>
<p><b>Defended: DE</b></p>	
<p><b>Thesis Defend Board: DB</b></p>	<p><b>president member:</b> _____ _____</p> <p><b>member:</b> _____ _____</p> <p><b>member:</b> _____ _____</p> <p><b>member:</b> _____ _____</p> <p><b>member:</b> _____ _____</p>



## Zahvalnica

*Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr Vladimiru Petroviću, na poverenju i dragocenoj pomoći tokom sprovođenja ovog naučnog istraživanja kao i tokom izrade i pisanja doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem prof. dr Erežebet Ač na korisnim savetima tokom kreiranja metodologije istraživanja, prof. dr Zagorki Lozanov Crvenković na pomoći pri statističkoj analizi rezultata istraživanja, kao i rukovodstvu i zaposlenima u Centru za virusologiju, Centru za mikrobiologiju, Centru za informatiku i biostatistiku i Centru za kontrolu i prevenciju bolesti, Instituta za javno zdravlje Vojvodine na angažovanju tokom istraživanja.*

*Zahvaljujem rukovodstvu i zaposlenima Zavoda za javno zdravlje i Zavoda za transfuziju krvi na teritoriji AP Vojvodine, Instituta za transfuziju krvi Srbije i Gradskog Zavoda za javno zdravlje Beograd; rukovodstvu i osoblju Kliničkog centra Vojvodine, Instituta za zaštitu zdravlja dece i omladine Vojvodine, opštih bolnica u Somboru, Subotici, Sremskoj Mitrovici, Zrenjaninu, Pančevu, Vrbasu, Vršcu, Kikindi, domova zdravlja Stara Pazova, Irig, Pećinci, Ruma, Šid, Senta, Čoka, Ada, Novi Bečej, Novi Kneževac, Kovin, Opovo i Novi Sad; direktoru i zaposlenima u zdravstvenim ustanovama Medlab i Eurolab.*

*Zahvaljujem ispitanicima i roditeljima ispitanika na razumevanju i odvojenom vremenu pri anketiranju.*

*Ogromno hvala mojim kćerkama na ljubavi, snazi, razumevanju i podršci koju su mi pružile.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	10
1.1. Istorijat varičele i herpes zosteru .....	10
1.2. <i>Varicella-zoster</i> virus.....	11
1.3. Patogeneza <i>varicella-zoster</i> virusnih infekcija.....	12
1.4. Uloga imuniteta u <i>varicella-zoster</i> virusnim infekcijama.....	14
1.5. Zaraznost i prenošenje <i>varicella-zoster</i> virusa.....	16
1.6. Kliničke karakteristike i komplikacije <i>varicella-zoster</i> virusnih infekcija.....	17
1.7. Dijagnostika <i>varicella-zoster</i> virusnih infekcija.....	24
1.8. Epidemiološki nadzor nad varičelom i herpes zosterom.....	26
1.9. Terapija i profilaksa <i>varicella-zoster</i> virusnih infekcija.....	29
1.10. Aktivna imunizacija protiv <i>varicella-zoster</i> virusnih infekcija.....	30
1.11. Pasivna imunizacija protiv <i>varicella-zoster</i> virusnih infekcija.....	38
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....	39
2.1. Ciljevi istraživanja.....	39
2.2. Hipoteze.....	40
3. MATERIJAL I METODE RADA.....	41
3.1. Metodologija seroepidemiološkog istraživanja VZV imuniteta.....	41
3.2. Metodologija istraživanja epidemioloških karakteristika varičele i herpes zosteru.....	45
3.3. Metodologija istraživanja incidencije hospitalizovanih slučajeva varičele i herpes zosteru.....	46
3.4. Statistička obrada podataka.....	51
4. REZULTATI .....	52
4.1. Uzrasno specifične seroprevalencije <i>varicella-zoster</i> virusnih antitela stanovništva AP Vojvodine.....	52
4.2. Epidemiološke karakteristike obolelih od varičele u u AP Vojvodini u periodu 1994–2014. godine.....	57

4.3. Epidemiološke karakteristike obolelih od herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 1997–2005. godine.....	69
4.4. Epidemiološke karakteristike hospitalizovanih zbog varičele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	75
4.5 Epidemiološke karakteritstike hospitalizovanih zbog herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine .....	92
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>105</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>132</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>134</b>
<b>8. PRILOZI.....</b>	<b>152</b>
1. Distribucija ispitanika po mestu stanovanja, polu i uzrastu za potrebe seroepidemiološkog istraživanja VZV antitela u AP Vojvodini.....	152
2. Informacija i saglasnost roditelja.....	197
3. Informacija i saglasnost odraslih ispitanika.....	200
4. Izvestaj PHE o standardizaciji rezultata laboratorijskih analiza .....	201
5. Obrazac za prikupljanje podataka o hospitalizovanim slučajevima varičele i herpes zosteru .....	206
6. Spisak tabela.....	207
7. Spisak grafikona.....	210
8. Spisak kartograma.....	211

**LISTA SKRAĆENICA:**

- **AIDS**-Sindrom stečene imunodeficijencije
- **ACIP**- Američko savetodavno telo za imunizaciju
- **AP**- Autonomna pokrajina
- **CDC**- Centar za kontrolu i prevenciju bolesti
- **DFA**- Test direktne imunofluorescencije
- **DNK**- Deoksiribonukleinska kiselina
- **ECDC**- Evropski centar za kontrolu i prevenciju bolesti
- **ESEN**- Evropska seroepidemiološka mreža
- **ELISA**- Enzimski imunoapsorpcioni test
- **EU**- Evropska Unija
- **FAMA**- Imunofluorescentni membran- antigen test
- **FDA**- Agencija za hranu i lekove SAD
- **HAART**- Visoko aktivna atiretroviralna terapija
- **HIV**- Virus humane imunodeficijencije
- **LA**- Latex aglutinacioni test
- **MMRV**- vakcina protiv morbila, mumpsa, rubele i varičele
- **MMR**- vakcina protiv morbila, mumpsa I rubele
- **OB**-Opšta bolnica
- **ICD**- Međunarodna klasifikacija bolesti
- **IFA**- Test imunofluorescencije
- **IgA**- Imunoglobulin A
- **IgM**- Imunoglobulin M
- **IgG**- Imunoglobulin G
- **IZJZV**- Institut za javno zdravlje Vojvodine
- **IZZDIOV**- Institut za zaštitu zdravlje dece i omladine Vojvodine
- **KCV**-Klinički centar Vojvodine
- **KCS**- Klinički centar Srbije
- **PCR**- Lančana reakcija polimeraze
- **PHE**-Public Health England
- **RFLP**- Polimorfizam dužine restrikcijskih fragmenata
- **SAD**- Sjedinjene Američke Države
- **SZO**- Svetska zdravstvena organizacija
- **VZV**- Varičela zoster virus
- **VZIG**- Varičela zoster imunoglobulin
- **ZZJZ** -Zavod za javno zdravlje

## 1. UVOD

Varičela (*Varicella*, *ovčije boginje*) i herpes zoster (*Herpes Zoster*) virusne su osipne groznice koje izaziva *Varicella-zoster* virus (VZV). Nakon primarne infekcije, virus ostaje u latentnom stanju u korenovima dorzalnih ganglija i u ganglionima kranijalnih nerava. U slučaju reaktivacije virusa, dolazi do pojave herpes zostera. U zemljama koje ne sprovede imunizaciju protiv varičele, bolest je zadržala endemo-epidemijski karakter. Masovno obolevanje od varičele značajno opterećuje zdravstveni sistem zbog velikog broja lekarskih pregleda i hospitalizacija usled komplikacija bolesti od kojih neke dovode i do smrtnog ishoda. Herpes zoster je bolest ljudi starijeg životnog doba koja narušava kvalitet života obolelih i neretko komplikuje osnovnu bolest. Pronalazak i primena vakcina protiv varičele i herpes zostera doveli su do značajnih rezultata u prevenciji ovih bolesti.

### 1.1. Istorijat varičele i herpes zostera

Prvi opis varičele dao je Đovani Filipo (*Giovanni Filippo*, 1510–1580.) iz Palerma. Varičela i velike boginje su dugo smatrane za lakši odnosno teži oblik jedne iste bolesti. Tek je Heberden (*Heberden*) 1767. godine, klinički opisao i razgraničio varičelu kao zasebnu bolest. Stajner (*Steiner*) je 1875. godine, eksperimentalno ubrizgao ekstrakt vezikularne tečnosti obolelog od varičele u kožu zdravog dobrovoljca, koji se potom razboleo od varičele, čime je dokazao da je bolest zarazne prirode (1). Fon Bokaj (*Von Bokay*) je 1888. godine zapazio da se osetljiva deca razbole od varičele nakon kontakta sa osobom obolelom od herpes zostera čime je potvrđen zaradni karakter bolesti i dokazano da obe bolesti izaziva isti uzročnik. Veler (*Weller*) je 1954. godine izolovao VZV iz ćelijske kulture u koju je prethodno inokulirao vezikularnu tečnost lezija obolelih od varičele i herpes zostera (2). Kako je kasnijim istraživanjima dokazano da je virus izolovan kod pacijenata obolelih od varičele odnosno herpes zostera morfološki i serološki identičan, dat mu je naziv *varicella-zoster* virus (1, 2).

Usledila su laboratorijska istraživanja koja su dovela do razvoja vakcine protiv varičele. Živa atenuisana vakcina protiv varičele, bazirana na *Oka* vakcinalnom soju virusa koji je izolovao i atenuisao Takahaši (*Michiaki Takahashi*) i saradnici, proizvedena je još 1970. godine u Japanu. Prva vakcina koja smanjuje rizik od herpes zoster je odobrena za upotrebu 2006. godine (2, 3).

## 1.2. *Varicella-zoster* virus

*Varicella-zoster* virus je ubikvitaran humani patogen, poznat i kao humani herpesvirus 3. Jedan je od osam članova familije herpesviridae, koja je klasifikovana u tri supfamilije: *alpha*herpesviridae, *beta*herpesviridae and *gamma*herpesviridae. Virusi koji pripadaju supfamiliji *alpha*herpesviridae inficiraju ptice, gmizavce, vodozemce, mekušce i sisare dok virusi koji pripadaju preostalim dvema supfamilijama inficiraju sisare. Na osnovu filogenetske analize gena herpes virusa, supfamilija *alpha*herpesviridae je razgraničena na dva roda:  $\alpha 1$  i  $\alpha 2$  a koji odgovaraju rodovima *simplexviridae* i *varicelloviridae*. U rod *varicelloviridae* spada šest vrsta virusa (*VZV*, *bovini herpes virus 1*, *equid herpesvirus 1*, *equid herpesvirus 4*, *simian varicella virus* i *pseudorabies virus*) (4, 5).

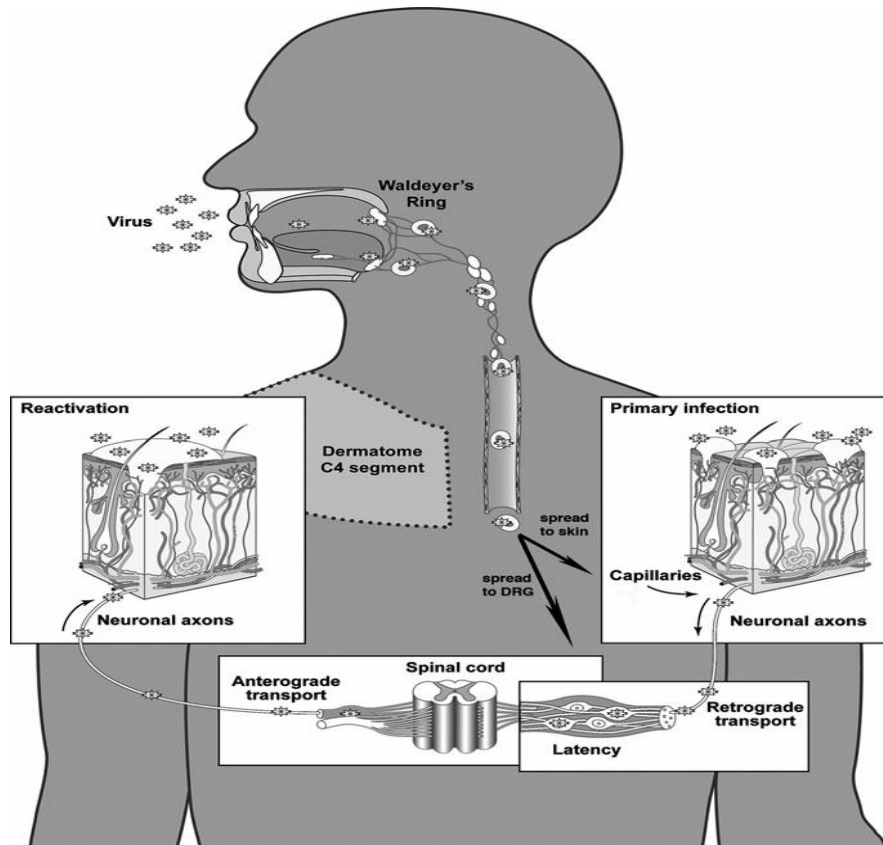
*Varicella-zoster* virus spada u viruse koji imaju dezoksiribonukleinku kiselinu (DNK). Dijametar virusa je 180–200 nanometara a sastoji se iz jezgra, nukleokapsida, opne i omotača. Kompletan genom *Dumasovog* soja virusa su sekvencirali 1986. godine *Davison* i *Scott*. DNK genom se sastoji od 125.000 baznih parova koji kodiraju najmanje 70 različitih genskih produkata. Glikoproteini VZV imaju ulogu u vezivanju viriona, ulasku u ćeliju, formiranju omotača, međucelijskom širenju i oslobađanju iz ćelije (4, 5). Iako postoji samo jedan serotip VZV, ustanovljeno je pet genotipova (1–5). Još dva genotipa (6 i 7) su kandidati koji čekaju potvrdu nakon analize rezultata sekvenciranja genoma. Genotipovi VZV imaju svoju predominantnu geografsku distribuciju pa tako u zemljama sa umereno kontinentalnom klimom, koju ima većina zemalja Evrope, preovlađuju genotipovi 1 i 3. Genotip 2 dominira u Japanu i Kini. *Oka* VZV vakcinalni soj vodi poreklo od genotipa 2. Skorija analiza rezultata sekvenciranja genoma virusa je pokazala prisustvo malog broja

markera specifičnih za soj koji mogu biti korisni za subgenotipizaciju genotipova. Filogenetska analiza je pokazala da cirkulišući genotipovi prolaze kroz mutacije i rekombinacije. Nedavno je izolovana nova mutirana varijanta VZV čiji biološki i epidemiološki značaj još nije utvrđen (1).

### 1.3. Patogeneza *varicella-zoster* virusnih infekcija

Koncept patogeneze varičele je kreirao *Grose* 1981. godine koristeći istraživanja *Fennera* koji je 1948. godine proučavao mišje boginje. Prema ovom konceptu, virus prodire u organizam kroz mukozu gornjeg respiratornog trakta i/ili konjunktive, nakon čega se prenosi unutar inficiranog domaćina kao intracelularno nezavisni virus sa ćelije na ćeliju. Replikacija virusa odvija se u nazofarinksu i regionalnim limfnim čvorovima. Primarna viremija se javlja četiri do šest dana nakon infekcije. Diseminacija virusa ka drugim organima, kao što su jetra, slezina i senzorne ganglije, dešava se nakon viremije. Dalja replikacija se sporovodi u visceralnim organima što je praćeno sekundarnom viremijom i kliničkom manifestacijom bolesti (4) (Slika 1). Virus se može uzgajati iz mononuklearnih ćelija inficirane osobe pet dana pre ili jedan do dva dana nakon pojave osipa (1, 2).

Prisustvo VZV dokazano je u CD4+ i CD8+ T-limfocitima u ranoj fazi varičele. Nakon prodora virusa u organizam, veoma rano dolazi do infekcije kožnih ćelija, nakon čega virus opstaje u T-limfocitima. Naime, virus prvo inficira Langerhansove ćelije i dendritične plazmocyte u mukozu gornjih respiratornih puteva. Ove antigen-prezentujuće ćelije prezentuju virusne antigene CD4+ T-limfocitima, a oni prenose virus u ćelije kože gde dolazi do širenja i ispoljavanja patogene aktivnosti virusa (6). Duga inkubacija VZV infekcije objašnjava se vremenom potrebnim virusu da nadvlada imuni sistem domaćina i to prvenstveno u koži odnosno keratocitima (1, 2).



**Slika 1. Model patogeneze primarne i rekurentne VZV infekcije** (4. Arvin A.M, Moffat J, Sommer M, Oliver S, Che X, Vleck S, et al: *Varicella-Zoster Virus T Cell Tropism and the Pathogenesis of Skin Infection*. In: Abendroth A, Arvin A. M, Moffat J. F. (Editors.) *Varicella zoster Virus*. Series: *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Springer; 2010;342:190-207.)

Latencija virusa je moguća isključivo u neuronima. Kod pacijenata sa oslabljenim ćelijskim imunitetom, česte su rekurentne epizode herpes zosteru što je u skladu sa hipotezom da je supresija reaktivacije virusa varicele pod kontrolom imunog sistema i spoljnog busterizovanja (1). Postoje dva moguća mehanizma širenja virusa do senzornog nervnog tkiva: hematogeno ili retrogradno preko aksona sa inficirane kože. Viremija je dokazana kod pacijenata sa herpes zosterom. U oko 70% lica koja su bolovala od varicele, virus dospeva do korenova dorzalnih ganglija i gangliona kranijalnih nerava gde dugo ostaje u latentnom stanju. *Hope-Simpsonova* hipoteza se odnosi na održavanje VZV specifičnog imuniteta u inficiranom domaćinu, periodičnim egzogenim busterizovanjem VZV nakon izlaganja obolelima od varicele odnosno herpes zosteru kao i povremenom endogenom reaktivacijom virusa (1, 4). Svako slabljenje imuniteta, posebno u starosti,



povećava rizik od reaktivacije virusa koja se odlikuje demijelinizacijom, inflamacijom i hemoragijskom nekrozom nervnog tkiva. Rizik od pojave herpes zoster raste sa starenjem, imunosupresijom i ranom primarnom infekcijom (intrauterino ili unutar prvih 18 meseci života) (2). Nakon reaktivacije virusa u ganglijama sledi širenje virusa senzornim nervima do dermatoma odnosno područja kože koju taj nerv inerviše dovodeći do varičeliformnog osipa koji je ograničen samim dermatomom. Osim kože, patomorfološki supstrat herpes zoster može biti i nervno tkivo što se može manifestovati kao neuritis, meningitis, unilatarni segmentni polimijelitis i degeneracija motornih i senzornih nerava (6).

## **1.4. Uloga imuniteta u *varicella-zoster* virusnim infekcijama**

### **1.4.1. Uloga humoralnog imuniteta u *varicella-zoster* virusnim infekcijama**

Uprkos mnogobrojnim istraživanjima, precizna uloga humoralnog i celularnog imuniteta u zaštiti organizma od infekcije virusom varičele nije u potpunosti razjašnjena. Serumski IgM se može otkriti u serumu nedeljama nakon pojave varičeloznog osipa, kako kod varičele tako i kod herpes zoster. Najviši nivo VZV specifičnog IgM se postiže između trećeg i desetog dana od početka osipa. Najviši nivo serumskog imunoglobulina A (IgA) nastupa nakon mesec dana od pojave osipa a kod 44% bolesnika se može dokazati posle 14 meseci od varičele. Serumski IgG je dokaziv imunofluorescentnim membran-antigen testom (FAMA) unutar četiri dana posle osipa. Najviši nivo IgG nastupa posle četiri do osam nedelja od početka osipa. Titar IgG ostaje visok šest do osam meseci nakon čega višestruko opada ali ostaje detektabilan decenijama nakon primarne infekcije (1, 2).

### **1.4.2. Uloga ćelijskog imuniteta u VZV infekcijama**

Ćelijski imunitet ima najznačajniju ulogu u borbi organizma protiv VZV infekcije jer održava balans između latentne VZV infekcije i imunog sistema organizma domaćina (1).

Najvažnija komponenta ćelijskog imunog odgovora koja se angažuje u sklopu infekcije virusom varičele jesu T-limfociti. Virus-specifični imunitet se održava decenijama posredstvom CD4+ i CD8+ T-limfocita što je dokazano u „in vitro“ eksperimentima. Imunološka memorija se dugo održava, kako zbog povremenog busterizovanja virusa u kontaktu sa obolelima od varičele i herpes zoster, tako i zbog endogene supkliničke reaktivacije virusa u organizmu. Kod osoba koje su bolovale od varičele, subpopulacija *Th-1* limfocita proizvodi citokine kao što su interleukin 2 i interferon  $\gamma$  koji podstiču klonalnu ekspanziju specifičnih T-ćelija pri svakoj ekspoziciji virusnim antigenima. Uloga CD4+ T-limfocita tokom infekcije odražava se u pomaganju stvaranja i održavanja humoralnog imunog odgovora na prisutne virusne antigene. Glikoprotein E specifični CD4+ T-limfociti igraju ulogu u dugotrajnoj kontroli i multiplikaciji virusa. Virusni protein ORF 4 je značajan u održavanju latentne virusne infekcije. Ćelijski imuni odgovor ogleda se i u aktivnosti ćelija *prirodnih ubica* i ćelijskoj citotoksičnosti koja je zavisna od virus specifičnih antitela. Supklinička ili klinička reaktivacija virusa varičele podstiče specifični humoralni i ćelijski imuni odgovor (1).

Aktivan imuni odgovor se registruje povremeno i bez pojave simptoma bilo kao rezultat spoljnog busterizovanja ili endogene reaktivacije virusa. Pojačana aktivnost ćelijskog imunog odgovora je posebno prisutna u slučaju pojave herpes zoster čak i kod imunokompromitovanih pacijenata. Ključna uloga ćelijskog imuniteta opisana je u kliničkim opservacionim studijama koje su pokazale da pacijenti sa agamaglobulinemijom imaju uobičajen klinički tok varičele dok oni sa oštećenjem ćelijskog imuniteta imaju diseminovani i/ili težak klinički tok ove bolesti. Faktori rizika koji predisponiraju reaktivaciju virusa jesu akutna bolest, nehranjenost, skorašnje povrede, zračenje, bolesti i stanja koje vode imunosupresiji i drugi faktori (1, 7).

Aktivnost ćelijskog imuniteta se detektuje unutar nekoliko dana od pojave varičelnog osipa. Najviši nivo ćelijskog imunog odgovora nastupa posle jedne do dve nedelje od prodora virusa u organizam a zatim postepeno opada. Virus-specifičan ćelijski imuno- odgovor se održava godinama i postepeno opada sa starenjem počev od navršenih

50 godina života. Nakon preležane varičele ostaje doživotan imunitet. Sekundarni slučajevi varičele su retki kod imunološki zdravih osoba ali su zato supkliničke infekcije česte (7).

### **1.5. Zaraznost i prenošenje VZV**

Varičela je visoko kontagiozna bolest. Rezervoari virusa su ljudi i viši primati. Virus se prenosi putem aerosola poreklom iz vezikularnih lezija sa kože obolelog od varičele ili herpes zoster a manjim delom iz respiratornih sekreta i pljuvačke poreklom iz ždrela inficiranih. Period zaraznosti počinje jedan do dva dana pre početka osipa i održava se tokom prvih četiri do pet dana bolesti, odnosno sve do formiranja krusta. Virus nije izolovan iz krusti. Zaraznost varičele je manja u odnosu na zaraznost malih boginja, ali je veća nego kod zaušaka i rubeole. Udeo sekundarnih slučajeva varičele među osetljivim kućnim kontaktima obolelog od varičele se kreće u rasponu 61–100% a taj procenat je pet puta niži kod herpes zoster (1). Pacijenti sa herpes zosterom smatraju se zaraznim sve dok imaju vezikularne lezije na koži (u proseku 7–10 dana) (7). Zaraznost imunokompromitovanih pacijenata sa varičelom može biti prolongirana.

Infekcija ploda tokom prvog i drugog trimestra trudnoće je rezultat transplacentarnog prenosa virusa tokom varičele majke. Do infekcije ploda dolazi kod 24–60% inficiranih trudnica. Neonatalna varičela razvija se kod novorođenčadi čija majka je dobila varičelu unutar četiri dana pre do dva dana posle porođaja. Virus se prenosi novorođenoj bebi vertikalno (transplacentarno) ili horizontalno, tj. direktnim kontaktom, neposredno posle porođaja. U ovom drugom slučaju, novorođenče se rađa zdravo ali dobija varičelu pet do deset dana nakon porođaja (7, 8). Vreme koje protekne od prodora virusa u ogranizam do pojave varičeloznog osipa (inkubacija) traje u proseku 14 dana (minimalno 10 dana, maksimalno 21 dan) (9, 10).

Duga inkubacija varičele objašnjava se imunomodulatornim osobinama virusa koji različitim mehanizmima pokušava da izbegne imuni odgovor domaćina (10). Inkubacija je obično kraća kod imunokompromitovanih pacijenata koji obole od varičele (7).

Iako je DNK virusa pronađen na spoljašnjim površinama uključujući kvake, dečje igračke, filtere u klima uređajima, indirektno prenošenje nema epidemiološki značaj jer je virus veoma osetljiv u spoljašnjoj sredini i brzo propada. Virus preživljava izvan organizma domaćina samo nekoliko sati, retko duže od 24 časa jer je termolabilan. Infektivnost se gubi nakon rastvaranja lipidnog omotača virusa čime se objašnjava laka inaktivacija virusa delovanjem deterdženata i dezinficijensa koji rastvaraju lipide (1, 4).

## **1.6. Kliničke karakteristike i komplikacije *varicella zoster* virusnih infekcija**

### **1.6.1. Kliničke karakteristike varičele**

Varičela je virusna osipna groznica karakteristična za dečji uzrast. Karakteriše je osipom koji prolazi kroz faze makule, papule i vezikule koje unutar 24–48 sati evoluiraju u kruste. Osip izbija u naletima, u razmacima od 12-48 sati, praćen skokovima telesne temperature. Pridruženi opšti simptomi prate izbijanje osipa i češće se javljaju kod odraslih obolelih od varičele. To su visoka telesna temperatura, malaksalost, gubitak apetita, glavobolja, bol u grlu, otežano gutanje, bolovi u stomaku i drugi simptomi (7). Svrab i pečenje kože su pridruženi simptomima a češanjem se često povređuju kožne promene i stvaraju uslovi za bakterijsku superinfekciju. Lezije u vidu enanema se pojavljuju i na mukozi usne duplje i rožnjači (2). Osip kod varičele ima karakterističnu lokalizaciju i dinamiku izbijanja. Prvo se javlja na glavi, potom širi na trup i ekstremitete pri čemu dominira centripetalna distribucija ospe. Varičelozni osip traje u proseku 5–7 dana. Na koži obolele osobe mogu se videti varičelozne promene u raznim fazama izbijanja. Broj lezija na koži određuje težinu bolesti. Uobičajen broj lezija se kreće oko 250–300 ali se mogu videti blagi oblici bolesti sa svega desetak promena i mnogo teži sa više od 1.500 kožnih promena (7). Odrasle osobe i imunokompromitovani pacijenti imaju produženi i teži tok bolesti sa gustom ospom i češćim komplikacijama. Oko 5% inficiranih ima supkliničku formu varičele (1, 9).

## 1.6.2. Komplikacije varičele

Između 2–6% pacijenata koji se jave lekaru zbog varičele imaju bar jednu komplikaciju (11). Najčešće komplikacije varičele su bakterijske superinfekcije kože a potom neurološke i respiratorne komplikacije. Vrsta i učestalost komplikacija varira sa uzrastom. Najčešće komplikacije kod dece mlađe od 12 godina su bakterijske superinfekcije kožnih promena, otitis medija, pneumonija i bronhitis. Za starije uzrasne grupe, sem ovih komplikacija, karakteristične su i neurološke komplikacije (11, 12). Iako je oslabljen imunitet u vezi sa većim rizikom od komplikacija, najveći broj komplikacija dešava se kod imunološki zdrave dece koja nemaju pridružena oboljenja i stanja. Rizik od teških oblika varičele i ozbiljnih komplikacija je veći kod odojčadi i odraslih nego kod dece (11).

### 1.6.2.1. Lokalne komplikacije varičele

Bakterijske superinfekcije promena na koži se registruju u 8–59% slučajeva (11). Najčešće lokalne komplikacije su sekundarne bakterijske infekcije varičeloznih kožnih lezija koje neretko zarastaju ožiljnim tkivom. Bakterije koje najčešće sekundarno inficiraju promene na koži jesu *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus β-haemoliticus*. Bakterijske superinfekcije kože mogu biti u vidu pustula, piodermija, celulitisa, flegmona, apscesa i drugih gnojnih komplikacija varičeloznih lezija. Moguća je pojava bulozne ili hemoragijske varičele, češće kod teško imunokompromitovanih pacijenata. Bakterijske superinfekcije kože mogu se dodatno iskomplikovati streptokoknim ili stafilokoknim toksičnim šok sindromom (12).

### 1.6.2.2. Opšte komplikacije varičele

Incidencija neuroloških komplikacija varičele se procenjuje na 1–3/10.000 slučajeva (12). Neurološke komplikacije registrovane su kod 4–61% hospitalizovanih slučajeva varičele (11). Najčešća neurološka komplikacija varičele je *cerebellitis* odnosno cerebelarna ataksija (1 /oko 4000 slučajeva) koja se ubraja u encefalitise. Akutna cerebelarna ataksija se javlja pre izbijanja varičelozne ospe i do 10 dana posle.

Cerebelarna ataksija ima bolju prognozu od drugih kliničkih oblika encefalitisa koji se javljaju u 1/33.000–50.000 slučajeva (1, 13). Encefalitis se javlja nakon nedelju dana od izbijanja ospe i praćen je glavoboljom, povraćanjem, febrilnošću, poremećajima svesti, epileptičnim napadima i drugim neurološkim ispadima. Letalitet od varičelnog encefalitisa iznosi 5–10%. Između 10% i 20% preživelih ima bar jednu neurološku sekvelu. Od ostalih neuroloških komplikacija varičele, mogu se javiti transverzalni mijelitis, Giljan-Bareov (*Guillain-Barre*) sindrom, aseptični meningitis i drugi neurološki poremećaji (12).

Kod 3–22% hospitalizovanih zbog varičele dijagnostikuju se respiratorne komplikacije a među njima su najčešće virusna pneumonija i otitis medija (11, 12). Primarna virusna pneumonija je najčešća komplikacija varičele odraslih i imunokompromitovanih osoba. Simptomi kao što su gušenje, kašalj, hemoptizije, nastupaju unutar nekoliko dana od izbijanja osipa. Letalitet varičelozne pneumonije se pre uvođenja antivirusne terapije kretao u rasponu 10–50%, a nakon uvođenja terapije je ispod 10%. Kod zdravih odraslih pacijenata sa varičelom 2,7–16,3% ima radiografski dokaz pneumonije, ali samo trećina njih ima neke respiratorne simptome. Varičelozna pneumonija je češća kod trudnica (7, 12). Asimptomatski tranzitorni hepatitis ili blaga elevacija transaminaza su uobičajene komplikacije varičele. U ozbiljne komplikacije varičele spadaju: *nephritis*, *uveitis*, *arthritis*, *carditis*, *conjunctivitis*, *orchitis* i sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (9). Komplikacije varičele poput nekrotičnog fasciitisa, osteitisa, sepse imaju visok letalitet (7). *Purpura fulminans* sa pridruženom trombocitopenijom i diseminovanom intravaskularnom koagulacijom je retka i ozbiljna komplikacija varičele (12).

Teži klinički oblici i komplikacije varičele se češće registruju kod novorođene dece, trudnica, imunokompromitovanih i starijih pacijenata (11, 13). Pacijenti koji primaju hemioterapiju i/ili radioterapiju, visoke doze kortikosteroida, imunosupresivnu terapiju (posebno ako se ovi lekovi daju u periodu inkubacije varičele i ako je broj limfocita < 500 ćelija/mm<sup>3</sup>) kao i oni sa ozbiljnim urođenim ćelijskim imunodeficitom imaju povećan rizik da dobiju teži klinički oblik varičele kao i komplikacije. U eri pre uvođenja antivirusne

terapije oko 30% dece sa leukemijom je dobijalo diseminovanu formu varičele a smrtnost se kretala oko 7% (1).

Hemoragična varičela koja se odlikuje insuficijencijom više organa je redak, često smrtnosan oblik varičele. Progresivna varičela zahvata visceralne organe i praćena je koagulopatijom, krvarenjima i šokom. Tipično se javlja kod pacijenata sa ćelijskom imunodeficijencijom i/ili malignim oboljenjem. Letalitet progresivne varičele je 1/40.000 slučajeva (7). Posle otkrića i primene antivirusne terapije (1984. godine), smrtnost od varičele je značajno opala. U nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, gde je zdravstvena zaštita neadekvatna, infekcija je još uvek značajan uzrok obolevanja i smrtnosti kod imunokompromitovanih pacijenata, posebno kod obolelih od akutne limfoblastne leukemije (14).

Osobe koji su inficirani virusom humane imunodeficijencije (HIV) i oboleli od sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS) imaju veći rizik da obole i umru od varičele u odnosu na zdrave imunokompetentne osobe. Pacijenti inficirani HIV-om imaju protrahovan tok varičele i prostranije kožne promene, ali su komplikacije i smrtni ishodi veoma retki (15). Ozbiljno imunokompromitovana deca inficirana HIV-om u eri pre uvođenja visoko aktivne antiretroviralne terapije (HAART) dobijala su perzistentnu hroničnu varičelu sa kontinuiranom pojavom novih lezija oko jedan mesec od primarne infekcije i atipičnim lezijama poput teško zarastajućih ulceracija ili hiperkeratičnih bradavičastih lezija. Danas se ove infekcije mogu videti samo u nerazvijenim zemljama gde je dostupnost HAART terapije slaba a broj dece pozitivne na HIV veliki (16). Iako je *varicella gangrenosa* opisana još 1882. godine Hačinson (*Hutchison*), u poslednje dve decenije registrovana je povećana učestalost ozbiljnih nekrotičnih dubokih super infekcija mekog tkiva uzrokovanih bakterijom *Streptococcus β-haemoliticus* koje su se javile u sklopu varičele (17).

Varičela u trudnoći je retka ali predstavlja potencijalni rizik kako za majku tako i za novorođenče (9). Kongenitalni varičela sindrom registruje se u 0,4–2% novorođene dece čije su se majke inficirale VZV tokom prvih 20 nedelja gestacije (11). Ukoliko do infekcije

dođe u prvom trimestru, učestalost kongenitalnog varičela sindroma iznosi 2,2% (9). Varičela kod majke unutar pet dana pre ili dva dana posle porođaja u 24–48% slučajeva ima za posledicu varičelu kod novorođenčeta. (1).

Sindrom kongenitalne varičele se klinički manifestuje ožiljnim promenama na koži, pojavom mikroftalmije, mikrocefalije, kortikalne atrofije, konvulzija, kongenitalne katarakte, hipoplazije ekstremiteta i mentalne retardacije kod novorođenčeta (7, 9). Neonatalna varičela se najčešće javlja u diseminovanoj formi i ima letalitet oko 30% (1).

Varičela kod majke unutar pet dana pre ili dva dana posle porođaja u 24–48% slučajeva ima za posledicu varičelu kod novorođenčeta koja se javlja u diseminovanoj formi i ima visok letalitet (oko 30%) [1]. Varičela u bilo kom trimestru trudnoće može dovesti do spontanog pobačaja ili rane neonatalne smrti. Najčešća komplikacija varičele kod trudnica i porodilja jeste virusna pneumonija (9). Procenjeni rizik od pojave virusne pneumonije kod trudnice koja oboli od varičele iznosi 10% (12). Novorođenčad čije su majke imale varičelu u trudnoći imaju veći rizik od pojave herpes zosteru u prvim godinama života (7). Incidencija varičele kod trudnica je viša u zemljama koje imaju suptropsku i tropsku klimu i veći broj seronegativnih trudnica. U SAD se procenjuje da se varičela kod trudnica javlja sa incidencijom od 5/10.000 trudnoća (18).

### **1.6.3. Kliničke karakteristike herpes zosteru**

Herpes zoster je značajan uzrok obolevanja i hospitalizacije ljudi starijeg životnog doba (19). Odlikuje se pojavom varičeliformnog osipa koji je ograničen dermatomom. Pojavi osipa može prethoditi febrilnost, slabost, bol i drugi opšti simptomi. Tipičan osip kod herpes zosteru počinje sa unilateralnim, grupisanim, eritematoznim makulama i papulama na edematoznoj osnovi koje ubrzo progrediraju u vezikule i kruste na području dermatoma. Karakteristično je da osip ne prelazi središnju osovinu tela i da se retko lokalizuje ispod laktova i kolena.



Abdominalni zoster je klinički oblik herpes zosteru kod koga su zahvaćeni abdominalni visceralni organi, a koji ima visok letalitet. Manifestuje se pojavom abdominalnog bola koji danima prethodi pojavi karakterističnih herpetičnih lezija, obično na torakalnom dermatomu. Česte lokalizacije herpes zosteru jesu dermatomi koje inervišu spinalne senzorne ganglije (od T2 do L2 kičmenog pršljena u više od 50% svih slučajeva). U 8–15% slučajeva zahvaćen je dermatom koji inerviše oftalmička grana trigeminalnog nerva (*herpes zoster ophthalmicus*). Moguće je da se ispolje simptomi senzorne neuralgije bez pojave karakterističnog osipa (*zoster sine herpette*). Herpes zoster, uobičajeno traje oko dve nedelje (9).

Prodromalni bol kod herpes zosteru može prethoditi erupciji kožnih promena i do tri dana. Ovaj bol može simulirati bol koji se javlja kod infarkta miokarda, upale plućne maramice, upale žučne kese, bilijarne i renalne kolike, apendicitisa, prolapsa intervertebralnog diskusa, glaukoma, što neretko stvara probleme u postavljanju dijagnoze bolesti (9).

#### 1.6.4. Komplikacije herpes zosteru

Komplikacije herpes zosteru javljaju se kod 15–40% obolelih (1). Komplikacije *herpes zoster ophthalmicus*-a jesu keratitis i ulceracija rožnjače. Neurološke komplikacije herpes zosteru su akutni ili hronični encefalitis, mijelitis, optički neuritis, paralize kranijalnih nerava, odložena kontralateralna hemipareza, nagluvost i druge komplikacije. Akutna segmentna neuralgija sa parestezijama je uobičajena kod obolelih od herpes zosteru koji su stariji od 60 godina ali i imunokompromitovanih osoba (1). Ukoliko se herpes zoster ispolji na dermatomu koji inerviše nervus facijalis javlja se Belova paraliza a ako je zahvaćen ganglion *geniculi* dolazi do pojave *Ramsay Hunt* sindroma (*herpes zoster oticus*). Pacijenti sa ovim sindromom imaju Belovu paralizu, vezikularne erupcije koje zahvataju dve trećine jezika, meko nepce, spoljnji ušni kanal i slušni neuritis koji se komplikuje zujanjem u ušima, vrtoglavicom, nagluvošću i otalgijom.

Kod imunokompromitovanih pacijenata klinički tok herpes zoster je teži sa češćim atipičnim prezentacijama i mogućom diseminacijom. Atipični generalizovani zoster manifestuje se difuznom varičeloznom ospom po telu bez prethodne zahvaćenosti dermatoma. Osim toga mogu se javiti i pneumonija, hepatitis i encefalitis (12).

Najčešća komplikacija herpes zoster jeste postherpetična neuralgija koja se registruje kod 8–26% pacijenata i manifestuje se bolom u zahvaćenom dermatomu koji traje duže od 90 dana od početka osipa (20, 21). Javlja se kod 9–15% pacijenata a češće kod imunokompromitovanih pacijenata (do 26%) koji dobiju herpes zoster. Rizik od postherpetične neuralgije je veći kod starijih osoba, osoba koje su imale prodromalni bol, jake bolove u zahvaćenom dermatomu, zahvaćene kranijalne nerve, ekstenzivne kožne promene i imunosupresiju. Pacijenti opisuju više tipova bola. Neki pacijenti imaju konstantno duboko pečenje i povremeni oštar probadajući bol. Više od 90% pacijenata imaju bolove koji su provocirani svetlosnim, temperaturnim ili taktilnim stimulacijama koji u normalnim uslovima ne dovode do bola (*allodynia*). Trajanje ovih bolova je duže od trajanja stimulacije (9).

Herpes zoster kod trudnica obično ne daje ozbiljne komplikacije ni za majku ni za plod. Nema transplacentarnog prenosa virusa u slučaju da trudnica oboli od herpes zoster, međutim, ukoliko oboli od herpes zoster unutar dve nedelje od porođaja, novorođenče može dobiti varičelu (9).

Osobe koje žive sa HIV-om imaju 10–25 puta veći rizik da dobiju herpes zoster u odnosu na opštu populaciju. Rekurentni herpes zoster je posebno karakterističan za ovu rizičnu grupu, pri čemu rizik od rekurentnog zoster unutar godinu dana od prve epizode iznosi 12% (22). Čak 20–30% pacijenata koji žive sa AIDS-om iskusi bar jednu epizodu herpes zoster tokom života. Neretko je istovremeno zahvaćeno više dermatoma. Jedna od komplikacija herpes zoster kod pacijenata obolelih od AIDS-a i imunokompromitovanih osoba jeste hronični encefalitis. Broj CD4 limfocita kod pacijenata pozitivnih na HIV je u korelaciji sa rizikom od izbijanja herpes zoster. Oftalmičke komplikacije VZV, bilo da je

reč o akutnoj ili progresivnoj nekrozi retine, povezane su sa visokim procentom slepila kod osoba pozitivnih na HIV a retko se mogu videti i kod imunokompetentnih osoba (22, 23).

Odložena kontralateralna hemipareza je retka ali ozbiljna komplikacija herpes zoster nastupa nedeljama i mesecima nakon herpes zoster i zahvata bilo koju granu trigeminalnog nerva. Najčešća klinička manifestacija je jaka glavobolja i hemiplegija, nakon herpes zoster ophtalmikusa (24).

Letalitet herpes zoster je manji od 0,1% (3). Smrtni ishod od herpes zoster se registruje mahom kod imunokomprotimitovanih pacijenata i obično nastaje usled osnovne bolesti koja je dovela do imunosupresije (1, 12).

### **1.7. Dijagnostika *varicella-zoster* virusnih infekcija**

Dijagnoza varičele i herpes zoster se postavlja kliničkim pregledom na osnovu tipičnog izgleda i rasporeda osipa. Laboratorijska potvrda varičele se u većini zemalja, kao i kod nas, ne sprovodi rutinski. Smatra se da je laboratorijska potvrda neophodna kod lica koja imaju atipičan klinički oblik bolesti sličan varičeli, stariji su od 40 godina, nemaju podataka o preležanoj varičeli i imunodeficientnih pacijenata. Za postavljanje dijagnoze kod ovih pacijenata neophodno je a) utvrditi postojanje epidemiološke povezanosti sa pacijentom obolelim od varičele i b) laboratorijski potvrditi varičelu (testiranje uraditi u akutnoj fazi bolesti) (2).

Dijagnostički testovi koji se koriste za potvrdu akutne infekcije varičela-zoster virusom uključuju serološke testove, virusnu izolaciju i identifikaciju. Preporučuje se lančana reakcija polimeraze (PCR) dijagnostika. Ukoliko je PCR nedostupan preporučuju se serološke analize, najčešće enzimski imunoapsorpcioni test (ELISA) radi utvrđivanja prisustva VZV IgM ili IgG, kao i analiza aviditeta antitela IgG klase radi isključivanja diseminovanog herpes zoster. Laboratorijska potvrda infekcije se može sprovesti iz epidemioloških razloga i kod imunokompromitovanih pacijenata koji obole od varičele (1, 2).

Rutinska serološka provera postvakcinalnog imuniteta ne radi se rutinski u zemljama koje sprovode imunizaciju protiv varičele. Oko 90% vakcinisanih sa dve doze vakcine protiv varičele su seropozitivni na varičelu ali posle pet godina trećina postaje seronegativna, najverovatnije usled opadanja nivoa antitela. Lica koja su vakcinisana protiv varičele mogu imati imunitet i u nedostatku detektabilnih antitela jer postojeći komercijalni serološki testovi ne otkrivaju postojeći nizak nivo antitela (13, 25, 26).

Serološka dijagnostika varičele i herpes zoster zasniva se na otkrivanju specifičnih IgM i/ili IgG antitela. Serološki testovi se koriste i za seroepidemiološka istraživanja specifičnog imuniteta u nevakcinisanoj populaciji. Prisustvo antitela kod lica koja nisu vakcinisana upućuje na prirodno stečeni imunitet odnosno preležanu varičelu. Mogući su lažno negativni rezultati ako se upotrebljavaju serološki testovi koji imaju nisku senzitivnost. Lica koja su odrasla u subtropskim i tropskim krajevima mogu imati lažno negativne serološke rezultate, čak iako se upotrebe visoko senzitivni testovi za varičelu (13).

Serološko testiranje radi detekcije IgM antitela se ne preporučuje za laboratorijsku potvrdu varičele zbog niske senzitivnosti i specifičnosti. Lažno pozitivni IgM rezultati se mogu javiti u prisustvu visokog titra IgG antitela. Iz tog razloga, za laboratorijsku potvrdu varičele značajan je četvorostruki porast titra specifičnih antitela u parnim serumima. Prvi serum se uzima u akutnoj fazi, unutar 7–10 dana od izbijanja osipa a rekonvalescentni serum se uzima najmanje 7–14 dana (optimalno dve do tri nedelje) kasnije. Jedno testiranje radi određivanja prisustva IgG se koristi za ispitivanje imuniteta na varičelu kod lica koja su kandidati za vakcinaciju ili primenu varičela zoster imunoglobulina (VZIG) a nisu sigurni da li su bolovali od varičele. Testovi ELISA se često koriste za proveru imuniteta na varičelu, posebno kada se testira veliki broj seruma. Senzitivnost ELISA testova se kreće u rasponu 86–97% a specifičnost 82–99% za otkrivanje antitela posle preležane varičele. Komercijalni ELISA testovi su visoko specifični ali manje senzitivni u odnosu na imunofluorescentni membran antigen (FAMA) test jer se 10–15% lica koja imaju imunitet proglašavaju osetljivim odnosno seronegativnim. Latex-aglutinacioni testovi (LA) su korisni za skrining imuniteta na varičelu jer su brzi, jednostavni i visoko senzitivni. Test

FAMA je visoko senzitivna i smatra se zlatnim standardom u serološkoj dijagnostici kad je reč o proveru VZV imuniteta ali nije u širokoj komercijalnoj upotrebi (26, 27).

Za brzu virusnu identifikaciju se koristi test direktne imunofluorescencije (DFA) pri čemu je najbolje koristiti tečnost iz varičelozne vezikule kao uzorak. Prednost DFA u odnosu na virusnu izolaciju u tome je što je moguće dokazati virusne proteine čak i kada virus prestane da se replikuje (27). Izolacija virusa, iako teško izvodljiva, koristi se za laboratorijsku potvrdu kod teških oblika varičele i kod imunokompromitovanih pacijenata. Virus se uspešno može izolovati iz vezikula dva do tri dana nakon izbijanja vezikula kod varičele, odnosno posle sedam dana kod herpes zoster. Uspeh izolacije iz nazofaringealnog sekreta, krvi, urina, bronhijalnog aspirata i likvora je manji (27). Radi genotipizacije se koriste PCR ili test polimorfizma dužine restrikcijskih fragmenata (RFLP) radi razlikovanja divljeg od vakcinalnog *Oka* soja VZV u slučaju sumnje na: postvakcinalnu varičelu, prenošenje vakcinalnog virusa, herpes zoster ili ozbiljnu neželjenu reakciju posle vakcinacije (27).

## **1.8. Epidemiološki nadzor nad varičelom i herpes zosterom**

U sklopu epidemiološkog nadzora nad varičela-zoster virusnim infekcijama, pojedine zemlje koriste definicije slučaja obe bolesti u skladu sa propisanim kriterijumima za registraciju na nacionalnom nivou. Kao i u našoj zemlji, ne postoji jedinstveno usvojena definicija slučaja varičele i herpes zoster u mnogim zemljama Evropske unije (EU) (11). Neke zemlje poput Sjedinjenih Američkih Država (SAD) koriste definiciju slučaja varičele u okviru nadzora nad zaraznim bolestima (28). Definicija slučaja varičele koju koristi Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) SAD:

### ***Definicija slučaja***

Akutno febrilno oboljenje sa generalizovanom papulo-vezikularnom ospom koja nema drugu poznatu etiologiju.

### **Laboratorijski kriterijumi za dijagnozu**

- Izolacija virusa iz uzorka vezikularne tečnosti uzetog tokom prva 3-4 dana od izbijanja ospe.  
ILI
- Pozitivan nalaz tehnikom DFA u uzorku vezikularne tečnosti.
- Pozitivan nalaz PCR metodom u telesnim tečnostima ili uzorku tkiva.
- Porast specifičnih IgG antitela u parnim serumima akutne i rekonvalescentne faze primenom nekog od sledećih testova: ELISA, imunofluorescentni test (IFA), reakcija vezivanja komplementa ili drugih seroloških testova.

*Napomena:* Kod nekomplikovanih slučajeva sa odgovarajućim kliničkim znacima i epidemiološkom povezanošću, laboratorijska potvrda dijagnoze najčešće nije potrebna.

### **Klasifikacija slučaja**

**Verovatan:** klinički kompatibilan slučaj bez epidemiološke povezanosti I bez laboratorijske potvrde.

**Potvrđen:** klinički kompatibilan slučaj epidemiološki povezan sa drugim potvrđenim ili verovatnim slučajem.

ILI

Klinički kompatibilan slučaj koji je laboratorijski potvrđen.

*Napomena:* Dva ili više verovatnih, epidemiološki povezanih slučajeva treba svrstati u kategoriju potvrđenih i bez laboratorijske potvrde dijagnoze (28).

Epidemiološki nadzor nad varičelom u Autonomnoj Pokrajini (AP) Vojvodini sprovodi se kontinuirano od 1975. godine. Prijavljivanje varičele u Srbiji, do 2005. godine sprovodilo se pojedinačnim prijavama zaraznih bolesti a nakon toga zbirnom prijavom u skladu sa važećom zakonskom regulativom iz oblasti zaraznih bolesti (29, 30).

Lekar koji dijagnostikuje varicelu na osnovu kliničke slike (laboratorijska dijagnostika se rutinski ne sprovodi) dužan je da u zakonskom roku prijavi oboljenje. Pojedinačna prijava zarazne bolesti sadrži: ime i prezime, datum rođenja, pol, mesto stanovanja obolelog, zanimanje, naziv poslodavca, dijagnozu, način postavljanja dijagnoze (klinički i/ili laboratorijski), datum oboljenja, datum eventualnog smrtnog ishoda i datum hospitalizacije. Prelaskom na zbirno prijavljivanje, počev od 2005. godine, epidemiološkim nadzorom nad varicelom se prati i analizira isključivo uzrasno specifična incidencija i geografska raširenost bolesti. Zbirne prijave se prikupljaju na nedeljnom nivou i sadrže zbirne podatke o broju, uzrasnoj kategoriji i mestu stanovanja obolelih. Podaci se prosleđuju Zavodima za javno zdravlje (ZZJZ) gde se sabiraju, analiziraju i prosleđuju u Institut za javno zdravlje Vojvodine (IZJZV) za teritoriju AP Vojvodine, odnosno Institutu za javno zdravlje Srbije koji sprovodi epidemiološki nadzor nad zaraznim bolestima na nacionalnom nivou. Pojedinačnom prijavom i dalje se prijavljuju komplikacije varicele i smrtni ishodi u vezi sa varicelom kao i slučajevi registrovani u epidemijama. Najnovijim izmenama u zakonskoj regulativi iz oblasti zaštite stanovništva od zaraznih bolesti u 2016. godini, ukinut je epidemiološki nadzor nad varicelom (31).

U našoj zemlji ne postoji zakonska obaveza prijavljivanja herpes zoster te nema epidemioloških pokazatelja o obolevanju od ove bolesti osim za period kad je postojao epidemiološki nadzor (od 1997. do 2005. godine). Nakon toga postoje samo podaci o vanbolničkom morbiditetu (broj prvih lekarskih pregleda) za obe bolesti koje sumirano prijavljuju zdravstvene ustanove. Pri izračunavanju epidemioloških pokazatelja o kretanju zaraznih bolesti uključujući varicelu i herpes zoster koriste se zvanični podaci Republičkog zavoda za statistiku (32). Sumirane i analizirane podatke o kretanju zaraznih bolesti u AP Vojvodini analizira i publikuje na godišnjem nivou IZJZV.

## **1.9. Terapija i profilaksa *varicella*- *zoster* virusnih infekcija**

### **1.9.1. Terapija i profilaksa varicele**

Lica obolela od varicele leče se prema kliničkim indikacijama u zdravstvenim ustanovama za bolničko lečenje lica obolelih od zaraznih bolesti ili drugim zdravstvenim

ustanovama ili ambulantno. Primjenjuju se standardne mere zaštite, mere kontaktne izolacije i izolacije kod bolesti koje se prenose kapljicama, posebno kod pojave bolničkih infekcija/epidemija. Zdravstveni nadzor se ne sprovodi osim u slučaju varicele ili sumnje na varicelu trudnica i to pre 20. gestacijske nedelje zbog rizika od kongenitalnog varicela sindroma i u drugoj polovini trudnoće zbog intrauterinog obolevanja i rane pojave herpes zosteru kod neonatusa (7). S obzirom da je antivirusna terapija (*Acyclovir*) skupa i da ne skraćuje i ne ublažava tok varicele kod prethodno zdravih osoba, ona se primenjuje pretežno kod pacijenata sa diseminovanom varicelom i onih koji imaju rizik od teških oblika bolesti i komplikacija. Postekspoziciona profilaksa sa oralnim aciklovirom koristi se u prevenciji bolesti kod imunokompromitovane dece dok se VZIG ređe koristi jer je skup i teže dostupan (7, 13).

### **1.9.2. Terapija i profilaksa herpes zosteru**

Kod pacijenata sa herpes zosterom primenjuje se antivirusna terapija koju je preporučljivo otpočeti unutar 72 sata od izbijanja ospe. Imunokompromitovani pacijenti sa ozbiljnim komplikacijama dobijaju antivirusnu terapiju intravenski. Za poboljšanje toka bolesti i ublažavanje bola (posebno kod postherpetične neuralgije) koriste se analgetici, nesteroidni antireumatici, kortikosteroidi i opijati. Posebno važno za brzo povlačenje ospe jeste efikasna terapija osnovne bolesti koja je dovela do imunosupresije (7, 13).

## **1.10. Aktivna imunizacija protiv *varicella-zoster* virusnih infekcija**

### **1.10.1. Aktivna imunizacija protiv varicele**

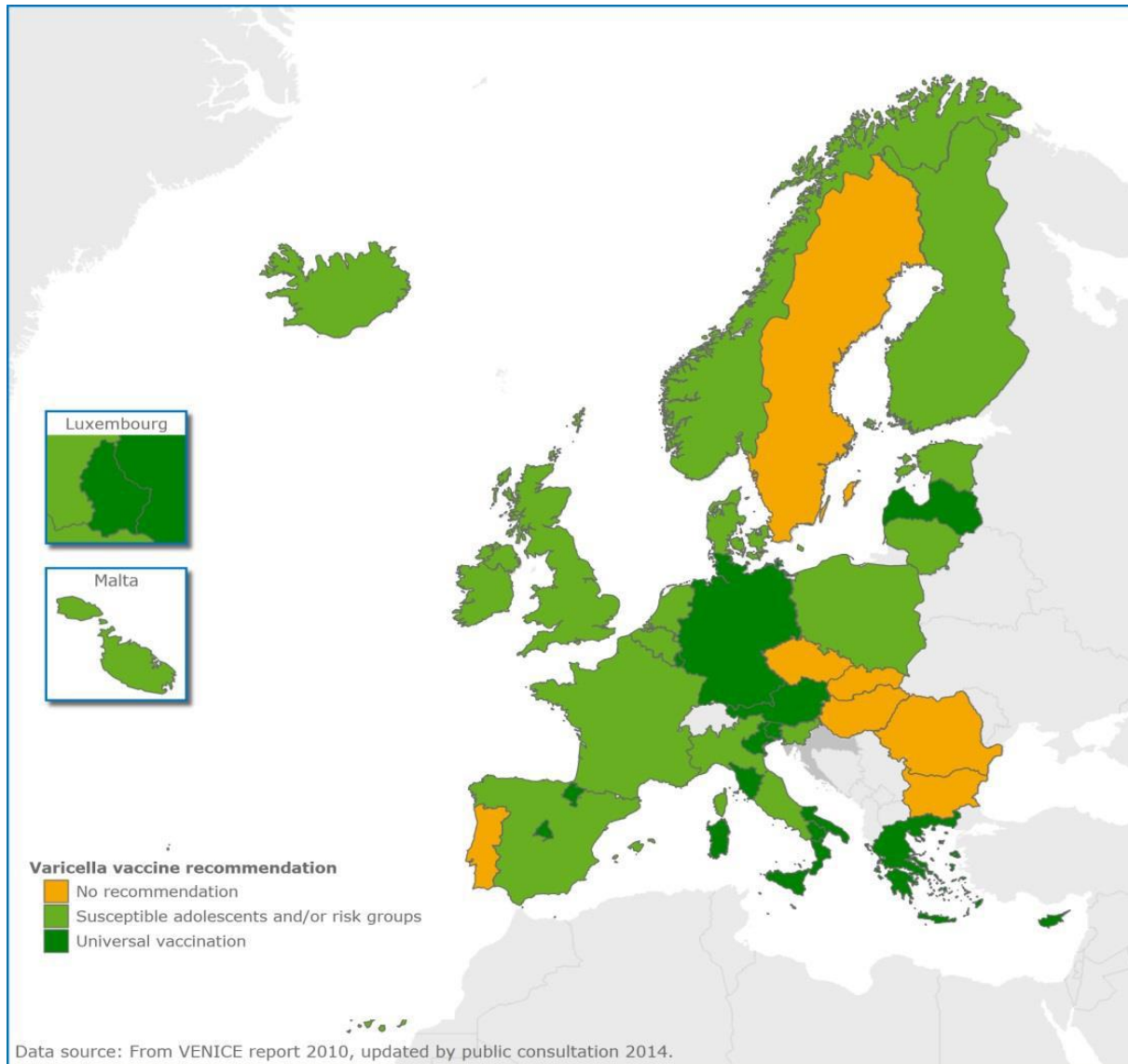
U skladu sa preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO), univerzalna imunizacija protiv varicele treba da se sprovodi u onim zemljama u kojima se utvrdi da je ova bolest značajan javnozdravstveni i socioekonomski problem a moguće je ostvariti visok i održiv obuhvat vakcinacijom (> 80%). Niži vakcinalni obuhvat bi mogao dovesti do pomeranja uzrasta obolelih od varicele naviše a poznato je da odrasli imaju težu kliničku



sliku u odnosu na decu. Preporuka SZO je imunizacija protiv varičele svih seronegativnih odraslih osoba koje imaju rizik od komplikacija kao i onih koji im mogu preneti infekciju (13).

Živa atenuisana vakcina protiv varičele bazirana na *Oka* vakcinalnom soju koji je izolovao i atenuisao Takahaši (*Takahashi*) i saradnici, proizvedena je još 1970. godine (3, 33). Virus je oslabljen sekvencijalnim pasażama u kulturama plućnih ćelija humanog embriona, fibroblastima embrionalnog tkiva zamorčeta i u VI-38 humanim diploidnim ćelijama (2). Vakcina protiv varičele je odobrena za upotrebu u Japanu i Koreji 1988. godine. U septembru 2005. godine, Agencija za hranu i lekove (FDA) je odobrila za upotrebu kombinovanu vakcinu protiv morbila, mumpsa, rubele i varičele (MMRV) za vakcinaciju dece od navršениh 12 meseci do 12 godina starosti u SAD (2, 33).

Sve veći broj zemalja uvodi imunizaciju protiv varičele bilo kao preporučenu za određene osetljive grupe stanovništva (seronegativni adolescenti, žene generativnog perioda, zdravstveni radnici, imunokompromitovani pacijenti u remisiji i druge osetljive grupe stanovništva) ili obaveznu imunizaciju dece sa jednom ili dve doze mono ili kombinovane vakcine. Od 29 zemalja EU, 22 zemlje imaju zakonom propisane preporuke za imunizaciju protiv varičele. U zemljama EU, imunizacija protiv varičele je obavezna u pet zemalja, u dve zemlje se sprovodi kao obavezna u jednom ili više regiona a još 17 zemalja sprovodi preporučenu imunizaciju za posebne kategorije stanovništva koje imaju povećani riziku od komplikacija (Slika 1) (34). Preporuke za imunizaciju protiv varičele u zemljama EU se razlikuju. Osim preporuke za imunizaciju seronegativnih adolescenata, ukupno 13 zemalja EU/EEA preporučuje imunizaciju protiv varičele seronegativnih zdravstvenih radnika, dve zemlje preporučuju imunizaciju seronegativnog osoblja koje se bavi pedagoškim radom, a četiri zemlje i vakcinaciju osoba koje se bavi negom u socijalnim i zdravstvenim ustanovama (34).



**Slika 2. Preporuke za vakcinaciju protiv varičele u zemljama EU/EEA, 2012** (34. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Varicella vaccine in the European Union* Stockholm: ECDC; 2015. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>)

Procenjena efikasnost *OKA/Merck* soja u odnosu na razne kliničke oblike varičele, tokom 10 godina posmatranja iznosila je 94% nakon primene jedne doze vakcine, odnosno 98% nakon primene druge doze monovalentne vakcine. I jednodozna i dvodozna šema vakcinacije bila je 100% efikasna u zaštiti od teškog oblika varičele (35, 36). Efikasnost *OKA/RIT* vakcinalnog soja ispitivana je kod dece u drugoj godini života u periodu od 35 meseci u kontrolisanoj prospektivnoj randomizovanoj kliničkoj studiji. Rezultati ove studije su pokazali da efikasnost vakcine u zaštiti od laboratorijski potvrđene

varičele iznosi 65,4% nakon primene jedne doze vakcine odnosno 94,9% nakon primene dve doze monovalentne vakcine (37).

Nakon jedne doze monovalentne vakcine protiv varičele, više od 90% vakcinisanih ispitanika održava antitela najmanje šest godina. Imunitet je izgleda dugotrajan i verovatno trajan kod većine vakcinisanih (2). Titar antitela posle vakcinacije ( $\geq 50$  ELISA jedinica/ml) procenjen je kao zaštitni kad se koristi *OKA/Merck* vakcinalni soj (38). VZV specifični imunoodgovor posle vakcinacije, meren IFA testovima (u korelaciji sa testovima neutralizacije)  $\geq 1 : 4$  smatra se zaštitnim u slučaju ekspozicije (39).

Imunogenost jedne doze vakcine protiv varičele iznosi između 85% i 100% bez obzira da li je ona data kao monovalentna vakcina simultano ili kao komponenta MMRV. Način davanja (supkutani ili intramuskularni) nema uticaj na pojavu i visinu imunoodgovora (40–42). Studije koje su se bavile upoređivanjem visine imunoodgovora posle jedne odnosno dve doze vakcine protiv varičele, ukazale su na 10–20 puta viši titar antitela posle primene druge doze vakcine (41, 43).

Vakcina protiv varičele je kontraindikovana kod ozbiljno imunokompromitovanih pacijenata osim ako su u remisiji, ne primaju imunosupresivnu terapiju i imaju zadovoljavajuće vrednosti limfocita. Preporučuje se da sve seronegativne osobe u kontaktu sa imunokompromitovanim pacijentima, uključujući članove porodice i zdravstvene radnike, budu vakcinisani protiv varičele (34).

Preporuka Američkog savetodavnog tela za imunizaciju (ACIP) je imunizacija protiv varičele svih seronegativnih zdravstvenih radnika. Preporučuje se serološki skrining zaposlenih koji ne znaju da li su preležali varičelu ili tvrde da nisu preležali varičelu (44). Ne preporučuje se laboratorijsko testiranje posle vakcinacije jer komercijalni testovi nisu uvek dovoljno osetljivi da detektuju antitela posle vakcinacije (mogući su lažno negativni rezultati) (45).

Epidemije varičele u dečjim kolektivima mogu trajati do šest meseci (2, 44). Vakcina protiv varičele se koristi i u postekspozicionoj profilaksi. Ukoliko se vakcina primeni unutar tri do pet dana od ekspozicije, može da spreči pojavu srednje teških i teških oblika varičele kod 79–100% eksponiranih osoba (13).

Kontraindikacije za imunizaciju protiv varičele su: ozbiljna alergijska reakcija (anafilaksija) na komponente vakcine ili na prethodnu dozu vakcine, imunosupresija zbog leukemije, limfoma, generalizovanog maligniteta, AIDS-a, imunodeficijentne bolesti i stanja, imunosupresivne terapije i trudnoća. Lična ili porodična anamneza konvulzija bilo koje etiologije i upotreba salicilata unutar šest nedelja posle primanja vakcine protiv varičele ili MMRV jesu mere opreza za vakcinaciju protiv varičele (2).

Najčešće neželjene reakcije unutar 42 dana od primene vakcine jesu bol i/ili crvenilo na mestu davanja vakcine, osip sličan varičeli, povišena telesna temperatura. Ozbiljne neželjne reakcije posle primene vakcine su izuzetno retke. Tu spadaju febrilne konvulzije, teške alergijske reakcije i bronhiolitis. Sve ove reakcije su prolazne i bez sekvela (46). Vakcinalna bolest koja nastaje usled proboja imuniteta je znatno blaža sa manje lezija (generalno manje od 50), od kojih su mnoge makulopapularne umesto vezikularne. Javlja se u 15% vakcinisanih sa jednom dozom vakcine (1, 2). *Chaves* i saradnici su revidirali registar prijavljenih neželjenih reakcija SAD u periodu od 1995. do 2005. godine i tom prilikom su utvrdili 2,6 ozbiljnih neželjenih reakcija na 100.000 datih doza vakcine protiv varičele. Primećena je češća pojava ozbiljnih neželjenih reakcija posle primene MMRV u odnosu na monovalentnu vakcinu protiv varičele (47).

Vakcina protiv varičele, može uzrokovati teške neželjene reakcije kod imunokompromitovanih primalaca (48). Rizik od prenošenja vakcinalnog virusa sa vakcinisane na osetljivu osobu je veoma nizak. Do sada je registrovano ukupno pet slučajeva i šest sekundarnih slučajeva na 55 miliona datih doza monovalentne vakcine protiv varičele, pri čemu su svi slučajevi bili blagi i prolazni (49, 50).

Herpes zoster posle vakcinacije uzrokovan je reaktivacijom vakcinalnog virusa ili mogućim egzogenim probojem vakcinalnog imuniteta (50). Neki slučajevi herpes zostera posle vakcinacije bili su udruženi sa ozbiljnim neurološkim komplikacijama. Rezultati epidemiološkog nadzora u SAD i drugim zemljama u kojima je uvedena imunizacija ukazuju na kratkoročno smanjenje učestalosti herpes zostera u populaciji ili stabilan trend nakon uvođenja vakcine protiv varičele u kalendar imunizacije (1, 51). Međutim, mnoge studije širom sveta pokazale su povećanje incidencije herpes zostera, kako u zemljama koje sprovode imunizaciju protiv varičele tako i u onima koje nisu uvrstile ovu vakcinu u svoj kalendar imunizacije što iziskuje nova istraživanja povezanosti imunizacije protiv varičele i sekularnih trendova herpes zostera.

Rizik od pojave febrilnih konvulzija je 5–12 puta veći ukoliko se primeni MMRV vakcina u odnosu na simulatnu primenu vakcine protiv morbila, mumpsa i rubele (MMR) i monovalentne varičela vakcine ali samo kod primene prve doze vakcine (52, 53). Zbog toga se prva doza vakcine protiv varičele sprovodi simultanom primenom MMR i monovalentne vakcine protiv varičele dok se kao druga doza daje MMRV. Varičela koja nastupi nakon više od 42 dana od vakcinacije protiv varičele, izazvana je divljim varičela virusom (48). Može da se javi unutar dve godine od vakcinacije i blagog je kliničkog toka. Uzrok je izostanak imunodgovora posle primoinmunizacije protiv varičele (primarni neuspeh vakcinacije) (54).

Ciljevi imunizacije protiv varičele su smanjenje incidencije varičele i njenih komplikacija, smanjenje stope hospitalizacije usled varičele, smanjenje odnosno eliminacija posledičnih smrtnih ishoda u populaciji i/ili prevencija varičele u ciljnim grupama kao što su seronegativni adolescenti, trudnice, zdravstveni, prosvetni radnici i druge grupe sa povećanim rizikom od teže kliničke slike varičele i komplikacija. Cilj imunizacije protiv varičele u SAD je smanjenje obolevanja i umiranja od varičele  $\geq 90\%$  što je i postignuto imunizacijom u dečjem uzrastu i visokim vakcinalnim obuhvatom ( $> 70\%$ ) (55). Nakon pet do šest godina od uvođenja imunizacije protiv varičele u SAD, uzrasno specifični mortalitet je opao za 88% (najveći pad smrtnosti je registrovan kod dece: 97%). Smanjen je broj

ambulantnih lekarskih pregleda zbog varicele za 59% a za 88% je opala stopa hospitalizacija dok su troškovi zdravstvenog sistema zbog varicele smanjeni za 74% (56).

Indirektni efekat imunizacije ogledao se u smanjenju incidencije varicele kod odojčadi i odraslih. Zapaženo je i pomeranje uzrasta obolevanja od varicele sa predškolskog na školski uzrast ali je incidencija ovih slučajeva bila daleko niža nego u prevakcinalnoj eri (1, 57). Rezultati aktivnog epidemiološkog nadzora u SAD u periodu od 1995. do 2005. godine, ukazali su na značajno smanjenje u broju, veličini i trajanju epidemija varicele u populaciji (1). Uvođenje dvodozne šeme vakcinacije u SAD je dovelo do daljeg smanjenja incidencije varicele. Još više je smanjen broj epidemija varicele u školskoj populaciji. Proboj imuniteta kod vakcinisanih protiv varicele koji se javljao u 15% slučajeva u vreme kada se primenjivala jednodozna šema imunizacije je gotovo eliminisan uvođenjem druge doze vakcine (1, 34, 58). U Nemačkoj je nakon pet godina od uvođenja jednodozne šeme vakcinacije protiv varicele, registrovano smanjenje obolevanja za  $\geq 75\%$  kao i smanjenje broja komplikacija varicele za 81%, a slične rezultate su postigle Italija i Španija (1, 34).

Ostaju nepoznanice koje se tiču dužine trajanja postvakcinalnog imuniteta u uslovima prestanka busterizovanja imuniteta cirkulišućim divljim virusom u populaciji, rizika od varicele kod vakcinisanih, optimalnog razmaka između prve i druge doze vakcine, odloženih efekata imunizacije kao što je eventualni porast učestalosti herpes zoster nakon više decenija od uvođenja vakcinacije protiv varicele (34). Analize troškova i dobiti (*cost benefit* analize) bavile su se odnosom direktnih i indirektnih troškova usled varicele i koristi koje donosi imunizacija kako pojedincu tako i društvu u celini. Pri tome su uzeti u obzir troškovi nabavke vakcine, skladištenja, transporta, vakcinacije i drugi troškovi. Troškovi koje prouzrokuje varicela proizilaze iz visokog morbiditeta pre svega u dečjoj populaciji, komplikacija, smrtnih ishoda, troškova lečenja i pregleda u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, hospitalizacija (troškovi dijagnostike, lečenja, izolacije pacijenata, davanje pasivne zaštite, nega bolesnika) i indirektnih troškova (odsustvovanja sa posla roditelja i odraslih obolelih, epidemija i mera za njihovo suzbijanje i dr.) (1).

Neke studije su pokazale da uvođenje druge doze vakcine u zemljama u kojima je već uvedena jedna doza vakcine donose uštedu od \$109.000 po svakoj sačuvanoj godini života korigovanoj u odnosu na kvalitet. Iako visoka cena vakcine ne donosi uštedu pojedincu koji plaća njene troškove, korist koju ima društvo, zdravstveni sistem i zdravlje stanovništva, opravdava uvođenje univerzalne vakcinacije protiv varičele u dečjem uzrastu. Imunizacija protiv varičele lica koja imaju rizik od komplikacija ima ograničen uticaj u pogledu smanjenja obolevanja i umiranja od ove bolesti, ali se pokazala kao isplativa u zemljama koje su je uvele (1, 34).

U našoj zemlji nisu rađena seroepidemiološka istraživanja te nije poznata seroprevalencija VZV antitela u populaciji. Postojećim epidemiološkim nadzorom se ne prati i ne analizira učestalost hospitalizacija, komplikacija i smrtnih ishoda povezanih sa varičelom. U Srbiji nema epidemioloških pokazatelja o obolevanju od herpes zosteru osim za period kad je postojao epidemiološki nadzor. Nije poznata incidencija hospitalizovanih slučajeva, nema podataka o učestalosti i vrstama komplikacija i smrtnih ishoda povezanih sa herpes zosterom. Epidemiološki pokazatelji proistekli iz postojećeg epidemiološkog nadzora u našoj zemlji nisu dovoljni za objektivnu procenu epidemiološke situacije varičele i herpes zosteru i procenu potreba za uvođenjem imunizacije protiv ovih bolesti i kreiranje adekvatnog programa imunizacije.

Malo je verovatno da će postojeća strategija imunizacije živom vakcinom dovesti do eliminacije i eradikacije varičele usled mogućnosti endogene reaktivacije virusa i pojave herpes zosteru ali i proboja imuniteta kod imunizovanih čime se stvaraju novi potencijalni rezervoari infekcije. Mrtve i pojedinačne (*subunit*) vakcine koje ne ostavljaju mogućnost latencije vakcinalnog virusa u organizmu primaoca vakcine su verovatno bolja strategija u programu eliminacije varičele (1).

### **1.10.2. Aktivna imunizacija protiv herpes zosteru**

Herpes zoster je vakcinabilna bolest. U zemljama gde je prosečna starost stanovništva visoka i u porastu a epidemiološkim nadzorom se utvrdi da je ova bolest



značajan javnozdravstveni problem, SZO predlaže imunizaciju protiv herpes zoster. Imunizacija osoba starijih od 50 godina protiv herpes zoster je preporučena u preko 60 zemalja sveta dok se u nekoliko zemalja sprovodi kao sistematska (13).

U maju 2006. godine, FDA je odobrila vakcinu protiv herpes zoster za imunizaciju lica starijih od 60 godina starosti u SAD. Vakcina sadrži isti *Oka/Merck* VZV koji se koristi u monovalentnoj varicela vakcini i MMRV vakcini ali u mnogo višem titru. Iako je 2011. godine FDA odobrila primenu vakcine protiv herpes zoster kod lica uzrasta od 50 do 59 godina starosti, ACIP trenutno ne preporučuje imunizaciju ovih lica, kako zbog nestašice vakcine, tako i zbog manjeg rizika od zoster u ovoj starosnoj grupi. Osobe sa hroničnim bolestima mogu da se vakcinišu, osim ako njihova bolest ili stanje ne predstavljaju kontraindikaciju ili meru opreza za vakcinaciju (47).

Efikasnost vakcine protiv herpes zoster opada sa uzrastom primaoca vakcine. Najveća je kod vakcinisanih lica starosti 60–69 godina i iznosi 64%. Primaoci vakcine koji su ipak dobili herpes zoster imali su lakšu formu bolesti i za oko 66% manji rizik od postherpetične neuralgije. U kliničkim ispitivanjima u kojima je učestvovalo više od 22.000 ljudi starosti 50–59 godina života, vakcina je dovela do smanjenja rizika od herpes zoster kod primaoca vakcine za 69,8% ali nije poznato koliko dugo traje taj niži rizik (58, 59). Nije poznata dužina trajanja zaštitnog imuniteta kod primaoca vakcine. Analize isplativosti vakcine protiv herpes zoster u 10 zemalja koje sprovode imunizaciju, pokazale su da je vakcina isplativa ako se daje u uzrastu 65–70 godina života, u pogledu broja sačuvanih godina života korigovanih u odnosu na kvalitet (13).

Kontraindikacije za vakcinaciju protiv herpes zoster su: poznata teška alergijska reakcija na neki sastojak u vakcini ili prethodnu dozu vakcine, trudnoća ili planirana trudnoća unutar četiri nedelje od primanja vakcine kao i stanja oslabljenog imuniteta (osobe sa leukemijom, limfomom ili drugim malignim neoplazmama, AIDS-om ili drugim kliničkim manifestacijama HIV-a, osobe na terapiji visokim dozama kortikosteroida ( $\geq 20$  miligrama ili više na dan prednizona ili ekvivalentnog leka u trajanju dve ili više nedelja). Kao i kod mnogih drugih vakcina, umerena i ozbiljna akutna bolest je mera opreza za



vakcinaciju ili privremena kontraindikacija (59). Nisu registrovane ozbiljne neželjene reakcije u fazi III kliničkih ispitivanja vakcine protiv herpes zoster (59, 60). Lokalne reakcije (eritem, bol na mestu davanja i otok) najčešće su registrovane neželjene reakcije prijavljene od strane vakcinisanih (34%).

### **1.11. Pasivna imunizacija protiv varičele**

Još 1962. godine je uočeno da primena humanih gamaglobulina kod eksponirane osobe unutar 72 sata od ekspozicije, može sprečiti pojavu varičele. Shodno preporukama ACIP-a, primena VZIG u SAD počela je 1980. godine. VZIG sadrži 10 puta veću koncentraciju specifičnih humanih gamaglobulina u odnosu na standardni serum (1).

Pacijenti koji nemaju specifičan imunitet i u riziku su od komplikacija a bili su eksponirani virusu varičele mogu primiti VZIG u skladu sa protokolom. ACIP preporučuje da VZIG prime sledeće grupe eksponiranih pacijenata: imunokompromitovani pacijenti, novorođenčad čije majke su imale varičelu pet dana pre i dva dana posle porođaja, prevremeno rođena deca pre 28. nedelje gestacije ili kasnije koje su eksponirana tokom neonatalnog perioda i čije majke nemaju dokaz o imunitetu, prevremeno rođena deca pre 28. nedelje gestacije ili koja imaju težinu ispod 1.000 g ili manje na porođaju i koja su bila eksponirana tokom neonatalnog perioda, bez obzira na podatak o preležanoj varičeli ili vakcinaciji majke odnosno trudnice (45). VZIG se primenjuje u prevenciji i kontroli infekcija/epidemija, posebno u bolničkim uslovima (2).

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

### 2.1. Ciljevi istraživanja

Ovo istraživanje imalo je za cilj da:

1. Utvrdi uzrasno specifične seroprevalencije *varicella-zoster* virusnih antitela stanovništva AP Vojvodine.
2. Utvrdi epidemiološke karakteristike obolelih od varičele u periodu od 1994. do 2014. godine.
3. Utvrdi epidemiološke karakteristike obolelih od herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu od 1997. do 2005. godine.
4. Utvrdi uzrasno specifične incidencije hospitalizovanih zbog varičele u periodu od 2010. do 2014. godine.
5. Utvrdi uzrasno specifične incidencije hospitalizovanih zbog herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu od 2010. do 2014. godine.
6. Utvrdi udeo hospitalizovanih slučajeva varičele u ukupnom broju obolelih od varičele u periodu od 2010. do 2014. godine.
7. Utvrdi udeo hospitalizovanih slučajeva herpes zosteru u ukupnom broju obolelih od herpes zosteru u populaciji AP Vojvodine u periodu od 2010. do 2014. godine.

## 2.2. Hipoteze

Ovim istraživanjem proveravane su sledeće hipoteze:

1. Više od 70% populacije je seropozitivno na *varicella-zoster* virusna antitela do navršene devete godine života.
2. Najviša incidencija varičele je u uzrasnim grupama 0–4 i 5–9 godina života.
3. Najviša incidencija herpes zoster je u uzrasnim grupama  $\geq 60$  godina. Nema statistički značajnih razlika u incidenciji varičele i herpes zoster po polu i mestu stanovanja.
4. Incidencija hospitalizovanih slučajeva varičele je statistički značajno veća u uzrasnim grupama: 0–4 godine i starijih od 20 godina života.
5. Statistički značajno češće se hospitalizuju oboleli od herpes zoster stariji od 65 godina života.
6. Udeo hospitalizovanih slučajeva varičele u ukupnom broju obolelih od varičele u AP Vojvodini je  $\geq 0,5\%$  na godišnjem nivou.
7. Udeo hospitalizovanih slučajeva herpes zoster u ukupnom broju obolelih od herpes zoster u AP Vojvodini je  $\geq 2\%$  na godišnjem nivou.

### 3. MATERIJAL I METODE RADA

Istraživanje je sprovedeno u periodu od aprila 2015. do februara 2016. godine. Sprovedeno je:

1. seroepidemiološko istraživanje VZV imuniteta u AP Vojvodini;
2. retrospektivno istraživanje epidemioloških karakteristika varicele i herpes zosteru u AP Vojvodini;
3. retrospektivno istraživanje incidencije hospitalizovanih slučajeva varicele i herpes zosteru u AP Vojvodini.

#### 3.1. Metodologija seroepidemiološkog istraživanja VZV imuniteta

Seroepidemiološko istraživanje sa ciljem utvrđivanja seroprevalencije antitela protiv virusa varicele zoster u AP Vojvodini je sprovedeno prospektivno u skladu sa metodologijom Evropske seroepidemiološke mreže (ESEN 2) (61), kako bi se obezbedila uporedivost rezultata sa rezultatima već sprovedenih seroepidemioloških istraživanja VZV u EU. Metodologija seroepidemiološkog istraživanja ESEN 2 projekta podrazumeva:

- Standardizaciju rezultata laboratorijskog istraživanja u referentnoj laboratoriji za VZV u EU i pretvaranje rezultata u ESEN2 jedinice kao i formiranje jedinstvene granične ili *cut-off* vrednosti radi uporedivosti rezultata.
- Formiranje nacionalne banke seruma koju čini minimum 3.500 seruma. Uzorak mora biti geografski reprezentativan, stratifikovan prema uzrastu uz podjednaku zastupljenost oba pola.
- Prikazivanje podataka o epidemiološkom nadzoru i kreiranje preporuka za uvođenje vakcina u program imunizacije protiv bolesti koje su predmet seroepidemiološkog istraživanja na nacionalnom nivou.

### 3.1.1. Kriterijumi za uključenje i isključenje ispitanika iz istraživanja

Kriterijumi za uključenje ispitanika u istraživanje bili su:

- indikovano laboratorijsko ispitivanje odnosno vađenje krvi zbog dijagnostike oboljenja /stanja ili sistematskog pregleda u periodu istraživanja;
- informativni pristanak na ispitivanje VZV imuniteta u rezidualnom serumu.

Kriterijumi za isključenje ispitanika iz istraživanja bili su:

- podatak o primanju transfuzije krvi i derivata krvi u poslednjih šest meseci;
- imunokompromitujuća oboljenja i stanja.

### 3.1.2. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

U skladu sa protokolom istraživanja i metodologijom ESEN2 projekta, planirano je prikupljanje po 100 rezidualnih uzoraka seruma za svaku godinu starosti ispitanika mlađih od 19 godina, zatim po 200 uzoraka seruma za sedam uzrasnih grupa  $\geq 20$  godina (20–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40–49, 50–59,  $\geq 60$ ) koji predstavljaju stratume. Na ovaj način je prikupljeno ukupno 3.570 seruma (0,18% ukupne populacije AP Vojvodine). Zastupljenost polova ispitanika je podjednaka (M : Ž = 1 : 1).

Prikupljeni su rezidualni serumi stanovnika Vojvodine, koji su se, u periodu istraživanja, javili u laboratoriju zdravstvene ustanove radi rutinskog laboratorijskog ispitivanja. Uzorak ispitanika je prethodno stratifikovan prema mestu/opštini stanovanja, polu i uzrastu u skladu sa poslednjim popisom stanovništva. Time je obezbeđena topografska i demografska reprezentativnost uzorka za AP Vojvodinu. Tabele sa unapred određenom distribucijom ispitanika su poslate svim laboratorijama pre početka testiranja (Prilog 1). Podaci o identitetu su šifrirani, čime je obezbeđena anonimnost ispitanika. Šifra sadrži: oznaku okruga, mesto stanovanja, mesec, godinu rođenja i pol ispitanika i njom su obeležavani rezidualni uzorci seruma. Učešće ispitanika je bilo na dobrovoljnoj bazi. U istraživanju su učestvovali ispitanici koji su dali svoju pisanu informativnu saglasnost za učešće u istraživanju.

Pri selekciji ispitanika uzeti su u obzir kriterijumi za uključenje/isključenje iz istraživanja. Za decu mlađu od 15 godina, nakon informisanja (Prilog 2), saglasnost za učestvovanje u istraživanju (Prilog 2a) davali su roditelji ili staratelji. Deca starija od 15 godina i odrasli su samostalno odlučivali o učešću u istraživanju, tako što su se informisali (Prilog 3) i davali svoju saglasnost (Prilog 3a). Ispitanici su mogli u svakom momentu da odustanu od učestvovanja u istraživanju. Pre početka prikupljanja seruma, istraživač je obučio osoblje laboratorije.

### **3.1.3. Mesto eksperimentalnog istraživanja**

Prikupljanje seruma vršeno je u saradnji IZJZV, ZZJZ i opštih bolnica (OB), domova zdravlja, Instituta za zaštitu zdravlja dece i omladine (IZZDiOV), Zavoda za transfuziju Vojvodine i drugih zdravstvenih ustanova u Vojvodini. Istraživanje je sprovedeno nakon dobijanja saglasnosti etičkih odobra i rukovodstva svih zdravstvenih ustanova koje su učestvovala u istraživanju.

### **3.1.4. Metodologija laboratorijskog ispitivanja VZV antitela i standardizacije rezultata testiranja**

Uzorci seruma su prikupljeni i čuvani u frižideru laboratorije (najduže sedam dana) ili zamrzavani na  $-20^{\circ}\text{C}$  a potom preuzimani i transportovani u laboratoriju IZJZV zajedno sa pratećim listama uzoraka i potpisanim obrascima informativne saglasnosti. Transport uzoraka sprovodio se u režimu hladnog lanca.

Testiranje uzoraka izvršeno je u Centru za virusologiju IZJZV. Prisustvo specifičnih antitela u rezidualnim serumima detektovano je i kvantifikovano ELISA testom uz naknadnu standardizaciju rezultata testiranja prema metodologiji Kafatosa i saradnika (62) a na osnovu testiranja referentnog panela koji je obezbedila referentna evropska laboratorija za VZV (*Laboratorio de Serología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III*).

Standardizacija je procedura kojom se postiže da se rezultati testiranja specifičnog imuniteta primenom indirektnih ELISA testova koje koristi laboratorija IZJZV mogu uspešno iskazati u standardnim ESEN jedinicama. Referentna evropska laboratorija za VZV je pripremila panel od 150 seruma, koji su u njihovoj laboratoriji pethodno testirani ELISA (*Behring Enzygnost enzyme immunoassay*) testovima, testovima IFA, testom fiksacije komplementa i FAMA testom. Rezultati testiranja su klasifikovani kao IgG seronegativni (odnos < 0,05), IgG seropozitivni (odnos > 0,1) i ekvivokalni odnosno granični (odnos ≥ 0,05 do ≤ 0,1).

Referentni panel je prosleđen laboratoriji Centra za virusologiju IZJZV. Testiranje referentnog panela je sprovedeno dva puta: prvo pre početka testiranja banke seruma (decembar 2015. godine) i drugo u toku laboratorijskog testiranja prikupljene banke seruma (februar 2016. godine). Banka seruma je testirana ELISA semikvatnitativnim testom (EUROIMMUN AG, *Germany*, senzitivnost testa 100%, specifičnost testa 95%) radi detekcije specifičnih VZV antitela IgG klase. Granične vrednosti za nivo utvrđenih antitela IgG klase sadržane su u uputstvu proizvođača, pri čemu su rezultati kvalifikovani kao VZV IgG seronegativni (odnos < 0,8), VZV IgG seropozitivni (odnos ≥ 1,1) i ekvivokalni odnosno granični (odnos ≥ 0,8 do < 1,1). Rezultati oba testiranja referentnog panela su prosleđeni u *Public Health England* (PHE). Upoređivanje sa rezultatima testiranja istog panela vršila je referentna laboratorija, PHE je prosledio izveštaj (Prilog 4) u čijem zaključku se nalazi jednačina za standardizaciju:

$$S^* = 10^{(-10 + \text{SQRT}(81,67 + 33,33 \log 10 (U^{**}))}$$

\*S – standardizovani rezultat

\*\*U – nestandardizovani rezultat

Kvantitativna standardizacija eseja sprovedena je izračunavanjem odgovarajuće jednačine uz pomoć regresione analize (R<sup>2</sup> – kvadrat višestrukog koeficijenta korelacije) i kvalitativno za ocenu stepena usklađenosti u identifikovanju pozitivnih, negativnih i ekvivokalnih rezultata. Dalje, upoređivanjem ELISA rezultata sa onim dobijenim upotrebom FAMA testova, ekvivokalni rezultati su uključeni kao pozitivni u serološko

istraživanje. Granične *cut off* vrednosti referentne laboratorije korišćene su kako bi se ponovo reklasifikovali kvantitativni rezultati kao negativni, ekvivokalni ili pozitivni standardizovani rezultati u ESEN jedinicama.

Šifra ispitanika i pripadajući rezultati testiranja uzoraka seruma uneti su u posebnu bazu podataka u IZJZV a potom analizirani u *Excel* programu. Na osnovu dobijenih rezultata standardizacije, izračunate su i statistički analizirane uzrasno specifične seroprevalencije antitela. Analizirane su seroprevalencije u odnosu na uzrast, pol i područje gde se nalazi mesto stanovanja ispitanika:

- Centralno područje Vojvodine: Južnobački i Srednjebanatski okrug;
- Jug Vojvodine: Sremski i Južnobanatski okrug;
- Sever Vojvodine: Severnobački, Severnobanatski i Zapadnobački okrug.

Zbirni rezultati sprovedenog laboratorijskog testiranja ispitanika su povratno prosleđeni okružnim zavodima za javno zdravlje i drugim zdravstvenim ustanovama koji su učestvovali u istraživanju.

### **3.2. Metodologija istraživanja epidemioloških karakteristika varicele i herpes zostera**

Istraživanje epidemioloških karakteristika varicele u AP Vojvodini je sprovedeno retrospektivno, analizom podataka dobijenih epidemiološkim nadzorom u periodu od 1994. do 2014. godine. Uporedno je sprovedeno istraživanje epidemioloških karakteristika obolelih od herpes zostera u AP Vojvodini za period od 1997. do početka 2005. godine.

Za potrebe ovog istraživanja korišćeni publikovani su podaci IZJZV o kretanju zaraznih bolesti u AP Vojvodini u navedenom periodu, kao i izveštaji o epidemijama varicele i dostupni biostatistički podaci (63, 64). Pored toga, korišćeni su i podaci Republičkog zavoda za statistiku (32).



Podaci su uneti u bazu podataka i analizirani u *Excel* programu. Pri izračunavanju incidencije, korišćeni su podaci o broju stanovnika iz popisa stanovništva u Republici Srbiji iz 1991, 2002. i 2011. godine.

Analizirane su uzrasno specifične incidencije bolesti u posmatranom periodu, topografska distribucija i demografske karakteristike obolelih (pol i uzrast), trendovi, odnosno sezonske varijacije, podaci o komplikacijama i smrtnim ishodima povezanim sa varičelom, odnosno herpes zosterom, broj i karakteristike registrovanih epidemija varičele. Ovi podaci su kasnije upoređivani sa rezultatima seroepidemiološkog istraživanja i podacima iz nadzora nad hospitalizovanim slučajevima varičele, odnosno herpes zosteru.

### **3.3. Metodologija istraživanja incidencije hospitalizovanih slučajeva varičele i herpes zosteru**

Istraživanje incidencije hospitalizovanih slučajeva varičele i herpes zosteru u AP Vojvodini je sprovedeno retrospektivno prikupljanjem podataka o hospitalizovanim slučajevima varičele i herpes zosteru u periodu od 2010. do 2014. godine u AP Vojvodini. Podaci od značaja za istraživanje prikupljeni su u saradnji sa bolničkim ustanovama koje se bave lečenjem obolelih od varičele i herpes zosteru: Opšte bolnice u AP Vojvodini, Klinički Centar Vojvodine (KCV), Institut za zaštitu zdravlja dece i omladine Vojvodine (IZZZDIOV), Institut za plućne bolesti i Institut za onkologiju Sremska Kamenica i određenih bolnica van Vojvodine. Kao izvor podataka korišćeni su hospitalni registri odnosno baze podataka, otpusnice, istorije bolesti i druga dostupna medicinska dokumentacija bolničkih ustanova. Podaci za svakog hospitalizovanog pacijenta uneti su u poseban obrazac (prilog 5). Podaci o hospitalizacijama pacijenata sa teritorije AP Vojvodine za navedeni period obezbeđeni su od Centra za biostatistiku i informatiku u zdravstvu IZJZV iz baze podataka formirane na osnovu bolesničko statističkih listića (Obr. br. DO-05/1), izveštaja o hospitalizaciji (Obr. br. 3-21-61/62/65-Sr) i statističkih obrazaca o slučaju smrti. Podaci o pacijentima iz Vojvodine koji su hospitalizovani u bolnicama van Vojvodine obezbeđeni su od Instituta za javno zdravlje Srbije i Gradskog zavoda za javno zdravlje Beograd. Istraživanje je

sprovedeno nakon dobijanja saglasnosti etičkih odobra i rukovodstava svih zdravstvenih ustanova koje su učestvovala u istraživanju.

S obzirom da herpes zoster nije bolest koja se prijavljuje u skladu sa Zakonom, podaci o broju obolelih od herpes zosteru u periodu od 2010. do 2014. godine obezbeđeni su upoređivanjem izveštaja o vanbolničkom morbiditetu Centra za informatiku i biostatistiku u zdravstvu sa podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti IZJZV o broju prijavljenih slučajeva varicele u Pokrajini u posmatranom periodu. Izveštaji o vanbolničkom morbiditetu odnose se na broj prvih lekarskih pregleda obavljenih zbog varicele ili herpes zosteru. Aproksimativni broj obolelih od herpes zosteru u posmatranom periodu dobijen je oduzimanjem broja registrovanih slučajeva varicele od ukupnog broja pacijenata koji su obavili prvi lekarski pregled zbog ove dve bolesti (Tabela 1).

**Tabela 1. Broj obolelih od varicele i herpes zosteru koji su obavili prvi lekarski pregled u Domu zdravlja u periodu 2010–2014. godine u AP Vojvodini**

Godine	Ukupan broj pacijenata koji su obavili prvi lekarski pregled sa dijagnozama varicele i herpes zosteru	Broj registrovanih obolelih od varicele	Broj obolelih od herpes zosteru
<b>2010.</b>	15.925	10.959	4.966
<b>2011.</b>	22.266	16.671	5.595
<b>2012.</b>	15.249	9.549	5.700
<b>2013.</b>	19.399	15.524	3.875
<b>2014.</b>	16.620	11.272	5.348
<b>2010–2014.</b>	<b>89.459</b>	<b>63.975</b>	<b>25.484</b>

Podaci o uzrastu pacijenata obolelih od herpes zosteru u posmatranom periodu, obezbeđeni su na osnovu podataka o broju lekarskih pregleda obavljenih u službama opšte medicine, medicine rada, dispanzerima za kožne bolesti, službama za zdravstvenu zaštitu žena kao i broju pregleda u dispanzerima za zdravstvenu zaštitu dece i dispanzerima za

zdravstvenu zaštitu školske dece i omladine, uzimajući u obzir uzrast obolelih od varicele (Tabela 2).

**Tabela 2. Uzrasna distribucija pacijenata koji su obavili prvi lekarski pregled zbog herpes zostera u periodu 2010–2014. godine u AP Vojvodini**

Godine	Uzrast						Ukupno
	0–4	5–9	10–14	15–19	20–64	≥ 65	
<b>2010.</b>	30	129	218	273	2.327	1.989	4.966
<b>2011.</b>	33	145	246	308	2.621	2.241	5.594
<b>2012.</b>	34	148	251	313	2.671	2.283	5.700
<b>2013.</b>	23	101	170	213	1.816	1.552	3.875
<b>2014.</b>	32	139	235	295	2.479	2.169	5.349
<b>Ukupno</b>	152	662	1.120	1.402	11.914	10.234	25.484

Dijagnoza varicele, odnosno herpes zostera kod hospitalizovanih pacijenata je postavljena na osnovu tipične kliničke slike i retko na osnovu pozitivnih laboratorijskih analiza (serološke analize ELISA VZV IgM/IgG kao i analize aviditeta antitela IgG klase). Indikacije za laboratorijsko testiranje je postavljao ordinirajući lekar u bolnici. Evidentirani su samo oni pacijenti koji su pri otpustu imali dijagnozu varicele odnosno herpes zostera. Ukoliko su pacijenti premeštani iz jedne u drugu zdravstvenu ustanovu zbog komplikacija ili su više puta primani u bolnicu zbog varicele odnosno herpes zostera u periodu posmatranja, uzeta je u obzir samo prva hospitalizacija. Zasebno su evidentirane i razmatrane hospitalizacije iz socioepidemioloških razloga. Analizirane su: sociodemografske osobine obolelih (pol, uzrast, mesto stanovanja); način postavljanja dijagnoze; datum pojave i dužina trajanja bolesti; prisustvo, broj i vrsta komplikacija, datum prijema u bolničku ustanovu, dužina bolničkog lečenja, bolnica/odeljenje hospitalizacije, postojanje pridruženih bolesti i stanja, otpusne dijagnoze, epidemiološka anketa; ishod (izlečen/poboljšan, prisustvo ranih sekvela na otpustu, smrtni ishod, drugo), uzrok smrti (u slučaju smrtnog ishoda povezanog sa varicelom odnosno herpes zosterom). Kod pacijentkinja je uziman podatak o trudnoći, komplikacijama varicele u toku trudnoće, kod porodilja i novorođenčadi kao i zvanični statistički podaci radi utvrđivanja

incidencije varičele kod trudnica i novorođenčadi u posmatranom periodu na teritoriji AP Vojvodine (65–69).

Gustina incidencije varičele (broj novih slučajeva varičele/ukupan broj dana hospitalizacije svih pacijenata tokom određenog vremena\*1.000) utvrđena je retrospektivno u bolnicama gde je varičela registrovana kao bolnička infekcija (pacijent nije bio u inkubaciji niti su klinički znaci i simptomi varičele bili prisutni na prijemu u bolnicu već su se manifestovali u bolnici ili su nastali nakon otpusta iz bolnice uzimajući u obzir period inkubacije, period boravka u bolnici i podatke o ostvarenom kontaktu sa drugim pacijentima/osobljem obolelim od varičele tokom lečenja). Za izračunavanje gustine incidencije korišćeni su podaci Centra za informatiku i biostatistiku u zdravstvu IZJZV o broju bolnički lečenih pacijenata i broju ostvarenih bolničkih dana u bolnicama u Vojvodini u posmatranom periodu. Varičela, herpes zoster, komplikacije, pridružene bolesti i stanja kao i uzroci smrti su klasifikovani prema desetoj reviziji međunarodne klasifikacije bolesti (ICD-10) (70):

### **B 01 Varicella**

- **B01.0 Meningitis Varicellosa (G02.0):** Zapaljenje moždanica uzrokovano virusom varičele;
- **B01.1 Encephalitis varicellosa (G05.1):** Zapaljenje mozga uzrokovano virusom varičele
  - *Encephalitis post varicellam*    Encephalomyelitis varicellosa
- **B01.2 Pneumonia varicellosa (J17.1):** Zapaljenje pluća izazvano virusom varičele
- **B01.8 Varicella cum complicationibus aliis** – Varičela sa drugim komplikacijama
- **B01.9 Varicella sine complicatione**
- **Varicella NOS:** Varičela bez komplikacija, neoznačena varičela

### **B02 Zoster ( herpes zoster)**

- **B02.0 Encephalitis zosterica (G05.1)**
- (Zapaljenje mozga uzrokovano virusom herpes zoster)
  - *Meningoencephalitis zosterica*
- **B02.1 Meningitis zosterica (G02.0)**
- (Zapaljenje moždanica uzrokovano virusom herpes zoster)
- **B02.2 Herpes Zoster cum complicationibus systematis nervosa aliis**

- (Herpes zoster sa drugim komplikacijama nervnog sistema)
- *Ganglionitis geniculata postherpetica* (G53.0)
- *Neuralgia nervi trigemini* (G53.0)
- *Polyneuropatija postherpetica* (G63.0)
- B02.3 *Morbus oculi zostricus* (Bolest oka uzrokovana virusom herpes zoster)
- *Blepharitis zostrica* (H03.1)
- *Conjunctivitis* (H13.1)
- *Iridocyclitis* (H22.0)
- *Iritis* (H22.0)
- *Keratitis* (H19.2)
- *Keratoconjunctivitis* (H19.2)
- *Scleritis* (H19.0)
- **B02.7** *Herpes zoster disseminates* (rasejani herpes zoster)
- **B02.8** *Herpes zoster cum complicationibus aliis* (herpes zoster sa drugim komplikacijama)
- **B02.9** *Herpes zoster sine compliacionibus* (herpes zoster bez komplikacija)
- *Zoster NOS*

Podaci su uneti u bazu podataka i analizirani u *Excel* programu. Uz podatke o polu, mestu stanovanja, uzrasno specifičnoj incidenciji hospitalizovanih slučajeva varicele odnosno herpes zoster, izračunat je udeo hospitalizovanih slučajeva varicele u ukupnom broju obolelih od varicele (%) koji odgovara stopi hospitalizacije (na 1.000 obolelih), udeo hospitalizovanih slučajeva herpes zoster u ukupnom broju obolelih od herpes zoster (%) koji odgovara stopi hospitalizacije (na 1.000 obolelih) u populaciji AP Vojvodine, kao i letalitet. Kao imenilac je korišćen broj stanovnika prema popisu stanovništva iz 2011. godine a za izračunavanje stope hospitalizacije broj obolelih od varicele odnosno herpes zoster u posmatranom periodu (32). Pacijenti koji su imali oboljenja i stanja oslabljenog imuniteta koja povećavaju rizik od komplikacija i težih kliničkih oblika varicele i herpes zoster su klasifikovani u dve grupe: 1) lica sa visokim rizikom (dijagnostikovana imunosuprimirajuća oboljenja i stanja, posebno maligne bolesti, AIDS, stanja koja zahtevaju dugotrajnu imunosupresivnu terapiju); 2) lica sa umerenim rizikom (dijagnostikovana astma, sistemski lupus eritematosus, cistična

fibroza, dijabetes, sklerodermija, reumatoidni artritis, gojaznost, trudnoća). Udeo pacijenata sa oboljenjima i stanjima oslabljenog imuniteta u ukupnom broju hospitalizovanih sa komplikacijama i bez njih i udeo pacijenata koji su pri otpustu imali komplikacije u odnosu na ukupan broj hospitalizovanih zbog varicele odnosno herpes zoster je bio predmet statističke analize. Posebno su analizirane uzrasno specifična incidencija pacijenata sa komplikacijama kao i stopa hospitalizacije pacijenata sa komplikacijama (udeo hospitalizovanih pacijenata sa komplikacijama u ukupnom broju obolelih od varicele odnosno herpes zoster).

### 3.4. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci o hospitalizovanim slučajevima varicele i herpes zoster su kodirani i uneti u bazu podataka u *Excel*-u, posebno kreiranu za potrebe istraživanja. Numerička obeležja su prikazana kroz srednje vrednosti (aritmetička sredina, medijana) i mere varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija) a atributivna obeležja kroz frekvencije i procenete. U statističkoj analizi korišćeni su parametarski i neparametarski testovi: test za poređenje proporcija, hi-kvadrat test, Man-Vitnijev test, Kruskal-Valisov test. Računat je relativni rizik (RR). Određivane su linije trenda. Određivani su intervali poverenja za prosečnu vrednost (IP-95%), proporcije i odnos šansi (OR). Radi ispitivanja povezanosti dva ili više obeležja, odnosno generisanja adekvatnih statističkih modela, korišćena je univarijantna i multivarijantna logistička i regresiona analiza. Na ovaj način su analizirane varijable: pol, uzrast i mesto (područje) stanovanja u odnosu na prisustvo ili odsustvo VZV antitela kod ispitanika. Statistički značajnim smatrane su vrednosti na nivou značajnosti  $p < 0,05$  a visoko statički značajnim  $p < 0,01$ . Rezultati su prikazani tabelarno i grafički pomoću stubičastih dijagrama, linijskih dijagrama, dijagrama rasipanja i kartograma. Obrada i prezentacija podataka (tabele i grafikoni) sprovedena je primenom programa *Microsoft Word for Windows 2007*, *Microsoft Excel 2007* i *Power Point 2007*. Za statističku obradu podataka korišćen je statistički paket *Statistica 13* (*Stat. Soft Inc., Tulsa, OK, USA*), za koji postoji univerzitetska licenca za Univerzitet u Novom Sadu. Obrada i analiza podataka je realizovana u Centru za kontrolu i prevenciju bolesti IZJZV.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Uzrasno specifične seroprevalencije *varicella-zoster* virusnih antitela stanovništva AP Vojvodine

U skladu sa protokolom istraživanja, prikupljeno je 3.570 uzoraka seruma. Uzorak je reprezentativan u odnosu na uzrast i mesto stanovanja ispitanika i predstavlja 0,18% ukupne populacije AP Vojvodine. Prosečan uzrast ispitanika iznosio je 20 godina. Najmlađi ispitanik bio je star 15 dana a najstariji 82 godine.

Zastupljenost polova ispitanika je približna: prikupljeno je 1.788 uzoraka seruma muškog i 1.782 uzoraka seruma ženskog pola (M : Ž = 50,1 : 49,9%). Izuzimajući granične rezultate testiranja (57 seruma; 1,6%), od ukupno 3.513 testiranih seruma, 2.964 seruma (84,0%; CI 95% : 83,2–85,6) je seropozitivno, 549 (16,0%; 95%CI : 14,4–16,8) je seronegativno. Više od 70% populacije je seropozitivno odnosno poseduje specifična antitela protiv varičela zoster virusa do navršene devete godine života (Tabela 3).

**Tabela 3. Udeo seronegativnih i seropozitivnih prema uzrastu i polu u reprezentativnom uzorku populacije AP Vojvodine**

Uzrast	Ženski pol			Muški pol			Ukupno		
	Seropozitivni n (%)	Seronegativni n (%)	p*	Seropozitivni n (%)	Seronegativni n (%)	p*	Seropozitivni n (%)	Seronegativni n (%)	p*
<b>0–4</b>	103 (43,4)	134 (56,6)	0,0000	109 (48,7)	126(56,3)	0,0000	212 (44,9)	260 (55,1)	0,0000
<b>5–9</b>	174 (70,5)	73 (29,5)	0,0000	196 (75,9)	62 (24,0)	0,0000	370 (73,3)	135 (26,7)	0,0000
<b>10–14</b>	232 (89,6)	27 (10,4)	0,0000	210 (85,0)	37 (14,9)	0,0000	442 (87,4)	64 (12,6)	0,0000
<b>15–19</b>	265 (93,6)	18 (6,4)	0,0000	263 (91,6)	24 (8,4)	0,0000	528 (92,6)	42 (7,4)	0,0000
<b>≥20</b>	696 (96,1)	28 (3,8)	0,0000	716 (97,3)	20 (2,7)	0,0000	1412 (96,7)	48 (3,3)	0,0000
<b>Ukupno</b>	1.470 (84,0)	280(16,0)	0,0000	1.494 (84,7)	269 (15,3)	0,0000	2.964 (84,0)	549 (16,0)	0,0000

\*probability ( srp. verovatnoća)

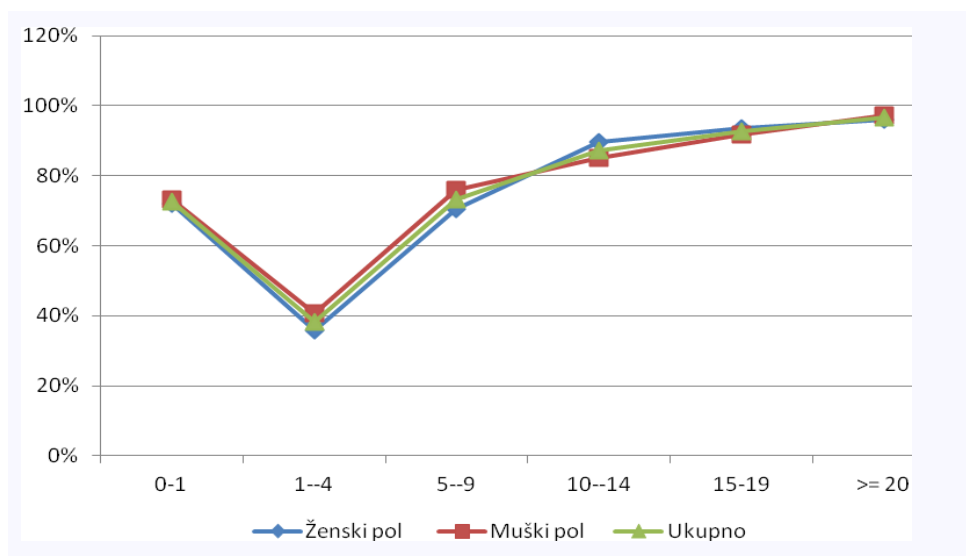
Procenat seropozitivnih se razlikuje u odnosu na uzrast ispitanika i kreće se u rasponu od 38,3% (uzrast 1–4 godine) pa do 96,7% (stariji od 20 godina života) (Tabela 4).



**Tabela 4. Udeo seropozitivnih prema uzrastu, polu i području stanovanja u reprezentativnom uzorku populacije AP Vojvodine**

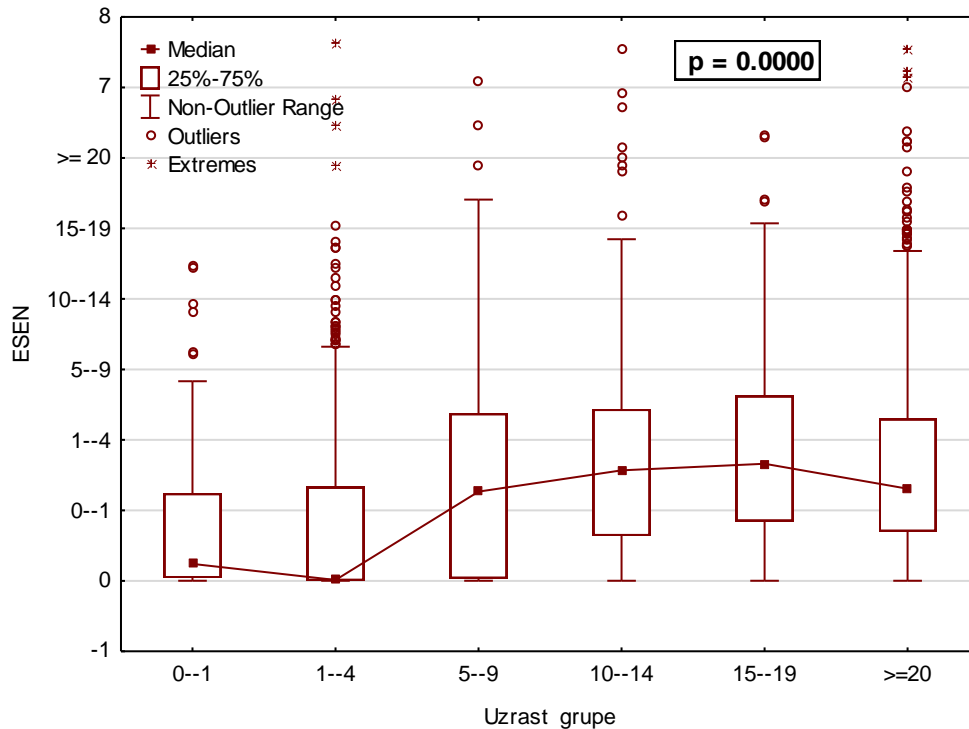
Karakteristika	Seropozitivnost	p-vrednost
<b>Pol</b>	% (95%CI)	
Muški	84,7 (83,2–86,4)	p = 0,54485
Ženski	84,0 (82,3–85,7)	
<b>Područje</b>		p = 0,21440
Severno	85,9 (83,7–88,2)	
Centralno	83,2 (81,3–85,1)	
Južno	84,6 (82,5–86,6)	
<b>Uzrasne grupe</b>		p = 0,0000
<1	72,5 (63,3–81,7)	
1-4	38,3 (33,4–43,2)	
5-9	73,3 (69,4–77,2)	
10-14	87,4 (84,5–90,3)	
15-19	92,6 (90,5–94,8)	
≥20	96,7 (95,8–97,6)	

Primenom testa razlike proporcija utvrđena je visoko statistički značajna razlika ( $p = 0,000 < 0,01$ ) u seroprevalenciji u odnosu na uzrast ispitanika. Procenat seropozitivnih se razlikuje u odnosu na pol ispitanika (M : Ž = 84,7 : 84,0%) i područje stanovanja (83,2–85,9%) ali razlika nije statistički značajna. Procenat seropozitivnih je veći kod dece mlađe od 12 meseci u odnosu na decu uzrasta 1–4 godine, dok u ostalim dobnim grupama seroprevalencija VZV antitela raste sa uzrastom (Grafikon 1).



**Grafikon 1. Seroprevalencija prema uzrastu i polu u reprezentativnom uzorku populacije AP Vojvodine**

Rezultati testiranja seruma izraženi u standardizovanim ESEN jednicama kretali su se u rasponu od 0,0010 do 7,5540 ESEN jedinica. Kruskal-Valisovim testom je utvrđeno da se kvantitativne vrednosti testiranja razlikuju u odnosu na uzrast (*Kruskal-Wallis test*:  $H(5, N = 3.570) = 344,6750$   $p = 0.000$ ) (Grafikon 2).



**Grafikon 2. Vrednosti testiranja u ESEN jednicama odnosu na uzrast ispitanika u reprezentativnom uzorku populacije AP Vojvodine**

Primenom testa višestrukog poređenja utvrđena je visoko statistički značajna razlika ( $p = 0,000 < 0,01$ ) u vrednostima ESEN jedinica u sukcesivnim uzrasnim grupama ispitanika, osim u uzrasnim grupama  $< 1$  i  $1-4$  godine života (Tabela 5).

**Tabela 5. Vrednosti testiranja u sukcesivnim uzrasnim grupama ispitanika u reprezentativnom uzorku populacije AP Vojvodine**

	Uzrast					
	0-1 R:1171,2	1-4 R:1002,4	5-9 R:1704,9	10-14 R:1934,5	15-19 R:2074,0	≥ 20 R:1903,7
<1		1,000000	0,000033	0,000000	0,000000	0,000000
1-4	1,000000		0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
5-9	0,000033	0,000000		0,005426	0,000000	0,002522
10-14	0,000000	0,000000	0,005426		0,388873	1,000000
15-19	0,000000	0,000000	0,000000	0,388873		0,011754
≥ 20	0,000000	0,000000	0,002522	1,000000	0,011754	

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom konstruisan je model koji opisuje povezanost pola, uzrasta i područja stanovanja (severni, centralni i južni deo Vojvodine) ispitanika sa pojavom seropozitivnih rezultata testiranja (Tabela 6).

**Tabela 6. Model multivarijantne logističke regresione analize za ispitivanje seropozitivnosti u odnosu na pol, uzrast i područje stanovanja**

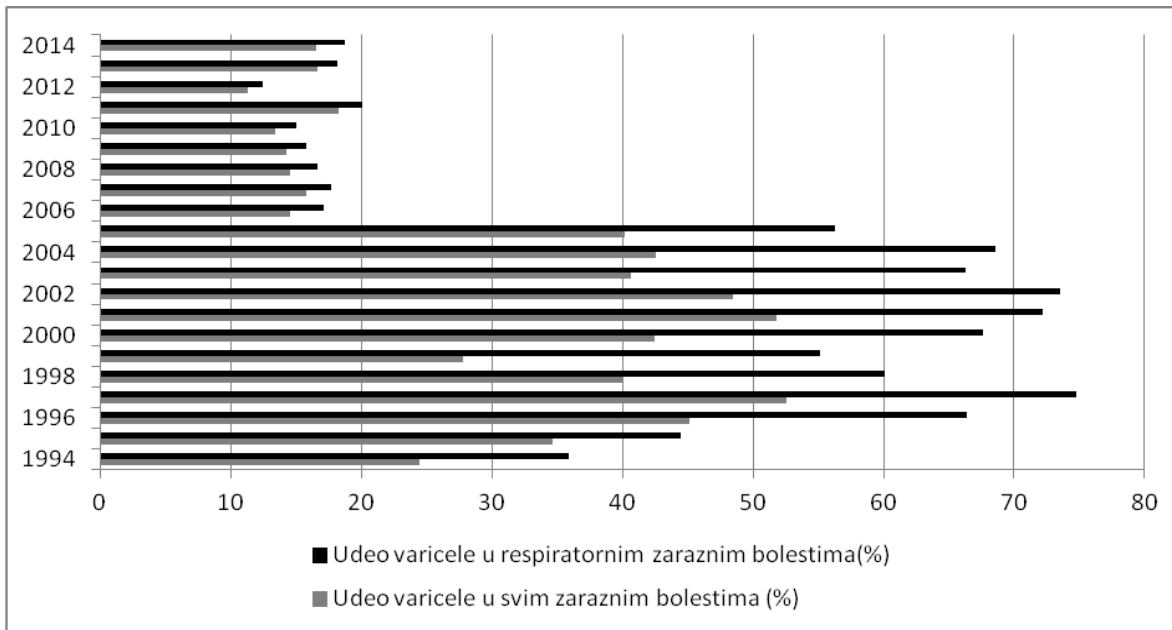
Karakteristike	Koeficijent (B)	Značajnost p-vrednost	Odds Ratio (Beta)	95% Interval poverenja za Odds Ratio	
				Donji	Gornji
<b>Pol</b>		0,426			
Ženski	Referentna vrednost				
Muški	0,085	0,426	1,089	0,883	1,344
<b>Područje Vojvodine</b>		0,490			
Centralno	Referentna vrednost				
Jug	0,074	0,557	1,077	0,841	1,378
Sever	0,159	0,236	1,172	0,901	1,524
<b>Uzrast</b>		0,000			
1-4	Referentna vrednost				
<1	1,455	0,000	4,284	2,585	7,099
5-9	1,483	0,000	4,407	3,312	5,864
10-14	2,408	0,000	11,116	7,959	15,524
15-19	3,005	0,000	20,189	13,859	29,411
≥ 20	3,857	0,000	47,325	33,207	67,447
<b>Konstanta</b>	-0,582	0,000			

Među posmatranim karakteristikama: uzrast, pol i područje stanovanja, jedino je uzrast ispitanika značajno povezan sa pojavom seropozitivnosti (razlika je visoko statistički značajna;  $p = 0,000 < 0,01$ ). Kao referentna vrednost za ispitivanje povezanosti uzrasta i seropozitivnosti uzeta je starosna grupa 1–4 godine. U odnosu na ovu uzrasnu grupu, odnos šansi (OR) za pojavu seropozitivnosti se povećava sa uzrastom i kreće se u rasponu od 4,3 za decu uzrasta do jedne godine do 47,3 kod odraslih starijih od 20 godina života. Kvalitet dobijenog modela je proveren Hosmer-Lemeševim testom, (hi-kvadrat = 6,678,  $p = 0,572$ ), što pokazuje dobro slaganje modela sa podacima. Model 86,9% ima ukupno tačno predviđenih vrednosti.

## **4.2. Epidemiološke karakteristike obolelih od varičele u u AP Vojvodini u periodu 1994–2014. godine**

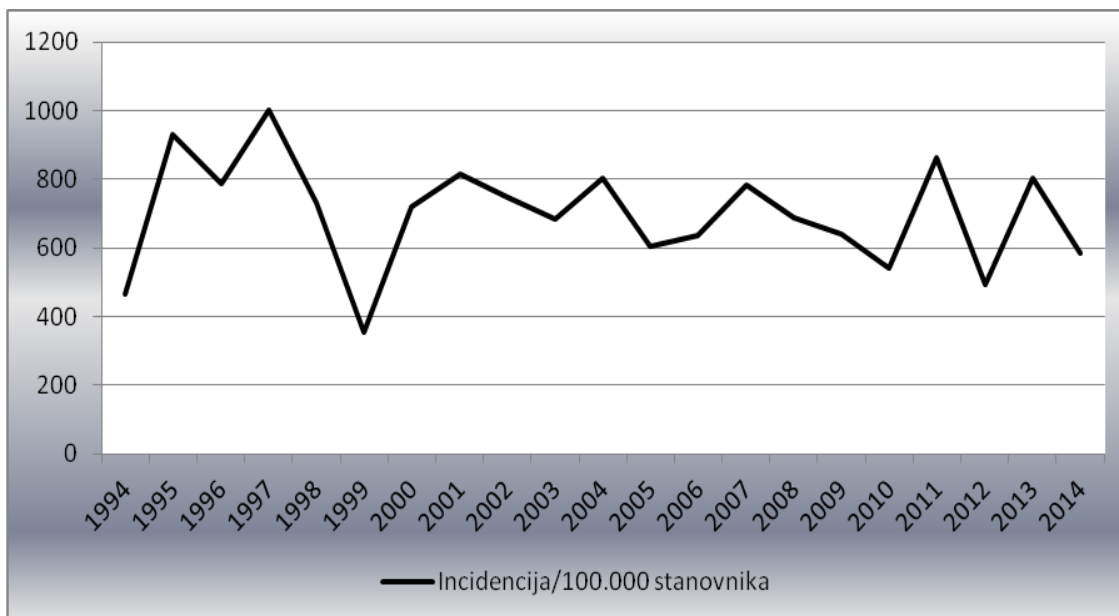
### **4.2.1. Učestalost varičele u AP Vojvodini u periodu 1994–2014. godini**

Epidemiološki nadzor nad varičelom u AP Vojvodini sprovodi se od 1975. godine. U posmatranom periodu do 2005. godine, varičela je bila vodeća respiratorna zarazna bolest. Najmanji udeo varičele u ukupnom obolevanju od zaraznih bolesti (24%) i u grupi respiratornih zaraznih bolesti (36%) registrovan je 1994. godine. Tokom 1997. godine registrovan je najveći udeo varičele u ukupnom obolevanju od zaraznih bolesti (53%) i u grupi respiratornih zarzanih bolesti (37%). Stupanjem na snagu novih zakonskih propisa, počev od 2006. godine, udeo varičele u ukupnom obolevanju od zaraznih bolesti i u grupi respiratornih zaraznih bolesti pada ispod 20% (Grafikon 3).



**Grafikon 3. Udeo varicele u obolevanju od zaraznih bolesti**

Varičela se u Vojvodini održava endemoepidemijski. Oboljenje se registruje sa visokim incidencijama a epidemije se javljaju u vremenskim intervalima od dve do pet godina (Grafikon 4).



**Grafikon 4. Incidencija varicele (na 100.000 stanovnika) u AP Vojvodini u periodu 1994–2014. godine**

U periodu od 1994. do 2014. godine u AP Vojvodini je registrovano ukupno 294.531 osoba obolela od varičele. Stopa incidencije varičele na godišnjem nivou, u posmatranom periodu iznosila je 697,1/100.000 stanovnika (minimalna incidencija 1999. godine: 356,3/100.000 stanovnika; maksimalna 1997. godine: 1003,3/100.000 stanovnika). Posmatrano po sedmogodišnjim intervalima, najviša stopa incidencije varičele je registrovana u intervalu od 2001. do 2007. godine (724,8/100.000 stanovnika) (Tabela 7).

**Tabela 7. Incidencija varičele u AP Vojvodini u periodu 1994–2014. godine**

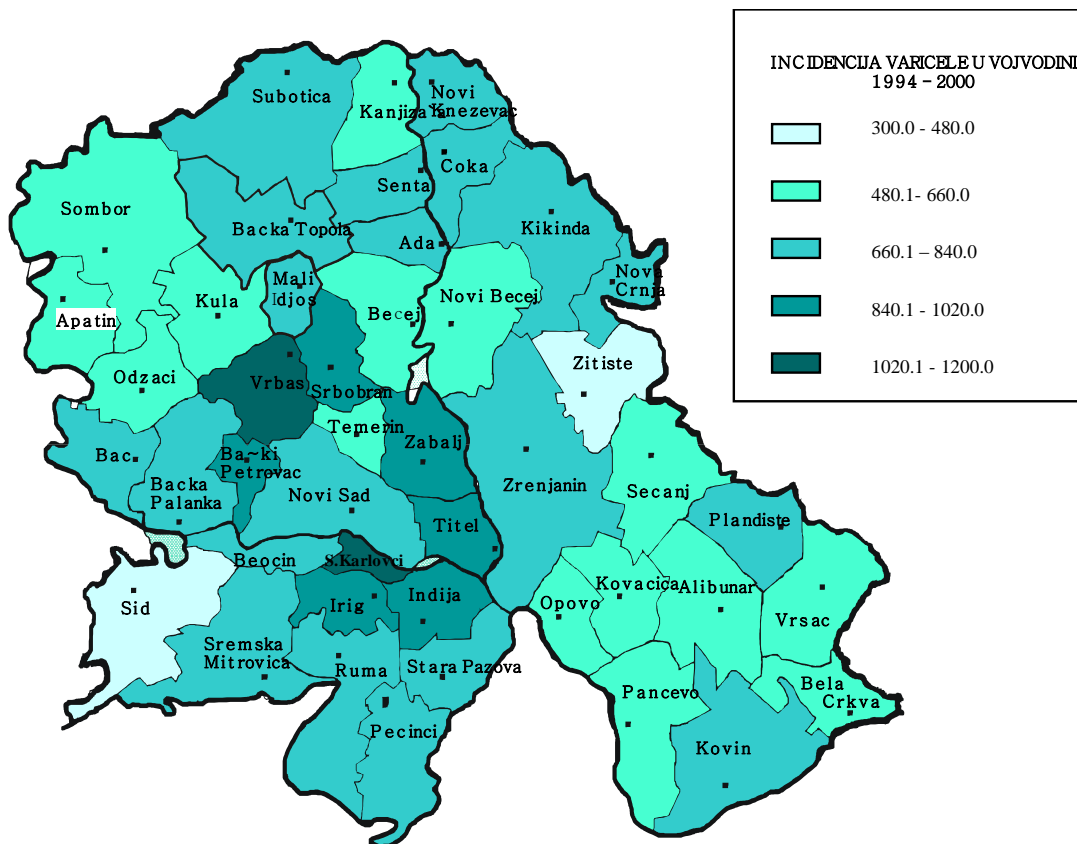
Godine	Broj obolelih	Incidencija na 100.000 stanovnika	Stopa incidencije varičele u sedmogodišnjem periodu na 100.000 stanovnika	p*
1994.	9.377	465,1	713,6	p= 0,7134
1995.	18.756	931,3		
1996.	15.828	785,9		
1997.	20.205	1.003,3		
1998.	14.735	731,7		
1999.	7.176	356,3		
2000.	14.527	721,3		
2001.	16.397	814,2	724,8	
2002.	15.180	747,1		
2003.	13.883	683,2		
2004.	16.307	802,5		
2005.	12.325	606,5		
2006.	12.938	636,4		
2007.	15.934	784,1		
2008.	13.955	686,8	652,7	
2009.	13.033	641,4		
2010.	10.959	539,3		
2011.	16.671	820,4		
2012.	9.549	494,3		
2013.	15.524	803,6		
2014.	11.272	583,5		

\*probability (srp. verovatnoća)

Primenom Kruskal-Valisovog testa nije utvrđena statistički značajna razlika u broju obolelih odnosno stopi incidencije varičele između tri posmatrana sedmogodišnja perioda.

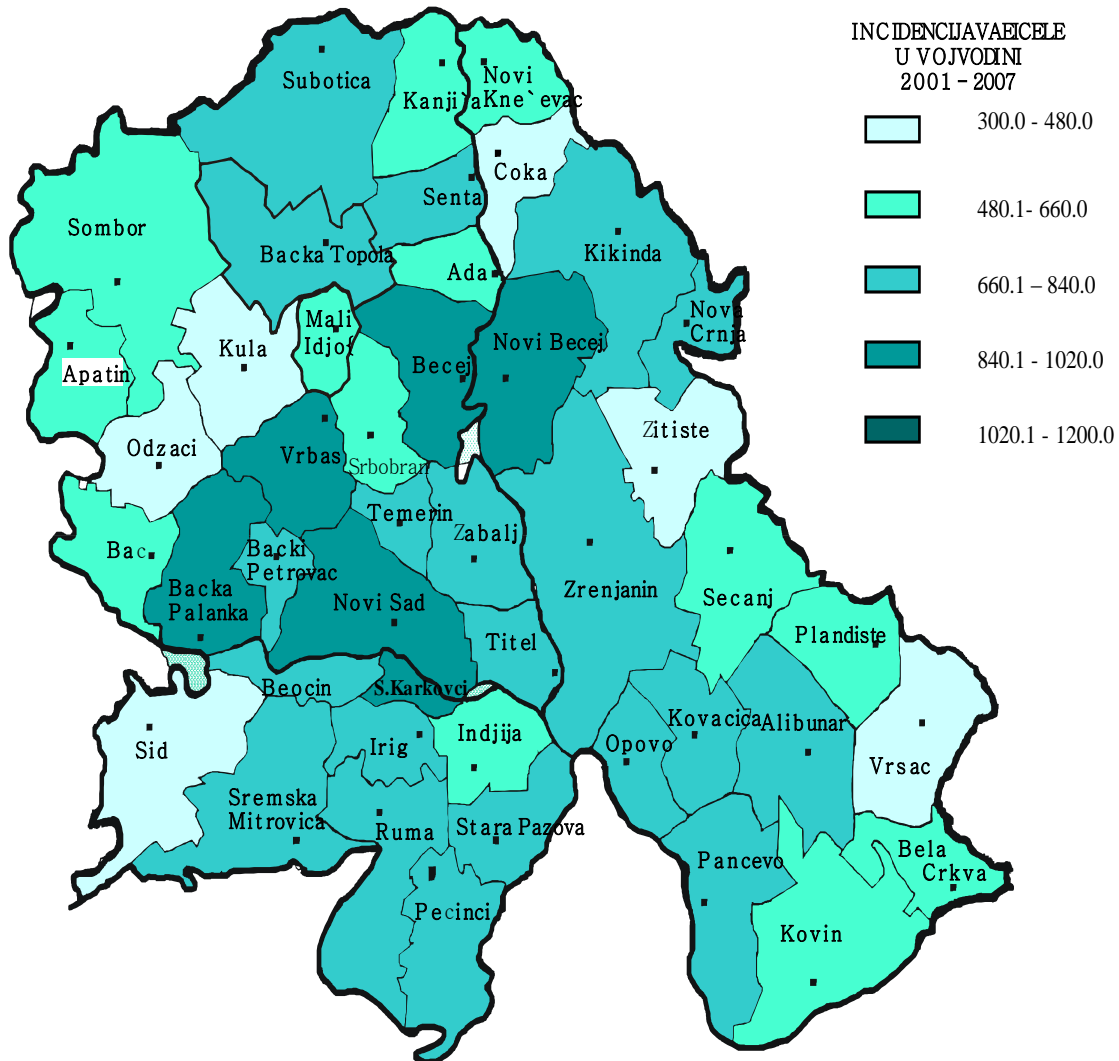
#### 4.2.2. Topografska analiza registrovanih slučajeva varičele u AP Vojvodini u periodu od 1994. do 2014. Godine

U periodu od 1994. do 2014. godine, posmatrano po sedmogodišnjim periodima, varičela je registrovana u svim opštinama u AP Vojvodini sa rasponom od 357,8/100.000 stanovnika do 1198,4/100,000 stanovnika (kartogram 1–3).



Kartogram 1. Stopa incidencije varičele ( na 100.000 stanovnika) po opštinama u AP Vojvodini u periodu 1994–2000. godine

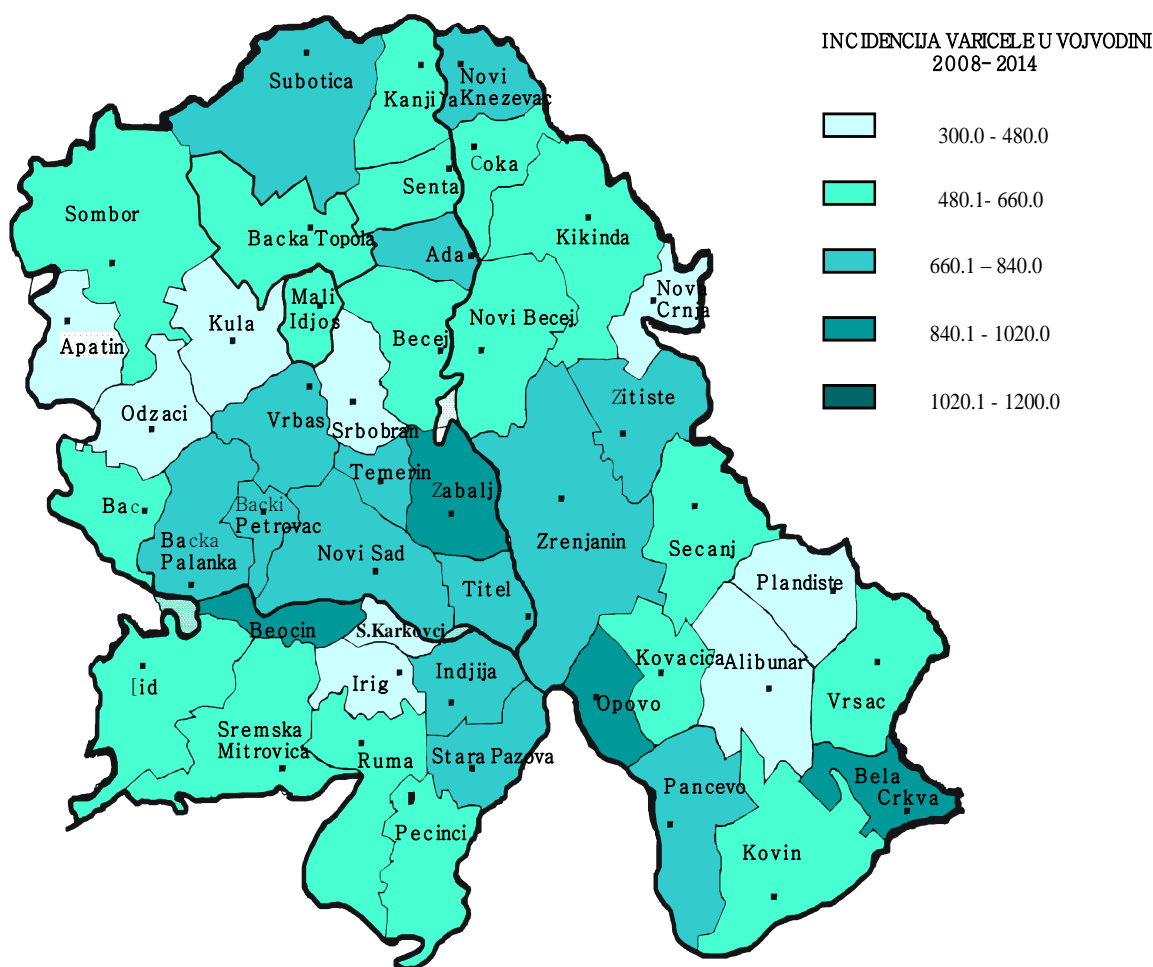
Primenom testa razlike proporcija utvrđena je visoko statistički značajna razlika ( $p = 0,000 < 0,01$ ) između najviše stope incidencije varicele u Sremskim Karlovcima (1198,4/100.000 stanovnika) i najniže u Žitištu (415,2/ 100.000 stanovnika) u periodu od 1994. do 2000. godine.



**Kartogram 2. Stopa incidencije varicele (na 100.000 stanovnika) po opštinama u AP Vojvodini u periodu 2001–2007. godine**



Primenom testa razlike proporcija utvrđena je visoko statistički značajna razlika ( $p = 0,08011 < 0,01$ ) između najviše stope incidencije varicele u Vrbasu (998,2/100.000 stanovnika) i najniže u Žitištu (357,8/100.000 stanovnika) u periodu od 2001. do 2007.godine.

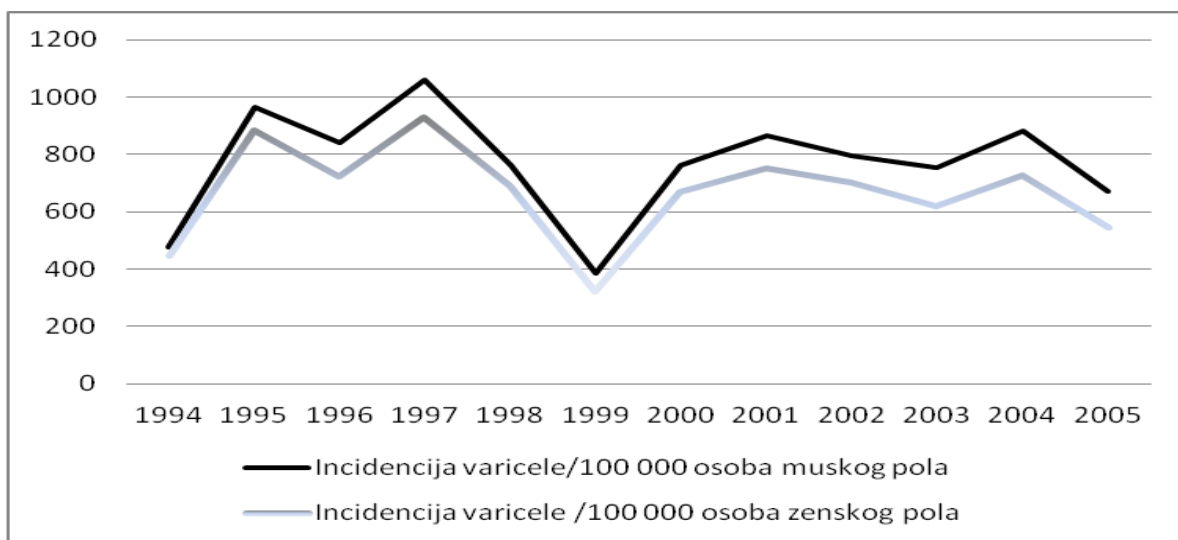


**Kartogram 3. Stopa incidencije varicele (na 100.000 stanovnika) po opštinama u AP Vojvodini u periodu od 2008. do 2014. godine**

Primenom testa razlike proporcija utvrđena je statistički značajna razlika ( $p = 0,02598 < 0,05$ ) između najviše stope incidencije varicele u Opovu (946,9/100.000 stanovnika) i najniže u Srbobranu (365,4/100.000 stanovnika) u periodu od 2008. do 2014. godine.

#### 4.2.3. Analiza registrovanih slučajeva varicele u AP Vojvodini u odnosu na pol, uzrast i sezonu javljanja

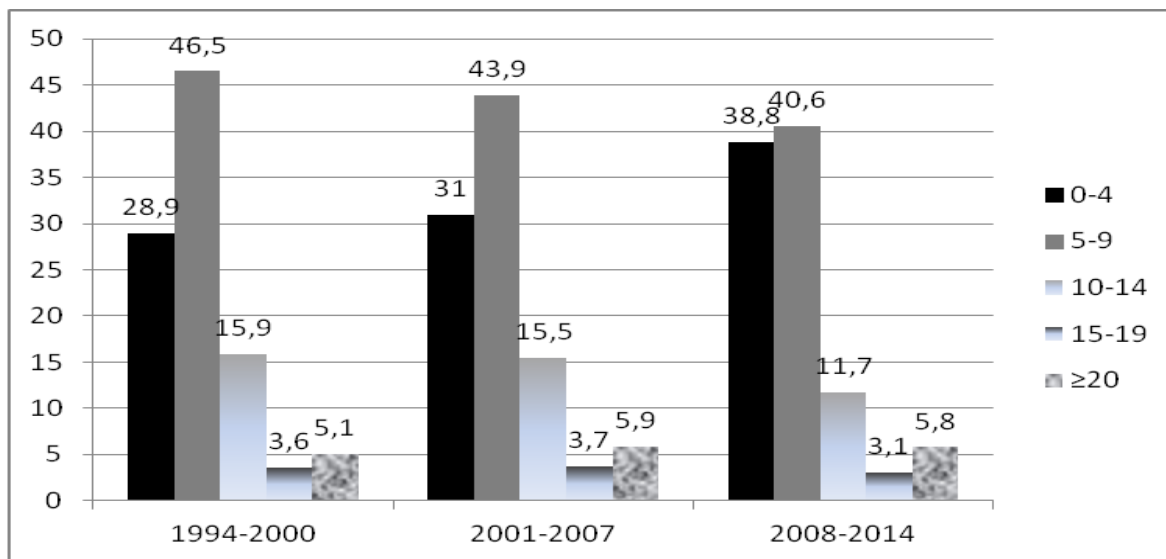
U posmatranom periodu od varicele su obolevali pacijenti oba pola. Podatak o polu obolelih od varicele registrovan je u periodu od 1994. do 2005. godine sve dok se varicela prijavljivala na pojedinačnim prijavama. U tom periodu obolelo je 90.750 pacijenata muškog pola i 83.919 pacijenata ženskog pola (M : Ž = 52% : 48%). Specifične incidencije obolelih od varicele u posmatranom periodu bile su više kod muškaraca (Grafikon 5).



**Grafikon 5. Specifične incidencije varicele u odnosu na pol u AP Vojvodini u periodu 1994–2005. godine**

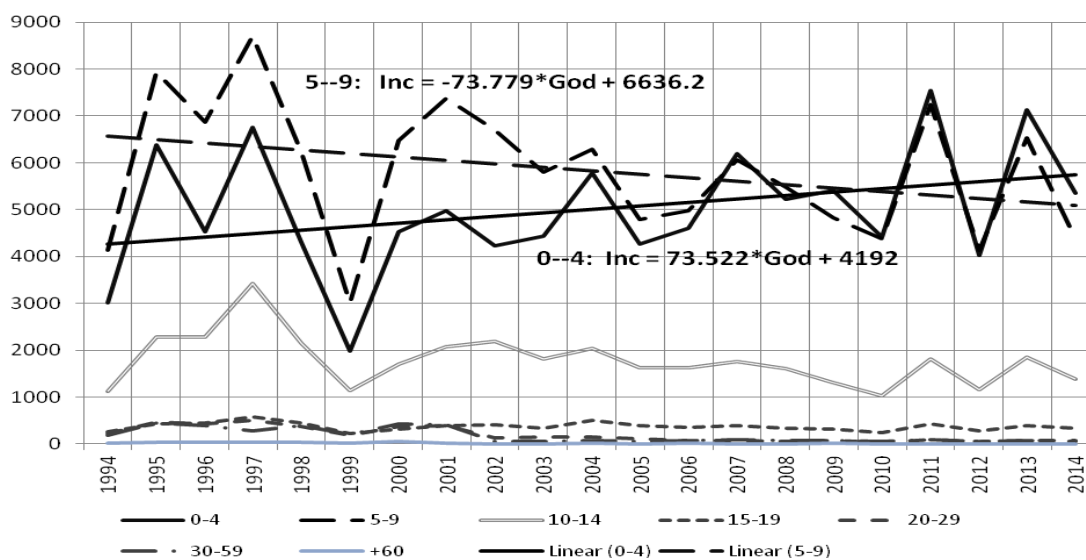
Primenom testa razlike proporcija utvrđena je visoko statistički značajna razlika ( $p = 0,000 < 0,01$ ) u incidenciji varicele u odnosu na pol. U oba perioda posmatranja (od 1994. do 2000. i od 2001. do 2005. godine), od varicele su statistički značajno češće obolevale osobe muškog pola.

U posmatranom periodu, od varicele su, obolevale sve uzrasne grupe uz razlike u procentualnoj zastupljenosti pojedinih uzrasnih grupa odnosno uzrasno specifičnoj incidenciji oboljenja. Većinu obolelih (43,8%) u posmatranom periodu su činila deca uzrasta 5–9 godina i 0–4 godine starosti (Grafikon 6).



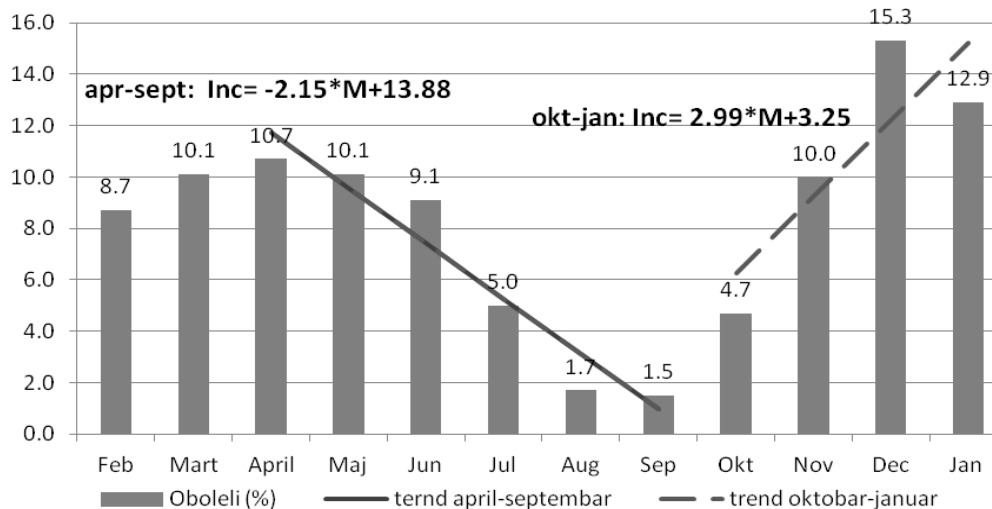
**Grafikon 6. Uzrasna strukutra obolelih od varičele u periodu 1994–2014. godine**

U Vojvodini, u posmatranom periodu, najviša uzrasno specifična incidencija varičele se registruje u uzrastu 5–9 godina (5824,6/100.000 stanovnika) a zatim u uzrastu 0–4 godine (5000,7/100.000 stanovnika). Stopa incidencije varičele u uzrastu 0–4 godine imala je rastući trend dok je stopa incidencije varičele u uzrastu 5–9 godina, imala opadajući trend tokom perioda posmatranja (Grafikon 7).



**Grafikon 7. Uzrasno specifične incidencije obolelih od varičele u periodu 1994–2014. godine**

Postoje jasne sezonske varijacije u incidenciji varičele sa maksimumom obolevanja u zimskim mesecima i minimumom u letnjim. Najmanje slučajeva varičele (14%) registrovano je u periodu jul–septembar a najviše u periodu novembar–januar (65,6%). Procenat registrovanih slučajeva varičele imao je rastući trend u periodu od oktobra do januara, stagnirao u februaru i martu i opadao u periodu od aprila do septembra (Grafikon 8).



**Grafikon 8. Sezonska distribucija registrovanih slučajeva varičele u AP Vojvodini u periodu 1994–2014. godine**

#### 4.2.4. Registrovane komplikacije varičele u AP Vojvodini u periodu 1994–2014. godine

U periodu od 1994. do 2014. godine prijavljene su ukupno 232 komplikacije varičele kod 231 pacijenta, među kojima je najčešća bila *pneumonia varicellosa*. Incidencija varičele sa komplikacijama kretala se u rasponu od 1,3–5,7/100.000 stanovnika na godišnjem nivou (Tabela 8.)

**Tabela 8. Incidencija komplikovanih slučajeva varičele u AP Vojvodini, u periodu 1994–2014. godine**

Godine	Broj obolelih sa komplikacijama na godišnjem nivou	Incidencija komplikacija	Stopa incidencije u sedmogodišnjem periodu	P*
1994.	0	0	<b>0,2/100.000</b>	<b>p=0,0019</b>
1995.	4	0.2/100.000		
1996.	4	0.2/100.000		
1997.	2	0.1/100.000		
1998.	1	0.05/100.000		
1999.	2	0.1/100.000		
2000.	13	0.6/100.000		
2001.	22	1.1/100.000	<b>0,8/100.000</b>	
2002.	21	1.0/100.000		
2003.	16	0,8/100.000		
2004.	15	0.7/100.000		
2005.	19	0,9/100.000		
2006.	8	0.4/100.000		
2007.	14	0.7/100.000		
2008.	6	0.3/100.000	<b>0,7/100.000</b>	
2009.	21	1.0/100.000		
2010.	16	0.8/100.000		
2011.	20	1.0/100.000		
2012.	7	0.4/100.000		
2013.	12	0.6/100.000		
2014.	8	0.4/100.000		

\*probability (srp. verovatnoća)

Primenom Kruskal-Valisovog testa utvrđena je visoko statistički značajna razlika u broju obolelih odnosno vrednostima stope incidencije komplikovanih slučajeva varičele između tri sedmogodišnja perioda: 1994–2000. godine, 2001–2007. godine i 2008–2014. godine. Udeo registrovanih komplikovanih slučajeva varičele u odnosu na ukupan broj slučajeva varičele u posmatranom periodu kretao se u rasponu 0,02–0,1% tokom posmatranog perioda (Tabela 9).

**Tabela 9. Udeo pacijenata sa komplikacijama u ukupnom broju obolelih od varičele u periodu 1994–2014. godine**

Godine	Broj obolelih	Broj obolelih sa komplikacijama	Udeo pacijenata sa komplikacijama (%)
<b>1994–2000.</b>	100.604	26	0,02
<b>2001–2007.</b>	102.964	115	0,1
<b>2008–2014.</b>	90.963	90	0,1

U posmatranom periodu incidencija različitih komplikacija varičele u sedmogodišnjim intervalima kretala se u rasponu 0,1–6,6/100.000 stanovnika, odnosno 11,4/100.000 stanovnika za ceo period posmatranja (Tabela 10).

**Tabela 10. Incidencija komplikacija varičele (na 100.000 stanovnika) u periodu 1994– 2014. godine**

Godine	<i>Pneumonia varicellosa</i> N (Inc)	<i>Encephalitis varicellosa</i> N (Inc)	<i>Meningitis Varicellosa</i> N (Inc)	<i>Pyodermia</i> N (Inc)	<i>Varicella cum compl. aliis</i> N (Inc)	Ukupno N (Inc)
<b>1994–2000.</b>	11 (0,5)	16 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	27 (1,3)
<b>2001–2007.</b>	77 (3,8)	21(1,0)	3 (0,1)	9 (0,4)	5 (0,2)	115 (5,7)
<b>2008–2014.</b>	46 (2,4)	9 (0,5)	0 (0,0)	21(1,1)	14 (0,7)	90 (4,7)
<b>Ukupno</b>	<b>134 (6,6)</b>	<b>46 (2,3)</b>	<b>2 (0,1)</b>	<b>30 (1,5)</b>	<b>19 (0,9)</b>	<b>232(11,4)</b>

Najveći broj pacijenata sa komplikacijama varičele registrovan je u periodu od 2001. do 2007. godine. Dominantna komplikacija varičele u posmatranom periodu bila je *pneumonia varicellosa* nakon koje sledi *encephalitis varicellosa*. Incidencija piodermija i komplikovanih slučajeva varičele imala je rastući trend u poslednja dva sedmogodišnja perioda ali je i dalje bila višestruko niža u odnosu na incidenciju vodećih komplikacija.

Evidencija o uzrastu i polu obolelih sa komplikacijama varicele postoji za period od 2003. do 2014. godine. U tom periodu evidentirane su 163 komplikacije. Komplikacije su bile više zastupljene kod pacijenata muškog pola (M : Ž = 62,6 : 37,4%). Najviša uzrasno specifična incidencija komplikovanih slučajeva varicele je registrovana u uzrastu 0–4 godine i 5–9 godina, a potom opada prema starijim uzrasnim grupama (Tabela 11).

**Tabela 11. Uzrasno specifične incidencije obolelih od varicele (na 100.000 stanovnika) sa komplikacijama u periodu 2003–2014. godine**

<b>Godine</b>	<b>0–4</b>	<b>5–9</b>	<b>10–14</b>	<b>15–19</b>	<b>≥ 20</b>
<b>2003–2006.</b>	2,9	2,1	2,1	0,2	0,4
<b>2007–2010.</b>	3,1	2,7	1,3	0,5	0,3
<b>2011–2014.</b>	3,1	2,1	0,5	0,2	0,4

U periodu od 1994. do 2014. godine, posmatrano po sedmogodišnjim intervalima, registrovana su dva smrtna ishoda od varicele (mortalitet 0–0,05/100.000 stanovnika). Oba smrtna ishoda su nastupila kod odraslih lica obolelih od pneumonije izazvane virusom varicele zoster, prvi 1998. godine kod lica u uzrasnoj grupi 30–39 godina, a drugi 2012. godine kod ženske osobe stare 56 godina. Letalitet usled varicele u posmatranom periodu iznosio je 0,007%.

U posmatranom periodu, prijavljene su četiri epidemije varicele u kolektivima, u kojima je ukupno obolelo 146 od 945 eksponiranih osoba. Sve epidemije su registrovane u zatvorenim dečjim kolektivima. Osim jedne epidemije koja je izbila krajem leta ostale su nastale u zimskim (2) ili ranim prolećnim mesecima (1). Tri od četiri epidemije su bile bolničke i sve su nastale prelivanjem bolesti iz opšte populacije. U prijavljenim epidemijama nisu registrovane komplikacije i smrtni ishodi.

### 4.3. Epidemiološke karakteristike obolelih od herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu od 1997 do 2005. godine

#### 4.3.1. Učestalost herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu od 1997. do 2005. god.

U periodu od 1997. do početka 2005. godine, u AP Vojvodini je registrovano ukupno 9.206 obolelih od herpes zosteru (stopa incidencije 56,8/100.000 stanovnika). U istom periodu, registrovano je 270.407 zaraznih bolesti, pri čemu je udeo herpes zosteru u ukupnom broju prijavljenih slučajeva zaraznih bolesti, iznosio 3,4%. Postoji jasan uzlazni trend incidencije herpes zosteru u posmatranom periodu (Tabela 12).

**Tabela 12. Ukupan broj obolelih i kumulativna incidencija herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 1997–2004. godine**

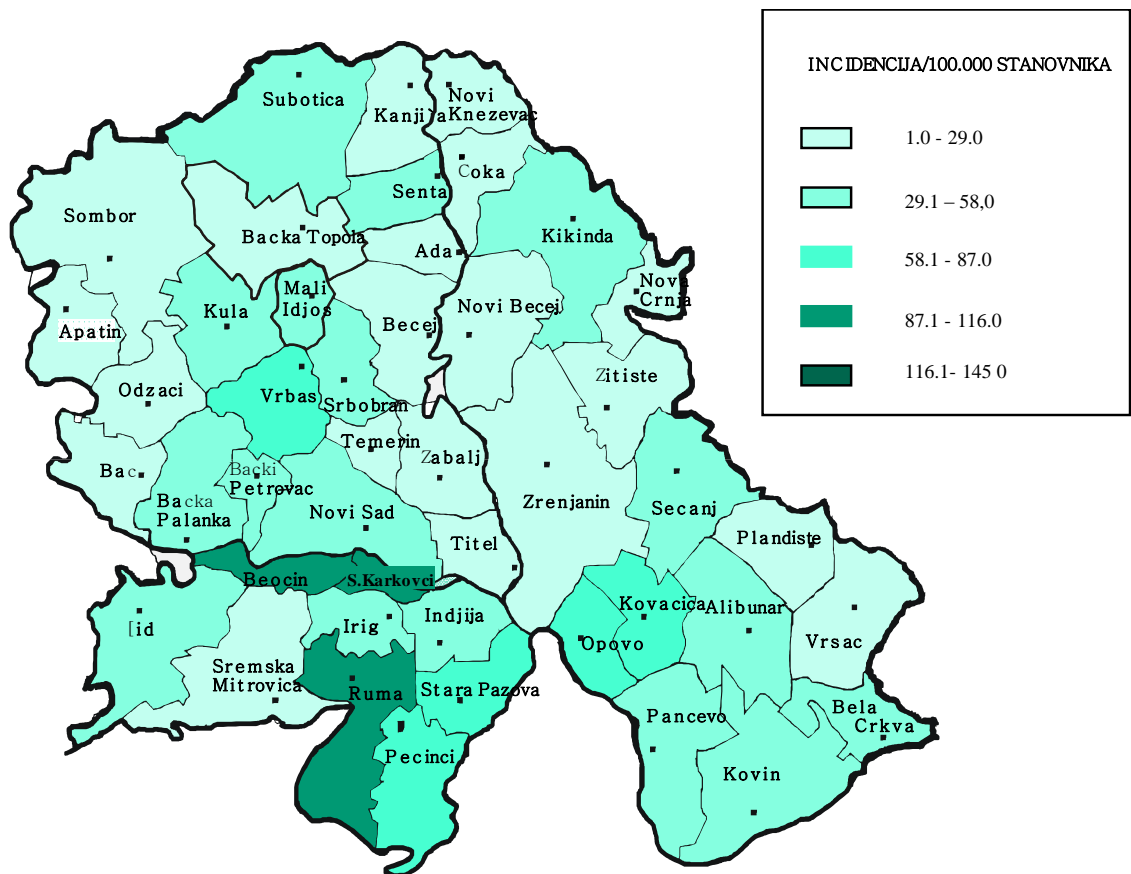
Godine	Broj obolelih	Inc./100.000 stanovnika	Prosečna incidencija na 100.000 stanovnika	p*
1997.	485	24,1	38,7	p= 0,030384
1998.	675	33,5		
1999.	937	46,5		
2000.	1.025	50,9		
2001.	1.027	51,0	74,9	
2002.	1.158	56,9		
2003.	1.652	81,3		
2004.	2.247	110,6		
<b>1997–2004.</b>	<b>9.206</b>	<b>453,0</b>	56,8	

Primenom Man-Vitnijevog testa utvrđena je statistički značajna razlika u broju obolelih i vrednostima incidencije herpes zosteru između dva perioda 1997–2000. i 2001–2004. godine. U posmatranom periodu od herpes zosteru je registrovan jedan smrtni ishod povezan sa herpes zosterom, 1998. godine.



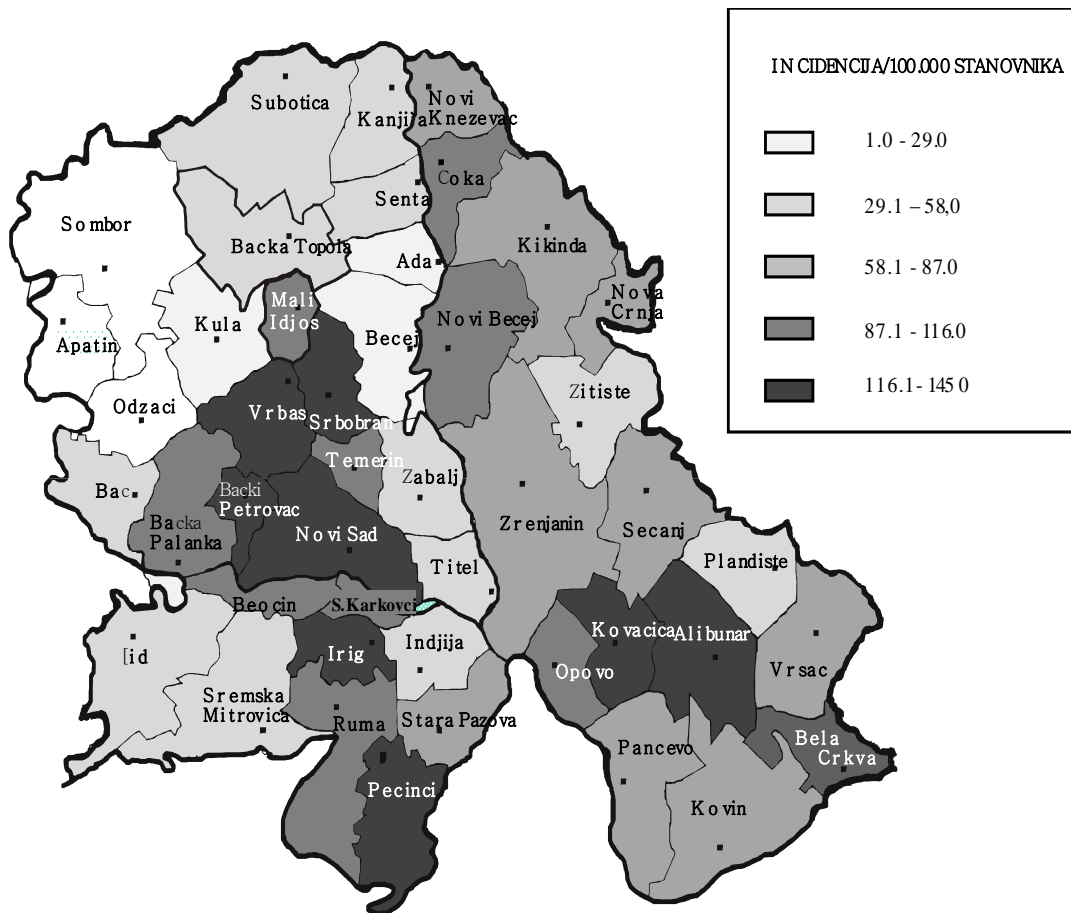
#### 4.3.2. Topografska analiza registrovanih slučajeva herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu od 1997. do 2005. godine

U periodu od 1997. do početka 2005. godine, herpes zoster je registrovan u svim opštinama u AP Vojvodini sa rasponom incidencije od 1,5 do 143,4/100.000 stanovnika (kartogrami 4 i 5).



**Kartogram 4. Stopa incidencija herpes zosteru po opštinama u AP Vojvodini u periodu 1997–2000. Godine**

Primenom testa razlike proporcija utvrđena je visoko statistički značajna razlika ( $p = 0,0000 < 0,01$ ) između najviše registrovane stope incidencije herpes zosteru u Rumi (107,5/100.000 stanovnika) i najniže u Novoj Crnji (1,7/100.000 stanovnika) u periodu od 1997. do 2000. godine.



**Kartogram 5. Stopa incidencije herpes zoster po opštinama u AP Vojvodini u periodu 2001–2004. godine**

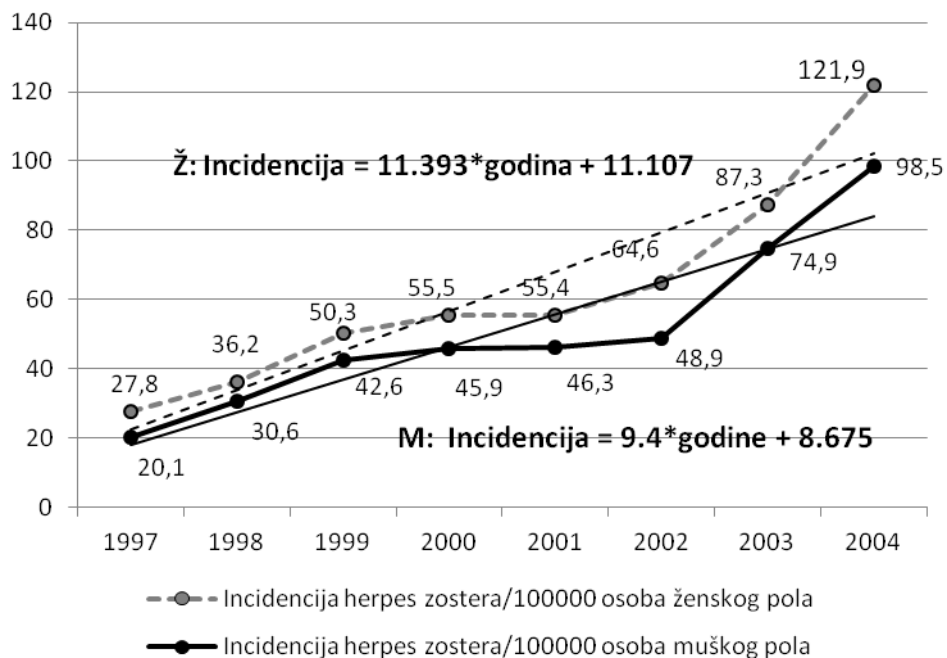
Primenom testa razlike proporcija utvrđena je visoko statistički značajna razlika ( $p = 0,0000 < 0.01$ ) između najviše registrovane stope incidencije herpes zoster u Kovačici (143,4/100.000 stanovnika) i najniže u Apatinu (1,5/100.000 stanovnika) u periodu od 2001. do 2004. godine.

#### 4.3.3. Analiza registrovanih slučajeva herpes zoster u odnosu na pol, uzrast i sezonu javljanja

U posmatranom periodu, u AP Vojvodini, registrovano je 4.003 pacijenta muškog i 5.203 pacijenta ženskog pola obolelih od herpes zoster (M : Ž = 43,5% : 56,5%).

Specifične incidencije herpes zosteru u posmatranom periodu bile su više kod pacijenata ženskog pola (Grafikon 9).

**Grafikon 9. Specifične incidencije herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 1997–2004. godine**



Utvrđena je divergencija trendova specifičnih incidencija herpes zosteru u odnosu na pol, to jest, veći porast incidencije herpes zosteru je bio kod osoba ženskog pola. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika između broja obolelih muškaraca i žena odnosno incidencije herpes zosteru u odnosu na pol ( $p = 0,000 < 0,0$ ). U posmatranom periodu od herpes zosteru su značajno češće obolevale osobe ženskog pola.

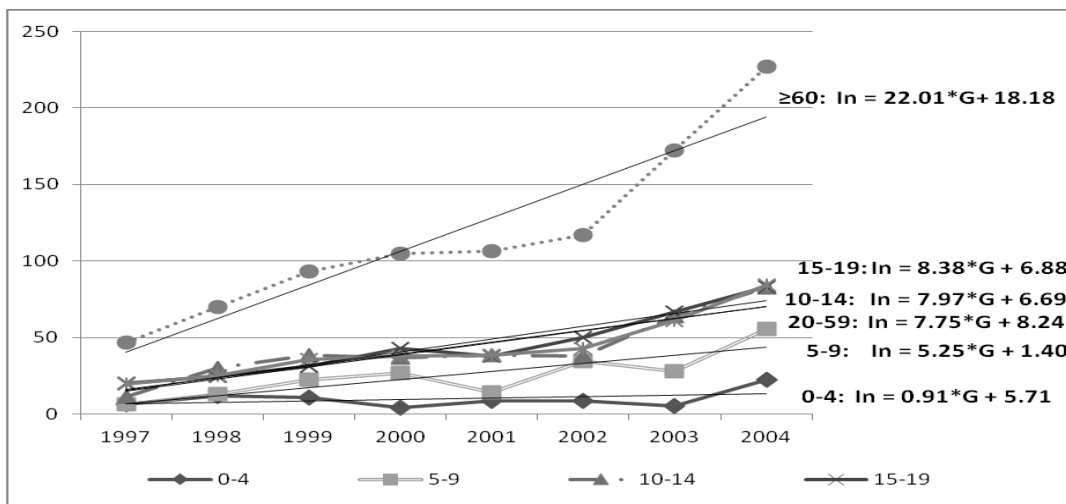
Od herpes zosteru su, u posmatranom periodu, obolevale sve uzrasne grupe uz razlike u procentualnoj zastupljenosti pojedinih uzrasnih grupa. Većinu obolelih u posmatranom periodu su činile osobe starije od 60 godina (Tabela 13).

Tabela 13. Uzrasna struktura obolelih od herpes zosteru u periodu 1997–2004. godina

Godine	0-4			5-9			10-14			15-19			20-59			≥60		
	Broj obolelih	Inc.	%	Broj obolelih	Inc.	%	Broj obolelih	Inc.	%	Broj obolelih	Inc.	%	Broj obolelih	Inc.	%	Broj obolelih	Inc.	%
1997.	6	6,5	1,2	7	6,5	1,2	14	11,5	2,9	28	20,3	5,8	222	19,9	46,0	208	46,8	42,9
1998.	11	11,9	1,6	14	13,0	2,1	36	30,0	4,4	34	24,6	4,4	270	25,1	41,5	310	69,8	46,0
1999.	10	10,8	1,0	24	22,3	2,6	47	38,6	5,0	43	31,2	4,6	399	35,7	42,6	414	93,2	44,2
2000.	4	4,3	0,4	29	26,8	2,8	45	36,9	4,4	59	42,8	5,4	422	37,7	41,1	466	104,9	45,9
2001.	8	8,6	0,8	15	13,9	1,5	47	38,6	4,6	52	37,7	5,1	431	38,6	41,9	474	106,7	46,1
2002.	8	8,6	0,7	37	34,3	3,2	46	37,8	4,0	69	38,6	6,0	477	42,7	41,2	520	117,1	44,9
2003.	5	5,4	0,3	30	27,8	1,8	78	64,0	4,7	92	42,7	5,6	682	61,0	41,3	765	172,2	46,3
2004.	21	22,7	0,9	60	55,6	2,7	101	82,9	4,5	115	61,0	5,1	940	84,1	41,8	1070	227,3	45,0
<b>Ukupno</b>	73	78,8	0,8	216	200,3	2,3	414	339,9	4,5	433	314,3	4,7	3843	340,8	41,7	4227	970,2	45,9

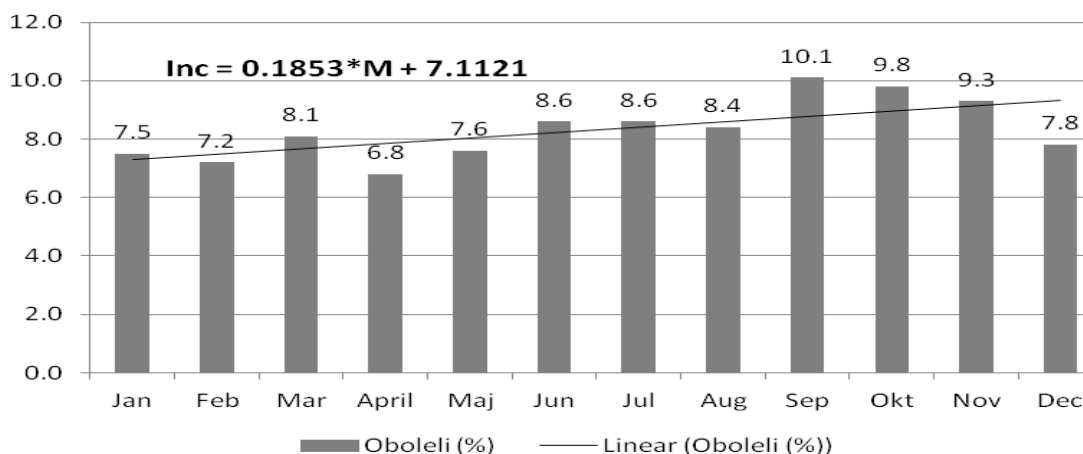
\*incidencija na 100.000 stanovnika

U posmatranom periodu incidencija herpes zoster je rasla sa uzrastom. Analizom uzrasno specifičnih incidencija obolelih od herpes zoster u posmatranom periodu uočava se divergencija trendova prema starijim uzrasnim grupama (Grafikon 10).



**Grafikon 10. Uzrasno specifične incidencije obolelih od herpes zoster u periodu 1997–2004. godina**

U posmatranom periodu, herpes zoster je u Vojvodini registrovan tokom cele godine, sa najmanjim brojem registrovanih slučajeva u aprilu (628 slučajeva) i najvećim u septembru (933 slučaja) bez jasne sezonske varijacije (Grafikon 11).



**Grafikon 11. Sezonska distribucija registrovanih slučajeva herpes zoster u AP Vojvodini po mesecima u periodu 1997–2004. godina**

#### 4.4. Epidemiološke karakteristike hospitalizovanih zbog varičele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine

##### 4.4.1. Broj hospitalizovanih pacijenata i zdravstvene ustanove u kojima su lečeni pacijenti sa varičelom

U posmatranom periodu, hospitalizovano je 517 pacijenata sa varičelom u više bolničkih ustanova kako na teritoriji Pokrajine tako i van nje (Tabela 14).

**Tabela 14. Zdravstvene ustanove u kojima su bolnički lečeni pacijenti sa varičelom u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

Zdravstvene ustanove	Broj bolnički lečenih pacijenata	%
Opšte bolnice	248	48,0
Klinika za infektivne bolesti KCV	190	36,7
Druge klinike KCV	2	0,4
IZDiOV	43	8,3
Institut za plućne bolesti i Institut za onkologiju Sremska Kamenica	6	1,2
Bolnice van Vojvodine	28	5,4
Ukupno	517	100,0

U posmatranom periodu, učešće hospitalizovanih usled varičele (517) u ukupnom broju hospitalizovanih zbog zaraznih bolesti u pokrajini (27.315), iznosilo je 1,9% (minimalno 1,6%; maksimalno 2,3%).

Bolničko lečenje je sprovedeno u osam opštih bolnica u pokrajini (opšte bolnice u Somboru, Vrbasu, Subotici, Kikindi, Zrenjaninu, Pančevu, Vršcu, Sremskoj Mitrovici). Pacijenti iz Južnobačkog okruga kao i pacijenti kojima je bio potreban tercijerni nivo bolničkog lečenja hospitalizovani su u Klinici za infektivne bolesti, Klinici za neurologiju,

Klinici za ginekologiju i akušerstvo i Urgentnom centru KCV; Institutu za onkologiju i Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici kao i IZZZDiOV.

Pacijenti iz Vojvodine koji svoju zdravstvenu zaštitu delom ostvaruju u zdravstvenim ustanovama u Beogradu (pretežno iz Srema i Južnog Banata) kao i pacijenti koji iz drugih razloga nisu hospitalizovani u bolnicama u AP Vojvodini, lečeni su u bolnicama u Beogradu (Klinički centar Srbije, Kliničko bolnički centar Zemun, Kliničko bolnički centar Bežanijska kosa, Kliničko bolnički centar „Dragiša Mišović“, Univerzitetska dečja klinika, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije).

Za 159 (31%) bolnički lečenih pacijenata sa varičelom analizirani su podaci iz bolesničkih statističkih listića odnosno izveštaja o hospitalizaciji (uzrast, pol, broj bolničkih dana, dijagnoza varičele, ishod lečenja) jer je istorija bolesti i/ili otpusna lista bila nedostupna u nekim bolnicama (odložena ili uništena zbog isteka propisanih rokova za čuvanje medicinske dokumentacije). Za 358 (69%) pacijenata bila je dostupna istorija bolesti i/ili otpusna lista, te je analiziran veći broj podataka (postojanje osnovne bolesti i/ili stanja oslabljenog imuniteta, komplikacije varičele, epidemiološka anketa, broj hospitalizacija, i dr.). U periodu od 2010. do 2014. godine, 57 pacijenata (11%) jednom je ili više puta rehospitalizovano zbog naknadnih komplikacija, sekvela ili pogoršanja kliničkog toka varičele. Svaki deseti bolnički lečen pacijent od varičele je ostvario više od jedne hospitalizacije u istoj ili nekoj drugoj zdravstvenoj ustanovi (Tabela 15).

**Tabela 15. Broj hospitalizacija koje su ostvarili pacijenti sa varičelom u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

	Broj pacijenata	%
<b>Jedna hospitalizacija</b>	460	89,0
<b>Dve hospitalizacije</b>	52	10,0
<b>Tri hospitalizacije</b>	4	0,8
<b>Četiri hospitalizacije</b>	1	0,2

#### 4.4.2. Uzrasno specifične incidencije hospitalizovanih zbog varičele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine

U periodu od 2010. do 2014. godine, na teritoriji AP Vojvodine registrovano je 517 bolnički lečenih pacijenata koji su ostvarili ukupno 580 hospitalizacija povezanih sa varičelom. Stopa incidencije hospitalizovanih sa dijagnozom varičele, u posmatranom periodu, iznosila je 5,4/100.000 stanovnika i kretala se u rasponu od 4,6 do 6,2/100.000 stanovnika Pokrajine (Tabela 16).

**Tabela 16. Incidencija hospitalizovanih zbog varičele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

	Broj hospitalizovanih od varičele	Incidencija hospitalizovanih od varičele na 100.000 stanovnika
<b>2010.</b>	101	5,2
<b>2011.</b>	119	6,2
<b>2012.</b>	88	4,6
<b>2013.</b>	110	5,7
<b>2014.</b>	99	5,1

U posmatranom periodu, prosečna starost ispitivane populacije hospitalizovanih zbog varičele iznosila je  $17 \pm 15,04$  godina (IP – 95% : 15,7–18,4). Najmlađi pacijent je bio novorođenče sa neonatalnom varičelom a najstariji je imao 67 godina. Uzrasno specifična incidencija hospitalizovanih slučajeva varičele (na 100.000 stanovnika) najviša je u uzrasnoj grupi 0–4 godine (191,6/100.000) a potom opada prema starijim uzrasnim grupama (Tabela 17).



**Tabela 17. Uzrasno specifične incidencije hospitalizovanih od varicele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

	Broj hospitalizovanih od varicele	Uzrasno specifične incidencije na 100.000 stanovnika
<b>0–4</b>	170	191,6
<b>5–9</b>	74	78,1
<b>10–14</b>	35	37,3
<b>15–19</b>	35	31,9
<b>20–59</b>	200	18,4
<b>≥ 60</b>	3	0,7

**4.4.3. Udeo hospitalizovanih slučajeva varicele u ukupnom broju obolelih od varicele u AP Vojvodini u periodu od 2010. do 2014. godine**

U posmatranom periodu, udeo hospitalizovanih slučajeva varicele u ukupnom broju obolelih od varicele u AP Vojvodini iznosio je  $\geq 0,5\%$  na godišnjem nivou i kretao se u rasponu 0,7–0,9% obolelih od varicele (Tabela 18).

**Tabela 18. Udeo hospitalizovanih u ukupnom broju obolelih od varicele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

Godine	Broj obolelih od varicele	Broj hospitalizovanih zbog varicele	Udeo hospitalizovanih u ukupnom broju obolelih (%)
<b>2010.</b>	10.959	101	0,9
<b>2011.</b>	16.671	119	0,7
<b>2012.</b>	9.549	88	0,9
<b>2013.</b>	15.524	110	0,7
<b>2014.</b>	11.272	99	0,9
<b>2010–2014.</b>	<b>63.975</b>	<b>517</b>	<b>0,8</b>

U posmatranom periodu, najčešće su hospitalizovani oboleli od varicele uzrasta 20–59 godina, potom stariji od 60 godina. Udeo hospitalizovanih u ukupnom broju

obolelih koji odgovara stopi hospitalizovanih zbog varičele (na 1.000 obolelih) u mlađem uzrastu bio je najviši kod adolescenata i omladine (uzrasna grupa 15–19 godina) a zatim kod novorođenčadi i odojčadi (Tabela 19).

**Tabela 19. Stopa hospitalizovanih u skladu sa uzrastom na 1000 obolelih usled varičele istog uzrasta u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

	Broj hospitalizovanih sa varičelom	Broj obolelih od varičele	Stopa hospitalizovanih od varičele na 1.000 obolelih
< 1	21	1.747	12,0
1–4	149	23.680	6,3
5–9	74	25.849	2,9
10–14	35	7.075	4,9
15–19	35	1.884	18,6
20–59	200	3.642	54,9
≥ 60	3	101	29,7
<b>Ukupno</b>	<b>517</b>	<b>63.975</b>	<b>8,1</b>

Testom proporcija utvrđeno je da su se deca obolela od varičele, uzrasta 0–4 godine, statistički značajno češće hospitalizovala u odnosu na decu uzrasta 5–19 godina u 2010, 2012. i 2014. godini dok je razlika u 2013. godini bila visoko statistički značajna kao i za ceo period posmatranja (Tabela 20).

**Tabela 20. Stopa hospitalizovanih u uzrasnim grupama 0–4 i 5–19 godina obolelih od varičele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

	0–4 n/1.000 obolelih	5–19 n/1.000 obolelih	p
<b>2010.</b>	33 (8,1)	33 (5,2)	0,0371
<b>2011.</b>	36 (5,4)	33 (3,7)	0,0528
<b>2012.</b>	31 (8,7)	27 (5,1)	0,0196
<b>2013.</b>	37 (5,8)	26 (3,1)	0,0061
<b>2014.</b>	33 (6,9)	25 (4,3)	0,0332
<b>Ukupno</b>	170 (6,7)	144 (4,1)	0,0000

Testom proporcija utvrđeno je da su odrasli, stariji od 20 godina, statistički značajno češće bili hospitalizovani u odnosu na decu uzrasta 5–19 godina. Razlika je visoko statistički značajna za sve godine i za ceo period posmatranja (Tabela 21).

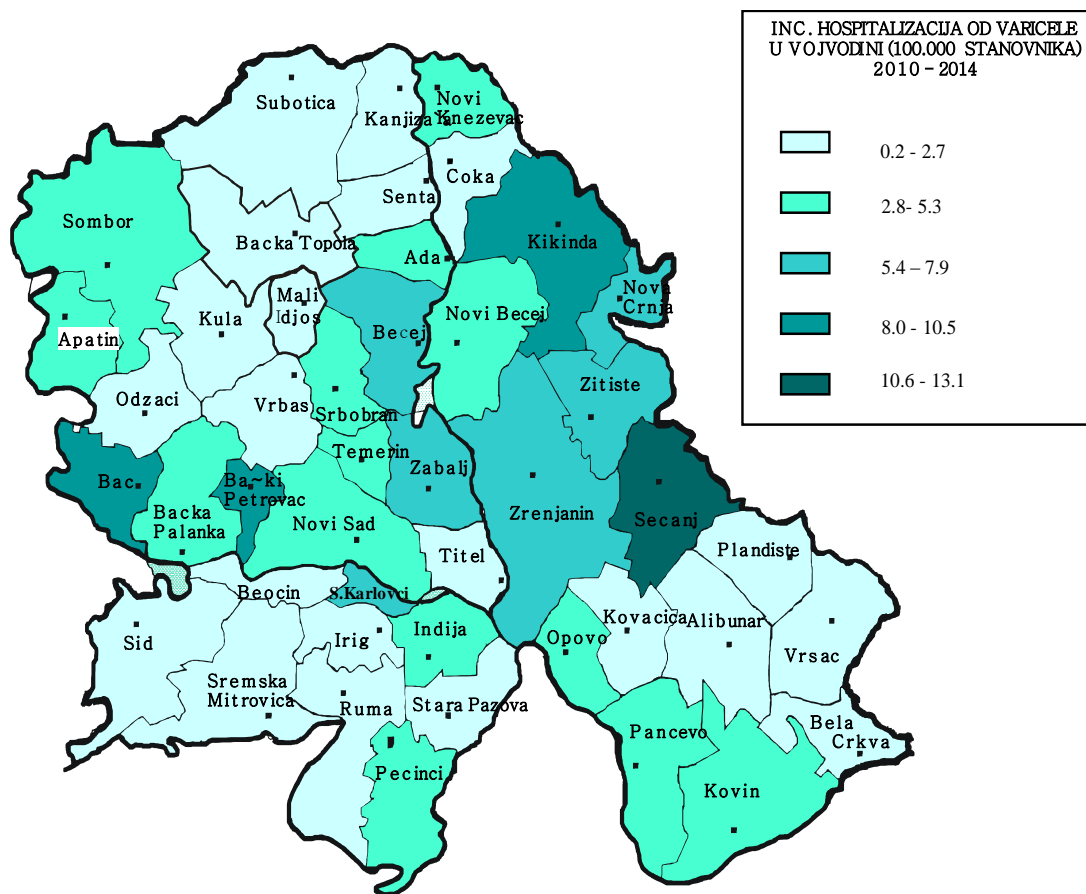
**Tabela 21. Stopa hospitalizovanih u uzrasnim grupama 5–19 i starijih od 20 godina obolelih od varicele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

	5–19 n/1000 obolelih	≥20 n/1000 obolelih	p
2010.	33 (5,2)	35 (62,1)	0,0000
2011.	33 (3,7)	50 (53,7)	0,0000
2012.	27 (5,1)	30 (44,4)	0,0000
2013.	26 (3,1)	47 (54,7)	0,0000
2014.	25 (4,3)	41(57,4)	0,0000
<b>Ukupno</b>	144 (4,1)	203 (54,2)	0,0000

U posmatranom periodu hospitalizovano je 296 (57,3%) pacijenata muškog pola i 221 (42,7%) pacijenata ženskog pola (odnos M : Ž = 1,3 : 1). Registrovan je veći procenat hospitalizovanih među obolelima muškog pola a visoko statistički značajne razlike su ustanovljene u 2013. ( $p = 0,000146 < 0,01$ ) i za ceo period posmatranja ( $p = 0,000486 < 0,01$ ).

#### **4.4.4. Topografska, sezonska distribucija i druge epidemiološke karakteristike hospitalizovanih zbog varicele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

U posmatranom periodu, bolnički lečeni pacijenti sa varicelom imali su prebivalište u svim opštinama u Pokrajini. Najviša stopa incidencije hospitalizovanih pacijenata sa varicelom registrovana je u opštini Sečanj a najmanja u opštini Alibunar (Kartogram 6).

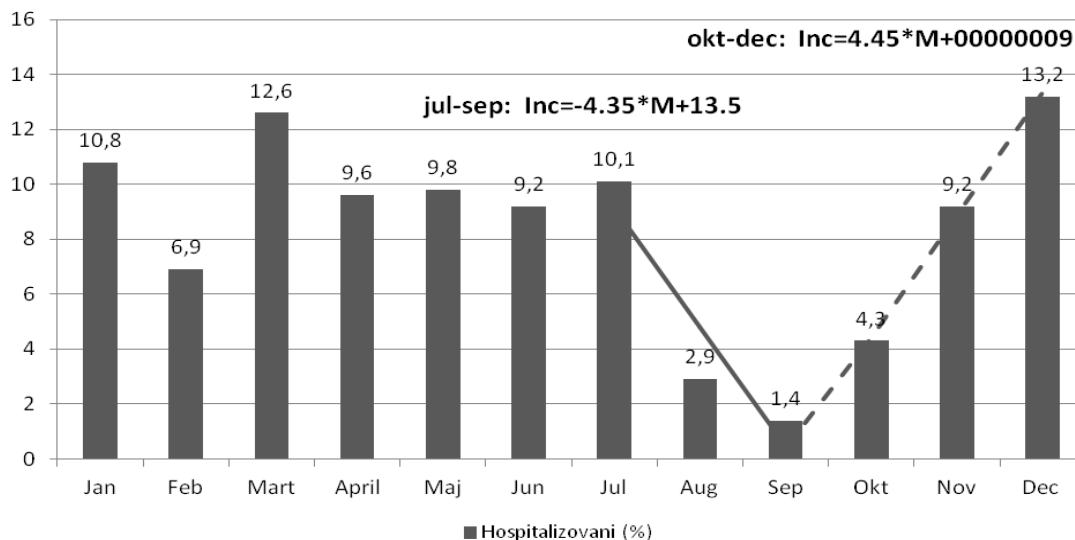


**Kartogram 6. Stopa incidencije hospitalizovanih sa varičelom (na 100.000 stanovnika) po opštinama u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

Primenom testa razlike proporcija utvrđena je visoko statistički značajna razlika ( $p = 0,001278914 < 0,01$ ) između najviše registrovane stope incidencije hospitalizovanih zbog varičele u opštini Sečanj (12/100.000 stanovnika) i najniže u opštini Alibunar (1/100.000 stanovnika) u periodu 2010–2014. godine.

Većina pacijenata (310; 84,7%) hospitalizovana je unutar pet dana a 490 (95%) unutar 10 dana od pojave prvih simptoma varičele. Najkraće vreme od momenta pojave bolesti do momenta hospitalizacije iznosilo je jedan dan (hitni prijem zbog akutne respiratorne insuficijencije) a najduže 51 dan (isti pacijent je rehospitalizovan zbog kasne komplikacije varičele). U odnosu na datum hospitalizacije, najmanji procenat hospitalizovanih slučajeva varičele (14%) evidentiran je u periodu jul–septembar a

najveći u periodu novembar–januar kada je registrovano 33% slučajeva. Procenat hospitalizovanih pacijenata zbog varicele imao je rastući trend u periodu od oktobra do decembra, pokazao manja kolebanja u periodu januar–jun i imao opadajući trend u periodu od jula do septembra (Grafikon 12).



**Grafikon 12. Sezonska distribucija hospitalizovanih slučajeva varicele u AP Vojvodini po mesecima u periodu 2010–2014. godine**

U periodu od 2010. do 2014. godine, u AP Vojvodini je registrovano 12 trudnica bolnički lečenih od varicele. Prosečna starost trudnica iznosila je 29,4 godine (minimum 23 godine, maksimum 35 godina). Incidencija hospitalizovanih trudnica sa varicelom se kretala u rasponu 0–1,9 na 10.000 trudnoća koje su se završile porođajem (Tabela 22).

**Tabela 22. Incidencija hospitalizovanih trudnica sa varicelom na 10.000 trudnoća koje su se završile porođajem u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

	Broj hospitalizovanih trudnica	Broj trudnoća	Incidencija
<b>2010.</b>	3	16.687	1,8
<b>2011.</b>	3	16.047	1,9
<b>2012</b>	0	16.485	0,0
<b>2013</b>	3	15.991	1,9
<b>2014</b>	3	16.223	1,8

Sve hospitalizovane trudnice sa varičelom u periodu maksimalne inkubacije ostvarile su kontakt unutar porodice sa svojom obolelom decom. Hospitalizovane su zbog teže kliničke slike, komplikacija varičele i/ili porođaja te prevencije neonatalne varičele kod novorođene dece. Svaka druga hospitalizovana trudnica imala je bar jednu komplikaciju varičele. Registrovane su dve trudnice sa pneumonijom i četiri trudnice sa gnojnim infekcijama kože i potkožnog tkiva, dok su ostale imale težu kliničku sliku osnovne bolesti (visoku telesnu temperaturu, gustu ospu i adinamiju).

U odnosu na gestacijsku starost ploda, četiri trudnice su primljene u periodu 38–42 nedelje gestacije na Infektivno odeljenje Opšte bolnice ili Kliniku za infektivne bolesti KCV, ali su u toku hospitalizacije prebačene na Ginekološko-akušersko odeljenje odnosno Kliniku za ginekologiju i akušerstvo KCV radi porođaja. U tri od četiri slučaja rođena su novorođenčad bez simptoma i znakova neonatalne varičele (sprovedena je profilaksa VZIG odmah po porođaju) dok je u jednom slučaju porođaj bio prevremen i rođena je beba sa neonatalnom varičelom, koja je otpuštena oporavljena i bez komplikacija. Za osam trudnica koje su dobile varičelu u prvom odnosno drugom trimestru trudnoće nema podataka o ishodu trudnoće. U posmatranom periodu, na teritoriji AP Vojvodine, registrovana su tri novorođenčeta sa neonatalnom varičelom bez komplikacija, od kojih je samo jedna (prethodno pomenuta) majka bila hospitalizovana tokom trudnoće, dok ostale nisu hospitalizovane pre porođaja. Sve trudnice, odnosno porodilje i njihove novorođene bebe su otpuštene oporavljene.

U periodu od 2010. do 2014. godine, bolnički lečeni pacijenti sa varičelom su ostvarili ukupno 4.125 bolničkih dana sa prosečnom dužinom boravka u bolnici od  $8,1 \pm 8,1$  dana (minimum 1 dan, maksimum 150 dana, IP – 95% : 7,4–8,9). Dužina bolničkog lečenja značajno je varirala u zavisnosti od uzrasta, komorbiditeta i prisutnih komplikacija, a najveći broj pacijenata (244; 47,2%) je ostvario 4–7 dana hospitalizacije (Tabela 23).

**Tabela 23. Udeo pacijenata hospitalizovanih zbog varicele u odnosu na broj ostvarenih dana hospitalizacije u periodu 2010–2014. godine u AP Vojvodini**

Godine	Broj dana hospitalizacije N(%)					Ukupno
	0–3	4–7	8–14	15–21	> 21	
<b>2010.</b>	14 (13,9)	46 (45,5)	35 (34,6)	2 (2,0)	4 (4,0)	101 (100,0)
<b>2011.</b>	13 (10,9)	59 (49,6)	41 (34,5)	4 (3,4)	2 (1,7)	119 (100,0)
<b>2012.</b>	10 (11,4)	41 (46,6)	28 (31,8)	8 (9,1)	1 (1,1)	88 (100,0)
<b>2013.</b>	13 (11,8)	59 (53,6)	27 (24,5)	8 (7,4)	3 (2,7)	110 (100,0)
<b>2014.</b>	22 (22,2)	39 (39,4)	30 (30,3)	5 (5,1)	3(3,0)	99 (100,0)
<b>Ukupno</b>	<b>72</b> <b>(13,9)</b>	<b>244</b> <b>(47,3)</b>	<b>161</b> <b>(31,1)</b>	<b>27</b> <b>(5,2)</b>	<b>13</b> <b>(2,5)</b>	<b>517</b> <b>(100,0)</b>

Svi bolnički lečeni pacijenti su na otpustu imali evidentiranu varicelu bilo kao osnovni uzrok hospitalizacije ili kao pridruženu dijagnozu uz osnovnu bolest ili stanje. Dijagnoza varicele je kod svih pacijenata postavljena na osnovu tipične kliničke slike i podatka o kontaktu sa slično obolelima u porodici, kolektivu i bližoj okolini u periodu maksimalne inkubacije. Laboratorijska potvrda (serološke analize ELISA VZV IgM/IgG) obezbeđena je za samo 11 pacijenata (2,1%) u situacijama kada klinička slika nije bila tipična i/ili epidemiološki podaci nisu bili pozitivni.

Podaci o direktnom kontaktu sa osobom obolelom od varicele u periodu maksimalne inkubacije bili su evidentirani kod svakog drugog hospitalizovanog pacijenta (178; 49,7%) od ukupno 358 pacijenata sa dostupnom istorijom bolesti ali je kvalitet anamnestičkih podataka bio nizak (Tabela 24).

**Tabela 24. Udeo hospitalizovanih pacijenata u odnosu na vrstu kontakta sa obolelima od varicele u periodu maksimalne inkubacije**

Podaci o kontaktu	Broj pacijenata	%
Infekcija stečena u porodici	96	26,8
Infekcija stečena u kontaktu sa sugrađanima	25	7,0
Infekcija stečena u bolnici	15	4,2
Infekcija stečena u kontaktu sa prijateljima, rodbinom	18	5,0
Infekcija stečena u školi	10	2,8
Infekcija stečena u predškolskoj ustanovi	10	2,8
Infekcija stečena na radnom mestu	4	1,1
Nepoznato	180	50,3
<b>Ukupno</b>	<b>358</b>	<b>100,0</b>

U posmatranom periodu, 15 bolnički lečenih pacijenata obolelo je od varicele tokom hospitalizacije zbog neke druge bolesti/stanja. Varičela kao bolnička infekcija registrovana je u tri bolnice u AP Vojvodini (OB Kikinda – 2012. godine, OB Pančevo – 2012. godine i IZDiOV u svim godinama tokom posmatranog perioda). Najmlađi pacijent je bio star šest meseci a najstariji 18 godina. Inficirani su tokom bolničkog lečenja na Dečjem odeljenju (12 pacijenata) ili Odeljenju hirurgije (3 pacijenta). Stopa incidencije bolničkih infekcija u odnosu na dužinu hospitalizacije (gustina incidencije), u posmatranom periodu, kretala se u rasponu od 0,007/1.000 – pacijenata – dana hospitalizacije u OB Pančevo u 2012. godini, do maksimalno 0,04/1.000 pacijenata – dana hospitalizacije u IZDiOV u 2010. godini.

Encefalitis je imalo 5,1% a meningitis 2,9% svih bolnički lečenih pacijenata sa varicelom. Specifičnu dijagnozu *encephalitis varicellosa* (B.01.1) imalo je 19/26 pacijenata sa upalom mozga (ostali pacijenti su imali dijagnoze G.05.1), dok je 6/15 pacijenata imalo specifičnu dijagnozu variceloznog meningitisa (B.01.0) (ostali pacijenti su imali dijagnoze G.02.0).



Stopa hospitalizovanih zbog encefalitisa u posmatranom periodu iznosila je 3/10.000 obolelih pacijenata, dok je stopa hospitalizovanih pacijenata sa specifičnom dijagnozom meningitisa iznosila 0,9/10.000 obolelih. U posmatranom periodu, stopa hospitalizovanih zbog encefalitisa bila je najviša kod pacijenata obolelih od varicele starijih od 15 godina (1,7/1.000 obolelih starijih od 15 godina). Stopa hospitalizovanih pacijenata sa meningitisom u sklopu varicele bila je najviša kod pacijenata starijih od 20 godina (2,1/1.000 obolelih starijih od 20 godina).

Varičela sa komplikacijama (B.01.8) dijagnostikovana je kod najvećeg broja hospitalizovanih pacijenata (213; 43,2%). Još 49 pacijenata sa drugom specifičnom dijagnozom varicele (osim B.01.8) imalo je neku komplikaciju bolesti (ukupno 262 pacijenta sa komplikacijama).

U posmatranom periodu, hospitalizovani su pacijenti sa varicelom svih uzrasta (Tabela 25).

Tabela 25. Uzasna struktura hospitalizovanih sa različitim dijagnozama varicele u periodu 2010–2014. godine

Godine	0–4			5–9			10–14			15–19			≥ 20			Ukupno		
	Broj obolelih	Inc*.	%	Broj obolelih	Inc*.	%	Broj obolelih	Inc.	%	Broj obolelih	Inc*.	%	Broj obolelih	Inc*.	%	Broj obolelih	Inc*.	%
<b>B.01.0</b>	1	1,1	0,6	3	3,2	4,1	1	1,1	3,1	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	5	0,0	1,0
<b>G.02.0</b>	0	0,0	0,0	1	1,0	1,3	0	0,0	0,0	1	0,9	2,9	8	0,5	3,9	10	0,5	1,9
<b>B.01.1</b>	7	7,9	4,1	6	6,3	8,2	1	1,1	3,1	2	1,8	5,5	3	0,2	1,4	19	1,0	3,7
<b>G.05.1</b>	1	1,1	0,6	1	1,0	1,3	0	0,0	0,0	3	2,7	8,4	2	0,1	1,0	7	0,4	1,4
<b>B.01.2</b>	23	25,9	13,6	10	10,5	13,5	4	4,2	12,6	4	3,6	11,1	60	3,9	29,1	101	5,2	20,0
<b>B.01.8</b>	88	99,2	52,1	32	33,7	43,2	18	19,2	56,3	11	10,0	30,5	64	4,1	31,1	213	11,0	41,0
<b>B.01.9</b>	39	43,9	23,1	18	19,0	24,3	7	7,4	21,8	12	10,9	33,3	61	3,9	29,6	137	7,1	27,0
<b>B.01. NOS</b>	10	11,3	5,9	3	3,2	4,1	1	1,1	3,1	3	2,7	8,3	8	0,5	3,9	25	1,3	4,8
<b>Ukupno</b>	<b>169</b>	<b>190,5</b>	<b>100,0</b>	<b>74</b>	<b>78,1</b>	<b>100,0</b>	<b>32</b>	<b>33,7</b>	<b>100,0</b>	<b>36</b>	<b>32,8</b>	<b>100,0</b>	<b>206</b>	<b>13,3</b>	<b>100,0</b>	<b>517</b>	<b>26,7</b>	<b>100,0</b>

\*Incidencija na 100.000 stanovnika

Osnovnu bolest uz varičelu imalo je 123 (35,5%) pacijenata od ukupno 346 pacijenata za koje su bili dostupni podaci. U posmatranom periodu, svaki treći pacijent (41; 33,3%) imao je pogoršanje osnovne bolesti usled varičele.

Ukupan broj komplikacija varičele u posmatranom periodu bio je 319. Skoro polovina (46,9%) pacijenata je tokom hospitalizacije imala dve i više komplikacija varičele. Najčešće komplikacije su bile lokalizovane gnojne infekcije kože i potkožnog tkiva (pustule, bule) (Tabela 26).

**Tabela 26. Udeo različitih komplikacija varičele kod hospitalizovanih pacijenata u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

Vrste komplikacija	Broj komplikacija	%
Lokalizovane gnojne infekcije kože i potkožnog tkiva	67	21,1
Difuzne gnojne infekcije kože i potkožnog tkiva	23	7,2
<i>Gastroenteritis acuta</i>	22	6,9
Upale gornjih disajnih puteva	31	9,7
Upale donjih disajnih puteva	25	8,2
Neurološke komplikacije	31	7,8
Febrilne konvulzije	23	7,2
Infekcije druge lokalizacije	32	10,0
Druge komplikacije	65	20,3
<b>Ukupno</b>	<b>319</b>	<b>100,0</b>

U posmatranom periodu, komplikacije koje zahtevaju hospitalizaciju najčešće su se javljale kod obolelih u uzrastu 0–4 godine i starijih od 20 godina, dok je uzrasno specifična incidencija komplikacija varičele bila najviša u uzrastu 0–4 godine (Tabela 27).

**Tabela 27. Uzrasno specifična incidencija komplikacija varičele koje zahtevaju hospitalizaciju u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

Uzrast	0-4			5-9			10-14			15-19			≥20			
	Godine	Broj kompl.	N na 1.000 obolelih	Inc*.	Broj kompl.	N na 1000 obolelih	Inc*.	Broj kompl.	N na 1.000 obolelih	Inc*.	Broj kompl.	N na 1.000 obolelih	Inc*.	Broj kompl.	N na 1.000 obolelih	Inc*.
	<b>2010.</b>	28	6,8	31,6	15	3,1	15,8	4	3,2	4,2	6	18,2	5,5	17	30,1	1,1
	<b>2011.</b>	26	3,8	29,3	10	1,5	10,5	7	4,1	7,5	2	1,8	1,8	22	23,6	1,4
	<b>2012.</b>	18	5,0	20,2	9	2,3	9,5	2	1,8	2,1	4	13,2	3,6	15	22,2	1,0
	<b>2013.</b>	42	6,6	47,3	9	1,5	9,5	4	2,3	4,2	1	2,3	0,9	22	25,6	1,4
	<b>2014.</b>	20	4,2	22,5	10	2,4	10,5	4	3,1	4,2	3	8,3	2,7	19	25,6	1,2
	<b>2010–2014.</b>	<b>134</b>	<b>5,3</b>	<b>151,0</b>	<b>53</b>	<b>2,0</b>	<b>55,9</b>	<b>21</b>	<b>2,9</b>	<b>22,3</b>	<b>16</b>	<b>8,5</b>	<b>14,6</b>	<b>95</b>	<b>26,6</b>	<b>6,1</b>

\*Incidencija na 100.000 stanovnika

Zbog varičele u pustuloznoj formi najčešće su hospitalizovana odojčad i odrasli stariji od 20 godina (2,3/1.000 obolele odojčadi odnosno 8,2/1.000 obolelih starijih od 20 godina). Izuzimajući upalu mozga i/ili moždanica, neurološke komplikacije varičele koje zahtevaju hospitalizaciju javljale su se češće u najmlađem (4/1.000 obolele odojčadi) i starijem uzrastu (1,8/1.000 obolelih od varičele starijih od 20 godina).

Podatak o postojanju bolesti/stanja oslabljenog imuniteta na prijemu u bolnicu, bio je poznat za 344 pacijenta, koji su klasifikovani u dve grupe – lica sa umerenim i visokim rizikom. Najveći broj pacijenata sa varičelom u momentu hospitalizacije nije imao bolest/stanje oslabljenog imuniteta (Tabela 28).

**Tabela 28. Udeo pacijenata sa oslabljenim imunitetom u ukupnom broju hospitalizovanih sa varičelom u periodu 2010–2014. godine u AP Vojvodini**

	Lica sa visokim rizikom N(%)	Lica sa umerenim rizikom N(%)	Lica bez rizika N(%)	Ukupno N(%)
<b>2010.</b>	1 (1,8)	19 (33,9)	36 (64,3)	56 (100)
<b>2011.</b>	0	17 (22,4)	59 (77,6)	76 (100)
<b>2012.</b>	2 (3,8)	15 (28,8)	35 (67,3)	52 (100)
<b>2013.</b>	2 (2,7)	16 (21,6)	56 (75,7)	74 (100)
<b>2014.</b>	5 (5,8)	22 (25,6)	59 (68,6)	86 (100)
<b>Ukupno</b>	10 (2,9)	89 (25,9)	245 (71,2)	344 (100)

Verovatnoća za pojavu jedne komplikacije kod pacijenata hospitalizovanih zbog varičele sa oslabljenim imunitetom bila je veća za 8,1% , dok je verovatnoća za pojavu dve ili više komplikacija bila veća za 26,9% u odnosu na hospitalizovane koji nisu imali oslabljen imunitet (Tabela 29).

**Tabela 29. Rizik od komplikacija varičele kod hospitalizovanih pacijenata u odnosu na stanje imuniteta**

Hospitalizovani sa varičelom		Broj komplikacija		Ukupno
		1	0	
Oslabljen imunitet	Da	34	14	48
	Ne	112	59	171
		146	73	219
<b>Relativni rizik (RR = 1,081)</b>				
Hospitalizovani sa varičelom		Broj komplikacija		Ukupno
		≥2	0	
Oslabljen imunitet	Da	41	14	55
	Ne	84	59	143
		125	73	198
<b>Relativni rizik (RR = 1,269)</b>				

Letalitet među hospitalizovanim slučajevima varičele u periodu od 2010. do 2014. godine, na teritoriji AP Vojvodine iznosio je 0,2% (registrovan je jedan smrtni ishod uzrokovan varičelom 2012. god. kod ženske osobe stare 56 godina usled upale pluća). U periodu posmatranja, pet pacijenata je otpušteno sa posledicama bolesti (ožiljci – 1; poremećaj koordinacije pokreta – 4; pareza – 1;). Najveći broj pacijenata hospitalizovan sa varičelom otpušten je iz bolnice kao izlečen ili poboljššan (Tabela 30).

**Tabela 30. Ishod lečenja hospitalizovanih zbog varičele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

Ishod bolničkog lečenja	Broj hospitalizovanih pacijenata	%
Izlečenje/poboljšanje	511	98,8
Sekvele prisutne na otpustu	5	1,0
Smrtni ishod (bez obdukcije)	1	0,2
Ukupno	517	100,0

#### 4.5. Epidemiološke karakteristike hospitalizovanih zbog herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine

##### 4.5.1. Broj hospitalizovanih pacijenata i zdravstvene ustanove u kojima su lečeni pacijenti sa herpes zosterom

U periodu od 2010. do 2014. godine na teritoriji AP vojvodine registrovan je 681 bolnički lečen pacijent sa herpes zosterom i ostvareno 720 hospitalizacija povezanih sa herpes zosterom. U posmatranom periodu, pacijenti su hospitalizovani u svim bolničkim ustanovama na teritoriji Pokrajine, osim specijalnih bolnica (Tabela 31).

**Tabela 31. Zdravstvene ustanove u kojima su bolnički lečeni pacijenti sa herpes zosterom u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

Zdravstvene ustanove	Broj bolnički lečenih pacijenata	%
Opšte bolnice	522	76,7
Klinika za infektivne bolesti KCV	95	13,9
Druge klinike KCV	20	2,9
IZZZDIOV	3	0,4
Institut za plućne bolesti i Institut za onkologiju S. Kamenica	6	0,9
Bolnice van Vojvodine	35	5,2
<b>Ukupno</b>	<b>681</b>	<b>100,0</b>

U posmatranom periodu, učešće hospitalizovanih usled herpes zosteru (681) u ukupnom broju hospitalizovanih zbog zaraznih bolesti u Pokrajini (27.315), iznosilo je 2,5% ( minimalno 2,4%; maksimalno 2,6%).

Bolničko lečenje je sprovedeno u opštim bolnicama, KCV (Klinika za infektivne bolesti, Klinika za neurologiju, Klinika za kožne i venerične bolesti, Klinika za nefrologiju, Klinika za reumatologiju, Klinika za očne bolesti, Urgentni centar), Institutu za onkologiju i

Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici kao i u IZZZDIOV. Jedan broj pacijenata iz Vojvodine hospitalizovan je u bolnicama u Beogradu iz administrativnih razloga ili kliničkih indikacija (KC Srbije, Kliničko bolnički centar Zemun, Kliničko bolnički centar „Bežanijska kosa“, Kliničko bolnički centar „Dragiša Mišović“, Kliničko bolnički centar „Zvezdara“). Manji broj bolnički lečenih pacijenta od herpes zoster (39; 5,7%) ostvario je dve hospitalizacije u istoj ili nekoj drugoj zdravstvenoj ustanovi zbog komplikacija ili pogoršanja osnovne bolesti. Određeni broj pacijenata je dobio herpes zoster tokom hospitalizacije koja je sprovedena zbog osnovne bolesti (64; 9,4%). Od ukupno 681 hospitalizovanog pacijenta u posmatranom periodu, za 381 (56%) bila je dostupna istorija bolesti, odnosno podaci iz otpusne liste, dok su za 300 pacijenata (44%) obezbeđeni podaci o uzrastu, polu, broju bolničkih dana, dijagnozi herpes zoster i ishodu lečenja iz bolesničko statističkih listića odnosno izveštaja o hospitalizaciji.

#### 4.5.2. Uzrasno specifične incidencije hospitalizovanih zbog herpes zoster u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine

Incidencija hospitalizovanih sa dijagnozom herpes zoster u posmatranom periodu je bila stabilna i kretala se u rasponu od 6,4 do 7,3/100.000 stanovnika (Tabela 32).

**Tabela 32. Ukupan broj hospitalizovanih i incidencija herpes zoster u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

	Broj hospitalizovanih od herpes zoster	Incidencija hospitalizovanih od herpes zoster/100.000 stanovnika
<b>2010.</b>	141	7,3
<b>2011.</b>	124	6,4
<b>2012.</b>	139	7,2
<b>2013.</b>	142	7,3
<b>2014.</b>	135	7,0
<b>2010–2014.</b>	681	35,2



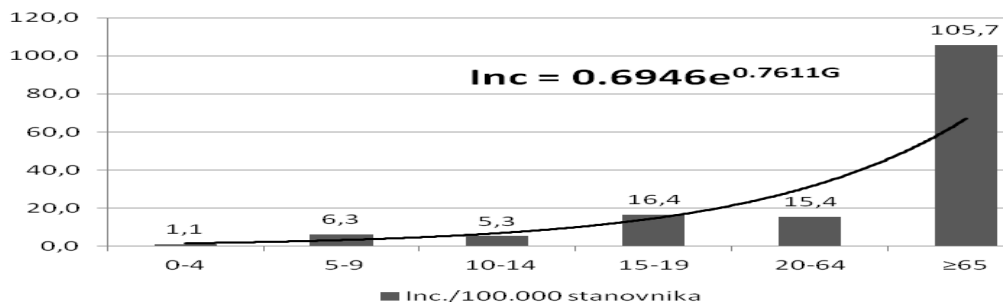
#### 4.5.3. Udeo hospitalizovanih slučajeva herpes zosteru u ukupnom broju obolelih od herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine

U posmatranom periodu, udeo hospitalizovanih slučajeva herpes zosteru u ukupnom broju obolelih od herpes zosteru u AP Vojvodini iznosio je  $\geq 2\%$  na godišnjem nivou i kretao se u rasponu 2,2–3,6 % obolelih od herpes zosteru (Tabela 33).

**Tabela 33. Udeo hospitalizovanih u ukupnom broju obolelih od herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

Godine	Broj obolelih od herpes zosteru	Broj hospitalizovanih od herpes zosteru	Udeo hospitalizovanih u ukupnom broju obolelih (%)
2010.	4.966	141	2,8
2011.	5.595	124	2,2
2012.	5.700	139	2,4
2013.	3.875	142	3,7
2014.	5.348	135	2,5
2010–2014.	25.484	681	2,7

Incidenција hospitalizovanih slučajeva herpes zosteru, u posmatranom periodu, raste eksponencijalno sa godinama starosti i najviša je kod starijih od 65 godina (105,7/100.000) (Grafikon 13).



**Grafikon 13. Uzrasno specifične incidencije hospitalizovanih od herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

Kad se analizira udeo hospitalizovanih u ukupnom broju obolelih koji odgovara stopi hospitalizovanih od herpes zosteru (na 1.000 obolelih); najčešće se hospitalizuju oboleli stariji od 65 godina (Tabela 34).

**Tabela 34. Stopa hospitalizovanih na 1.000 obolelih od herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

	Broj hospitalizovanih sa herpes zosterom	Broj obolelih od herpes zosteru u periodu 2010–2014. god	Stopa hospitalizovanih na 1.000 obolelih istog uzrasta
0–4	1	152	6,6
5–9	6	662	9,1
10–14	5	1.120	4,5
15–19	18	1.401	12,8
20–64	248	11.914	20,8
≥65	403	10.234	39,4
<b>Ukupno</b>	<b>517</b>	<b>63.975</b>	<b>8,1</b>

Testom proporcija utvrđeno je da se značajno češće hospitalizuju oboleli od herpes zosteru stariji od 65 godina u odnosu na ostale uzrasne grupe hospitalizovanih. Razlika je visoko statistički značajna u svim godinama kao i za ceo posmatrani period ( $p < 0,01$ ) (Tabela 35).

**Tabela 35. Stopa hospitalizovanih (na 1.000 obolelih) sa herpes zosterom u uzrasnim grupama < 65 i ≥65 godina u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

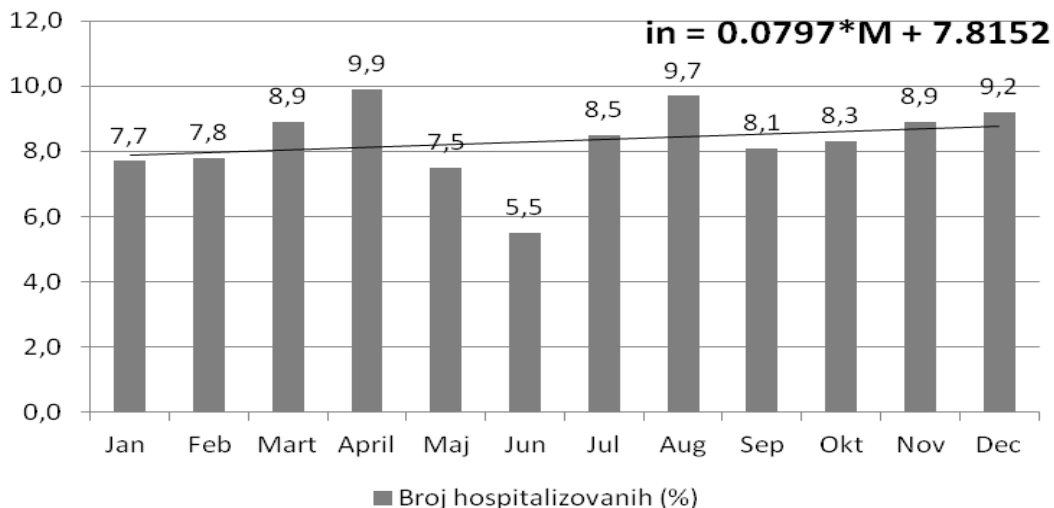
	< 65	≥65	p
<b>2010.</b>	55 (18,5)	86 (43,2)	0,0000
<b>2011.</b>	48 (14,3)	76 (33,9)	0,0000
<b>2012.</b>	55 (16,1)	84 (36,8)	0,0000
<b>2013.</b>	60 (25,8)	82 (52,8)	0,0000
<b>2014.</b>	60 (18,8)	75 (34,6)	0,0002
<b>Ukupno</b>	278 (18,2)	403 (39,4)	0,0000

Prosečan uzrast hospitalizovanih pacijenata zbog herpes zostera u posmatranom periodu bio je  $63,6 \pm 18,1$  godina. (IP – 95% 62,2–65,0). Najmlađi pacijent imao je dve a najstariji 89 godina.

#### 4.5.4. Sezonska, topografska distribucija i ostale epidemiološke karakteristike hospitalizovanih zbog herpes zostera u AP Vojvodini u periodu od 2010. do 2014. godine

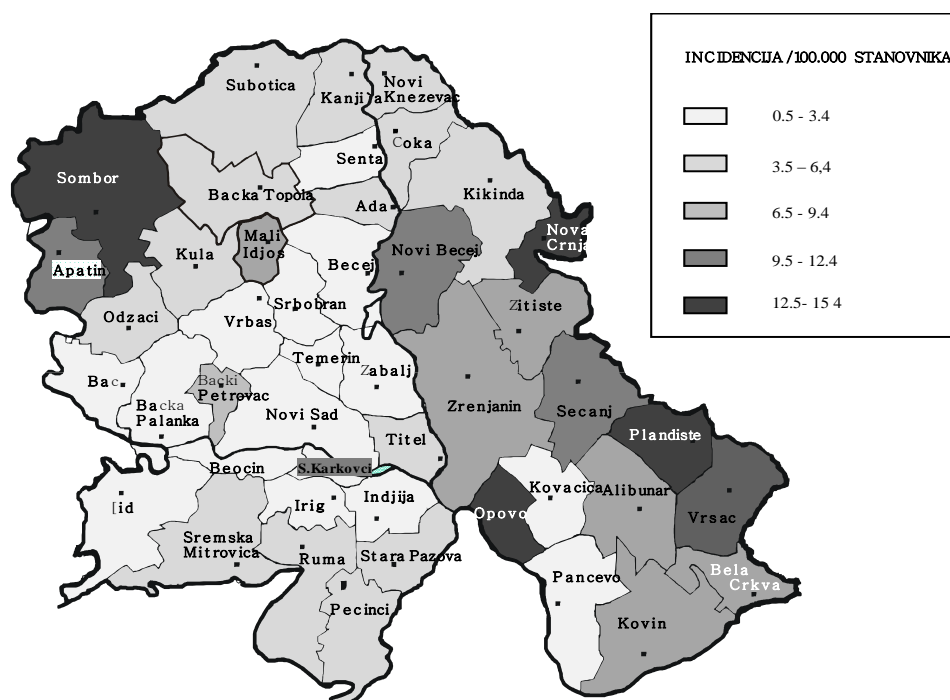
U periodu od 2010. do 2014. godina, registrovan je veći udeo hospitalizovanih od herpes zostera među pacijentima ženskog pola (M : Ž =46,1% : 53,9%). Razlika je statistički značajna u 2012. godini ( $p = 0,03744$ ;  $< 0,05$ ); 2013. godini ( $p = 0,046638$ ) i za ceo period posmatranja ( $p = 0,021129 < 0,05$ ).

Podaci o mesecu hospitalizacije bili su dostupni za 649 (95,3%) pacijenata bolnički lečenih zbog herpes zostera. Procenat hospitalizovanih pacijenata zbog herpes zostera, u posmatranom periodu nije pokazao jasne sezonske varijacije (Grafikon 14).



**Grafikon 14. Sezonska distribucija hospitalizovanih slučajeva herpes zostera u AP Vojvodini po mesecima u periodu 2010–2014. godine**

U posmatranom periodu, hospitalizovani pacijenti su pacijenti sa herpes zosterom iz svih opština u Vojvodini. Primenom testa razlike proporcija utvrđena je visoko statistički značajna razlika ( $p = 0,0002 < 0,01$ ) između najviše registrovane stope incidencije hospitalizovanih zbog varicele u opštini Sombor (incidencija 14,4/100.000 stanovnika) i najniže u opštini opštini Vrbas (0,9/100.000 stanovnika) (Kartogram 7).



**Kartogram 7. Stopa incidencije hospitalizovanih sa herpes zosterom po opštinama u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

U posmatranom periodu pacijenti sa herpes zosterom su ostvarili ukupno 6.651 bolnički dan sa prosečnom dužinom ležanja od  $9,7 \pm 8,1$  bolničkih dana (IP – 95%, 9,3–8,9). Najkraće vreme hospitalizacije pacijenata sa ovom bolešću je bio jedan a najduže 60 bolničkih dana. Najveći broj pacijenata (277; 40,7%) bolnički je lečen usled herpes zostera između 8 i 14 bolničkih dana (Tabela 36).

**Tabela 36. Udeo hospitalizovanih pacijenata zbog herpes zosteru u odnosu na broj ostvarenih dana hospitalizacije AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

Godine	Broj dana hospitalizacije N(%)					Ukupno
	0–3	4–7	8–14	15–21	> 21	
<b>2010.</b>	9 (6,4)	53 (37,6)	56 (39,7)	15 (10,6)	8 (5,7)	141 (100,0)
<b>2011.</b>	9 (7,3)	46 (37,1)	40 (32,2)	21 (16,9)	8 (6,5)	124 (100,0)
<b>2012.</b>	10 (7,2)	52 (37,4)	58 (41,7)	15 (10,8)	4 (2,9)	139 (100,0)
<b>2013.</b>	5 (3,5)	47 (33,1)	73 (51,4)	12 (8,5)	5 (3,5)	142 (100,0)
<b>2014.</b>	14 (10,4)	56 (41,5)	50 (37,0)	9 (6,7)	6 (4,4)	135 (100,0)
<b>Ukupno</b>	<b>47 (6,9)</b>	<b>254 (37,3)</b>	<b>277(40,7)</b>	<b>72(10,6)</b>	<b>31(4,5)</b>	<b>681 (100,0)</b>

Osnovnu bolest uz herpes zoster imalo je 147 (38,9%) pacijenata od ukupno 378 pacijenata za koje su bili dostupni podaci. Smrtnost kod obolelih od herpes zosteru u posmatranom periodu iznosila je 0,008% a među hospitalizovanim slučajevima 0,3%. Registrovana su dva smrtna ishoda povezana sa herpes zosterom, gde se herpes zoster navodi kao osnovni uzrok smrti. Prvi je bio kod muškarca starog 83 godine, bolnički lečenog od virusnog postherpetičnog encefalitisa 2010. godine i drugi kod žene stare 58 godina, bolnički lečene od rasejanog pustuliziranog herpes zosteru, 2013. godine.

Dijagnoza herpes zosteru je kod svih pacijenata postavljena na osnovu tipične kliničke slike bez laboratorijske potvrde.

U ukupnom broju bolnički lečenih pacijenata 84 (12,5%) imalo je dijagnozu B 02 (herpes zoster neoznačen). Među pacijentima koji su imali evidentiranu specifičnu dijagnozu herpes zosteru (597) najveći procenat je hospitalizovan zbog nekomplikovanog herpes zosteru (219; 36,7%). Izuzimajući nekomplikovani herpes zoster i *Morbus oculi zostricus*, ukupno 205 (34,4%) hospitalizovanih pacijenata je imalo komplikacije herpes zosteru, od kojih je 119 (19,9%) imalo dijagnozu *Herpes zoster cum complicationibus aliis* (Tabela 37).

**Tabela 37. Udeo hospitalizovanih pacijenata u odnosu na dijagnozu herpes zosteru u periodu od 2010. do 2014. godine u AP Vojvodini**

Dijagnoze Herpes Zoster	Broj hospitalizovanih pacijenata N(%)
B.02.0 (G.05.1) <i>Meningoencefalitis zostrica</i>	20 (3,3)
B.02.1 (G.02.0) <i>Meningitis zostrica</i>	6 (1,0)
B.02.2 <i>Herpes Zoster cum complicationibus syst. Nervosa</i>	13 (2,2)
B.02.3 <i>Morbus oculi zostricus</i>	173 (29,0)
B.02.7 <i>Herpes zoster disseminates</i>	32 (5,4)
B.02.8 <i>Herpes zoster cum complicationibus aliis</i>	119 (19,9)
B.02.9 <i>Herpes zoster sine compliacionibus</i>	219 (36,7)
G 63.0 <i>Polyneuropatija postherpetica</i>	10 (1,7)
G 53.0 <i>Neuralgia nervi trigemini</i>	5 (0,8)
<b>Ukupno</b>	<b>597 (100,0)</b>

U posmatranom periodu, *Polyneuropatija postherpetica*, *Neuralgia nervi trigemini*, *Meningitis zostrica* i *Herpes Zoster cum complicationibus systematis nervosa* nisu registrovani u dečjem uzrastu. Uzrasno specifična incidencija hospitalizovanih sa herpes zosterom raste sa uzrastom i najviša je kod starijih od 65 godina (127,3/100.000 stanovnika).

Uzrasno specifična incidencija hospitalizovanih usled herpes zosteru kod starijih od 65 godina je 6,3 puta viša od incidencije u uzrastu 20–64 godine života (20,2/100.000 stanovnika) a 7,7 puta viša u odnosu na incidenciju u uzrastu 15–19 godina života (Tabela 38).

Tabela 38. Uzrasna struktura hospitalizovanih sa različitim dijagnozama herpes zosteru u periodu 2010–2014. godine

Godine	0–4			5–9			10–14			15–19			20–64			≥65		
	Broj obolelih	Inc*.	%	Broj obolelih	Inc*.	%	Broj obolelih	Inc.	%	Broj obolelih	Inc*.	%	Broj obolelih	Inc*.	%	Broj obolelih	Inc*.	%
B.01. NOS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27	2,2	10,9	57	18,0	14,1
B.02.0/G.05.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9	5,6	11	0,9	4,4	8	2,5	2,0
B.02.1/G.02.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0,3	1,6	2	0,6	0,5
B.02.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0,7	3,6	4	1,3	1,0
B.02.3	0	0	0	1	1,0	16,7	1	1,1	20	5	4,5	27,8	65	5,3	26,2	101	32,0	25,1
B.02.7	0	0	0	0	0	0	1	1,1	20	0	0	0	14	1,1	5,6	17	5,4	4,2
B.02.8	0	0	0	2	2,1	33,3	0	0	0	4	3,6	22,2	38	3,1	15,4	75	23,7	18,6
B.02.9	1	1,1	100,0	3	3,2	50,0	3	3,2	60,0	8	7,3	44,4	71	5,8	28,7	133	42,0	33,1
G.63.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0,6	2,8	3	0,9	0,7
G.53.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,2	0,8	3	0,9	0,7
<b>Ukupno</b>	<b>1</b>	<b>1,1</b>	<b>100,0</b>	<b>6</b>	<b>6,3</b>	<b>100,0</b>	<b>5</b>	<b>5,3</b>	<b>100,0</b>	<b>18</b>	<b>16,4</b>	<b>100,0</b>	<b>248</b>	<b>20,2</b>	<b>100,0</b>	<b>403</b>	<b>127,3</b>	<b>100,0</b>

\*Incidencija na 100.000 stanovnika

Čak 105 pacijenata odnosno 15,4 % imalo je još jednu pridruženu specifičnu dijagnozu herpes zoster a među njima najčešće diseminovani herpes zoster (19%). Svaki četvrti pacijent sa dijagnozom *Morbus oculi zostricus* je imao i upalu pojedinih segmenata oka (Tabela 39).

**Tabela 39. Udeo hospitalizovanih pacijenata u odnosu na pridruženu specifičnu dijagnozu herpes zoster u periodu od 2010. do 2014. godine u AP Vojvodini**

Dijagnoze <i>Herpes Zoster</i>	Broj hospitalizovanih pacijenata N(%)
<i>Meningoencefalitis zostrica</i>	2 (1,9)
<i>Herpes Zoster cum complicationibus syst. nervosa</i>	7 (6,7)
<i>Morbus oculi zostricus</i>	2 (1,9)
<i>Herpes zoster disseminates</i>	20 (19,0)
<i>Herpes zoster cum complicationibus aliis</i>	7 (6,7)
<i>Polyneuropatija postherpetica</i>	12 (11,4)
<i>Neuralgia nervi trigemini</i>	15 (14,3)
<i>Iridocyclitis</i>	8 (7,6)
<i>Blepharitis zostrica</i>	10 (9,5)
<i>Keratitis zostrica</i>	15 (14,3)
<i>Conjunctivitis zostrica</i>	5 (4,7)
<i>Scleritis zostrica</i>	2 (1,9)
<b>Ukupno</b>	<b>105 (100,0)</b>

Ukupno je registrovano 225 komplikacija herpes zoster, među kojima su dominirale diseminacija (generalizacija) herpetičnih lezija i površne i duboke gnojne infekcije herpetičnih promena (Tabela 40).



**Tabela 40. Udeo različitih vrsta komplikacija herpes zostera kod bolnički lečenih pacijenata u periodu 2010–2014. godine**

Godine	Vrste komplikacija				
	<i>Površne gnojne infekcije</i> N(%)	<i>Duboke gnojne infekcije</i> N(%)	<i>Hemoragicno nekroticne lezije</i> N(%)	<i>Diseminacija</i> N(%)	<i>Lezije kranijalnih nerava</i> N(%)
<b>2010.</b>	5 (12,5)	0 (0,0)	1 (2,5)	9 (22,5)	5 (12,5)
<b>2011.</b>	9 (20,0)	3 (6,7)	2 (4,4)	6 (13,3)	7 (15,5)
<b>2012.</b>	9 (19,1)	4 (8,5)	3 (6,4)	10 (21,3)	5 (10,6)
<b>2013.</b>	8 (13,8)	8 (13,8)	5 (8,6)	13 (22,4)	1 (1,7)
<b>2014.</b>	12 (34,3)	6 (17,2)	0 (0,0)	8 (22,8)	2 (5,7)
<b>Ukupno</b>	<b>43 (19,2)</b>	<b>21(9,3)</b>	<b>11(4,9)</b>	<b>46 (20,4)</b>	<b>20 (8,9)</b>
	<i>Paralize, pareze</i> N (%)	<i>Pogoršanje osnovne bolesti</i> N (%)	<i>Ramsay- Hant sindrom</i> N (%)	<i>Druge infekcije</i> N (%)	<i>Ukupno</i> N (%)
<b>2010.</b>	3 (7,5)	4 (10,0)	3 (7,5)	10 (25,0)	40 (100,0)
<b>2011.</b>	5 (11,1)	3 (6,8)	5 (11,1)	5 (11,1)	45 (100,0)
<b>2012.</b>	3 (6,4)	3 (6,4)	1 (2,1)	9 (19,1)	47 (100,0)
<b>2013.</b>	3 (5,2)	2 (3,4)	4 (6,9)	14 (24,2)	58 (100,0)
<b>2014.</b>	1 (2,8)	0 (0,0)	1 (2,8)	5 (14,4)	35 (100,0)
<b>Ukupno</b>	<b>15 (6,7)</b>	<b>12 (5,3)</b>	<b>14 (6,2)</b>	<b>43(19,1)</b>	<b>225 (100,0)</b>

Procenat hospitalizovanih pacijenata sa komplikacijama herpes zostera raste sa uzrastom i najveći je kod pacijenata starijih od 65 godina (Tabela 41).

**Tabela 41. Udeo komplikacija herpes zosteru koje zahtevaju hospitalizaciju u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

	<i>Gnojne infekcije</i> N (%)	<i>Diseminacija</i> N (%)	<i>Lezije kranijalnih nerava</i> N (%)	<i>Paralize, pareze</i> N (%)	<i>Remzi-Hantov sindrom</i> N(%)	<i>Druge komplikacije</i> N(%)	<i>Ukupno</i> N(%)
<b>0–4</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>5–9</b>	2 (3,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	4 (1,8)
<b>10–14</b>	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,5)	3 (1,4)
<b>15–19</b>	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,6)	0 (0,0)	2 (2,5)	4 (1,8)
<b>20–64</b>	13 (20,3)	15 (44,1)	6 (30,0)	7 (46,7)	6 (42,9)	31 (39,3)	78 (34,6)
<b>≥65</b>	46 (71,9)	18 (52,9)	14 (70,0)	7 (46,7)	8 (57,1)	43 (54,4)	136 (60,4)
<b>Ukupno</b>	<b>63 (100,0)</b>	<b>34 (100,0)</b>	<b>20 (100,0)</b>	<b>15 (100,0)</b>	<b>14 (100,0)</b>	<b>79 (100,0)</b>	<b>225 (100,0)</b>

Najveći broj pacijenata otpušten je iz bolnice izlečen ili u poboljšanom stanju. U periodu posmatranja, 49 (7,2%) pacijenata je otpušteno sa posledicama bolesti (pareze, paralize, neurološki ispadi, lezije kranijalnih nerava) dok su dva pacijenta egzistirala (Tabela 42).

**Tabela 42. Ishod lečenja hospitalizovanih zbog herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine**

<b>Ishod bolničkog lečenja</b>	<b>Broj hospitalizovanih pacijenata</b>	<b>%</b>
Izlečenje/poboljšanje	591	86,8
Sekvele prisutne na otpustu	49	7,2
Drugo (otpušten na lični zahtev)	39	5,7
Smrtni ishod (bez obdukcije)	2	0,3
<b>Ukupno</b>	<b>681</b>	<b>100,0</b>

Podatak o postojanju bolesti/stanja oslabljenog imuniteta na prijemu u bolnicu bio je poznat za 344 pacijenta a koji su klasifikovani u dve grupe – lica sa umerenim i visokim rizikom. Među njima je čak 147 (42,7%) imalo neko od bolesti/stanja oslabljenog imuniteta (Tabela 43).

**Tabela 43. Udeo pacijenata sa oslabljenim imunitetom u ukupnom broju hospitalizovanih sa herpes zosterom u periodu 2010–2014. godine u AP Vojvodini**

	Lica sa visokim riziku N (%)	Lica sa umerenim rizikom N (%)	Lica bez rizika N (%)	Ukupno N (%)
<b>2010.</b>	5 (10,0)	11 (22,0)	34 (68,0)	50 (100,0)
<b>2011.</b>	7 (13,7)	9 (17,7)	35 (68,6)	51 (100,0)
<b>2012.</b>	8 (12,9)	24 (38,7)	30 (48,4)	62 (100,0)
<b>2013.</b>	10 (12,5)	41 (51,3)	29 (36,2)	80 (100,0)
<b>2014.</b>	10 (9,9)	22 (21,8)	69 (68,3)	101 (100,0)
<b>Ukupno</b>	40 (11,6)	107 (31,1)	197 (57,3)	344 (100,0)

U posmatranom periodu, hospitalizovane osobe obolele od herpes zosterom sa oslabljenim imunitetom imale su za 92% veću verovatnoću za pojavu jedne komplikacije, odnosno dvostruko veću verovatnoću za pojavu dve ili više komplikacija u odnosu na osobe koje nemaju oslabljen imunitet (Tabela 44).

**Tabela 44. Rizik od komplikacija kod pacijenata hospitalizovanih sa herpes zosterom u odnosu na stanje imuniteta, u periodu 2010–2014. godine u AP Vojvodini**

Hospitalizovani sa herpes zosterom		Broj komplikacija		Ukupno
		1	0	
Oslabljen imunitet	Da	46	81	127
	Ne	30	129	159
		76	210	219
<b>Relativni rizik (RR = 1,92)</b>				
Hospitalizovani sa herpes zosterom		Broj komplikacija		Ukupno
		≥ 2	0	
Oslabljen imunitet	Da	36	81	117
	Ne	22	129	151
		58	210	268
<b>Relativni rizik (RR = 2,11)</b>				

## 5. DISKUSIJA

Seroepidemiološkim istraživanjem imuniteta protiv varičela-zoster virusa među stanovništvom AP Vojvodine, utvrđeno je da se dominantno prokužavanje dešava u dečjem uzrastu. Utvrđen je očekivano visok procenat seropozitivne dece do navršenih devet godina života (73,3%). Među posmatranim karakteristikama: uzrast, pol i područje stanovanja, jedino je uzrast ispitanika značajno povezan sa pojavom seropozitivnosti (razlika je visoko statistički značajna,  $p = 0,000 < 0,01$ ). Seroprevalencija kod dece do godinu dana starosti (72,5%) viša je nego kod dece uzrasta od 1 do 4 godine (38,3%), dok u ostalim uzrasnim grupama raste. U uzrastu 15–19 godina, seropozitivno je 93,6% ženskih i 91,6% muških ispitanika. Svega 3,3% odraslih starijih od 20 godina je seronegativno (3,8% žena i 2,7% muškaraca).

Nema značajnih razlika u seroprevalenciji između ispitanika muškog i ženskog pola (M : Ž = 84,7 : 84%). Seroprevalencija se ne razlikuje značajno topografski u odnosu na područje stanovanja ispitanika (severno, centralno ili južno područje Pokrajine). Poređenjem vrednosti testiranja u ESEN jedinicama, utvrđene su statistički značajne razlike ( $p = 0,000 < 0,01$ ) među sukcesivnim uzrasnim grupama ispitanika (grupe 5–9 i 10–14; grupe 10–14 i 15–19 kao i grupe 15–19 i  $\geq 20$  godina), osim u uzrasnim grupama < 1 i 1–4 godine života. Odnos šansi za pojavu seropozitivnosti raste sa uzrastom i najveći je kod odraslih.

Seroepidemiološko istraživanje nije rađeno na slučajnom već na prigodnom uzorku populacije, (prikupljeni su rezidualni serumi onih stanovnika Vojvodine koji su se u periodu istraživanja javili u laboratoriju zdravstvene ustanove radi rutinskog laboratorijskog ispitivanja) slično kao u drugim evropskim zemljama (71). Seroepidemiološke studije za visokoprevalentne infekcije kao što je varičela, poput nacionalne studije sprovedene u Australiji (71, 72) dale su slične rezultate bez obzira da li su tokom istraživanja korišćeni rezidualni ili serumi prikupljeni u sklopu populacionog randomizovanog istraživanja.

Pre uvođenja imunizacije protiv varičele, SZO preporučuje da svaka zemlja uvede odgovarajući model epidemiološkog nadzora kako bi se prikupili podaci o učestalosti bolesti, komplikacija, hospitalizacija i smrtnih ishoda i procenili ekonomski troškovi bolesti (13). Varičela ostavlja solidan i dugotrajan imunitet a rekurentne supkliničke infekcije su retke kod imunokompetentnih osoba. Primenom odgovarajućih testova specifična IgG antitela se mogu otkriti decenijama posle preležane bolesti (1).

Standardizacijom i umrežavanjem seroepidemioloških istraživanja u okviru evropske seroepidemiološke mreže (ESEN2) omogućena je uporedivost rezultata seroepidemiološkog istraživanja vakcinabilnih bolesti u EU (morbili, rubela, mumps, varičela, hepatitis A, hepatitis B, difterija i pertusis). U periodu od 1996. do 2003. godine, jedanaest zemalja EU je sprovelo seroepidemiološka istraživanja imuniteta protiv varičela-zoster virusa po ovoj metodologiji. Dobijeni su značajni i uporedivi rezultati na evropskom nivou i utvrđene statistički značajne razlike u uzrasno specifičnim seroprevalencijama među stanovništvom. U periodu istraživanja, nijedna od ovih zemalja nije sprovela imunizaciju protiv varičele (71).

Istraživanja specifičnog imuniteta protiv varičela-zoster virusa u Srbiji, dosad su rađena u onim grupama stanovništva koje su imale rizik od teških kliničkih oblika varičele i/ili na malom broju ispitanika, bez mogućnosti generalizacije rezultata na opštu populaciju. Kuljić i saradnici utvrdili su prisustvo VZV IgG antitela kod 70,1% HIV pozitivnih ispitanika (73).

Ovim istraživanjem nisu utvrđene značajne topografske razlike u seroprevalenciji u Pokrajini. U pojedinim uzrasnim grupama stanovništva severnog i južnog dela Italije, utvrđene su razlike u seroprevalenciji što se objašnjava različitim stepenom urbanizacije i klimatskim razlikama (74, 75). Niža seroprevalencija je registrovana u ruralnim u odnosu na urbana područja (34, 74, 75). To se dovodi u vezu sa razlikama u gustini naseljenosti i procentualnom udelu dece koja pohađaju predškolske ustanove odnosno sa učestalošću ekspozicije u dečjem uzrastu.

Nekoliko studija u zemljama EU bavilo se uzrasno specifičnom „silom varičela infekcije” (stopa pri kojoj se osetljiva lica inficiraju virusom) (34, 71, 76). Najveća sila varičela infekcije ( $\lambda$ ) jeste u uzrastu 5–9 godina u zemljama EU, sem u Belgiji koja ima najveću stopu u uzrastu 0–4 godine (77). Osim toga, postoje značajne razlike u pragu kolektivnog imuniteta ( $H$ ), odnosno proporciji populacije koja mora biti imunizovana protiv varičele, radi smanjenja incidencije varičele i eliminacije endemske transmisije VZV (71, 76). Prag kolektivnog imuniteta koji je potrebno obezbediti imunizacijom protiv varičele, kreće se u rasponu od 70% u Italiji do 94% u Holandiji (74, 78).

Seroprevalencija antitela kod dece do godinu dana starosti je viša nego kod dece uzrasta od 1 do 4 godine. Obzirom da antitela prolaze posteljicu, većina odojčadi je zaštićena pasivno prenetim antitelima majke. Antitela se održavaju u proseku 2,4–3,4 meseca a procenat seropozitivne odojčadi pada na manje od 10% između šestog i devetog meseca (11, 79). Utvrđeno je da do navršene pete godine života 44,9% ispitane dece stiće antitela prirodnim prokužavanjem. Preko 50% dece u 11 zemalja EU ima antitela do navršene pete godine života ali se procenat seropozitivnih kreće, od 21,7% u Italiji (75) do 73% u Luksemburgu (80). U nekim evropskim zemljama, antitela se stiču u ranijem uzrastu (Holandija, Belgija, Luksemburg). Seroprevalencija je niža među decom koja žive u zemljama Južne i Jugoistočne Evrope u odnosu na zemlje Severne i Zapadne Evrope (11, 71).

Utvrđeno je da seroprevalencija raste sa uzrastom. U zemljama sa umereno kontinentalnom klimom, koje ne sprovode imunizaciju protiv varičele, najmanje 90% populacije se prokuži do navršene 15. godine života a oko 95% lica je seropozitivno u vreme punoletstva (34, 76). Utvrđeno je da je u uzrastu 5–9 godina 73,3% ispitane dece seropozitivno. U zemljama EU ovaj procenat se kreće u rasponu od 61,1% u Italiji do 97,8% u Holandiji. U tropskim zemljama, prokužavanje populacije se dešava kasnije u odnosu na zemlje sa kontinentalnom klimom, pa je značajno veći procenat adolescenata i mladih osoba seronegativno. Studije seroprevalencije u ostrvskim zemljama i tropskim područjima Južne Azije ukazuju na stariji uzrast u kojem se stiču antitela prema varičela zoster virusu u odnosu na evropske zemlje i SAD (81, 82).

Ovim istraživanjem utvrđeno je 3,3% seronegativnih odraslih osoba u Pokrajini, dok se u zemljama EU udeo seronegativnih kreće u rasponu od 0% (Holandija) do 11,2% (Italija). Udeo seronegativnih odraslih ispod 5% utvrđen je u Belgiji (3,2%), Finskoj (3%), Nemačkoj (2,3%), Luxemburgu (3,2%) i Slovačkoj (3,7%), a iznad 5% u Irskoj (6,2%), Španiji (6,9%), Engleskoj i Velsu (7,1%) (71,83–85).

Nema značajnih razlika u seroprevalenciji u odnosu na pol i mesto (područje) stanovanja ispitanika. Nije utvrđena povezanost pola i mesta stanovanja sa pojavom seropozitivnosti. U zemljama EU, nisu utvrđene specifične razlike u seroprevalenciji u odnosu na pol ispitanika (34, 71). Van Lier i saradnici su utvrdili razlike u visini srednjeg geometrijskog titra antitela u odnosu na pol (niži titrovi kod žena u Holandiji) ali razlike nisu bile statistički značajne (78). U seroepidemiološkom istraživanju u Sloveniji na uzorku od 3.158 seruma, od kojih je ukupno 85,6% bilo seropozitivno, Sočan i saradnici, nisu utvrdili značajnu razliku u seropozitivnosti između muškaraca i žena (M : Ž = 83,2 : 87,5%) (86).

Udeo seronegativnih osoba ženskog pola u Pokrajini opada sa uzrastom i kreće se u rasponu od 6,4% kod tinejdžerki uzrasta 15-19 godina do 3,8% kod starijih od 20 godina. Veći udeo seronegativnih žena reproduktivnog perioda u populaciji povećava rizik od kongenitalnog rubela sindroma, teških kliničkih oblika varičele, komplikacija u trudnoći i neonatalne varičele (76). Manje od 5% žena reproduktivnog doba (15–39 godina) seronegativno je u zemljama EU osim u Hrvatskoj (15%) Italiji (12,6%), Španiji (12%) i Irskoj (5,4%) (34, 71, 81–100). Proporcija seronegativnih je najveća kod tinejdžerki a zatim potepeno opada prema starijim dobnim grupama. U Italiji je 18% tinejdžerki seronegativno (74, 75). U Sloveniji 2,8% žena generativnog doba (15–49 godina) nije imalo antitela prema virusu varičela zoster dok je oko 4% mladih (15–19 godina) seronegativno (86).

Varičela je zarazna bolest koja se i dalje registruje sa visokim incidencijama u AP Vojvodini. U periodu od 1994. do 2014. godine, najviše incidencije varičele u AP Vojvodini,

registrovane su u uzrasnim grupama 0–4 i 5–9 godina života što potvrđuje postavljenu radnu hipotezu.

Uočeno je pomeranje uzrasta obolelih sa predškolskog i ranog školskog (5–9 godina) na rani predškolski uzrast (1–4 godine). Ustanovljene su značajne razlike u incidenciji varicele u odnosu na pol i mesto stanovanja što ne govori u prilog postavljene radne hipoteze. Naime, u posmatranom periodu u Vojvodini od varicele su značajno češće obolevale osobe muškog pola. Ustanovljene su i značajne topografske razlike u obolevanju od varicele.

Pri analizi rezultata epidemioloških karakteristika varicele i herpes zosterom naišli smo na određena ograničenja. Nadzor nad varicelom i herpes zosterom u našoj zemlji nije obezbeđivao relevantne informacije o učestalosti hospitalizacija, komplikacija i smrtnih ishoda povezanih sa varicelom odnosno herpes zosterom. Razlika u broju registrovanih komplikacija varicele, na osnovu prijave zaraznih bolesti u periodu od 1994. do 2014. godine (232) i broju utvrđenih komplikacija u periodu od 2010. do 2014. godine (319), kada su korišćeni drugi izvori podataka, upućuje na moguću podregistraciju. Za svakog trećeg pacijenta sa varicelom (31%) i skoro polovinu hospitalizovanih sa herpes zosterom (44%), podaci o hospitalizaciji su uzeti iz bolesničkih statističkih listića. Zbog ograničenog vremena čuvanja medicinske dokumentacije, što je propisano određenim procedurama, istorija bolesti je bila nedostupna (uklonjena, premeštena ili uništena) za jedan broj pacijenata. Podaci o broju prvih lekarskih pregleda zbog varicele i herpes zosterom se prikazuju zbirno u okviru podataka o vanbolničkom morbiditetu zbog čega nije mogao biti precizno sagledan ovaj pokazatelj opterećenja primarne zdravstvene zaštite za svaku bolest pojedinačno.

Poređenje epidemioloških pokazatelja varicele između zemalja je otežano zbog razlika u modelima epidemiološkog nadzora, razvijenosti i dostupnosti zdravstvenog sistema. Razvijene zemlje koje su uvele imunizaciju protiv varicele i/ili herpes zosterom uglavnom imaju dobro ustrojen epidemiološki nadzor nad ovim bolestima pa su i podaci o incidenciji ovih bolesti dostupni. Nasuprot tome, srednje razvijene i nerazvijene zemlje koje



nisu uvele ove vakcine u program imunizacije, uglavnom nemaju uspostavljen nadzor ili je on pasivan (7, 13). U zemljama gde je nadzor nad varičelom pasivan, postoji različit stepen podregistracije a skup podataka koji se prikuplja ne uključuje uvek ozbiljne komplikacije, hospitalizacije i teške kliničke forme bolesti (34). Aktivan epidemiološki nadzor po tipu sentinelnog ili predostrožnog nadzora daje preciznije i realnije podatke ali je njegova implementacija skupa i komplikovana. Pacijenti sa blagim oblikom varičele ostaju neregistrovani jer se ne javljaju lekaru. Procena incidencije varičele na osnovu rezultata seroepidemioloških istraživanja je problematična zbog razlika u metodologiji prikupljanja reprezentativnosti uzoraka, senzitivnosti i specifičnosti laboratorijskih testova kao i različitog perioda izvođenja studija (7).

Varičela i herpes zoster nisu uključeni u listu bolesti nad kojima se sprovodi epidemiološki nadzor u zemljama EU (101). Postoje preporuke ECDC za kontinuirani epidemiološki nadzor nad varičelom i herpes zosterom sa ciljem praćenja uticaja ovih bolesti na zdravlje stanovništva, prvenstveno u zemljama koje ne sprovode imunizaciju. U zemljama koje sprovode imunizaciju, nadzorom se prati obuhvat imunizacijom, efektivnost vakcine, uzrasno specifične incidencije i težina bolesti, broj komplikacija, smrtnih ishoda, kao i učestalost neželjenih reakcija nakon imunizacije (11, 34). Od 17 zemalja EU koje su uvele preporučenu imunizaciju protiv varičele, deset ima zakonom obavezan sistem prijavljivanja, tri imaju sentinelni nadzor, dve zemlje imaju kombinaciju oba tipa nadzora, dok dve zemlje nemaju uveden nadzor nad varičelom. Samo pet od 17 zemalja prati obuhvat imunizacijom protiv varičele (34).

Nepostojanje standardizovanog epidemiološkog nadzora zasnovanog na opšte-prihvaćenoj definiciji slučaja onemogućava sistematsko praćenje i poređenje pokazatelja obolevanja i umiranja od varičele i herpes zostera među zemljama članicama EU i drugih zemalja. Većina zemalja EU (26/32) registruje varičelu putem pojedinačnih ili zbirnih prijavi zaraznih bolesti. Samo u Finskoj i Norveškoj prijavljuju se isključivo laboratorijski potvrđeni slučajevi dok se u ostalim zemljama varičela prijavljuje na osnovu kliničke slike i/ili epidemiološke povezanosti (34, 76).

U periodu od 1994. do 2014. godine, incidencija varičele u Vojvodini se kretala u rasponu 356,3–1.000,3/100.000 stanovnika. Nagli pad incidencije varičele 1999. godine, najverovatnije je posledica slabijeg prijavljivanja bolesti zbog rata. Iako je stopa incidencije varičele u poslednjem sedmogodišnjem periodu (2008–2014.) bila niža u odnosu na registrovane stope incidencije u dva prethodna perioda posmatranja (1994–2000; 2001–2007;), razlike nisu bile statistički značajne. Izmene u načinu prijavljivanja varičele, počev od 2005. godine, nisu dovele do značajnih promena u registrovanoj incidenciji ove bolesti (64).

U zemljama koje ne sprovode imunizaciju, varičela ima endemo-epidemijski karakter. U Vojvodini su registrovani epidemijski talasi varičele na svakih dve do pet godina. U posmatranom periodu, epidemije varičele u opštoj populaciji nisu prijavljivane jer su se javljale kao deo endemo-epidemijskog cikličnog javljanja varičele među stanovništvom Pokrajine. Prijavljen je relativno mali broj epidemija u zatvorenim dečjim kolektivima kao što su odeljenja za rehabilitaciju, Dom za učenike ometene u razvoju i dečja odeljenja.

U periodu od 2000. do 2007. godine u 15 zemalja EU je registrovano 5.435.223 obolela od varičele sa stopom incidencije od 319/100.000 stanovnika (34, 76). Registrovana incidencija varičele na 100.000 stanovnika u zemljama EU u posmatranom periodu, kretala se rasponu 300–1.291/100.000 stanovnika u Zapadnoj Evropi (Francuska, Nemačka, Holandija, Velika Britanija) (102–105), 164–1.240/100.000 stanovnika u Južnoj Evropi (Italija, Španija, Portugal) (106–107). U Istočnoj Evropi registrovane su stope incidencije varičele od 350/100.000 stanovnika (Poljska) i 238,2/100.000 stanovnika (Rumunija) (98, 108). Prema podacima EUVAC.NET mreže za 2010. godinu (76), najviša stopa incidencije varičele zabeležena je u Poljskoj, Češkoj, Estoniji (481, 459 i 444 slučaja na 100.000 stanovnika). U periodu od 1996. do 2005. godine, registrovana incidencija varičele u Sloveniji kretala se u rasponu 465–770/100.000 stanovnika (109). Stopa incidencije varičele u Sloveniji od 650/100.000 približna je stopi incidencije ove bolesti u AP Vojvodini, za posmatrani period. Slovenija je slično našoj zemlji, imala trideset godina zakonom propisano obavezno prijavljivanje varičele sa identičnim setom podataka koji se prate u okviru epidemiološkog nadzora.

U zemljama u kojima se sprovodi imunizacija protiv varičele, nevakcinisana deca imaju veći rizik od obolevanja u odnosu na vakcinisanu. U SAD gde je postignut visok obuhvat imunizacijom protiv varičele, uglavnom obolevaju nevakcinisana deca čiji roditelji su odbili imunizaciju svog deteta (1). U onim zemljama EU koje sprovode imunizaciju postoje različito ustrojeni nadzori od kojih neki ne obezbeđuju podatke o obuhvatu imunizacijom što otežava sagledavanje uticaja imunizacije na incidenciju varičele. U SAD je registrovan pad broja registrovanih slučajeva varičele za 97% u 2010. u odnosu na 1995. godinu, kada je započeta imunizacija protiv varičele (2). Obuhvat imunizacijom u zemljama EU koje su uvele sistematsku imunizaciju protiv varičele (Nemačka, Grčka, Kipar, Litvanija, Luksemburg) tokom prošle decenije, kretao se u rasponu 34–78,9% što se prvenstveno odrazilo na smanjenje incidencije komplikacija, stope hospitalizacija i broja smrtnih ishoda povezanih sa varičelom (110). Broj registrovanih slučajeva varičele u 2012. godini u Nemačkoj bio je za 84% niži nego u periodu pre 2004. godine kada je započeta imunizacija protiv varičele. Incidencija varičele je opala prvenstveno u uzrasnoj grupi 0–4 godine (111).

Analizom stopa incidencija varičele među opštinama u Vojvodini, uočene su značajne razlike u sva posmatrana tri sedmogodišnja perioda. Na topografske razlike u incidenciji varičele, osim klime, utiče i gustina naseljenosti (u urbanim područjima se registruje veći broj obolelih od varičele), broj dece u porodici, uzrast u kojem dete kreće u predškolsku ustanovu i posećenost i broj dece u predškolskim grupama. Faktor koji može doprineti ovim razlikama jeste i kvalitet nadzora odnosno stepen podregistracije (7, 13, 34).

Varičela ima sezonski karakter, slično drugim kapljičnim infekcijama. U zemljama sa umereno kontinentalnom klimom, najviša incidencija varičele se registruje tokom zime i ranog proleća (2). U SAD, učestalost varičele je najveća u periodu između marta i maja a najniža između septembra i novembra. Uočene sezonske varijacije varičele tokom posmatranog perioda u Vojvodini, tipične su za kapljične infekcije u zemljama sa umereno kontinentalnom klimom (maksimum obolevanja u zimskim mesecima i minimum u letnjim). Slično su ustanovili i istraživači u Hrvatskoj, gde se na području Riječkog okruga većina slučajeva varičele registruje tokom zime i proleća sa pikom u martu i aprilu (112).

U Sloveniji, najveći broj obolelih od varičele registruje se u periodu od oktobra do januara a najmanji u augustu i septembru (109, 113). Pad broja obolelih od varičele tokom leta može se objasniti raspuštanjem školskih i predškolskih kolektiva. Porast obolevanja u jesenjim mesecima i pik tokom zime i proleća povezuje se sa češćim direktnim i indirektnim kontaktima među decom početkom školske godine koji se produžava tokom zime i proleća, okupljanjima tokom novogodišnjih i božićnih praznika i dužim boravkom u zatvorenom prostoru tokom zimskih meseci.

Iako se varičela registruje u svim uzrasnim grupama, ona pripada dečjim osipnim groznicama pa je i broj novoobolelih najveći u dečjem uzrastu. Od 426.730 registrovanih slučajeva varičele u zemljama EU u 2010. godini: 3% su obolela novorođenčad i odojčad, 41% deca uzrasta 1–4 godine; 38% deca uzrasta 5–9 godina; 10% slučajeva su školska deca starosti 10–14 godina, 3% adolescenti i omladina uzrasta 15–19 godina a 6% obolelih od varičele su činili odrasli stariji od 20 godina (71, 76). Za razliku od zemalja EU, u posmatranom periodu u AP Vojvodini, dominantna uzrasna grupa koja oboleva od varičele su deca uzrasta 5–9 godina (43,8% svih obolelih) dok je u uzrastu 1–4 godine registrovano 31% obolelih. U odnosu na zemlje EU u AP Vojvodini registrovan je manji udeo obolelih od varičele u uzrastu do jedne godine (1,7% naspram 3% u EU) ali i veći procenat obolelih među školskom decom (14,4 naspram 10% u EU) dok je udeo obolelih među adolescentima i odraslima približan (3,5 naspram 3% odnosno 6 naspram 5,6%).

Upoređivanjem učešća uzrasnih grupa obolelih od varičele u sedmogodišnjim periodima u Pokrajini, registrovano je pomeranje uzrasta obolevanja sa kasnog predškolskog i ranog školskog (5–9 godina) na rani predškolski uzrast (1–4 godine) i uzrast do godinu dana starosti. Porast uzrasno specifične incidencije varičele kod dece uzrasta 0–4 godine pratio je trend pada uzrasno specifične incidencije varičele kod dece uzrasta 5–9 godina. Uzrasno specifična incidencija varičele u uzrastu 5–9 godina kretala se u rasponu 3.251–8.554/100.000 stanovnika i bila najviša u posmatranom periodu. U uzrastu od 0 do 4 godine, incidencija varičele je varirala u rasponu 1.800–6.702/100.000 stanovnika.

U periodu od 2000. do 2007. godine, uzrasno specifična incidencija varicele u uzrastu od 0 do 4 godine u zemljama EU iznosila je 4.400–18.600/100.000 stanovnika i bila je 2,4–2,7 puta viša u odnosu na registrovanu u ovoj uzrasnoj grupi u Vojvodini. Najviša uzrasno specifična incidencija varicele u periodu od 2000. do 2007. godine u devet zemalja EU Centralne i Jugoistočne Evrope bila je u uzrastu od rođenja do četvrte godine starosti (stopa incidencije 2.588/100.000 stanovnika) a potom u uzrastu pet do devet godina (stopa incidencije 1.943/100.000 stanovnika) (34, 71). U Rumuniji, u periodu od 2004. do 2013. godine, najviša uzrasno specifična incidencija varicele je registrovana u uzrastu 5–9 godina (stopa incidencije 1.362,7/100.000 stanovnika) a zatim uzrastu 1–4 godine (stopa incidencije 1297,1 na 100.000 stanovnika) i uzrastu 10–14 godina (incidencija 947,2/100.000 stanovnika (108). U Sloveniji je najviša uzrasno specifična incidencija registrovana kod dece uzrasta tri i četiri godine (10.400 odnosno 9.400/100.000 stanovnika) (109). Uočeni trend pomeranja uzrasta oboljevanja od varicele sa starijeg na mlađi uzrast na nivou Pokrajine se može objasniti urbanizacijom, sve ranijim polaskom dece u predškolsku ustanovu gde postoje veće šanse da se dete ranije inficira i dobije varicelu. Sličan trend tokom poslednje dve decenije zapažen je u Sloveniji (109) i u drugim zemljama EU (34, 76).

U posmatranom periodu u Vojvodini od varicele su značajno češće obolevali pacijenti muškog pola (M : Ž = 52% : 48%) a još veća razlika je ustanovljena kod pacijenata sa komplikacijama (M : Ž = 62,6% : 37,4%). Incidencija varicele je u većini zemalja EU bila slična ili izjednačena kod pacijenata oba pola (34, 76). Sočan i saradnici su utvrdili da su  $50 \pm 2\%$  obolelih od varicele u Sloveniji, u periodu 1979–1998. godine, bili muškarci, a  $49 \pm 8\%$  žene pri čemu razlika nije bila statistički značajna (113). U odrasloj populaciji, većina istraživača je ustanovila višu incidenciju varicele kod žena što se objašnjava činjenicom da one imaju veće šanse da budu inficirane usled češće ekspozicije zbog svakodnevne brige o deci (majke i osoblje u školama i vrtićima koje češće čine žene) (114, 115).

Procenjuje se da u svetu godišnje 140 miliona ljudi oboli od varicele, od kojih 4,2 miliona ima komplikacije, nakon kojih 4.200 umre (13). Mortalitet usled varicele u razvijenim zemljama u prevakcinalnoj eri iznosio je 3/100.000 slučajeva. Uvođenjem

imunizacije u SAD i zemljama EU, mortalitet od varicele je opao (1, 7, 76). Na incidenciju komplikacija i smrtnih ishoda usled varicele u populaciji utiče incidencija ove bolesti kod odojčadi, trudnica, odraslih kao i prevalencija imunokompromitujućih oboljenja i stanja (posebno HIV infekcija i AIDS-a), dostupnost zdravstvenih usluga i adekvatne terapije (13).

U periodu od 1994. do 2014. godine u Vojvodini su registrovana dva smrtna ishoda usled varicele (Mt. 0,05/100.000 u periodu od 2008. do 2014. godine i od 1994. do 2000. godine). U populacionoj studiji u Engleskoj u periodu od 1993. do 2000. godine, registrovano je 25 smrtnih ishoda usled varicele (Mt 0,05/100.000)(116). Smrtni ishodi usled varicele su češći u odrasloj populaciji, a rizik od smrtnog ishoda kod obolelih starijih od 15 godina čak 16–30 puta veći u odnosu na decu uzrasta 1–4 godine (117). Potencijalni propusti pri klasifikaciji varicele kao uzroka smrti mogu nastupiti zbog sličnosti varicelozne ospe sa difuznim herpes zosterom, najčešće kod odraslih. U jednom istraživanju, utvrđeno je da je oko 20% smrtnih ishoda od varicele kod odraslih bilo pogrešno klasifikovano kao smrt zbog diseminovanog herpes zostera (118).

U periodu od 1994. do 2014. godine, udeo registrovanih komplikovanih slučajeva varicele u odnosu na ukupan broj slučajeva u AP Vojvodini, kretao se u rasponu 0,02–0,1%. Incidencija varicele sa komplikacijama kretala se u rasponu 1,3–5,7/100.000 stanovnika. Pneumonije su bile najčešće registrovane komplikacije varicele u Pokrajini sa stopom incidencije od 2,2/100.000 stanovnika. U posmatranom periodu, registrovana stopa incidencije gnojnih infekcija kože i potkožnog tkiva bila je četiri puta niža (0,5/100.000 stanovnika) dok je stopa incidencije encefalitisa kod obolelih od varicele iznosila 0,8/100.000 stanovnika (0,5–1/100.000 stanovnika).

U periodu od 2010. do 2014. godine, najčešći uzrok hospitalizacije pacijenata sa varicelom u Vojvodini bile su komplikacije (B.01.8) koje su dijagnostikovane kod 213 (43,2%) hospitalizovanih pacijenata u Vojvodini. U posmatranom periodu, gnojne infekcije kožnih promena i neurološke komplikacije su bile najčešće dijagnostikovane komplikacije kod bolnički lečenih pacijenata usled varicele u Vojvodini. Površinske ili duboke gnojne infekcije kožnih promena bile su prisutne kod 29,3% bolnički lečenih pacijenata sa

varičelom u Pokrajini (2,3/1.000 obolele odojčadi odnosno 8,2/1.000 obolelih starijih od 20 godina). Stopa hospitalizovanih pacijenata sa varičeloznim encefalitisom koji su imali dijagnozu (B.01.1), iznosila je 3/10.000 obolelih a stopa hospitalizovanih sa varičeloznim meningitisom (B.01.0) 0,9/10.000 obolelih. Udeo pacijenata sa drugim neurološkim komplikacijama varičele (pareze, paralize kranijalnih nerava, cerebelarne ataksije, febrilne konvulzije) u ukupnom broju hospitalizovanih sa komplikacijama, iznosio je 7,8% sa stopom od 8,4/10.000 slučajeva u posmatranom periodu. Stopa hospitalizovanih usled varičeloznog encefalomijelitisa (dijagnoze B.01.1; G.05.1;) bila je najveća kod odraslih (1,7/1.000 obolelih ovog uzrasta). Najviša stopa hospitalizovanih pacijenata sa meningitisom (B.01.0; G.02.0) registrovana je kod odraslih i iznosila je 2,1/1.000 obolelih.

Procenjuje se da 2–6% obolelih ima bar jednu komplikaciju varičele (13). Učestalost komplikacija varičele varira sa uzrastom. Komplikacije varičele se najčešće ispoljavaju na koži, respiratornom traktu i centralnom nervnom sistemu. Opisane su i retke komplikacije kao što su trombocitopenijska purpura, nefritis, retinalna hemoragija, Gijen-Bareov sindrom, hepatitis, miokarditis i druge komplikacije (1). U zemljama EU komplikacije su retke kod dece uzrasta 1–14 godina, a češće se javljaju kod odojčadi i starijih od 15 godina (34, 76). Sentinelnim nadzorom u Nemačkoj, nakon uvođenja imunizacije protiv varičele, ustanovljeno je da se najviše komplikacija varičele registruje u uzrastu 0–4 (59%) i 5–9 godina (31%) ali sa značajno nižim incidencijama u odnosu na prevakcinalni period (111, 119). Prema podacima prospektivne nacionalne studije sprovedene u Nemačkoj, 1997. godine, incidencija komplikovanih slučajeva varičele kod dece mlađe od 16 godina iznosila je 8,5/100.000 populacije (119, 120). I u drugim zemljama EU, imunizacija protiv varičele je dovela do značajnog smanjenja broja komplikacija, hospitalizacija i smrtnih ishoda povezanih sa varičelom (76, 110, 117–122).

Najčešće komplikacije varičele su sekundarne bakterijske infekcije varičeloznih vezikula koje dovode do stvaranja pustula i bula (122, 123). Sekundarnu infekciju vezikula najčešće izazvaju *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* što se ponekad manifestuje u vidu celulitisa, flegmone ili nekrotizirajućeg fasciitisa. Komplikacije na koži se najčešće registruju kod obolele dece predškolskog uzrasta (1, 2). Bakterijske



superinfekcije kožnih promena se registruju u 8–59% slučajeva svih komplikacija varičele kod bolnički lečenih pacijenata (117, 124, 125). U Francuskoj je utvrđena incidencija dubokih gnojnih infekcija kože od 3,7/100.000 dece dok je incidencija površnih gnojnih infekcija kože kao komplikacije varičele bila skoro dvostruko viša i iznosila je 7,5/100.000 dece (34, 123). Prema rezultatima sličnih istraživanja u svetu, neurološke komplikacije varičele se registruju u 4–61% hospitalizovanih slučajeva (126, 127). Neurološke komplikacije varičele su najčešće blage i imaju dobru prognozu i nizak letalitet, osim ako se jave kod imunokompromitovanih pacijenata (128–130). Cerebelarna ataksija se registruje kod jednog pacijenta na 4.000 slučajeva, a encefalitis kod jednog do dva na 10.000 slučajeva (7). U Nemačkoj je incidencija neuroloških komplikacija varičele kod dece mlađe od 16 godina iznosila 2,4/100.000 populacije tog uzrasta odnosno 4,9 neuroloških komplikacija na 10.000 slučajeva varičele (131). U Sloveniji, stopa incidencije meningoencefalitisa kao komplikacije varičele iznosila je 2,1 a pneumonije 0,8/100.000 stanovnika (113). Italijanski istraživači ustanovili su incidenciju meningoencefalitisa od 1–3,5/100.000 dece uzrasta do 14 godina života (126). U Holandiji incidencija akutne cerebelarne ataksije se procenjuje na 0,25/100.000 stanovnika (132).

U retrospektivnoj studiji koja se bavila učestalošću hospitalizacija pacijenata sa varičelom u periodu od 2001. do 2008. godine na Klinici za infektivne i tropske bolesti KCS, registrovano je 67,7% bolesnika sa komplikacijama varičele. Najčešće su registrovane virusna varičelozna pneumonija kod 61,8% hospitalizovanih i bakterijske infekcije kože 12,5%. Kod 7,1% pacijenata registrovane su neurološke komplikacije: najčešće cerebelitis (5,9%), aseptični meningitis (2,3%) i encefalitis (1,9%) (133).

Pneumonija je najčešća komplikacija kod odraslih bolesnika sa varičelom i javlja se češće nego kod dece (1,7). Respiratorne komplikacije varičele, među kojima je najčešća virusna pneumonija registruju se u 3–22% hospitalizovanih slučajeva u Grčkoj, Nemačkoj i Španiji (131, 133, 134). U periodu 2010. do 2014. godine, svaki peti hospitalizovani pacijent (20%) sa varičelom u Pokrajini, imao je dijagnozu pneumonije. Kod svakog desetog hospitalizovanog pacijenta sa varičelom (9,7%) utvrđena je upala gornjih disajnih



puteva, dok je 8,2% pacijenata imalo upale donjih disajnih puteva bez radiografski vidljive pneumonije.

Udeo hospitalizovanih u ukupnom broju obolelih od varicele u AP Vojvodini, u periodu od 2010. do 2014. godine, kretao se u intervalu od 0,7 do 0,9% što potvrđuje našu hipotezu da je viši od 0,5%. U posmatranom periodu, stopa incidencije hospitalizovanih slučajeva varicele u Vojvodini, iznosila je 5,4/100.000 stanovnika. Najviša uzrasno specifična incidencija hospitalizovanih sa varicelom u posmatranom periodu, registrovana je u uzrastu od 0-4 godine što potvrđuje radnu hipotezu. Uzrasno specifična incidencija hospitalizovanih odraslih starijih od 20 godina niža je u odnosu na mlađe uzrasne grupe što ne ide u prilog postavljenoj radnoj hipotezi.

Ako se analizira udeo hospitalizovanih u ukupnom broju obolelih odnosno stopa hospitalizovanih zbog varicele (na 1.000 obolelih) u posmatranom periodu, najčešće su hospitalizovani oboleli od varicele uzrasta 20–59 godina, potom stariji od 60 godina. Stopa hospitalizovanih zbog varicele (na 1.000 obolelih) u mlađem uzrastu bila je najviša kod adolescenata i omladine (uzrasna grupa 15–19 godina) a zatim kod novorođenčadi i odojčadi. U posmatranom periodu, registrovane su značajne razlike u incidencijama hospitalizovanih sa varicelom u odnosu na pol i mesto stanovanja. Predominaciju muškog pola u ukupnom broju hospitalizovanih usled varicele u posmatranom periodu prati identičan odnos u posmatranoj populaciji obolelih od varicele.

Svaki četvrti pacijent hospitalizovan sa varicelom u Vojvodini, tokom posmatranog perioda, imao je bolest/stanje oslabljenog imuniteta koje povećava rizik od komplikacija varicele. Najveći broj naših bolnički lečenih pacijenata sa varicelom otpušten je iz bolnice izlečen ili u poboljšanom stanju (98,8%), dok je 1% pacijenata sa varicelom otpušteno iz bolnice sa posledicama bolesti. Letalitet među hospitalizovanim slučajevima varicele u periodu od 2010. do 2014. godine, na teritoriji AP Vojvodine iznosio je 0,2%.

Prema izveštaju mreže zemalja EU koja je istraživala epidemiološke pokazatelje varicele u zemljama EU (EUVAC.NET) (76), u 2010. godini, registrovano je 1.647

hospitalizovanih slučajeva varicele u 10 zemalja EU, što predstavlja 0,9% registrovanih slučajeva varicele u zemljama koje su prijavile podatke o hospitalizaciji i obolevanju od ove bolesti. Prema podacima većine razvijenih zemalja, teži klinički oblici varicele zahtevaju hospitalizaciju (0,5–1% slučajeva) (2, 7). Udeo hospitalizovanih slučajeva varicele u ukupnom broju obolelih od varicele u AP Vojvodini u posmatranom petogodišnjem periodu iznosio je 0,7–0,9% i bio veći u epidemijским godinama.

Incidencija hospitalizovanih slučajeva varicele u EU se kreće u rasponu 1,9–5,8/100.000 stanovnika (34, 71). Stopa incidencije hospitalizovanih slučajeva varicele u Vojvodini u posmatranom periodu iznosila je 5,4/100.000 stanovnika (kretala se u rasponu 4,6–6,2/100.000 stanovnika). Incidencija hospitalizovanih je viša u epidemijским godinama. U 2011. godini, u Vojvodini je registrovana najviša incidencija varicele u posmatranom periodu (820,4/100.000 stanovnika), kada je incidencija hospitalizovanih je bila najviša (6,2/100.000 stanovnika). Isto tako, 2012. godine registrovana je najniža incidencija u opštoj populaciji (494,3/100.000 stanovnika) i kod hospitalizovanih (4,6/100.000). U SAD u prevakcinalnoj eri, približno 11 000 osoba sa varicelom je hospitalizovano svake godine. Incidencija hospitalizacija se kretala u rasponu od dva do tri na 1000 slučajeva varicele kad su u pitanju zdrava deca odnosno 8/1.000 slučajeva kod odraslih (1, 2).

U posmatranom periodu, bolnički lečeni pacijenti sa varicelom imali su prebivalište u svim opštinama u Pokrajini uz značajne razlike u incidencijama između opština. Na topografske razlike u incidenciji hospitalizovanih slučajeva varicele uticale su vrednosti incidencije varicele u opštoj populaciji. Više incidencije varicele među stanovništvom pojedinih opština, pratio je očekivano veći broj hospitalizovanih iz tih opština. Pored toga kriterijumi za hospitalizaciju verovatno nisu bili isti u svim bolnicama.

Sezonski pikovi u broju hospitalizacija tokom godine su odraz sezonskih varijacija varicele jer se najmanje slučajeva varicele u Vojvodini evidentira u periodu jul–septembar a najviše u periodu novembar–januar.

Slično drugim evropskim zemljama, relativno mali broj slučajeva varicele kod nas se laboratorijski potvrdi (2% u posmatranom periodu) a dijagnoza se zasniva na kliničkoj slici i pozitivnoj epidemiološkoj anketi.

U Srbiji nema usvojene definicije slučaja varicele, ne postoji stručno-metodološko uputstvo kojim su precizirane indikacije za laboratorijsku potvrdu varicele, iako postoje stručne preporuke da se atipični slučajevi varicele kao i slučajevi kod odraslih kod kojih je potrebno isključiti diseminovani herpes zoster, moraju laboratorijski potvrditi (135).

Prosečan uzrast hospitalizovanih sa varicelom u Vojvodini u posmatranom periodu, iznosio je 17 godina. Najmlađi pacijent je bilo novorođenče a najstariji je imao 67 godina. Prosečan uzrast bolesnika sa varicelom na Klinici za infektivne i tropske bolesti KCS, bio je 22,4 godine od kojih je 41,1% bilo mlađe od 15 godina (136).

Najviše uzrasno specifične incidencije hospitalizovanih slučajeva varicele, u većini zemalja EU su u dečjem uzrastu. Međutim u većini zemalja EU, pri izračunavanju incidencije hospitalizovanih slučajeva, kao brojilac je uziman broj stanovnika a ne broj obolelih od varicele pa se veće uzrasno specifične incidencije kod dece mogu pripisati većem broju obolelih u ovim uzrasnim grupama a ne težini bolesti i prisutnim komplikacijama. Najviša incidencija hospitalizovanih sa varicelom u većini zemalja EU je kod novorođene dece i odojčadi i kreće se u rasponu 23–172 hospitalizovanih na 100.000 najmlađih stanovnika (131, 137–139).

U Vojvodini je najviša uzrasno specifična incidencija hospitalizovanih sa varicelom u posmatranom periodu, registrovana u uzrastu 0–4 godine (191,6/100.000) a potom u uzrastu 5–9 godina (78,1/100.000) a zatim postepeno opada ka starijim dobnim grupama. Ovakva uzrasna distribucija hospitalizovanih od varicele, odraz je najviše incidencije oboljenja upravo u ovim uzrasnim grupama. Iako je najviša incidencija varicele u Pokrajini, registrovana u uzrastu 5–9 godina, incidencija hospitalizovanih slučajeva najviša je u uzrastu 0–4 godine i to zbog većeg broja komplikacija i teže kliničke slike varicele kod mlađe dece.

Udeo hospitalizovanih u ukupnom broju obolelih koji odgovara stopi hospitalizovanih na 1.000 obolelih od varičele u posmatranom periodu bio je najviši u uzrastu 20–59 godina (54,9/1.000 obolelih) a zatim kod starijih od 60 godina (29,7/1.000 obolelih) i adolescenata (19,5/1.000 obolelih) dok se u uzrastu 1–4 i 5–9 godina beleže najniže stope (6,3 odnosno 2,9/1.000 obolelih). Dvostruko odnosno trostruko viša stopa hospitalizacija kod odojčadi (12,0/1.000 obolelih) u odnosu na decu uzrasta 1–4 i 5–9 godina, objašnjava se težom kliničkom slikom i većim brojem komplikacija u ovoj uzrasnoj grupi.

Smatra se da varičela kod odraslih ima teži tok i zahteva češću hospitalizaciju. Gustina ospe, visina telesne temperature, učestalost komplikacija i letalitet odraslih koji obole od varičele su veći u odnosu na mlađe uzrasne grupe. Kod odraslih je produženo trajanje prodromalnog stadijuma kao i ospe (ona izbija u više naleta, gušća je, češće pustulizira) a rekonvalescencija traje duže uz veći procenat sekvela (1). Prema rezultatima studija koje su se bavile hospitalizacijama odraslih zbog varičele u zemljama EU, najviša incidencija hospitalizovanih je među obolelima uzrasta 25–44 godine u odnosu na ostale uzrasne grupe a varičela se dijagnostikuje i kod starijih od 60 godina (34, 131, 137–139). U Sloveniji, u periodu od 1996. do 2005. godine, najčešće su hospitalizovana odojčad obolela od varičele (19,5/1.000 slučajeva varičele) i stariji od 30 godina (23,3/1.000 slučajeva varičele) (109). U periodu od 2011. do 2013. godine, većina pacijenta hospitalizovanih usled varičele u Rumuniji su bila deca mlađa od 10 godina (88%) (108). U Velikoj Britaniji, 70% hospitalizovanih zbog varičele se registruje kod dece mlađe od 15 godina (116).

U posmatranom periodu u Vojvodini, jedan broj pacijenata je tokom bolničkog lečenja premešten na drugo odeljenje ili bolničku ustanovu, prema kliničkim ili epidemiološkim indikacijama. Premeštaj iz epidemioloških indikacija na infektivno odeljenje iste bolnice ili kliniku za infektivne bolesti se realizovao u situaciji kada je pacijent tokom hospitalizacije dobio varičelu ili kada bolest nije odmah prepoznata. Premeštaj iz kliničkih indikacija sprovodio se zbog pogoršanja bolesti ili nastalih komplikacija. Ponovne hospitalizacije zbog komplikacija ili sekvela bolesti registrovane su kod svakog desetog pacijenta.

U posmatranom periodu u Vojvodini je utvrđena značajna razlika u broju hospitalizovanih usled varicele prema polu. Hospitalizovano je 57,3% pacijenata muškog pola i 42,7% ženskog pola. Predominacija muškog pola u ukupnom broju hospitalizovanih od varicele u posmatranom periodu verovatno je posledica sličnog odnosa među obolelima od ove bolesti (M : Ž = 52% : 48%).

Svaki treći hospitalizovani pacijenata sa varicelom (35%) imao je neku osnovnu bolest pored varicele a svaki četvrti (28,8%) bolest/stanje oslabljenog imuniteta koje mu povećava rizik od komplikacija varicele. Najveći broj komplikacija i hospitalizacija usled varicele se javlja među zdravom decom (131, 140–142). Od 3.632 bolnički lečenih pacijenata sa dijagnozom varicele u Španiji, samo 8% pacijenata je imalo oslabljen imunitet (141). U Holandiji, u periodu od 2003. do 2006. godine, 39% hospitalizovanih pacijenata sa varicelom je imalo neko stanje oslabljenog imuniteta (140). U studiji koja je obuhvatila 1.575 hospitalizovane dece u Francuskoj, 8,3% pacijenata je koristilo kortikosteroide, 1,3% je primalo imunosupresivnu terapiju dok je 4,1% imalo neku drugu bolest (142). U prospektivnom istraživanju u Nemačkoj, od 918 slučajeva varicele, 7% je bilo imunokompromitovano. Zdrava deca su češće imala neurološke komplikacije i infekcije kože u sklopu varicele (131, 143–144). Među pacijentima hospitalizovanim zbog varicele na Klinici za infektivne bolesti KCS, u periodu od 2001. do 2008. godine, najveći broj obolelih bile su prethodno zdrave osobe, dok je 3,4% osoba bilo imunokompromitovano (136).

U periodu od 2010. do 2014. godine u AP Vojvodini, registrovano je 12 hospitalizovanih trudnica zbog varicele sa prosečnom incidencijom od 1,5/10.000 porođaja kao i tri novorođenčeta sa neonatalnom varicelom (incidencija 0,06–0,12/1.000 živorođene dece). Nisu registrovani smrtni ishodi među trudnicama iako su one imale težu kliničku sliku bolesti i komplikacije, dok su komplikacije kod novorođenčadi sa neonatalnom varicelom sprečene primenom antivirusne profilakse i pasivnom imunizacijom. U studiji Makkendrika (*McKendrik*) i saradnika koja se bavila

epidemiološkim, demografskim i kliničkim karakteristikama varičele u trudnoći u Velikoj Britaniji, utvrđena je incidencija varičele u trudnoći od najmanje 6/10.000 porođaja (145). U drugoj studiji, procenjena incidencija varičele kod trudnica iznosila je 0,4/1.000 trudnoća koje se završe porođajem (146, 147). S obzirom na rizik od težeg kliničkog toka varičele kod trudnica, kao i posledica koje infekcija može imati po plod u većini zemalja koje su uvele imunizaciju protiv varičele, preporučuje se imunizacija svih seronegativnih žena generativnog perioda pre začeća dok se u slučaju ekspozicije savetuje primena VZIG (148, 149).

Najveći broj hospitalizovanih pacijenata usled varičele u Vojvodini, inficirao se unutar porodice (52%). Rezervoar infekcije za obolelu decu, najčešće su bila braća ili sestre a za roditelje njihova obolela deca, ređe obrnuto. Značajan udeo hospitalizovane dece inficirao se u dečjim kolektivima (škole i vrtići). Manji broj pacijenata (2,9%) je varičelu dobio tokom hospitalizacije zbog neke druge bolesti/stanja, uglavnom na dečjim odeljenjima.

U periodu od 2010. do 2014. godine, pacijenti sa varičelom u Vojvodini su u proseku lečeni u bolnici 8,1 dan. Prosečan broj dana bolničkog lečenja zbog varičele u zemljama EU iznosi tri do osam dana, a povećava se sa uzrastom hospitalizovanih pacijenata i prisustvom komplikacija (34, 76, 81). U Rumuniji, većina pacijenata sa varičelom (92%) je bolnički lečena manje od 10 dana (108). Prosečna dužina hospitalizacije pacijenata sa varičelom na Klinici za infektivne bolesti KCS iznosila je  $8,2 \pm 4,6$  dana (136).

Najveći broj naših bolnički lečenih pacijenata sa varičelom otpušten je iz bolnice izlečen ili u poboljšanom stanju (98.8%). U posmatranom periodu, pet pacijenata (1%) sa varičelom je otpušteno iz bolnice sa posledicama bolesti poput ožiljaka na koži, pareze, paralize i ataksije dok procenat kasnih sekvela nije mogao biti sagledan zbog kratkog perioda istraživanja. Dugotrajne sekvele se registruju kod 0,4–3,1% svih hospitalizovanih zbog varičele i u oko 40% pacijenata hospitalizovanih zbog ozbiljnih komplikacija varičele. Najčešće sekvele posle varičele su ožiljne promene na koži, neurološke sekvele (poremećaji koordinacije, epilepsija, pareze i paralize) (76).

Letalitet među hospitalizovanim slučajevima varicele u periodu 2010–2014. godine, na teritoriji AP Vojvodine iznosio je 0,2%. Registrovan je jedan smrtni ishod usled varicelozne pneumonije. Letalitet među hospitalizovanim slučajevima varicele u zemljama EU iznosi 0,01–5,4%, što zavisi od komorbiditeta, stepena imunog deficita, kvaliteta bolničkog lečenja i drugih faktora (76). Letalitet usled varicele na klinici za infektivne bolesti KCS u Beogradu, u periodu 2001–2008. godine bio je 0,4%, dok se 99,6% pacijenata potpuno oporavilo nakon bolničkog lečenja (136). Procene SZO su da je smrtnost od varicele 1/40.000 slučajeva (13). Utvrđeno je da pacijenti oboleli od varicele, stariji od 15 godina, imaju 16–30 puta veći rizik od smrtnog ishoda kao posledice bolesti u odnosu na obolelu decu uzrasta od prve do četvrte godine. Kod starijih pacijenata obolelih od varicele, oko 20% smrtnih ishoda je posledica pogoršanja osnovne bolesti. Najčešći uzroci smrti kod obolelih od varicele jesu: sepsa, pneumonija, akutni respiratorni distres sindrom, miokarditis, endotoksični šok i encefalitis. Kongenitalni varicela sindrom može biti uzrok smrti novorođenčadi (76, 144, 150).

Udeo hospitalizovanih zbog varicele i herpes zostera u ukupnom broju hospitalizovanih zbog zaraznih bolesti (zbirno 4,4%) u Pokrajini, tokom posmatranog perioda, ukazuje da ove dve bolesti prvenstveno opeterećuju primarnu zdravstvenu zaštitu.

U periodu od 2010. do 2014. godine, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u AP Vojvodini, registrovano je ukupno 89.459 prvih lekarskih pregleda gde je postavljena dijagnoza varicele ili herpes zostera. Može se pretpostaviti da je većina pregleda (59.323) obavljenih u službi za zdravstvenu zaštitu dece i službi za zdravstvenu zaštitu školske dece i omladine obavljena zbog varicele, a ne zbog herpes zostera. U istom periodu u Vojvodini je registrovano 63.975 slučajeva varicele. Razlike u broju prvih lekarskih pregleda i broju prijavljenih slučajeva varicele (4.652) mogu se objasniti time da je jedan broj pregleda obavljen u ostalim službama koje pružaju zdravstvenu zaštitu odraslom stanovništvu, s obzirom da se varicela registruje i u odrasloj populaciji. Postoji malo podataka o broju lekarskih pregleda zbog varicele u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u zemljama EU. Brison i Edmunds su utvrdili da je stopa lekarskih pregleda u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u

periodu od 1991. do 2000. godine u Engleskoj i Velsu iznosila 522/100.000 osoba–godina, sa najvišom stopom od 4,459/100.000 kod dece uzrasta 0–4 godine. U istom istraživanju, mortalitet od varicele iznosio je 0,05/100.000 osoba–godina (116).

Ovim istraživanjem, utvrđeno je da je stopa incidencija herpes zosteru u periodu od 1997. do početka 2005. godine, iznosila 56,8/100.000 stanovnika Vojvodine. U periodu od 2001. do početka 2005. godine, registrovana je značajno viša incidencija herpes zosteru u odnosu na prethodni četvorogodišnji period. Utvrđeno je postojanje značajnih razlika u incidenciji herpes zosteru po polu i mestu stanovanja što ne ide u prilog postavljenoj radnoj hipotezi. U posmatranom periodu, od herpes zosteru su značajno češće obolevale žene. Uočene su značajne topografske razlike u incidenciji herpes zosteru u Vojvodini. Incidencija herpes zosteru raste sa uzrastom a najviša je kod lica starijih od 60 godina, čime je potvrđena radna hipoteza.

U odnosu na incidenciju herpes zosteru u zemljama EU, registrovana stopa incidencije 0,6/1.000 stanovnika u Pokrajini u posmatranom periodu je višestruko niža. Slična incidencija herpes zosteru je registrovana u Sloveniji 2005. godine (0,8/1.000 stanovnika svih uzrasta) (109). Epidemiološki nadzor nad herpes zosterom se sprovodi u polovini zemalja članica EU. Nadzor je pasivan, različito ustrojen i praćen podregistracijom u većini zemalja koje ga sprovode (34, 76). Herpes zoster je bolest ljudi starijeg životnog doba. Porast incidencije herpes zosteru u razvijenim zemljama, tokom nekoliko poslednjih decenija, može se delom objasniti starenjem populacije (123). U 2014. godini, udeo starijih od 65 godina u zemljama EU iznosio je 18,5% uz značajne razlike među državama ( od 21,4% u Italiji i 20,8% do 12,6% u Irskoj ) i porast od 0,3% u odnosu na prethodnu godinu (151). U nekim evropskim zemljama koje nisu članice EU, udeo starijih od 65 godina je niži (u Turskoj 7,7%, u Albaniji 12%). Prema poslednjem popisu stanovništva, udeo starijih od 65 godina u našoj zemlji, iznosio je 17,4% ( u AP Vojvodini 16,4% ) dok je prosečna starost stanovništva iznosila 41,1 godinu. U zemljama EU u 2014. godini, prosečna starost stanovništva je iznosila 42,2 godine i kretala se u rasponu od 36 godina u Irskoj do 45,6 godina u Nemačkoj. Stopa incidencije herpes zosteru u Engleskoj i Velsu 2000. godine



godine iznosila je 3,7/1000 stanovnika a procenjuje se da u ovoj zemlji svake godine oboli 225.000 ljudi (116, 152).

Incidencija herpes zosteru u 27 zemalja EU u periodu od 1960. do 2010. godine, kretala se u rasponu od 2 do 4,6/1.000 osoba-godina bez značajnih topografskih razlika (153). Rezultati poslednjih populacionih istraživanja (153–155) pokazuju da se stopa incidencije herpes zosteru u zemljama EU kreće u rasponu od 3,2 do 3,6/1.000 stanovnika a da godišnje oboli od 1,6–1,8 miliona ljudi (153–156). Na osnovu procena dobijenih sentinel nadzorom u Francuskoj, od herpes zosteru godišnje oboli 182.000 lica starijih od 50 godina, odnosno oko 350.000 stanovnika svih uzrasnih grupa (156). Incidencija herpes zosteru u opštoj populaciji u Danskoj iznosila je 3/1.000 dok je kod starijih od 75 godina bila trostruko viša (9,1/1.000) (157). Prema studijama u Japanu, SAD, Kanadi i Izraelu (158–162), incidencija herpes zosteru u opštoj populaciji registruje se u rasponu od 3,4 do 5/1.000 osoba-godina odnosno 8–11/1.000 osoba-godina, kod lica uzrasta preko 65 godina. U populacionoj studiji u Izraelu (162) ustanovljeno je da incidencija herpes zosteru u ovoj zemlji iznosi 3,46/1.000 stanovnika svih uzrasta.

U posmatranom periodu, utvrđene su značajne razlike u incidenciji herpes zosteru u odnosu na mesto stanovanja. Značajne razlike, utvrđene su i u visini incidencije hospitalizovanih slučajeva herpes zosteru između pojedinih opština u Vojvodini. Većina istraživanja nije utvrdila razlike u incidenciji herpes zosteru u odnosu na mesto stanovanja (selo/grad) (59, 76, 153, 163).

U većini zemalja, incidencija herpes zosteru nije pokazivala sezonske varijacije tokom godine (2, 59, 164, 165). Tokom posmatranog perioda, herpes zoster je registrovan tokom cele godine u Vojvodini, bez jasne sezonske varijacije. U Sloveniji je u periodu od 1996. do 2005. godine, opisana slična sezonska distribucija registrovanih slučajeva herpes zosteru kao kod nas (109). Nisu uočene varijacije u sezonskoj distribuciji ni među hospitalizovanim pacijentima usled herpes zosteru. Neki istraživači su utvrdili veću učestalost herpes zosteru (uključujući hospitalizovane slučajeve) tokom leta što se

objašnjava većom izloženošću kože štetnom sunčevom zračenju a što može biti okidač za pojavu zoster (166, 167).

Ne postoji jedinstveno usvojena definicija slučaja herpes zoster na evropskom nivou. Postoje razlike u modelima nadzora, klasifikaciji bolesti, vrsti i obimu prikupljenih podataka. U jednom broju evropskih zemalja herpes zoster se ne prijavljuje. Iz navedenih razloga, teško je porediti epidemiološke pokazatelje ove bolesti među evropskim zemljama.

U evropskim zemljama, incidencija herpes zoster raste sa uzrastom: najniža uzrasno specifična incidencija na godišnjem nivou je u uzrastu do 10 godina života (0,3–0,74/1.000 dece) dok se kod odraslih kreće u rasponu od 2,5/1.000 lica uzrasta 20–50 godina, 7,8/1.000 lica uzrasta preko 60 godina do 10,0/1.000 starijih od 80 godina života (153, 168). Oko 70% slučajeva herpes zoster u svetu se registruje kod lica starijih od 50 godina (168). Incidencija herpes zoster ima eksponencijalni rast posle pedesete godine života. Rizik da se oboli od herpes zoster direktno je u vezi sa starenjem koje je udruženo sa postepenim slabljenjem ćelijskog imuniteta. Procenjuje se da će polovina lica starijih od 85 godina, dobiti bar jednu epizodu herpes zoster do kraja života. Na ovo ukazuju studije sprovedene u nekoliko evropskih zemalja i SAD (59, 153,169).

Prosečna uzrasno specifična incidencija herpes zoster u pokrajini, u posmatranom periodu, bila je najviša u uzrasnoj grupi preko 60 godina (117,2/100.000 stanovnika) a čak 2,7 puta viša u odnosu na incidenciju u uzrastu 20–59 godina (43,1/100.000). U poređenju se evropskim zemljama, uzrasno specifična incidencija herpes zoster u uzrastu preko 60 godina u Pokrajini je šest do osam puta niža, ali je kao i u evropskim zemljama, približno tri puta viša u odnosu na incidenciju u uzrastu 20–59 godina, što je u saglasnosti sa starosnom strukturom stanovništva kod nas i u zemljama EU.

Specifična incidencija herpes zoster u AP Vojvodini je bila značajno viša kod žena u svim godinama posmatranog perioda. Studija u Holandiji utvrdila je 38% više slučajeva herpes zoster kod žena nego kod muškaraca (OR = 1,38) (165). Žene su takođe u povećanom riziku od postherpetične neuralgije u poređenju sa muškarcima (170).

Međutim, neki istraživači nisu utvrdili razlike po polu (171–174). Novije istraživanje kod odraslih potvrdilo je da se bolji i efikasniji VZV specifičan CD4+ i CD8+ memorijski imunodgovor češće detektuje kod zdravih muškaraca nego kod žena (115). Snižen nivo estrogena kod žena u menopauzi slabi imunitet jer utiče na smanjenje ukupnog broja T limfocita (uglavnom B limfocita i CD4+ T limfocita), smanjuje aktivnost T- helper limfocita i ujedno pojačava inflamatorni odgovor organizma. U veštačkoj menopauzi, nakon odstranjenja jajnika, odnos CD4+/CD8 limfocita i broj cirkulišućih B limfocita opada (175). Efektivan T-ćelijski imunodgovor suprimira reaktivaciju virusa i omogućava njegovu latenciju, odnosno sprečavanje replikacije (176). Time se može objasniti rezultat ovog istraživanja i dominantno učešće žena među obolelima od herpes zoster, što su konstatovali i drugi istraživači (59, 153, 176, 177). Značajno veći procenat hospitalizovanih žena usled herpes zoster u periodu od 2010. do 2014. godine je verovatno posledica češćeg obolevanja žena od herpes zoster u našoj sredini što potvrđuju rezultati epidemiološkog nadzora u periodu 1997–2005. godine.

Komplikacije herpes zoster javljaju se u 15–40% obolelih (1). Najčešće komplikacije herpes zoster su sekundarne bakterijske infekcije, oftalmološke komplikacije i različit stepen pareze ekstraokularnih mišića, udova, trbušnog zida ili dijafragme, u zavisnosti od lokalizacije zahvaćenog dermatoma. Virusna reaktivacija u prvoj grani trigeminalnog nerva dovodi do oftalmičkog herpes zoster. Ovaj klinički oblik herpes zoster u svetu se registruje u oko 10–20% svih slučajeva ove bolesti. Procenjuje se da je rizik od nastanka oftalmičkog oblika herpes zoster tokom života oko 1%. Između 20% i 70% pacijenata sa oftalmičkim herpes zosterom razviju komplikacije (178). Neurološke komplikacije herpes zoster su akutni ili hronični encefalitis, mijelitis, optički neuritis, paralize kranijalnih nerava, odložena kontralateralna hemipareza, nagluvost, i druge komplikacije. Iako bol u zahvaćenom dermatomu najčešće traje nekoliko nedelja, kod nekih pacijenata on može trajati nekoliko meseci ili godina. Jedna od komplikacija herpes zoster jeste postherpetična neuralgija koja se, prema navodima iz literature, registruje kod 8–26% pacijenata koji su bolovali od herpes zoster. Opisuje se kao bol u zahvaćenim dermatomima, koji traje duže od 90 dana nakon početka ospe (150, 179). Faktori koji se povezuju sa postherpetičnom neuralgijom su stariji uzrast, raširenost i gustina ospe, kao i

oslabljen imunitet (180). Narušen je kvalitet života pacijenata, troškovi terapije se povećavaju, što dodatno opterećuje zdravstveni sistem.

U periodu od 2010. do 2014. godine, incidencija hospitalizovanih pacijenata sa dijagnozom herpes zoster u Vojvodini, kretala se u rasponu od 6,4 do 7,3/100.000 stanovnika Pokrajine. Udeo hospitalizovanih slučajeva u ukupnom broju obolelih od herpes zoster u AP Vojvodini iznosio je 2,2–3,7% odnosno  $\geq 2\%$  na godišnjem nivou čime je potvrđena radna hipoteza. U posmatranom periodu, stopa hospitalizovanih sa dijagnozom herpes zoster u Vojvodini iznosila je 22,2–36,6/1.000 obolelih od ove bolesti. Značajno češće se hospitalizuju oboleli od herpes zoster stariji od 65 godina života u odnosu na ostale uzrasne grupe obolelih što potvrđuje radnu hipotezu. Najčešći uzrok hospitalizacije bio je nekomplikovani herpes zoster. Registrovan je veći udeo hospitalizovanih žena među obolelima od herpes zoster. Ustanovljene su značajne razlike u visini incidencije hospitalizovanih slučajeva između pojedinih opština u Vojvodini. Bolesti/stanja oslabljenog imuniteta registrovane su u visokom procentu (42,7%) kod naših pacijenata a rane sekvele bile su prisutne na otpustu kod 7,2% hospitalizovanih pacijenata.

U Vojvodini je u periodu od 2010. do 2014. godine, hospitalizovano od 2,2–3,7% obolelih od herpes zoster. Podaci o učešću hospitalizovanih slučajeva herpes zoster u ukupnom broju obolelih se razlikuju od zemlje do zemlje. Prema publikovanim rezultatima nadzora nad herpes zosterom u evropskim zemljama oko 4% obolelih od herpes zoster se hospitalizuje zbog komplikacija, težine kliničke slike i pridruženih bolesti (71, 72). Prema podacima o broju obavljenih lekarskih pregleda u Francuskoj, 1% pacijenata sa dijagnozom herpes zoster se hospitalizuje dok smrtnost iznosi 0,2/100.000 stanovnika (161).

Incidencija hospitalizovanih usled herpes zoster u svetu kreće se u rasponu od 2 do 25/100.000 osoba–godina u svim uzrasnim grupama (13, 34). Na visinu incidencije utiču kriterijumi za hospitalizaciju koji se razlikuju od zemlje do zemlje pa čak i unutar iste zemlje (34). U studijama koje su realizovane u periodu od 1991. do 2010. godine u zemaljama EU, incidencija hospitalizovanih se kretala u rasponu od 2,3 do 14,2/100.000

osoba–godina. Hospitalizacije u kojima je herpes zoster primarna dijagnoza su prisutne u 29–42% svih hospitalizacija povezanih sa herpes zosterom. Stope hospitalizacije u svim zemljama rastu sa uzrastom pacijenta a većina hospitalizovanih je u uzrastu preko 50 godina života (181). Incidencije hospitalizovanih usled herpes zosteru u Nemačkoj kreću se u rasponu od 31/100.000 odraslih 60–64 godina do 100/100.000 odraslih starijih od 80 godina (182). U Kanadi, ukupna incidencija hospitalizacija i lekarskih pregleda zbog ove bolesti, raste sa starošću obolele osobe. Procenjena stopa incidencija herpes zosteru je 3,4–4,82/1.000 osoba godina posmatranja i raste na više od 11/1.000 osoba–godina kod starijih od 80 godina (183–184).

U periodu od 2010. do 2014. godine u Vojvodini, nekomplikovani herpes zoster bio je najčešći razlog za hospitalizaciju naših pacijenata jer je svaki treći (32,1%) hospitalizovan sa ovom dijagnozom. Najčešći razlozi za hospitalizaciju pacijenata bez komplikacija su komorbiditet, jaki bolovi koji prate izbijanje osipa kao i slab odgovor na ambulantno primenjenu antivirusnu terapiju. Svaki četvrti pacijent sa herpes zosterom (25,3%) primljen je u bolnicu pod dijagnozom *Morbus oculi zostricus*. Svaki četvrti pacijent sa dijagnozom *Morbus oculi zostricus* je imao i upalu pojedinih segmenata oka kao što su *blefaritis*, *keratokonjunktivitis*, *iritis*, *scleritis* i *retinitis*. Komplikovani herpes zoster registrovan je kod 17,5% hospitalizovanih pacijenata. Od 225 komplikacija kod pacijenata sa herpes zosterom, dominirale su diseminacija herpetičnih lezija (20,4%), površne i duboke gnojne infekcije herpetičnih promena (28,4%). Diseminacija herpetičnih lezija bila je najčešća komplikacija herpes zosteru (46/226; 20,4%) među hospitalizovanim pacijentima sa herpes zosterom u Vojvodini. Diseminovani zoster se javlja uglavnom kod pacijenata sa oslabljenim imunitetom. U slučaju visceralne lokalizacije može dovesti do upale pluća, encefalitisa (sa kognitivnim oštećenjem i senzornim ili motornim deficitom) sa letalitetom 5–10% (184–186). U posmatranom periodu utvrđene su različite neurološke komplikacije herpes zosteru kod 7,9% hospitalizovanih pacijenata. Postherpetična neuralgija je bila razlog hospitalizacije u svega 1,5% slučajeva. Procenjeni broj pacijenata sa postherpetičnom neuralgijom je verovatno veći ali se najveći broj pacijenata leči u kućnim uslovima, odnosno na nivou primarne zdravstvene zaštite.

Bolesti/stanja oslabljenog imuniteta imalo je čak 42,7% naših pacijenata od kojih su 31,1% imali umereni rizik a 11,6% pacijenata visok rizik od komplikacija herpes zoster. Hospitalizovani pacijenti sa herpes zosterom sa oslabljenim imunitetom imali su dvostruko veći rizik za pojavu dve ili više komplikacija herpes zoster.

Incidencija herpes zoster u HIV+ pacijenata je tri do sedam puta veća u odnosu na incidenciju ove bolesti kod starijih od 60 godina i čak 15–25 puta veća od incidencije u opštoj populaciji. Maligne bolesti, stanja posle transplantacije kostne srži, sistemske i autoimmune bolesti imunosupresivna terapija (radijacija, kortikosteroidna terapija, citostatici) povećavaju rizik od teže kliničke slike i komplikacija herpes zoster (165, 189).

Smrtni ishod od herpes zoster se registruje mahom kod imunokomprotimitovanih pacijenata (178, 180). Smrtni ishodi povezani sa herpes zosterom su retki (Mt. 0–0,47/100.000 stanovnika) a letalitet iznosi 0,07% (177). Većina smrtnih ishoda nastupa kod starijih od 60 godina (190–192). U periodu 2010–2014.godine, letalitet među hospitalizovanim slučajevima herpes zoster na teritoriji AP Vojvodine iznosio je 0,3% dok je smrtnost među obolelima od herpes zoster u Pokrajini, iznosila 0,008%.

Na osnovu rezultata ovog istraživanja, postoji osnov za uvođenje programa imunizacije stanovništva protiv varičele i herpes zoster.

## 6. ZAKLJUČAK

1. Varičela se u Vojvodini održava endemoepidemijski sa visokim incidencijama i cikličnom pojavom epidemijskih talasa u intervalima od dve do pet godina. Prirodnim prokužavanjem obezbeđen je visok nivo kolektivnog imuniteta stanovništva Vojvodine (84,0%; CI 95% : 83,2–85,6).
2. Zahvaljujući prirodnom pasivnom imunitetu, seroprevalencija kod dece do godinu dana života je viša nego kod dece uzrasta prve do četvrte godine, dok u ostalim uzrasnim grupama raste.
3. Prokužavanje virusom varičela-zoster je najintenzivnije do devete godine života, do kada se inficira 73,3% dece.
4. Udeo osetljivih žena generativnog perioda koje imaju povećan rizik od težeg kliničkog toka varičele u trudnoći i posledica po plod, kreće se u rasponu od 6,4% u uzrastu 15-19 godina do 3,8% kod starijih od 20 godina.
5. Tokom poslednje decenije, utvrđen je trend pomeranja uzrasta obolelih sa predškolskog i ranog školskog (5–9 godina) na rani predškolski uzrast (1–4 godine).
6. Specifična incidencija herpes zostera raste sa uzrastom a najviša je kod osoba starijih od 60 godina dok se najčešće hospitalizuju bolesnici stariji od 65 godina.
7. Utvrđene značajne razlike u obolevanju stanovništva od varičele i herpes zostera u odnosu na mesto stanovanja, ukazuju na nejednak kvalitet prijavljivanja obolelih na nivou primarne zdravstvene zaštite.

8. Mali udeo hospitalizovanih zbog varičele i herpes zosteru naspram velikog broja obavljenih prvih lekarskih pregleda, ide u prilog značajnijeg opterećenja primarne u odnosu na sekundarnu i tercijernu zdravstvenu zaštitu.
9. Udeo hospitalizovanih u ukupnom broju obolelih od varičele je najveći u uzrastu od 20 do 59 godina.
10. Svaki drugi hospitalizovani pacijent zbog varičele i trećina hospitalizovanih usled herpes zosteru je imala komplikacije bolesti.
11. Najveći broj hospitalizovanih zbog varičele ili herpes zosteru čine imunokompetentne osobe. Skoro svaki drugi hospitalizovani od herpes zosteru (42,7%) i svaki četvrti oboleli od varičele (28,8%) je bio imunokompromitovan.
12. Smrtni ishodi usled varičele i herpes zosteru su izuzetno retki a letalitet je nizak (< 1%).



## 7. LITERATURA

1. Gershon AA, Takahashi M, Seward JF. Varicella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P.A. editors. *Vaccines*. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: PA, USA: WB Saunders Co; 2013. p.837-69.
2. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Varicella. In: *The Pink Book Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* [Internet]. 13th ed. p.353-74. 2015. April. [cited 2015 Dec 10] Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/varicella.pdf>
3. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect.* 2000;125:651-69.
4. Arvin A.M, Moffat J, Sommer M, Oliver S, Che X, Vleck S, et al: Varicella-Zoster Virus T Cell Tropism and the Pathogenesis of Skin Infection. *Current topics in microbiology and immunology*. 2010;342:189-209.
5. Avin A.M, Gilden D. VZV. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*, 5th Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013:2015-57.
6. Mahalingam R, Wellish M, Soike K, White T, Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. Simian varicella virus infects ganglia before rash in experimentally infected monkeys. *Virology* 2001; 279:339-42.
7. SAGE VZV Working Group. Varicella disease burden and varicella vaccine [Internet]. 2014 April 2; [cited 2015 Nov 15] Available from [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2\\_SAGE\\_April\\_VZV\\_Seward\\_Varicella.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_SAGE_April_VZV_Seward_Varicella.pdf)
8. Ivanova L. Varicella Zoster Virus Infection in Pregnancy [Internet]. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2006; 20:3, p. 132-6. [cited 2015 Okt 25] Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13102818.2006.10817390>
9. Gershon AA, Gershon MD. Pathogenesis and Current Approaches to Control of Varicella-Zoster Virus Infections *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; 26(4):728-743.

10. Abendroth A, Kinchington P. R. Slobedman B. Varicella Zoster Virus Immune Evasion Strategies. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010; 342:155–171.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccine in the European Union[Internet]. Stockholm: ECDC; 2014. [cited 2015 Nov 23 ] Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-guidance-2014-consultation.pdf>
12. Gnann WJ. Varicella-Zoster virus: Atypical presentations and unusual complications. *The Journal of infectious diseases*. 2002;186 (1.suppl):S91-8.
13. World Health Organization. WHO position paper varicella vaccines. *Weekly Epidemiological Record*. 2014. 89(25):265–288.
14. Caniza MA, Hunger SP, Schrauder A, Valsecchi MG, Pui CH, Masera G. The controversy of varicella vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2012;58(1):12-16.
15. Derryck A, LaRussa P, Steinberg S, Capasso M, Pitt J, Gershon AA. Varicella and zoster in children with human immunodeficiency virus infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 1998;17(10):931-933.
16. Srugo I, Israele V, Wittek AE, Courville T, Vimal VM, Brunell PA. Clinical manifestations of varicella-zoster virus infections in human immunodeficiency virus-infected children. *American journal of diseases of children*. 1993;147(7):742-745.
17. Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, McGeer A. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *Pediatrics* 2000;105:E60.
18. Chapman SJ. Varicella in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22:339–46.
19. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective[Internet]. *BMJ Open* *BMJ Open*. 2014;4(6):e004833. doi:10.1136/bmjopen-2014-004833. [cited 2015 Nov 03 ] Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4067812/>
20. Lin F, Hadler JL. Epidemiology of primary varicella and herpes zoster hospitalizations: the pre-varicella vaccine era. *J Infect Dis* 2000; 181:1897–905.

21. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA.: Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk factors using a general practice research database. *Fam Pract.* 2002 Oct;19(5):471-5.
22. Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE, and the Zidovudine Epidemiology Study Group. Herpes zoster in patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. *J Infect Dis* 1993; 168:1264–8.
23. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al; Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society; American Academy of Pediatrics. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-11):1-166.
24. Melanson M, Chalk C, Georgevich L, et al. Varicella-zoster virus DNA in CSF and arteries in delayed contralateral hemiplegia: evidence for viral invasion of cerebral arteries. *Neurology* 1996; 47:569–70.
25. Jumaan A; Lavanchi D. Chickenpox/herpes zoster. 19th ed. Washington: American Public Health Association; In: Heymann DL, editor. *Control of Communicable Diseases Manual* 2008. p. 109-16.
26. NHS Plus, Royal College of Physicians, Faculty of Occupational Medicine. *Varicella zoster virus: occupational aspects of management. A national guideline.* London: RCP, 2010.
27. Roush S.W, Wharton M, Pearson J.L, Pettit, D.A, Toney D.M. Laboratory Support for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. VPD Surveillance. Manual Chapter 19. 1999;
28. Center for disease control and prevention (CDC). National notifiable disease surveillance system. Varicella / Chickenpox 2010. Case Definition[Internet]. [cited 2015 Dec 13 ] Available from: <http://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/varicella/case-definition/2010/>
29. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti koje ugrožavaju celu zemlju. Sl. list SR Jugoslavije. Br. 46/1996.
30. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti. Sl. Glasnik RS. Br 125/2004.

31. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti. Sl. Glasnik RS. Br 15/2016.
32. Republički zavod za statistiku. Popis stanovništva, domaćinstava i stanova u Republici Srbiji [Internet]. 2011. Bilten RZS. [citirano 2015 Dec 11] Dostupno na: [www.popis2011.stat.rs](http://www.popis2011.stat.rs).
33. Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T, Osame J, Takamizawa A. Development of a live attenuated varicella vaccine. *Biken J.* 1975 Mar; 18(1): 25-33.
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccine in the European Union Stockholm: ECDC; 2015. [cited 2016 Jan 13] Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>
35. Sočan M: Evaluation of mandatory case-based reporting system for varicella in the prevaccine era. *Cent Eur J Public Health.* 2010 Jun; 18(2):99-103.
36. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Feb;23(2):132-7.
37. Glaxo Smith Kline. Pirorix-Tetra® product monograph 2013 [Internet]. (cited 2015 Dec 18). Available from: <http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/product-monographs/Priorix-tetra.pdf>.
38. Li S, Chan IS, Matthews H, Heyse JF, Chan CY, Kuter BJ, et al. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Apr;21(4):337-42.
39. Watson B. Humoral and cell-mediated immune responses in children and adults after 1 and 2 doses of varicella vaccine. *J Infect Dis.* 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S143-6.
40. Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, Matthews H, Adelman T, Ensor K, et al. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Jun;21(6):555-61.
41. Czajka H, Schuster V, Zepp F, Esposito S, Douha M, Willems P. A combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine (Priorix-Tetra): immunogenicity and safety profile. *Vaccine.* 2009 Nov 5;27(47):6504-11.

42. Shinefield H, Black S, Digilio L, Reisinger K, Blatter M, Gress JO, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Aug;24(8):665-9.
43. Schuster V, Otto W, Maurer L, Tcherepnine P, Pfletschinger U, Kindler K, et al. Immunogenicity and safety assessments after one and two doses of a refrigerator-stable tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children during the second year of life. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Aug;27(8):724-30.
44. Center for disease control and prevention (CDC). Immunization of health-care personnel. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011;60(RR-7):1-45.
45. Center for disease control and prevention (CDC). Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59(No. RR-3):1-12.
46. Kuter BJ, Brown ML, Hartzel J, Williams WR, EvesiKaren A, Black S, et al. Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). *Hum Vaccin.* 2006 Sep-Oct;2(5):205-14.
47. Chaves SS, Haber P, Walton K, Wise RP, Izurieta HS, Schmid DS, et al. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005. *J Infect Dis.* 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S170-7.
48. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices. Centers for Disease Prevention and Control (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007 Jun 22;56(RR-4):1-40.
49. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, Steinberg SP, Sweet AR, Keatley RM, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine.* 2000 Nov 22;19(7-8):916-23.
50. Goulleret N, Mauvisseau E, Essevoz-Roulet M, Quinlivan M, Breuer J. Safety profile of live varicella virus vaccine (Oka/Merck): five-year results of the European Varicella Zoster Virus Identification Programme (EU VZVIP). *Vaccine.* 2010 Aug 16; 28(36):5878-82.
51. Hambleton S. Prevention of varicella and zoster by live attenuated VZV vaccine. *Front Biosci.* 2008; 13:2696-704.

52. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, Tran TN, Jones TL, Yao JF, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009 Jul 23; 27(34):4656-61.
53. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):e1-8.
54. Bonanni P, Gershon A, Gershon M, Kulcsar A, Papaevangelou V, Rentier B, et al. Primary Versus Secondary Failure After Varicella Vaccination: Implications for Interval Between 2 Doses. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jul;32(7):e305-e13.
55. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella and implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2005; 352:450-8.
56. Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics* 2008 Sep;122(3):744-51.
57. Civen R, Lopez AS, Zhang J, Garcia-Herrera J, Schmid DS, Chaves SS, et al. Varicella outbreak epidemiology in an active surveillance site, 1995-2005. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1; 197 Suppl 2:S114-9.
58. Kattan JA, Sosa LE, Bohnwagner HD, Hadler JL. Impact of 2-dose vaccination on varicella epidemiology: Connecticut--2005-2008. *J Infect Dis*. 2011 Feb 15; 203(4):509-12.
59. Center for disease control and prevention (CDC). Prevention of herpes zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2008;57(No.RR-5).
60. Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis* 2010;51:197-213.
61. De Ory F, Echevarria J.M, Kafatos G, Anastassopoulou C, Andrews N, Backhouse J, et al. European seroepidemiology network 2: Standardization of assays for seroepidemiology of varicella zoster virus. *Journal of clinical virology*. 2006 June;36(2):111-8.
62. Kafatos, G., Andrews, N., & Nardone, A. (2005). Model selection methodology for inter-laboratory standardisation of antibody titres. *Vaccine*, 23(42), 5022–7.

63. Pokrajinski zavod za zdravstvenu zaštitu Vojvodine. Akutne zarazne bolesti u AP Vojvodini. 2006. godina, Novi Sad; 2007. p (13).
64. Institut za javno zdravlje Vojvodine. Zarazne bolesti u AP Vojvodini. 2014. godina, Novi Sad; 2015. p. (15).
65. Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2010 [Internet]. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic Batut“. 2011. Beograd. [citirano 2015 Dec 19] Dostupno na: [www.batut.org.rs](http://www.batut.org.rs)
66. Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2011 [Internet]. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic Batut“. 2012. Beograd. [citirano 2015 Dec 19] Dostupno na: [www.batut.org.rs](http://www.batut.org.rs)
67. Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2012 [Internet]. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic Batut“. 2013. Beograd. [citirano 2015 Dec 19] Dostupno na: [www.batut.org.rs](http://www.batut.org.rs)
68. Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2013 [Internet]. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic Batut“. 2014. Beograd. [citirano 2015 Dec 19] Dostupno na: [www.batut.org.rs](http://www.batut.org.rs)
69. Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2014 [Internet]. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic Batut“. 2015. Beograd. [citirano 2015 Dec 19] Dostupno na: [www.batut.org.rs](http://www.batut.org.rs)
70. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-2015-WHO Version [Internet] 2015; [citirano 2015 Dec 20] Available at <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/I> 73.
71. Nardone A, de Ory F, Carton M, Cohen D, van Damme P, Davidkin I, et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine* 2007 Nov 7; 25(45):7866-72.
72. Kelly H, Riddell MA, Gidding HF, Nolan T, Gilbert GL: A random cluster survey and a convenience sample give comparable estimates of immunity to vaccine preventable diseases in children of school age in Victoria, Australia. *Vaccine*. 2002 Aug 19; 20(25-6):3130-6.



73. Kuljić-Kapulica N, Zivanović-Marinković V, Sarić A, Djokić M. Detection of antibodies to cytomegaloviruses, herpes simplex viruses and varicella-zoster viruses in persons positive for human immunodeficiency virus antibodies. *Srp Arh Celok Lek.* 1989 Jul-Aug;117(7-8):483-9.
74. Gabutti G, Rota MC, Guido M, De Donno A, Bella A, Ciofi degli Atti ML, et al. The epidemiology of Varicella Zoster Virus infection in Italy. *BMC Public Health.* 2008;8:372.
75. Gabutti G, Penna C, Rossi M, Salmaso S, Rota MC, Bella A, et al. The sero-epidemiology of varicella in Italy. *Epidemiol Infect* 2001;126:433–40.
76. ECDC. EUVAC.NET. Surveillance of Varicella and Herpes Zoster in Europe [Internet]. 2010. [Cited 2015 Dec 21] Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/varicella\\_zoster\\_report\\_2009\\_euvacnet.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/varicella_zoster_report_2009_euvacnet.pdf)
77. Vandersmissen G, Moens G, Vranckx R, de Schryver A, Jacques P. Occupational risk of infection by varicella zoster virus in Belgian healthcare workers: a seroprevalence study. *Occup Environ Med.* 2000;57(9):621-6.
78. van Lier A, Smits G, Mollema L, Waaijenborg S, Berbers G, van der Klis F, et al. Varicella zoster virus infection occurs at a relatively young age in The Netherlands. *Vaccine.* 2013;31(44):5127-33.
79. Alanen A, Kahala K, Vahlberg T, Koskela P, Vainionpaa R. Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland. *BJOG.* 2005;112(1):50-6.
- 80 76. Mossong J, Putz L, Schneider F. Seroprevalence and force of infection of varicella-zoster virus in Luxembourg. *Epidemiol Infect* 2004;132:1121–7.
81. Lolekha S et al. Effect of climatic factors and population density on varicella zoster virus epidemiology within a tropical country. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2001;64(3-4):131–136.
82. Maretic Z et al. Comparisons between chickenpox in a tropical and a European country. *The Journal of tropical medicine and hygiene.* 1963;66:311–315.
83. Nardone A, Miller E. Serological surveillance of rubella in Europe: European Sero-Epidemiology Network (ESEN2). *Euro Surveill.* 2004;9(4).



84. Osborne K, Weinberg J, Miller E. The European Sero- Epidemiology Network. *Euro surveill.* 1997 April 01; 2(4).
85. Rijckevorsel G, Damen M, Sonder G, Schim MF, van den Hoek A. Seroprevalence of varicella-zoster virus and predictors for seronegativity in the Amsterdam adult population[Internet]. *BMC Infectious Diseases* BMC series. 2012; [Cited 2015 Dec 25]. Available at <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-12-140>
86. Sočan M, Berginc N, Lajović J. Varicella susceptibility and transmission dynamics in Slovenia. *BMC Public Health* 2010; 10:360.
87. Koskiniemi M, Lappalainen M, Schmid DS, Rubtcova E, Loparev VN. Genotypic analysis of varicella-zoster virus and its seroprevalence in Finland. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14(9):1057-61.
88. Kudesia G, Partridge S, Farrington CP, Soltanpoor N. Changes in age related seroprevalence of antibody to varicella zoster virus: impact on vaccine strategy. *J Clin Pathol.* 2002;55(2):154-5.
89. Thiry N, Beutels P, Shkedy Z, Vranckx R, Vandermeulen C, Wielen MV, et al. The seroepidemiology of primary varicella-zoster virus infection in Flanders (Belgium). *Eur J Pediatr.* 2002;161(11):588-93.
90. Khoshnood B, Debruyne M, Lancon F, Emery C, Fagnani F, Durand I, et al. Seroprevalence of varicella in the French population. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(1):41-4.
91. Manikkavasagan G, Dezateux C, Wade A, Bedford H. The epidemiology of chickenpox in UK 5-year olds: an analysis to inform vaccine policy. *Vaccine.* 2010;28(48):7699-705.
92. Salleras L, Dominguez A, Vidal J, Plans P, Salleras M, Taberner JL. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes. *Vaccine.* 2000;19(2-3):183-8.
93. Pinguier D, Gagneur A, Balu L, Brissaud O, Gras Le Guen C, Hau-Rainsard I, et al. Prevalence of anti-varicella-zoster virus antibodies in French infants under 15 months of age. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16(4):484-7.
94. Aebi C, Fischer K, Gorgievski M, Matter L, Muhlemann K. Age-specific seroprevalence to varicella-zoster virus: study in Swiss children and analysis of European data. *Vaccine.* 2001;19(23-24):3097-103.

95. de Melker H, Berbers G, Hahne S, Rumke H, van den Hof S, de Wit A, et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine*. 2006;24(18):3946-52.
96. Waaijenborg S, Hahne SJ, Mollema L, Smits GP, Berbers GA, van der Klis FR, et al. Waning of maternal antibodies against measles, mumps, rubella, and varicella in communities with contrasting vaccination coverage. *J Infect Dis*. 2013;208(1):10-6.
97. Reignier F, Romano L, Thiry N, Beutels P, Van Damme P, Fau C, et al. Varicella-zoster virus seroprevalence in nursery and day-care workers in Lyon (France). *Med Mal Infect*. 2005;35(4):192-6.
98. Siennicka J, Trzcinska A, Rosinska M, Litwinska B. Seroprevalence of varicella-zoster virus in Polish population. *Przegl Epidemiol*. 2009;63(4):495-9.
99. Kavaliotis J, Petridou S, Karabaxoglou D. How reliable is the history of chickenpox? Varicella serology among children up to 14 years of age. *Int J Infect Dis*. 2003;7(4):274-7.
100. Vilibić-Čavlek T, Ljubin-Sternak S, Kolarić B, Kaić B, Sviben M, et al. Immunity to varicella-zoster virus in Croatian women of reproductive age targeted for serology testing. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Oct;286(4):901-4.
101. European Commission. 2000/96/EC: Commission Decision of 22 December 1999 on the communicable diseases to be progressively covered by the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document number C(1999) 4015) 2000.
102. Wutzler P, Neiss A, Banz K, Goertz A, Bisanz H. Can varicella be eliminated by vaccination? Potential clinical and economic effects of universal childhood varicella immunisation in Germany. *Med Microbiol Immunol*. 2002;191(2):89-96.
103. Boot HJ, de Melker HE, Stolk EA, de Wit GA, Kimman TG. Assessing the introduction of universal varicella vaccination in the Netherlands. *Vaccine*. 2006; 24: 6288-6299.
104. Fleming DM, Schellevis FG, Falcao I, Alonso TV, Padilla ML. The incidence of chickenpox in the community. Lessons for disease surveillance in sentinel practice networks. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(11):1023-1027.
105. Beutels P, Clara R, Tormans G, Van Doorslaer E, Van Damme P. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis*. 1996;174(Suppl 3):S335-S341.

106. Nicolosi A, Sturkenboom M, Mannino S, Arpinelli F, Cantarutti L, Giaquinto C. The incidence of varicella: correction of a common error. *Epidemiology*. 2003;14(1):99–102.
107. Baldo V, Baldovin T, Russo F, Busana MC, Piovesan C, Bordignon G, et al. Varicella: epidemiological aspects and vaccination coverage in the Veneto Region. *BMC Infect Dis*. 2009;9:150.
108. Rafila A, Pitigoi D, Arama A, Stanescu A, Buicu F. The clinical and epidemiological evolution of varicella in Romania during 2004 and 2013. *Journal of Medicine and Life*. 2015;8(1):16-20.
109. Sočan M, Blaško M, . Surveillance of varicella and herpes zoster in Slovenia, 1996 – 2005. *Euro Surveill* 2007;12(2).
110. VENICE. Vaccine European New Integrated Collaboration Effort. 2012. Available from: <http://venice.cineca.org/>.
111. Siedler A, Hecht J, Rieck T, Tolksdorf K, Hengel H. Varicella vaccination in Germany. A provisional appraisal in the context of MMR vaccination. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013 Sep;56(9):1313-20.
112. Bakašun V, Pahor Đ, Epidemiological Patterns of Varicella in the period of 1977.- 2012. in the Rijeka District, Croatia[Internet]. *Epidemiology Research International*. 2014. [Citirano 2016. Feb. 11]. Dostupno na : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/193678>
113. Sočan M, Kraigher A, Pahor L. Epidemiology of varicella in Slovenia over a 20- year period (1979-98). *Epidemiol Infect*. 2001;126(2):279-83.
114. Muenchhoff, Maximilian, and Philip J. R. Goulder. Sex Differences in Pediatric Infectious Diseases. *The Journal of Infectious Diseases* 209. 2014; Suppl 3: S120–S126.
115. Klein NP, Holmes TH, Sharp MA, et al. Variability and gender differences in memory T cell immunity to varicella-zoster virus in healthy adults. *Vaccine*. 2006;24:5913–8.
116. Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. *J Med Virol*. 2003;70 Suppl 1:S9-14.
117. Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalisation and mortality rates. *Epidemiol Infect*. 2002 Dec;129(3):599-606.
118. Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ*. 2001 Nov 10;323(7321):1091-3.

119. Spackova M, Muehlen M, Siedler A. Complications of varicella after implementation of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Sep;29(9):884-6.
120. Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):E79.
121. Ross AM, Fleming DM. Chickenpox increasingly affects preschool children. *Commun Dis Public Health*. 2000;3(3):213-5.
122. Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, et al. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. *BMC Med*. 2009;7:26.
123. Dubos F, Hue V, Grandbastien B, Catteau B, Martinot A. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm Venereol*. 2008;88(1):26-30.
124. Bonsignori F, Chiappini E, Frenos S, Peraldo M, Galli L, de Martino M. Hospitalisation rates for complicated and uncomplicated chickenpox in a poorly vaccinated pediatric population. *Infection*. 2007 Dec;35(6):444-50.
125. van Lier A, van der Maas N, Rodenburg G, Sanders E, de Melker H. Hospitalisation due to varicella in the Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2011;11:85.
126. Frenos S, Galli L, Chiappini E, de Martino M. An increasing incidence of chickenpox central nervous system complications in children: what's happening in Tuscany? *J Clin Virol*. 2007 Apr;38(4):358-61.
127. Bozzola E, Tozzi AE, Bozzola M, Krzysztofiak A, Valentini D, Grandin A, et al. Neurological complications of varicella in childhood: case series and a systematic review of the literature. *Vaccine*. 2012 Aug 24;30(39):5785-90.
128. Paul R, Singhania P, Hashmi M, Bandyopadhyay R, Banerjee AK. Post chicken pox neurological sequelae: Three distinct presentations. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2010;1(2):92-96.
129. Rack AL, Grote V, Streng A, Belohradsky BH, Heinen F, von Kries R, et al. Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany. *Pediatr Neurol*. 2010 Jan;42(1):40-8.

130. Cameron JC, Allan G, Johnston F, Finn A, Heath PT, Booy R. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2007 Dec;92(12):1062-6.
131. Liese JG, Grote V, Rosenfeld E, Fischer R, Belohradsky BH, v Kries R. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Feb;27(2):119-24.
132. Dubos F, Grandbastien B, Hue V, Martinot A. Epidemiology of hospital admissions for paediatric varicella infections: a one-year prospective survey in the pre-vaccine era. *Epidemiol Infect*. 2007 Jan;135(1):131-8.
133. Theodoridou M, Laina I, Hadjichristodoulou C, Syriopoulou V. Varicella-related complications and 1525 hospitalisations in a tertiary pediatric medical center before vaccine introduction. *Eur J Pediatr*. 2006;165(4):273-4.
134. Piqueras Arenas AI, Otero Reigada MC, Perez-Tamarit D, Asensi Botet F, Diosdado Ortin N, Santos Durantez. Hospitalizations for varicella in the Hospital Infantil La Fe, Valencia, Spain, 2001-2004. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63(2):120-4.
135. Cvjetković D, Jovanović J, Hrnjaković-Cvjetković I. Primary varicella-zoster virus infection--current knowledge, diagnostic and therapeutic approaches. *Med Pregl*. 2000 May-Jun;53(5-6):272-6.
136. Dulović O, Gvozdenović E, Nikolić J, Spurnić AR, Katanić N, Kovačević -Pavićević D. Komplikacije u toku varičele. Da li je vreme za vakcinu? *Vojnosanit Pregl* 2010 Jul; 67(7):523-9.
137. Guillen JM, Samaniego-Colmenero MdL, Hernandez-Barrera V, Gil A. Varicella paediatric hospitalisations in Spain. *Epidemiol Infect*. 2009 Apr;137(4):519-25.
138. Bonhoeffer J, Baer G, Muehleisen B, Aebi C, Nadal D, Schaad UB, et al. Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2005 Jun;164(6):366-70.
139. Guillen JM, Gil-Prieto R, Alvaro A, Gil A. Burden of adult varicella hospitalisations in Spain (2001-2007). *Hum Vaccin*. 2010 Aug;6(8):659-63.
140. Boot H, van der Zanden B, van Lier A, van der Maas N, de Melker H. Varicella zoster virus (VZV) infection: The National Immunisation Programme in the Netherlands:

- developments in 2007. In: de Melker H, Kramer M, editors.: National Institute for Public Health and the Environment; 2008.
141. Gil A, Oyaguez I, Carrasco P, Gonzalez A. Epidemiology of primary varicella hospitalisations in Spain. *Vaccine*. 2001 Nov 12;20(3-4):295-8.
142. Grimprel E, Levy C, de La Rocque F, Cohen R, Soubeyrand B, Caulin E, et al. Paediatric varicella hospitalisations in France: a nationwide survey. *Clin Microbiol Infect*. 2007 May;13(5):546-9.
143. Marchetto S, de Benedictis FM, de Martino M, Versace A, Chiappini E, Bertaine C, et al. Epidemiology of hospital admissions for chickenpox in children: an Italian multicentre study in the pre-vaccine era. *Acta Paediatr*. 2007 Oct;96(10):1490-3.
144. Arvin A. Varicella-Zoster Virus. In: Long S, editor. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 4<sup>th</sup> ed: Elsevier; 2012.
145. McKendrick MW, Lau J, Alston S, Bremner J. VZV infection in pregnancy: a retrospective review over 5 years in Sheffield and discussion on the potential utilisation of varicella vaccine in prevention. *J Infect*. 2007 Jul;55(1):64-7.
146. Talukder YS, Kafatos G, Pinot de Moira A, Aquilina J, Parker SP, Crowcroft NS, et al. The seroepidemiology of varicella zoster virus among pregnant Bangladeshi and white British women in the London Borough of Tower Hamlets, UK. *Epidemiol Infect*. 2007 Nov;135(8):1344-53.
147. Bramley JC, Jones IG. Epidemiology of chickenpox in Scotland: 1981 to 1998. *Commun Dis Public Health*. 2000 Dec;3(4):282-7.
148. Daley AJ, Thorpe S, Garland SM. Varicella and the pregnant woman: prevention and management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008 Feb;48(1):26-33.
149. Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012 Mar;34(3):287-92.
150. Gershon A. Chickenpox, measles and mumps. In: Klein Ra, editor. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Elsevier; 2011.
151. Eurostat yearbook. Population structure and ageing.[Internet]. 2015. [Citirano 2016. Maj. 11]. Dostupno na: [http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Population\\_structure\\_and\\_ageing](http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Population_structure_and_ageing)).

152. Hope-Simpson RE. THE NATURE OF HERPES ZOSTER: A LONG-TERM STUDY AND A NEW HYPOTHESIS. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
153. Pinchinat S, Cebrian-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review 1. *BMC Infect Dis* 2013;13:170.
154. Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, Lasserre A, Pelat C, Bonmarin I, Chosidow O, Blanchon T, Hanslik T. Herpes zoster: Burden of disease in France. *Vaccine* 2010; 28:7933–7938.
155. Emberti Gialloreti L, Merito M, Pezzotti P, Naldi L, Gatti A, Beillat M, Serradell L, Di Marzo R, Volpi A. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: A retrospective, population-based study. *BMC Infect Dis* 2010, 10:1–11.
156. Mick G, Gallais JL, Simon F, Pinchinat S, Bloch K, Beillat M, Serradell L, Derrough T: Burden of Herpes Zoster and postherpetic neuralgia: incidence, proportion, and associated costs in the French population aged 50 or over. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010; 58: 393-401.
157. van Wijck AJ, Wallace M, Mekhail N van Kleef M. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. Herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Pain Pract*. 2011 Jan-Feb;11(1):88-97.
158. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007;82(11):1341-1349.
159. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster 1. *Neurology* 2013;81(10):928-930.
160. Toyama N, Shiraki K. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol* 2009;81(12):2053-2058.
161. Jih JS, Chen YJ, Lin MW et al. Epidemiological features and costs of herpes zoster in Taiwan: a national study 2000 to 2006. *Acta Derm Venereol* 2009;89(6):612-616.
162. Weitzman D, Shavit O, Stein M, Cohen R, Chodick G, Shalev V. A population based study of the epidemiology of Herpes Zoster and its complications. *J Infect* 2013;67(5):463-469.



163. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 2004; 4:26-33
164. Chen S-Y, Suaya JA, Li Q, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection*. 2014;42(2):325-334.
165. Opstelten W, Van Essen GA, Schellevis F, Verheij TJ, Moons K. Gender as an independent risk factor for herpes zoster: a population-based prospective. *Ann Epidemiol* 2006;1006;16:692--5.
166. Zak-Prelich M, Borkowski JL, Alexander F, Norval M. The role of solar ultraviolet irradiation in zoster. *Epidemiol Infect* 2002;129:593--7.
167. Gallerani M, Manfredini R. Seasonal variation in herpes zoster infection. *Br J Dermatol* 2000;142:588-9.
168. Volpi A, Gross G, Hercogova J, Johnson RW: Current Management of Herpes Zoster. The European View. *Am J Clin Dermatol*. 2005; 6: 317-325.
169. SAGE VZV Working Group on varicella and herpes zoster vaccines. Herpes zoster vaccines[Internet]. 2014 March; [Cited 2016 Feb 23] Available from [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2\\_Background\\_document\\_Herpes\\_Zoster.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_Background_document_Herpes_Zoster.pdf)
170. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004;62:1545-51.
171. Parker CJ, Morgan K, Dewey ME. Physical illness and disability among elderly people in England and Wales: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:494--501.
172. Di Luzio Papparatti U, Arpinelli F, Visona G. Herpes zoster and its complications in Italy: an observational survey. *J Infect* 1999;38:116.
173. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995;155:1605-9.



174. Scott FT, Leedham-Green ME, Barrett-Muir WY, et al. A study of zoster and the development of postherpetic neuralgia in East London. *J Med Virol* 2003;(Suppl 1):S24--30.
175. Giefing-Kröll C, Berger P, Lepperdinger G, Grubeck-Loebenstein B. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. [Internet]. *Aging Cells*. Voll 14. Issue 3. 2015. [Citirano 2016. Feb. 21]. Dostupno na <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/accel.12326>
176. Fleming DM, Cross KW, Cobb WA, Chapman RS. Gender difference in the incidence of shingles. *Epidemiol Infect*. 2004;132:1–5.
177. Garcia Cenoz M, Castilla J, Montes Y, Moran J, Salaberri A, Elia F, Floristan Y, Rodrigo I, Irisarri F, Arriazu M, Zabala A, Barricarte A. Varicella and herpes zoster incidence prior to the introduction of systematic child vaccination in Navarre, 2005–2006. *An Sist Sanit Navar* 2011;30:71–80.
178. Johnson RW, Alvarez-Pasquin M-J, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Therapeutic Advances in Vaccines*. 2015;3(4):109-120.
179. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk factors using a general practice research database. *Fam Pract*. 2002 Oct;19(5):471-5.
180. Gnann W.J.:Varicella-Zoster virus:Atypical presentations and unusual complications. *The Journal of infectious diseases*.2002;186 (1.suppl):S91-8.
181. Kosuke Kawai, Berhanu G Gebremeskel, Camilo J Acosta. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective *BMJ Open* 2014;4:6
182. Ultsch B, Siedler A, Rieck T, et al. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis* 2011;11:173.
183. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*. 2013;81(10):928-930.
184. Tanuseputro P., Zagorski B., Chan K., Kwong J. Population-based incidence of herpes zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program. *Vaccine*. 2011. Nov 3;29(47):8580-4.

185. Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, Lasserre A, Pelat, Bonmarin I, et al. Herpes zoster: burden of disease in France. *Vaccine*. 2010 Nov 23;28(50):7933-8.
186. Johnson RW, Rice ASN Engl J Med. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. 2014 Oct 16;371(16):1526-33.
187. Drolet M, Oxman MN, Levin MJ, et al. Vaccination against herpes zoster in developed countries: State of the evidence. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013;9(5):1177-1184.
188. De Broucker T, Mailles A, Chabrier S, Morand , Stahl J. Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Aug;18(8):808-19.
189. Weinke T, Edte A, Schmitt S, Lukas K. Impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on patients' quality of life: a patient-reported outcomes survey. *Zeitschrift Fur Gesundheitswissenschaften*. 2010;18(4):367-374.
190. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004833.
191. Weinke T, Glogger A, Bertrand I, Lukas K. The Societal Impact of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia on Patients, Life Partners, and Children of Patients in Germany. *The Scientific World Journal*, vol. 2014, 2014;
192. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St. Sauver JL, Saddier P. Herpes Zoster Recurrences More Frequent Than Previously Reported. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(2):88-93.

## 1. PRILOZI

**Prilog 1. Distribucija ispitanika po mestu stanovanja, polu i uzrastu za potrebe seroepidemiološkog istraživanja VZV antitela u AP Vojvodini**

**JUŽNOBAČKI OKRUG - 01**

**GRAD NOVI SAD**

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	10	10	10	10	10	9	10	9	10	9	9	9	9	9
Ž	11	10	10	10	9	10	9	10	9	9	9	9	9	9
Ukupno	21	20	20	20	19	19	19	19	19	18	18	18	18	18

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	9	9	10	9	10	10	19	22	21	20	18	15	22	327
Ž	9	10	9	10	10	10	19	21	22	20	17	16	21	327
Ukupno	18	19	19	19	20	20	38	43	43	40	35	31	43	654

JUŽNOBAČKI OKRUG - 01

BAČ

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	<b>14</b>
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	<b>14</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	<b>28</b>

JUŽNOBAČKI OKRUG - 01

BAČKA PALANKA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
Ž	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Ukupno	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	2	1	2	1	2	1	3	2	2	3	3	3	4	<b>50</b>
Ž	1	2	1	2	1	2	2	3	3	3	2	3	4	<b>50</b>
Ukupno	3	3	3	3	3	3	5	5	5	6	5	6	8	<b>100</b>

JUŽNOBAČKI OKRUG - 01

BAČKI PETROVAC

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	<b>14</b>
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	<b>14</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	<b>28</b>

JUŽNOBAČKI OKRUG - 01

BEOČIN

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ž	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	<b>17</b>
Ž	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	<b>17</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	<b>34</b>

JUŽNOBAČKI OKRUG - 01

BEČEJ

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ž	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ukupno	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	<b>34</b>
Ž	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	<b>35</b>
Ukupno	2	2	2	2	2	2	4	4	4	4	4	4	5	<b>69</b>



JUŽNOBAČKI OKRUG - 01

VRBAS

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ž	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1
Ukupno	2	2	2	2	3	2	2	2	2	3	2	2	2	2

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	1	2	1	2	1	2	3	2	2	2	2	2	3	<b>40</b>
Ž	1	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	<b>39</b>
Ukupno	2	3	3	3	3	4	5	4	4	4	4	4	6	<b>79</b>

JUŽNOBAČKI OKRUG - 01

ŽABALJ

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	2	2	<b>23</b>
Ž	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	2	1	1	<b>23</b>
Ukupno	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	<b>46</b>

JUŽNOBAČKI OKRUG - 01

SRBOBRAN

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ž	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	<b>17</b>
Ž	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	<b>16</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	<b>33</b>

JUŽNOBAČKI OKRUG - 01

TITEL

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	0	1	0	1	2	1	2	1	0	1	0	<b>17</b>
Ž	1	0	1	0	1	0	1	2	1	2	1	0	1	<b>18</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	1	1	1	<b>35</b>

JUŽNOBAČKI OKRUG - 01

TEMERIN

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ž	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ukupno	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	2	2	<b>28</b>
Ž	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	2	1	2	<b>28</b>
Ukupno	2	2	2	2	2	2	1	2	1	2	3	3	4	<b>56</b>

JUŽNOBAČKI OKRUG - 01

## SREMSKI KARLOVCI

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 20 godina do  $\geq 60$  godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	$\geq 60$	Ukupno
M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	<b>5</b>
Ž	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	<b>5</b>
Ukupno	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	2	<b>10</b>

SREMSKI OKRUG-07

INĐIJA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ž	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ukupno	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	1	2	1	2	1	2	3	2	2	3	2	3	3	<b>41</b>
Ž	1	1	2	1	2	1	2	3	2	2	3	2	4	<b>40</b>
Ukupno	2	3	3	3	3	3	5	5	4	5	5	5	7	<b>81</b>

SREMSKI OKRUG-07

SREMSKA MITROVICA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Ž	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Ukupno	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	2	2	2	2	2	2	4	3	4	4	5	5	6	<b>71</b>
Ž	2	2	2	2	2	3	4	4	4	4	4	4	5	<b>70</b>
Ukupno	4	4	4	4	4	5	8	7	8	8	9	9	11	<b>141</b>



SREMSKI OKRUG-07

STARA PAZOVA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Ž	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Ukupno	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	2	2	2	2	2	2	3	4	3	4	3	3	4	<b>64</b>
Ž	2	2	2	2	2	2	4	3	4	3	4	4	4	<b>65</b>
Ukupno	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>129</b>

SREMSKI OKRUG-07

IRIG

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	<b>14</b>
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	<b>14</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	<b>28</b>

SREMSKI OKRUG-07

## PEĆINCI

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	<b>17</b>
Ž	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	2	<b>18</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	35

SREMSKI OKRUG-07

RUMA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
Ž	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Ukupno	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	2	1	2	1	2	2	3	3	2	2	3	3	4	<b>51</b>
Ž	1	2	1	2	1	2	3	2	3	3	3	3	4	<b>51</b>
Ukupno	3	3	3	3	3	4	6	5	5	5	6	6	8	<b>102</b>

SREMSKI OKRUG-07

ŠID

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	2	2	26
Ž	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	2	25
Ukupno	2	2	2	2	2	2	4	3	3	3	3	4	4	51

## SEVERNO BAČKI OKRUG-02

## SUBOTICA

Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0-14 godina života

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	3	3	4	3	4	3	4	4	4	4	3	4	3	4
Ž	3	4	3	4	3	4	4	4	4	3	4	3	4	3
Ukupno	6	7	7	7	7	7	8	8	8	7	7	7	7	7

Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	3	4	4	4	4	5	7	7	8	7	7	8	12	<b>130</b>
Ž	4	4	4	4	4	4	7	8	7	8	8	7	8	<b>127</b>
Ukupno	7	8	8	8	8	9	14	15	15	15	15	15	20	<b>257</b>

SEVERNO BAČKI OKRUG-02

MALI IĐOŠ

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ž	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	<b>14</b>
Ž	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	<b>14</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	<b>28</b>

SEVERNO BAČKI OKRUG-02

BAČKA TOPOLA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	2	2	2	<b>27</b>
Ž	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	2	3	<b>29</b>
Ukupno	2	2	2	2	2	2	4	3	3	3	3	4	5	<b>56</b>



ZAPADNO BAČKI OKRUG-04

SOMBOR

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2	2	3
Ž	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2
Ukupno	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5	4	4	5	5

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	2	3	2	3	2	3	4	4	5	4	5	5	7	<b>79</b>
Ž	3	2	3	2	3	2	4	4	4	5	4	5	6	<b>76</b>
Ukupno	5	5	5	5	5	5	8	8	9	9	9	10	13	<b>155</b>

## ZAPADNO BAČKI OKRUG-04

## APATIN

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	0	1	1	1	1	2	1	2	1	2	3	<b>23</b>
Ž	1	0	1	0	1	1	2	1	2	1	2	1	2	<b>22</b>
Ukupno	1	1	1	1	2	2	3	3	3	3	3	3	5	<b>45</b>

## ZAPADNO BAČKI OKRUG-04

## KULA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	1	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
Ž	1	1	1	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Ukupno	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	2	1	2	1	2	1	2	2	2	2	2	2	3	<b>43</b>
Ž	1	2	1	2	1	2	2	2	2	2	3	2	3	<b>44</b>
Ukupno	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	5	4	6	<b>87</b>

## ZAPADNO BAČKI OKRUG-04

## ODŽACI

Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	1	1	1	1	2	1	2	1	2	1	3	<b>24</b>
Ž	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	2	2	<b>24</b>
Ukupno	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	5	<b>48</b>

## SEVERNO BANATSKI OKRUG -03

ADA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	<b>18</b>
Ž	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	<b>17</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	<b>35</b>

SEVERNO BANATSKI OKRUG 03

## KANJIŽA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	<b>24</b>
Ž	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	2	<b>25</b>
Ukupno	1	2	2	2	2	2	3	2	2	3	3	3	4	<b>49</b>

## SEVERNO BANATSKI OKRUG 03

## KIKINDA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Ž	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
Ukupno	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	1	2	1	2	1	2	3	3	3	3	3	3	5	<b>53</b>
Ž	2	1	2	1	2	1	3	3	3	3	3	4	4	<b>53</b>
Ukupno	3	3	3	3	3	3	6	6	6	6	6	7	9	<b>106</b>

SEVERNO BANATSKI OKRUG 03

NOVI KNEŽEVAC

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ž	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ukupno	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	<b>12</b>
Ž	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	<b>12</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	<b>24</b>



SEVERNO BANATSKI OKRUG 03

SENTA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ž	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	<b>19</b>
Ž	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	<b>18</b>
Ukupno	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	<b>37</b>

SEVERNO BANATSKI OKRUG 03

ČOKA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	<b>10</b>
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	<b>11</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	<b>21</b>

SREDNJE BANATSKI OKRUG-06

## ŽITIŠTE

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	2	<b>17</b>
Ž	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	<b>17</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	3	<b>34</b>

## SREDNJE BANATSKI OKRUG-06

## ZRENJANIN

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	3	4	3	3	3	3	3	4	3	3	3	3	3	3
Ž	4	3	3	3	3	3	4	3	4	3	3	3	3	3
Ukupno	7	7	6	6	6	6	7	7	7	6	6	6	6	6

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	3	3	3	4	3	4	6	6	7	6	6	6	10	<b>111</b>
Ž	3	3	3	3	4	4	6	6	6	6	7	6	8	<b>110</b>
Ukupno	6	6	6	7	7	8	12	12	13	12	13	12	18	<b>221</b>

SREDNJE BANATSKI OKRUG-06

NOVA CRNJA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
Ž	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Ukupno	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	<b>9</b>
Ž	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	<b>9</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	<b>18</b>

## SREDNJE BANATSKI OKRUG-06

## NOVI BEČEJ

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina život**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	0	1	0	1	2	1	1	1	1	2	1	<b>19</b>
Ž	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	2	1	2	<b>19</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	3	2	2	2	3	3	3	<b>38</b>

## SREDNJE BANATSKI OKRUG-06

## SEČANJ

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ž	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	<b>14</b>
Ž	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	<b>14</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	<b>28</b>

## JUŽNOBANATSKI OKRUG-05

## ALIBUNAR

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	<b>18</b>
Ž	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	<b>17</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	<b>35</b>



JUŽNOBANATSKI OKRUG-05

BELA CRKVA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ž	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	17
Ž	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	18
Ukupno	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	35

JUŽNOBANATSKI OKRUG-05

VRŠAC

**Tabela 1: Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Ž	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
Ukupno	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	1	2	1	2	1	2	2	3	2	3	3	2	4	<b>49</b>
Ž	2	1	2	1	2	1	3	2	3	3	2	3	3	<b>49</b>
Ukupno	3	3	3	3	3	3	5	5	5	6	5	5	7	<b>98</b>

JUŽNOBANATSKI OKRUG-05

KOVAČICA

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	2	2	<b>19</b>
Ž	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	2	1	2	<b>19</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	<b>38</b>

JUŽNOBANATSKI OKRUG-05

KOVIN

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ž	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ukupno	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	≥ 60	Ukupno
M	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	2	2	3	<b>33</b>
Ž	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	2	2	<b>32</b>
Ukupno	2	2	2	2	2	2	4	3	3	3	3	4	5	<b>65</b>

JUŽNOBANATSKI OKRUG-05

OPOVO

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	<b>13</b>
Ž	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	<b>14</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	27

JUŽNOBANATSKI OKRUG-05

PANČEVO

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	3	3	4	3	4	3	4	3	4	3	3	3	3	3
Ž	3	3	3	4	3	4	3	4	3	3	3	3	3	3
Ukupno	6	6	7	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	3	4	3	4	3	4	7	7	7	6	7	6	8	<b>115</b>
Ž	3	3	4	3	4	4	6	7	7	7	6	7	8	<b>114</b>
Ukupno	6	7	7	7	7	8	13	14	14	13	13	13	16	<b>229</b>

JUŽNOBANATSKI OKRUG-05

PLANDIŠTE

**Tabela 1. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta 0–14 godina života**

Uzrast	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14
M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Ž	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Ukupno	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1

**Tabela 2. Planirani broj uzoraka seruma od ispitanika uzrasta od 14 godina do ≥ 60 godina života**

Uzrast	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20–24	25–29	30–34	35–39	40–49	50–59	≥ 60	Ukupno
M	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	<b>8</b>
Ž	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	<b>9</b>
Ukupno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	<b>17</b>

**PRILOG 2****Informacija za roditelje**

Poštovani/a,

Radi unapređenja nadzora nad infekcijama koje izaziva virus ovčijih boginja molimo Vas da dozvolite da ostatak krvi Vašeg deteta koji eventualno zaostane nakon sprovedenog laboratorijskog ispitivanja bude upotrebljen u svrhu ispitivanja prisustva antitela na virus ovčijih boginja u okviru istraživanja „Seroprevalencija i epidemiološke karakteristike varičele i herpes zosteru u AP Vojvodini“ kao i druga mikrobiološka/virusološka ispitivanja.

Učešće u istraživanju je dobrovoljno. Ukoliko ne pristanete da učestvujete u njemu, to po Vas i Vaše dete neće imati nikakve negativne posledice. Takođe u svakom trenutku možete odustati od ispitivanja, bez ikakvih negativnih posledica. Ukoliko odlučite da Vaše dete učestvujete u istraživanju, ne treba da očekujete nikakvu materijalnu ili drugu ličnu korist.

Istraživanje je poverljivo. Na propratnici se upisuje godište, pol i mesto stanovanja Vašeg deteta ali samo u svrhu istraživanja i u druge svrhe se neće koristiti. Rezultati ispitivanja će se koristiti isključivo u stručne i naučne svrhe, kako bi se utvrdilo koliko dece i odraslih u Vojvodini ima imunitet na ovčije boginje posle preležane bolesti.

Ukoliko imate bilo kakva pitanja ili želite neku dodatnu informaciju, molim Vas da mi se obratite: istraživač mr sc. med. Snežana Medić, prim., Institut za javno zdravlje Vojvodine, tel. 065/4049795.

Hvala na saradnji



**PRILOG 2. A****SAGLASNOST RODITELJA ZA UČESTVOVANJE U ISTRAŽIVANJU**

Predloženo nam je da učestvujemo u istraživanju *Seroprevalencija i epidemiološke karakteristike varičele i herpes zostera u AP Vojvodini*. Upoznat/a sam da se u istraživanje možemo uključiti dobrovoljno i da možemo da istupimo iz istraživanja ako to želimo a da za to ne snosimo nikakve posledice.

Informisan/a sam da je poverljivost podataka deteta koji će se koristiti u istraživanju zagarantovana.

Pročitao/la sam i u potpunosti razumeo/la tekst o svrsi i načinu ispitivanja i ne očekujem materijalnu ili neku drugu ličnu korist od ovog ispitivanja.

Potpis roditelja

---

Datum

---

## PRILOG 3

## INFORMACIJA ZA ISPITANIKE

Poštovani/a,

Radi unapređenja nadzora nad infekcijama koje izaziva virus ovčjih boginja, molimo Vas da dozvolite da ostatak Vaše krvi koji eventualno zaostane nakon sprovedenog laboratorijskog ispitivanja bude upotrebljen u svrhu ispitivanja prisustva antitela na virus ovčjih boginja u okviru istraživanja *Seroprevalencija i epidemiološke karakteristike varičele i herpes zosteru u AP Vojvodini* kao i druga mikrobiološka/virusološka ispitivanja.

Učešće u istraživanju je dobrovoljno. Ukoliko ne pristanete da učestvujete u njemu, to po Vas neće imati nikakve negativne posledice. Takođe u svakom trenutku možete odustati od ispitivanja, bez ikakvih negativnih posledica. Ukoliko se odlučite da učestvujete u istraživanju, ne treba da očekujete nikakvu materijalnu ili drugu ličnu korist.

Istraživanje je poverljivo. Na propratnici se upisuje Vaše godište, pol i mesto stanovanja ali samo u svrhu istraživanja i u druge svrhe se neće koristiti. Rezultati ispitivanja će se koristiti isključivo u stručne i naučne svrhe, kako bi se utvrdilo koliko ljudi u Vojvodini ima imunitet na ovčje boginje posle preležane bolesti.

Ukoliko imate bilo kakva pitanja ili želite neku dodatnu informaciju, molim Vas da mi se obratite: istraživač mr sc. med. Snežana Medić, prim. Institut za javno zdravlje Vojvodine, tel. 065/4049795.

Hvala na saradnji.

## PRILOG 3A.

## SAGLASNOST ISPITANIKA ZA UČESTVOVANJE U ISTRAŽIVANJU

Predloženo mi je da učestvujem u istraživanju *Seroprevalencija i epidemiološke karakteristike varičele i herpes zosteru u AP Vojvodini*.

Upoznat/a sam da se u istraživanje mogu uključiti dobrovoljno i da mogu da istupim iz istraživanja ako to želim a da za to ne snosim nikakve posledice.

Informisan/a sam da je poverljivost podataka koji će se koristiti u istraživanju zagarantovana.

Pročitao/la sam i u potpunosti razumeo/la tekst o svrsi i načinu ispitivanja i ne očekujem materijalnu ili neku drugu ličnu korist od ovog ispitivanja.

Hvala na saradnji.

Potpis ispitanika

\_\_\_\_\_

Datum

\_\_\_\_\_

Potpis lekara / istraživača

\_\_\_\_\_

**Prilog 4****Standardisation of the Serbian VZV assay using the ESEN2 standardisation panel from Spain****Statistical Analysis Report: Version 1.0****Nick Andrews****17<sup>th</sup> February 2016****1. Introduction**

This is the statistical report to enable standardisation of the Serbian seroepidemiology results to ESEN units based on the same methodology as used in the ESEN2 project [1-3].

**2. Methods**

The ESEN panel held by Spain (Fernando de Ory, Laboratorio de Serología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III) comprises of 150 samples representing negative, equivocal, low, medium and high titres (in IU/mL). The panel was sent anonymised to the Serbian laboratory who tested it twice, once before starting on the serum bank testing (December 2015) and once mid way through (Feb 2016). The first test results were compared to the Spanish results to check for no major problems before the main serum bank was tested. Although the initial plan was to use the second test results for the standardisation there were 24 samples with insufficient sample to test the second time including samples in the important equivocal range. Given the close proximity in time of the two testings of the panel and the reasonably good agreement of the runs to the main serum bank the geometric mean of the two runs was used for the standardisation equation.

The method of Kafatos [1] was used to select the standardisation equation. The first step allocates results below the assay lower limit and a value of half the limit and above the upper limit a value of twice the limit. Next data are log transformed and the Serbian results plotted against the Spanish reference results. Outliers are identified based on a quadratic model if they have standardised residuals  $>3$  (or  $<-3$ ). After removal of outliers the model is refitted and any more outliers removed – now based on standardised residuals  $> 4$  (or  $<-4$ ). Next the regression line is chosen as quadratic or linear based on the significance of the quadratic term. Finally a decision is made on whether to include results below the assay limit based on the difference the predicted titre from the regression lines at the assay cut-off not being more than 7.5% of the full range of assay results. If less than 7.5% then the results below the detection limit are retained. In a final assessment an alternative sigmoid curve was considered to check this would not change results.

Once the final regression line is selected the  $R^2$  value is checked to ensure it is at least 80%. This equation is then inverted to enable standardisation of the main serum bank. In the ESEN project itself quadratic lines were chosen for all but one country with  $R^2$  varying from 0.87 to 0.97 [2].

## 2. Results

The first test of the panel was in December 2015 and the Second in February 2016. The assay used was Euroimmune and the read out was in IU/mL. Of the Panel of 150 only 146 had sample still available for testing on the first run and 122 on the second run.

### 2.1 First assay run

Figure1 shows the results along with the assay cut-offs and table1 the qualitative comparison. The agreement was sufficiently good for testing of the main serum bank to proceed.

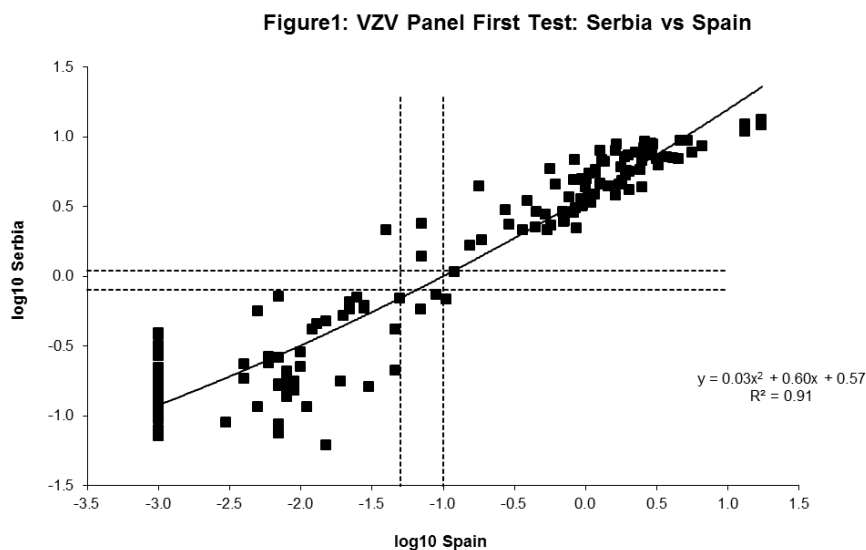


Table1: qualitative comparison of the first test

SPA	SERB			Total
	POS	EQU	NEG	
POS	81	1	1	83
EQU	2	0	3	5
NEG	1	0	57	58
Total	84	1	61	146

### 2.2 Second assay run

Second test results were also satisfactory, but the missing data is an issue.

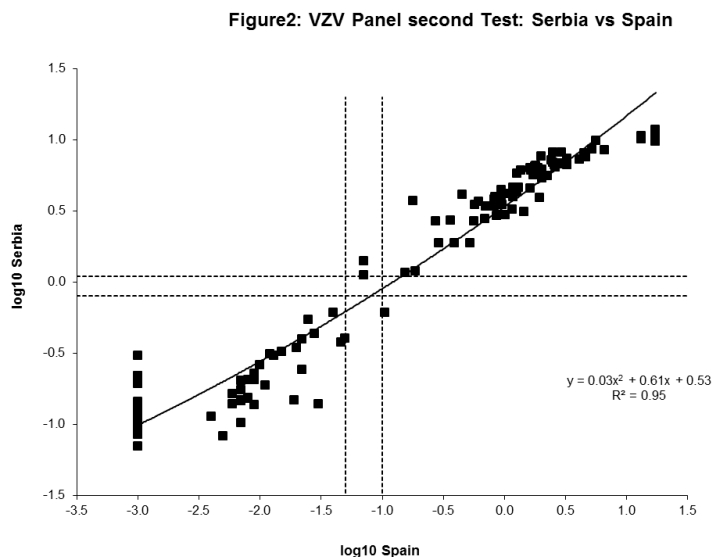
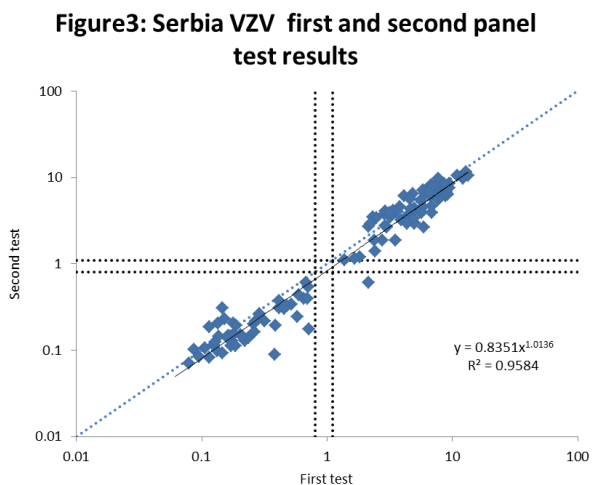


Table2: qualitative comparison of the second test

SPA	SERB			Total
	POS	EQU	NEG	
POS	71	0	1	72
EQU	2	0	1	3
NEG	0	0	47	47
Total	73	0	49	122

### 2.3 First verses second test results

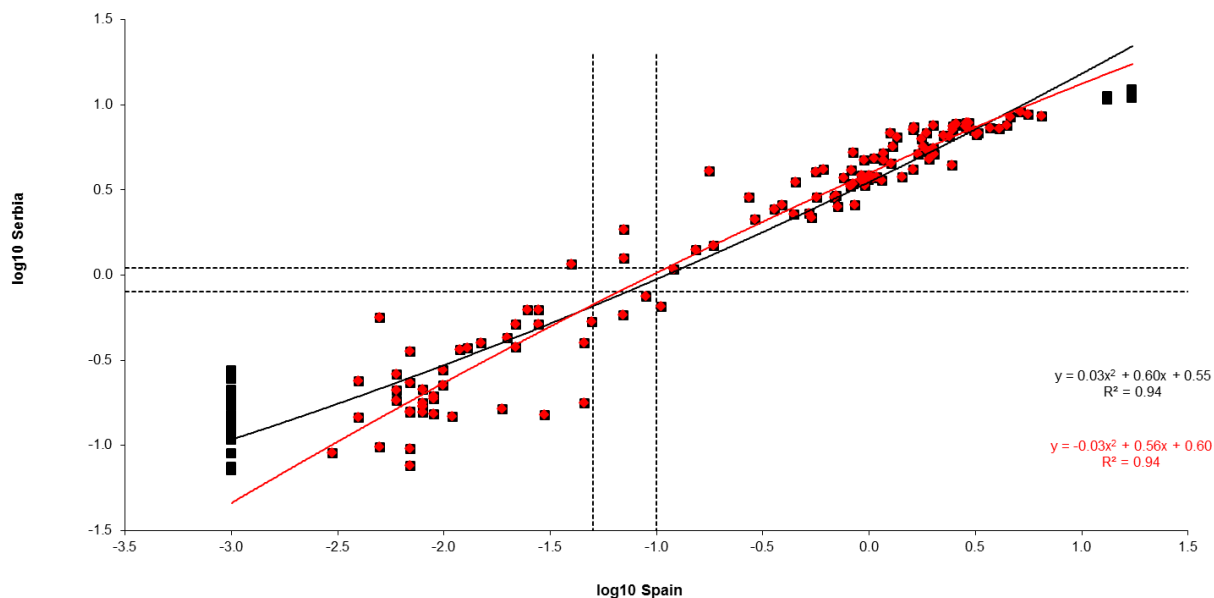
Figure3 shows a comparison of the two runs. The  $R^2$  is high but the second run is giving results slightly lower on average than the first. It is interesting to note how few Serbian results actually fall in the equivocal range. None do here, although on the first test one did.



### 2.4. Final standardisation equation.

The geometric mean of the two runs was used. One outlier was identified (panel number 95 – shown in green in figure 5). The quadratic terms was significant so a quadratic line was chosen. At the cut-offs the fitted lines were very similar with and without results below assay limits (figure 4) even though the lines themselves do differ somewhat.

Figure4: VZV Panel Test: Serbia vs Spain showing lines with and without inclusion of results outside assay limits



The final equation selected is shown in Figure5 and qualitative comparison in table3. The  $R^2$  is 0.94 which is good relative to the ESEN VZV results from other countries. The inverted equation to convert Serbian results to Spanish results requires inverting  $y=0.55+0.60x+0.03x^2$

This gives  $x = -10 + \text{SQRT}(81.67+33.33y)$ . Going back to the non-logged data we have  $S = 10^{(-10+\text{SQRT}(81.67+33.33\log_{10}(U)))}$  where S is the standardised results and U is unstandardized result. When standardised results are less than the assay limit for Spain (0.002) they should be set to 0.001.

Another way to consider this is what the Serbian cut-off of 0.8 and 1.1 would be changed to based on the Spanish equivocal range of 0.05 to 0.1. This would be 0.662 to 0.955 IU/ml. So the cut-off would be reduced a little.

Figure5: VZV Panel Test (final): Serbia vs Spain

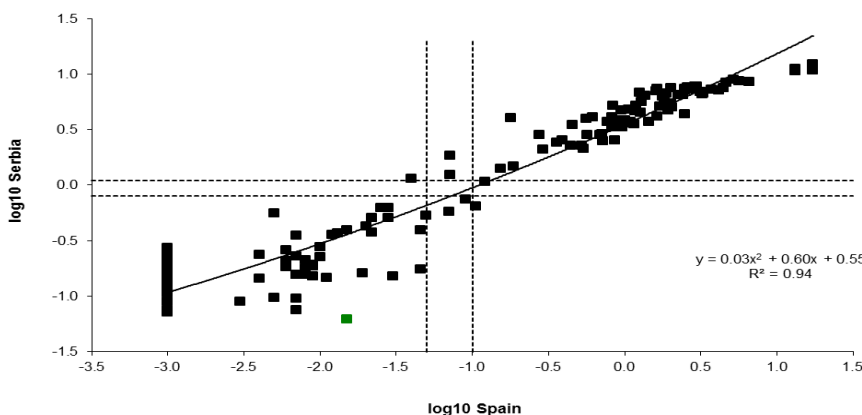


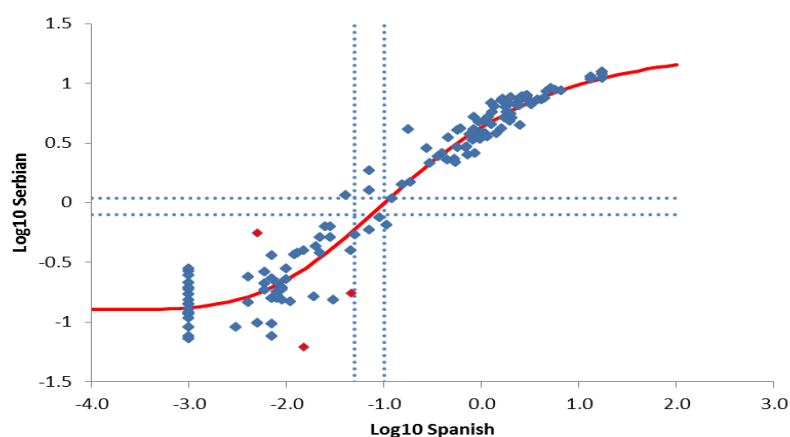
Table3: qualitative comparison based on the geometric mean of the first and second test results (or first test of no second test).

SPA	SERB			Total
	POS	EQU	NEG	
POS	81	1	1	83
EQU	2	0	3	5
NEG	1	0	57	58
Total	84	1	61	146

#### 2.4 Sigmoid fit

Figure 6 shows a sigmoid fit. This does give a slightly better fit ( $R^2 = 0.95$ ) but the fit in the equivocal range is similar (standardised Serbian cutoff is 0.60, 1.00 IU/ml).

**Figure6: Serbian v Spanish VZV panel with sigmoid fit**



### 3. Conclusion

The assay results for Serbia can be standardised to ESEN units using the equation:  $S = 10^{(-10 + \sqrt{81.67 + 33.33 \log_{10}(U)})}$  where S is the standardised results and U is unstandardized result.

#### References

- [1] Kafatos, G., Andrews, N., & Nardone, A. (2005). Model selection methodology for inter-laboratory standardisation of antibody titres. *Vaccine*, 23(42), 5022–7.
- [2] F. de Ory, J. M. Echevarría, G. Kafatos, C Anastassopoulou, N. Andrews, J. Backhouse, et al. European Seroepidemiology Network 2: standardisation of assays for seroepidemiology of varicella zoster virus. *Journal of Clinical Virology* 2006; 36:111-118.
- [3] A. Nardone A, F. de Ory, M. Carton, D. Cohen, P. van Damme, I. Davidkin, et al. The comparative sero-epidemiology of Varicella-Zoster Virus in eleven countries in the European region. *Vaccine* 2007; 25:7866-7872.



## Prilog 5

Obrazac za prikupljanje podataka o hospitalizovanim slučajevima varicele i herpes zostera				
Bolnica:		Odeljenje:		
Ime i prezime odgovornog lekara:		Broj istorije bolesti:		
Datum prijema:		Datum otpusta:		
Šifra pacijenta				
inicijali pacijenta / mesec rođenja / godina rođenja / pol (M/Ž)				
Mesto stanovanja:				
Uputna dijagnoza (pri prijemu):				
Konačna dijagnoza (pri otpustu):				
Komplikacije bolesti:				
Način postavljanja dijagnoze (podvući) Na osnovu kliničke slike Na osnovu kliničke slike i podatka o kontaktu sa obolelom osobom Na osnovu kliničke slike i laboratorijske potvrde (navesti vrstu i rezultate lab analiza_____)				
Za pacijentkinje: aktuelna trudnoća: DA NE				
Ako je odgovor DA: nedelja trudnoće:				
Za porodilje: datum porođaja:		Komplikacije kod novorođenčeta:		
DA_(navesti koje_____ ) NE				
Terapija: antivirusna DA NE Ako je odgovor da, navesti naziv leka, broj dana primene_____				
Imunodeficijencija DA (navesti koja:_____ ) NE				
Ishod (zaokružiti): Izlečen Poboljšan Nepromenjen				
Pogoršan Premeštaj na drugo odeljenje				
Premeštaj u drugu zdravstvenu ustanovu Napustio(la) lečenje				
Sekvele prisutne pri otpustu NE DA (navesti dijagnoze )				
Smrtni ishod DA NE				
Ako je odgovor DA, navesti: datum smrti:_____				
Uzrok smrti (šifra uzroka smrti):_____				
Napomena:_____				
Datum:_____ Anketu popunio:_____				

## Prilog 6.

## SPISAK TABELA

Tabela 1. Broj obolelih od varicele i herpes zosteru koji su obavili prvi lekarski pregled u Domu Zdravlja, u periodu 2010–2014. godine u AP Vojvodini.....	47
Tabela 2. Uzrasna distribucija pacijenata koji su obavili prvi lekarski pregled zbog herpes zosteru u periodu 2010–2014. godina na teritoriji AP Vojvodine.....	48
Tabela 3. Udeo seronegativnih i seropozitivnih na VZV antitela prema uzrastu i polu u reprezentativnom uzorku populacije AP Vojvodine (2015/16).....	53
Tabela 4. Udeo seropozitivnih na VZV antitela prema uzrastu, polu i području stanovanja u reprezentativnom uzorku populacije AP Vojvodine (2015/16).....	54
Tabela 5. Vrednosti VZV testiranja u sukcesivnim uzrasnim grupama ispitanika u reprezentativnom uzorku populacije AP Vojvodine (2015/16).....	55
Tabela 6. Model multivarijantne logističke regresione analize za ispitivanje VZV seropozitivnosti u odnosu na pol, uzrast i područje stanovanja.....	56
Tabela 7. Incidencija varicele u AP Vojvodini u periodu 1994–2014. godine.....	59
Tabela 8. Incidencija komplikovanih slučajeva varicele u AP Vojvodini, u periodu 1994–2014. godine.....	66
Tabela 9. Udeo pacijenata sa komplikacijama u ukupnom broju obolelih od varicele u periodu 1994–2014. godine.....	67
Tabela 10. Incidencija komplikacija varicele (na 100.000 stanovnika) u periodu 1994–2014. godine.....	67
Tabela 11. Uzrasno specifične incidencije obolelih od varicele (na 100.000 stanovnika) sa komplikacijama u periodu 2003–2014. godine.....	68.
Tabela 12. Ukupan broj obolelih i kumulativna incidencija herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu od 1997–2004. godine.....	69
Tabela 13. Uzrasna struktura obolelih od herpes zosteru u periodu 1997–2004. godine.....	73
Tabela 14. Zdravstvene ustanove u kojima su bolnički lečeni pacijenti sa varicelom u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	75
Tabela 15. Broj hospitalizacija koje su ostvarili pacijenti sa varicelom u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	76

Tabela 16. Incidencija hospitalizovanih zbog varicele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	77
Tabela 17. Uzrasno specifične incidencije hospitalizovanih od varicele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	78
Tabela 18. Udeo hospitalizovanih u ukupnom broju obolelih od varicele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	78
Tabela 19. Stopa hospitalizovanih u skladu sa uzrastom na 1 000 obolelih od varicele istog uzrasta u AP Vojvodini u periodu 2010.-2014. godine.....	79
Tabela 20. Stopa hospitalizovanih u uzrasnim grupama 0–4 i 5–19 godina obolelih od varicele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	80
Tabela 21. Stopa hospitalizovanih u uzrasnim grupama 5–19 i starijih od 20 godina obolelih od varicele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	80
Tabela 22. Incidencija hospitalizovanih trudnica sa varicelom na 10.000 trudnoća koje su se završile porođajem u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	83
Tabela 23. Udeo pacijenata hospitalizovanih zbog varicele u odnosu na broj ostvarenih dana hospitalizacije u periodu 2010–2014. godine u AP Vojvodini.....	84
Tabela 24. Udeo hospitalizovanih pacijenata u odnosu na vrstu kontakta sa obolelima od varicele u periodu maksimalne inkubacije.....	85
Tabela 25. Uzrasna struktura hospitalizovanih sa različitim dijagnozama varicele u periodu 2010– 2014. godine.....	87
Tabela 26. Udeo različitih komplikacija varicele kod hospitalizovanih pacijenata u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	88
Tabela 27. Uzrasno specifična incidencija komplikacija varicele koje zahtevaju hospitalizaciju u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	89
Tabela 28. Udeo pacijenata sa oslabljenim imunitetom u ukupnom broju hospitalizovanih sa varicelom u periodu 2010–2014. godine u AP Vojvodini.....	90
Tabela 29. Rizik od komplikacija varicele kod hospitalizovanih pacijenata u odnosu na stanje imuniteta.....	91
Tabela 30. Ishod lečenja hospitalizovanih zbog varicele u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	91
Tabela 31. Zdravstvene ustanove u kojima su bolnički lečeni pacijenti sa herpes zosterom u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	92

Tabela 32. Ukupan broj hospitalizovanih i incidencija herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 2010–2004. godine.....	93
Tabela 33. Udeo hospitalizovanih u ukupnom broju obolelih od herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	94
Tabela 34. Stopa hospitalizovanih na 1000 obolelih od herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	95
Tabela 35. Stopa hospitalizovanih ( na 1000 obolelih) sa herpes zosterom u uzrasnim grupama < 65 i ≥65 godina u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	95
Tabela 36. Udeo hospitalizovanih pacijenata zbog herpes zosteru u odnosu na broj ostvarenih dana hospitalizacije AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	98
Tabela 37. Udeo hospitalizovanih pacijenata u odnosu na dijagnozu herpes zosteru u periodu 2010–2014. godina u AP Vojvodini .....	99
Tabela 38. Uzrasna struktura hospitalizovanih sa različitim dijagnozama herpes zosteru u periodu 2010–2014. godine.....	100
Tabela 39 . Udeo hospitalizovanih pacijenata u odnosu na pridruženu specifičnu dijagnozu herpes zosteru u periodu 2010–2014. godina u AP Vojvodini .....	101
Tabela 40. Udeo različitih vrsta komplikacija herpes zosteru kod bolnički lečenih pacijenata u periodu 2010–2014. godine .....	102
Tabela 41. Udeo komplikacija herpes zosteru koje zahtevaju hospitalizaciju u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	103
Tabela 42. Ishod lečenja hospitalizovanih zbog herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	103
Tabela 43. Udeo pacijenata sa oslabljenim imunitetom u ukupnom broju hospitalizovanih sa herpes zosterom u periodu 2010–2014. godina u AP Vojvodini.....	104
Tabela 44. Rizik od komplikacija kod pacijenata hospitalizovanih sa herpes zosterom u odnosu na stanje imuniteta, u periodu 2010–2014. godine u AP Vojvodini.....	104

## Prilog 7

## SPISAK GRAFIKONA

Grafikon 1. Seroprevalencija VZV antitela prema uzrastu i polu u reprezentativnom uzorku populacije AP Vojvodine (2015/16).....	54
Grafikon 2. Vrednosti testiranja VZV antitela u ESEN jedinicama odnosu na uzrast ispitanika u reprezentativnom uzorku populacije AP Vojvodine (2015/16).....	55
Grafikon 3. Udeo varičele u obolevanju od zaraznih bolesti .....	57
Grafikon 4. Incidencija varičele (na 100.000 stanovnika) u AP Vojvodini u periodu 1994–2014. godine.....	58
Grafikon 5. Polno specifične incidencije varičele u AP Vojvodini u periodu 1994–2005. godine.....	63
Grafikon 6. Procentualna zastupljenost uzrasnih grupa obolelih od varičele u periodu 1994–2014. godine.....	64
Grafikon 7. Uzrasno specifične incidencije obolelih od varičele u periodu 1994–2014. godine.....	64
Grafikon 8. Sezonska distribucija registrovanih slučajeva varičele u AP Vojvodini u periodu 1994–2014. godine.....	65
Grafikon 9. Polno specifične incidencije herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 1997–2004. godine.....	72
Grafikon 10. Uzrasno specifične incidencije obolelih od herpes zosteru u periodu 1997–2004. godine.....	74
Grafikon 11. Sezonska distribucija registrovanih slučajeva herpes zosteru u AP Vojvodini po mesecima u periodu 1997–2004. godine.....	74
Grafikon 12. Sezonska distribucija hospitalizovanih slučajeva varičele u AP Vojvodini po mesecima u periodu 2010–2014. godine.....	82
Grafikon 13. Uzrasno specifične incidencije hospitalizovanih od herpes zosteru u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	94
Grafikon 14. Sezonska distribucija hospitalizovanih slučajeva herpes zosteru u AP Vojvodini po mesecima u periodu 2010–2014. godine.....	96

## Prilog 8

## SPISAK KARTOGRAMA

Kartogram 1. Prosečna incidencija varičele (na 100.000 stanovnika) po opštinama u AP Vojvodini u periodu 1994–2000. godine.....	60
Kartogram 2. Prosečna incidencija varičele (na 100.000 stanovnika) po opštinama u AP Vojvodini u periodu 2001–2007. godine.....	61
Kartogram 3. Prosečna incidencija varičele (na 100.000 stanovnika) po opštinama u AP Vojvodini u periodu 2008–2014. godine.....	62
Kartogram 4. Prosečna incidencija herpes zostera po opštinama u AP Vojvodini u periodu 1997–2000. godine.....	70
Kartogram 5. Prosečna incidencija herpes zostera po opštinama u AP Vojvodini u periodu 2001–2004. godine.....	71
Kartogram 6. Prosečna incidencija hospitalizovanih sa varičelom (na 100.000 stanovnika) po opštinama u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	81
Kartogram 7. Prosečna incidencija hospitalizovanih sa herpes zosterom (na 100.000 stanovnika) po opštinama u AP Vojvodini u periodu 2010–2014. godine.....	97